



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Σύνθεση Βιοδραστικών Δευτερογενών Μεταβολιτών και
Αναλόγων Αυτών**

**ΑΘΗΝΑΙΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ**

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2015

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Σύνθεση Βιοδραστικών Δευτερογενών Μεταβολιτών και Αναλόγων Αυτών

ΑΘΗΝΑΙΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

A.M.: 102712

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Δρ. Γιωτάκης Αθανάσιος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ:

Δρ. Γιωτάκης Αθανάσιος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Δρ. Γκιμήσης Αθανάσιος, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

Δρ. Πιτσινός Εμμανουήλ, Ερευνητής Α' ΕΚΕΦΕ "ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ"

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δρ. Γιωτάκης Αθανάσιος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Δρ. Γκιμήσης Αθανάσιος, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

Δρ. Πιτσινός Εμμανουήλ, Ερευνητής Α' ΕΚΕΦΕ "ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ"

Δρ. Μηνακάκη-Μουτεβελή Παναγιώτα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

Δρ. Γεωργιάδης Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

Δρ. Μαγκριώτη Βικτώρια, Επίκουρη Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

Δρ. Κολοκούρης Αντώνιος, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: 14/07/2015

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζεται η ολική σύνθεση της (+)-σκυφοστατίνης και της (-)-λαουρενοδιτερπενόλης.

Η ολική σύνθεση της (+)-σκυφοστατίνης ολοκληρώθηκε μέσω:

1) Της ασύμμετρης σύνθεσης του ολικώς προστατευμένου πολικού φαρμακοφορικού πυρήνα της (+)-σκυφοστατίνης σε 8 βήματα και απόδοση 11%.

2) Της τελικής αποπροστασίας του πολικού πυρήνα του μορίου, σύζευξης με την υδρόφοβη αλυσίδα, της οποίας η παρασκευή πραγματοποιήθηκε από την ομάδα του Καθ. Negishi και αποπροστασίας η οποία οδήγησε στην ολική σύνθεση της (+)-σκυφοστατίνης σε απόδοση 42%.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης μας για την ολική σύνθεση της (-)-λαουρενοδιτερπενόλης παρασκευάστηκαν δύο ανάλογα τα οποία περιέχουν τον 7-οξα-δικυκλο[2.2.1]επτανικό δακτύλιο του φυσικού προϊόντος και ελέγχτηκε η ικανότητα τους για αναστολή της ενεργοποίησης του HIF-1. Η ασθενής ανασταλτική τους ικανότητα υποδήλωσε τη μεγάλη σημασία του κυκλοεξενικού τμήματος της (-)-λαουρενοδιτερπενόλης.

Μετά την ολοκλήρωση της παρασκευής των δύο αναλόγων της (-)-λαουρενοδιτερπενόλης η προσπάθεια μας εστιάστηκε στην ολική σύνθεση του μορίου.

Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζουμε:

1) Την παρασκευή του 7-οξα-δικυκλο[2.2.1]επτανικού δακτυλίου της (-)-λαουρενοδιτερπενόλης, η οποία περιλαμβάνει μια εναντιοεκλεκτική αντίδραση Diels-Alder μεταξύ του φουμαρικού διαιθυλεστέρα και του 2,5-διμεθυλοφουρανίου, σε δέκα βήματα με 37% συνολική απόδοση και 92% ee.

2) Μια βελτιωμένη παρασκευή της (3*R*, 3*aR*, 7*aS*)-"wine lactone" από (S)-λεμονένιο, η οποία οδήγησε στη σύνθεση του C(1)-C(8) τμήματος της (-)-λαουρενοδιτερπενόλης σε 11 βήματα και απόδοση 37%.

3) Τις μελέτες μας για τη σύνθεση του ανθρακικού σκελετού του μορίου μέσω αντίδρασης ολεφινικής μετάθεσης και αντίδρασης σύζευξης Suzuki-Miyaura.

4) Την ολική σύνθεση της (-)-λαουρενοδιτερπενόλης μέσω μιας πυρηνόφιλης προσθήκης οργανολιθιακής ένωσης σε αλδεΐδη σε 4 βήματα και απόδοση 31%.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Ασύμμετρη Οργανική Σύνθεση.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Δευτερογενείς μεταβολίτες, Φυσικά προϊόντα, Αναστολείς, SMase, HIF-1.

ABSTRACT

In the course of this PhD study (+)-scyphostatin and (–)-laurenditerpenol have been synthesized in a highly convergent manner.

The total synthesis of (+)-scyphostatin was completed via:

1) An asymmetric synthesis of the fully protected core of (+)-scyphostatin in eight steps and 11% yield.

2) The final amine deprotection, coupling with the side chain of (+)-scyphostatin, which had been synthesized from Prof. Negishi's team, and full deprotection that led to the total synthesis of (+)-scyphostatin in 42% yield.

During our studies towards the total synthesis of (–)-laurediterpenol we prepared two analogues featuring the 7-oxa-bicyclo[2.2.1]heptane ring system present in the natural product and their ability to inhibit HIF-1 activation has been evaluated. Their weak activity indicated the importance of the cyclohexenol part of laurediterpenol.

After completion of the preparation of the two analogues we focused on the total synthesis of laurenditerpenol itself. Thus we present:

1) The preparation of the 7-oxa-bicyclo[2.2.1]heptane ring system of laurediterpenol, featuring an enantioselective Diels-Alder reaction of diethyl fumarate and 2,5-dimethylfuran, in ten steps with 37% overall yield and 92% ee starting from diethyl fumarate.

2) An improved preparation of (3*R*, 3*aR*, 7*aS*)-"wine lactone" from readily available (*S*)-limonene which led to the synthesis of the fully functionalized C(1)-C(8) segment of laurenditerpenol in eleven steps and 37% yield.

3) Our studies towards the synthesis of the carbon frame of (–)-laurenditerpenol through either an OCM or a Suzuki Miyaura reaction.

4) The total synthesis of (–)-laurenditerpenol through an organolithium to aldehyde nucleophilic addition in 4 steps and 31% yield.

SUBJECT AREA: Asymmetric Organic Synthesis.

KEYWORDS: Secondary Metabolites, Natural Products, Inhibitors, SMase, HIF-1

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκτέλεση του πειραματικού τμήματος της παρούσας διατριβής πραγματοποιήθηκε στο Ινστιτούτο Προηγμένων Υλικών, Φυσικοχημικών Διεργασιών, Νανοτεχνολογίας και Μικροσυστημάτων του Εθνικού Κέντρου Ερευνών και Φυσικών Επιστημών "ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ" του οποίου τα στελέχη θα ήθελα να ευχαριστήσω για την αμέριστη βοήθεια αλλά και οικονομική ενίσχυση που μου παρείχαν.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στους παρακάτω:

Στον Ερευνητή Α' Δρ. Εμμανουήλ Πιτσινό, στον οποίο τρέφω μεγάλη εκτίμηση ως άνθρωπο και ως επιστήμονα, για τη βοήθεια του και, κυρίως, την υπομονή του κατά τη διάρκεια της εργασίας μου στο εργαστήριό του.

Στον υπεύθυνο Καθηγητή μου Αθανάσιο Γιωτάκη και στον Αναπληρωτή Καθηγητή Αθανάσιο Γκιμήση στο πρόσωπο των οποίων ήξερα πως υπήρχε πάντα μια πόρτα ανοιχτή.

Σε όλους τους συναδέλφους που συνεργάστηκαν μαζί μου κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής μου και ιδιαίτερα τη Βερονίκη Βιδάλη, την Κορνηλία Μητσοπούλου και τον Ιωάννη Μαυρίδη για την πολύτιμη βοήθειά τους.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους μου και την οικογένειά μου για την υποστήριξη και τη συμπαράσταση που παρείχαν όλα αυτά τα χρόνια.

Νικόλαος Αθηναίος

Αθήνα 2015

ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

Αφιερωμένη στους γονείς μου και στον αδερφό μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΚΥΦΟΣΤΑΤΙΝΗΣ	19
1.1 Εισαγωγή.....	19
1.1.1 Βιολογικά	19
1.1.1.1 Σφιγγολιπίδια	19
1.1.1.2 Βιοσύνθεση των κεραμιδίων	19
1.1.1.3 Σφιγγομυελινάσες (ΣΜασες) και αναστολείς τους	20
1.1.2 Προσδιορισμός της δομής της σκυφοστατίνης και ανάλογα αυτής	23
1.1.2.1 Απομόνωση και προσδιορισμός της δομής της σκυφοστατίνης (S1).....	23
1.1.2.2 Ανάλογα της σκυφοστατίνης	27
1.1.3 Συνθετικές προσπάθειες της σκυφοστατίνης.....	28
1.1.3.1 Συνθέσεις του υδρόφοβου τμήματος της σκυφοστατίνης.....	28
1.1.3.1.1 Πρώτη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας	28
1.1.3.1.2 Δεύτερη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας	29
1.1.3.1.3 Τρίτη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας.....	30
1.1.3.1.4 Τέταρτη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας	33
1.1.3.2 Συνθέσεις του υδρόφιλου τμήματος της σκυφοστατίνης	35
1.1.3.2.1 Σύνθεση της ομάδας του Καθ. Taylor	35
1.1.3.2.2 Σύνθεση της ομάδας Πιτσινού	37
1.1.3.3 Ολικές συνθέσεις της σκυφοστατίνης.....	40
1.1.3.3.1 Πρώτη ολική σύνθεση της σκυφοστατίνης.....	40
1.1.3.3.2 Σύνθεση της σκυφοστατίνης μέσω αντίδρασης Diels-Alder.....	43
1.1.3.3.3 Τρίτη ολική σύνθεση της σκυφοστατίνης	45
1.2 Σκοπός της σύνθεσης της σκυφοστατίνης.....	48
1.3 Ολική σύνθεση σκυφοστατίνης	48
1.3.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση και στρατηγική	48
1.3.1.1 Ασύμμετρη καρβαργιλίωση αλκενίων καταλυόμενη από Zr (αντίδραση ZACA).....	49
1.3.2 Αποτελέσματα και συζήτηση	51
1.3.2.1 Σύνθεση της υδρόφοβης ανθρακικής αλυσίδας της σκυφοστατίνης.....	51
1.3.2.2 Σύνθεση του υδρόφιλου πολικού πυρήνα της σκυφοστατίνης	52

1.3.2.2.1 Αποτελέσματα	53
1.3.2.3 Ολοκλήρωση της σύνθεσης της σκυφοστατίνης	55
1.3.3 Συμπεράσματα	57
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΥΝΘΕΣΗ ΛΑΟΥΡΕΝΟΔΙΤΕΡΠΕΝΟΛΗΣ	59
2.1 Εισαγωγή.....	59
2.1.1 HIF-1 και ο ρόλος του στον ανθρώπινο οργανισμό	59
2.1.2 Ρόλος του HIF στον καρκίνο.....	60
2.1.3 Φυσικά προϊόντα ως αναστολείς του HIF-1	62
2.1.4 Απομόνωση και προσδιορισμός της δομής της λαουρενοδιτερπενόλης.....	64
2.1.5 Προηγούμενες συνθέσεις της λαουρενοδιτερπενόλης	67
2.1.5.1 Αποσαφήνιση της απόλυτης στεreoχημείας του φυσικού προϊόντος.....	67
2.1.5.2 Ρακεμική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης	71
2.1.5.3 Εναντιοεκλεκτική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης.....	73
2.2 Σκοπός σύνθεσης της λαουρενοδιτερπενόλης.....	75
2.3 Σύνθεση λαουρενοδιτερπενόλης και αναλόγων αυτής	75
2.3.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση-Στρατηγική.....	75
2.3.1.1 Αντίδραση Ολεφινικής Μετάθεσης (OCM)	76
2.3.2 Σύνθεση αναλόγων της λαουρενοδιτερπενόλης	81
2.3.2.1 Αποτελέσματα και συζήτηση.....	82
2.3.2.1.1 Σύνθεση των αναλόγων L68a και L68b	82
2.3.2.1.2 Βιολογική αξιολόγηση αναλόγων	83
2.3.2.2 Συμπεράσματα από τη σύνθεση και μελέτη των αναλόγων της S1	85
2.3.3 Συνθετικές μελέτες για την ολική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης μέσω της αντίδρασης OCM.....	85
2.3.3.1 Αποτελέσματα και συζήτηση.....	86
2.3.3.1.1 Σύνθεση του αριστερού μέρους	86
2.3.3.1.2 Σύνθεση του δεξιού μέρους	88
2.3.3.1.3 Συνθετικές προσπάθειες με την αντίδραση OCM	90
2.3.3.2 Συμπεράσματα	93
2.3.4 Ολική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης	94
2.3.4.1 Δοκιμές σύνθεσης μέσω αντιδράσης άλκυλο-άλκυλο σύζευξης.....	94

2.3.4.1.1 Γενικά για αντιδράσεις σύζευξης άνθρακα-άνθρακα	95
2.3.4.2 Αποτελέσματα και συζήτηση	100
2.3.4.2.1 Σύνθεση δεξιού μέρους	100
2.3.4.2.2 Μελέτες της αντίδρασης άλκυλο-άλκυλο σύζευξης	101
2.3.4.2.3 Σύνθεση αριστερού μέρους της λαουρενοδιτερπενόλης	103
2.3.4.3 Ολική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης με οργανομεταλλική προσθήκη	104
2.3.4.4 Συμπεράσματα από την ολική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης	106
2.4. Γενικά συμπεράσματα δεύτερου κεφαλαίου	107
ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	109
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	111
3.1 Πειραματικό μέρος πρώτου κεφαλαίου	111
3.1.1 Σύνθεση του υδρόφιλου μέρους της σκυφοσταίνης	112
3.1.2 Ολοκλήρωση της σύνθεσης της σκυφοσταίνης	129
3.2 Πειραματικό μέρος δεύτερου κεφαλαίου	133
3.2.1 Σύνθεση αναλόγων της λαουρενοδιτερπενόλης	134
3.2.2 Δοκιμές σύνθεσης της λαουρενοδιτερπενόλης μέσω αντίδρασης OCM	144
3.2.2.1 Σύνθεση δεξιού μέρους	144
3.2.2.2 Σύνθεση αριστερού μέρους	152
3.2.3 Σύνθεση λαουρενοδιτερπενόλης	164
3.2.3.1 Σύνθεση δεξιού μέρους	164
3.2.3.2 Μελέτες αντίδρασης άλκυλο-άλκυλο σύζευξης	169
3.2.3.3 Τελική σύνθεση	171
ΑΝΑΦΟΡΕΣ	176
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	194
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι: ΦΑΣΜΑΤΑ ^1H, ^{13}C NMR ΓΙΑ ΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	197
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ: ΦΑΣΜΑΤΑ ^1H, ^{13}C NMR ΓΙΑ ΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	199

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Παράδειγμα βιοσύνθεσης κεραμιδίου	20
Σχήμα 2: Βιοσύνθεση και υδρόλυση της σφιγγομυελίνης.....	21
Σχήμα 3: Σύνθεση των MTPA εστέρων της σκυφοστατίνης.....	25
Σχήμα 4: Αποσαφήνιση της απόλυτης στεreoχημείας των ανθράκων C(10') και C(8') της S1	26
Σχήμα 5: Αποσαφήνιση της απόλυτης στεreoχημείας του άνθρακα C(14')	26
Σχήμα 6: Σύνθεση της υδρόφοβης ανθρακικής αλυσίδας της S1	29
Σχήμα 7: Σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας της σκυφοστατίνης.....	30
Σχήμα 8: Σύνθεση της S51	31
Σχήμα 9: Σύνθεση της S53	32
Σχήμα 10: Σύνθεση της S54	32
Σχήμα 11: Σύνθεση της S60a	33
Σχήμα 12: Σύνθεση της S64	34
Σχήμα 13: Σύνθεση της S33	35
Σχήμα 14: Σύνθεση των S71 και S72	36
Σχήμα 15: Σύνθεση της S77	36
Σχήμα 16: Παρασκευή της S82	37
Σχήμα 17: Παρασκευή της S87 και του ακέτυλο προστατευμένου αναλόγου S88	38
Σχήμα 18: Σύνθεση αναλόγων της σκυφοστατίνης	39
Σχήμα 19: Σύνθεση της S105	40
Σχήμα 20: Σύνθεση της S110	41
Σχήμα 21: Σύνθεση της σκυφοστατίνης	42
Σχήμα 22: Γενικό σχήμα για τη σύνθεση του υδρόφοβου μέρους της S1	43
Σχήμα 23: Σύνθεση της S116a	43
Σχήμα 24: Σύνθεση της S119	44
Σχήμα 25: Σύνθεση της S124	44

Σχήμα 26: Σύνθεση της σκυφοστατίνης	45
Σχήμα 27: Σύνθεση της S133	46
Σχήμα 28: Σύνθεση της σκυφοστατίνης	47
Σχήμα 29: Ρετροσυνθετική στρατηγική για τη σύνθεση της σκυφοστατίνης	48
Σχήμα 30: Καρβαργιλίωση αλκενίων καταλυώμενη από Zr	49
Σχήμα 31: Ασύμμετρη αλκυλαργιλίωση με διάφορες συνθήκες	50
Σχήμα 32: Σύνθεση του ιωδιδίου S52	51
Σχήμα 33: Σύνθεση του αιθυλεστέρα S32	52
Σχήμα 34: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση της S149	53
Σχήμα 35: Σύνθεση της S144	54
Σχήμα 36: Σύνθεση της S91	55
Σχήμα 37: Ολοκλήρωση της σύνθεσης της σκυφοστατίνης	56
Σχήμα 38: Προτεινόμενη βιογένεση της L1	66
Σχήμα 39: Ρετροσυνθετικό σχήμα για την ολική σύνθεση της L1	67
Σχήμα 40: Σύνθεση της L17	68
Σχήμα 41: Σύνθεση της L15	69
Σχημα 42: Ολική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης (L1c).....	70
Σχήμα 43: Σύνθεση της λακτόλης L37	71
Σχημα 44: Σύνθεση της σουλφόνης L45	71
Σχημα 45: Ολική σύνθεση της ρακεμικής λαουρενοδιτερπενόλης.....	72
Σχήμα 46: Ρετροσυνθετικό σχήμα για τη σύνθεση της L1	73
Σχήμα 47: Σύνθεση της L35	74
Σχημα 48: Σύνθεση της L42	74
Σχήμα 49: Γενικό ρετροσυνθετικό σχήμα για τη σύνθεση της L1	75
Σχήμα 50: Είδη αντίδρασης ολεφινικής μετάθεσης	76
Σχήμα 51: Μηχανισμός της ολεφινικής μετάθεσης	78
Σχήμα 52: Αντίδραση OCM μεταξύ δύο ολεφινών τύπου I.....	79

Σχήμα 53: Αντίδραση OCM μεταξύ τύπου I και τύπου II/III ολεφινών	79
Σχήμα 54: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση των αναλόγων L68a και L68b	81
Σχήμα 55 Σύνθεση των ενώσεων L75a και L75b	82
Σχήμα 56: Σύνθεση του αναλόγου L68b	83
Σχήμα 57: Ρετροσυνθετική ανάλυση για την εναντιοεκλεκτική σύνθεση της L1	86
Σχήμα 58: Σύνθεση της λακτόνης L35a	87
Σχήμα 59: Μηχανισμός μετατροπής του μείγματος των εποξειδίων L84 στις λακτόνες L35a και L35b	87
Σχήμα 60: Σύνθεση της ολεφίνης L62	88
Σχήμα 61: Σύνθεση του καταλύτη L90	89
Σχήμα 62: Σύνθεση της ολεφίνης L96	90
Σχήμα 63: Δοκιμές σύνθεσης του ανθρακικού σκελετού της L1 χρησιμοποιώντας την αντίδραση OCM	91
Σχήμα 64: Δοκιμή χρησιμοποιώντας την "relay" αντίδραση OCM	92
Σχήμα 65: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση της L1 μέσω αντίδρασης σύζευξης άνθρακα-άνθρακα Suzuki-Miyaura ή Negishi	95
Σχήμα 66: Αντιδράσεις σύζευξης C(sp ³) οργανομεταλλικών ενώσεων	96
Σχήμα 67: α) Μηχανισμός αντίδρασης σύζευξης άνθρακα-άνθρακα, β) Προβλήματα με C(sp ³) ηλεκτρονιόφιλα	97
Σχήμα 68: Άλκυλο-άλκυλο σύζευξη Suzuki-Miyaura με τις συνθήκες του Fu	99
Σχήμα 69: Σύνθεση του ιωδιδίου L108	100
Σχήμα 70: Σύνθεση της ρακεμικής L108 και του βορανίου L109	101
Σχήμα 71: Δοκιμές σύνθεσης του ανθρακικού σκελετού της L1 μέσω της αντίδρασης Suzuki-Miyaura	102
Σχήμα 72: Προσπάθεια σύνθεσης του ιωδιδίου L115	103
Σχήμα 73: Σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης	105

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΕΙΚΟΝΕΣ

Εικόνα 1: Συνθετικοί αναστολείς σφιγγομυελινασών	22
Εικόνα 2: Φυσικοί αναστολείς σφιγγομυελινασών	22
Εικόνα 3: Μοριακή δομή της σκυφοστατίνης (S1).....	23
Εικόνα 4: Ανάλογα της σκυφοστατίνης	27
Εικόνα 5: Το HIF-1 υπό κανονικές και υπό υποξικές συνθήκες	60
Εικόνα 6: Έκφραση του HIF σε περιπτώσεις καρκίνου.....	61
Εικόνα 7: Διάφορα χημικά και φυσικά προϊόντα που αναστέλλουν το HIF-1	63
Εικόνα 8: Επιλεγμένες NOESY αλληλεπιδράσεις της L1 και τιμές Δδ (σε ppm) για τους (R) και (S)- MTPA εστέρες της L1	66
Εικόνα 9: Αποτελεσματικοί καταλύτες ρουθηνίου για αντίδραση OCM.....	77
Εικόνα 10: Επίδραση των L68a και L68b στην ενεργοποίηση του HIF-1 μετά από επώαση υπό υποξικές συνθήκες (γράφημα Α και Γ αντίστοιχα) και μετά από επώαση παρουσία DFO (γράφημα Β και Δ αντίστοιχα).....	84
Εικόνα 11: Φάσμα πρωτονίου της L1	105
Εικόνα 12: Φάσμα άνθρακα της L1	106

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1: Φασματογραφικά δεδομένα για τη σκυφοστατίνη	24
Πίνακας 2: Φασματογραφικά δεδομένα για τη λαουρενοδιτερπενόλη	65

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Τα φυσικά προϊόντα (δευτερογενείς μεταβολίτες, μικρά οργανικά μόρια τα οποία συναντούνται στη φύση) έχουν σημαντικότατο ρόλο στην ανακάλυψη φαρμάκων στη σύγχρονη εποχή και συνεχίζουν να υπερέχουν έναντι των εξ' ολοκλήρου συνθετικών ενώσεων. Συγκεκριμένα στην περίπτωση του καρκίνου, κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ της δεκαετίας του 1940 και του 2006 και από τα 155 μικρά μόρια που χρησιμοποιούνται ως φάρμακα, 73% δεν είναι συνθετικές ουσίες ενώ το 47% αυτών αποτελείται από φυσικά προϊόντα ή προέρχεται απευθείας από αυτά.

Παρόλα αυτά στις περισσότερες περιπτώσεις το ενεργό συστατικό του τελικού προϊόντος (φάρμακο) δεν είναι το ίδιο το φυσικό προϊόν αλλά είναι είτε μια ημισυνθετική διαφοροποίηση του αρχικού μορίου είτε μια εξολοκλήρου συνθετική ένωση της οποίας το φαρμακοφορικό τμήμα είναι βασισμένο στο αρχικό φυσικό προϊόν. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει τη μεγάλη σημασία της συνθετικής οργανικής χημείας σε ότι αφορά την εκμετάλλευση των φυσικών προϊόντων για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων.

Οι πολύπλοκες δομές των φυσικών προϊόντων σε συνδυασμό με τη σημαντική βιολογική τους δραστηριότητα τα καθιστούν σημαντικούς συνθετικούς στόχους με αποτέλεσμα να αποτελούν ένα μεγάλο μέρος της βασικής έρευνας στη συνθετική οργανική χημεία σε ότι αφορά την ανακάλυψη νέων συνθετικών μεθόδων και στρατηγικών.

Τέλος, η οργανική σύνθεση φυσικών προϊόντων αποτελεί σημαντικό εργαλείο για τη Χημική Βιολογία (την εξερεύνηση βιολογικών συστημάτων χρησιμοποιώντας χημικές τεχνικές) και τις έρευνες που γίνονται παγκοσμίως για την ανακάλυψη φαρμάκων κατά ασθενειών όπως ο καρκίνος.

Με βάση τα προαναφερθέντα αποφασίσαμε, στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, να πραγματοποιήσουμε τη *"Σύνθεση Βιοδραστικών Δευτερογενών Μεταβολιτών και Αναλόγων Αυτών"*. Συγκεκριμένα μελετήσαμε την ολική εναντιοεκλεκτική σύνθεση της σκυφοσταίνης (φυσικός ισχυρός αναστολέας της ουδέτερης σφιγγομυελινάσης) και της λαουρενοδιτερπενόλης (φυσικός αναστολέας του υποξικά ενεργοποιούμενου παράγοντα 1). Επιπλέον επιχειρήσαμε τη σύνθεση αναλόγων της λαουρενοδιτερπενόλης με στόχο τον καθορισμό σχέσεων δομής-δραστηριότητας του μορίου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΚΥΦΟΣΤΑΤΙΝΗΣ

1.1 Εισαγωγή.

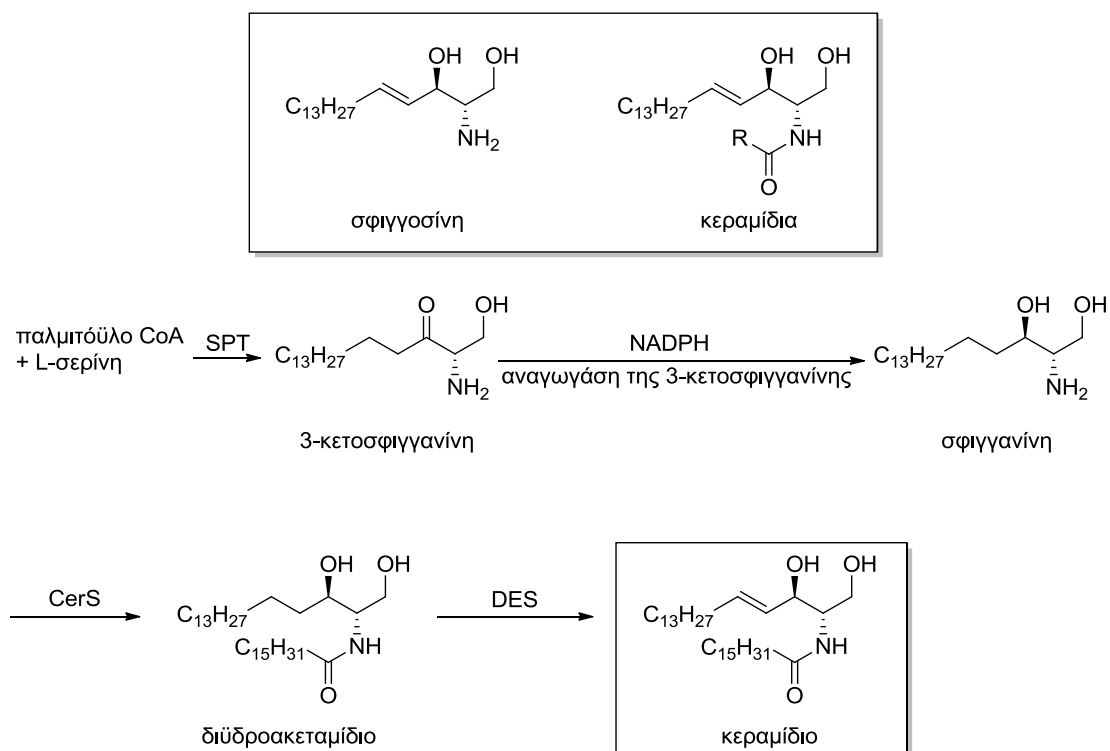
1.1.1 Βιολογικά.

1.1.1.1 Σφιγγολιπίδια.¹

Τα σφιγγολιπίδια (SLs) είναι μια οικογένεια λιπιδίων τα οποία αποτελούν σημαντικά δομικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών και έχουν σημαντικό ρόλο στη σήμανση των κυττάρων. Τα σφιγγολιπίδια προέρχονται από τη σφιγγοσίνη (Sph), μια αμινοαλκοόλη μακρίας αλυσίδας, η οποία ακυλιώνεται από ένα λιπαρό οξύ μακρίας αλυσίδας για να προκύψουν τα κεραμίδια (Cer), τα οποία αποτελούν τον κεντρικό πυρήνα όλων των γλυκοσφιγγολιπιδίων (GSLs) και της σφιγγομυελίνης (SM) (Σχήμα 1). Τα κύτταρα περιέχουν πολλά ήδη κεραμιδικών μεταβολιτών τα οποία διαφέρουν ως προς το μήκος και την ακορεστότητα της ακυλικής αλυσίδας τους, η οποία έχει σημαντικό ρόλο στη βιολογική δραστηριότητα των Cer. Εκτός από τον πολύ σημαντικό ρόλο που έχουν τα σφιγγολιπίδια στη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών έχουν επίσης γενικά πολύ μεγάλη σημασία σε ότι αφορά τη σήμανση των κυττάρων και τη διακυτταρική επικοινωνία. Έχει διαπιστωθεί ότι πολλές ασθένειες όπως ο καρκίνος,² ο διαβήτης³ και η αρτηριοσκληρόυνση⁴ οφείλονται σε διατάραξη του μεταβολισμού των σφιγγολιπιδίων.

1.1.1.2. Βιοσύνθεση των κεραμιδίων (Cer).

Όπως αναφέραμε προηγουμένως τα Cer αποτελούν τον κεντρικό πυρήνα των γλυκοσφιγγολιπιδίων (GSLs) και της σφιγγομυελίνης (SM). Η βιοσύνθεση των Cer πραγματοποιείται με μια σειρά ενζυματικών αντιδράσεων ξεκινώντας από απλά μόρια όπως το παλμιτόϋλο CoA και η σερίνη (Σχήμα 1). Η παλμιτοϋλοτρανσφεράση της σερίνης (SPT) καταλύει το πρώτο βήμα στη βιοσύνθεση των Cer, το οποίο είναι μια συμπύκνωση των παλμιτόϋλο CoA και της σερίνης, οπότε προκύπτει μετά από δύο βήματα η σφιγγανίνη.⁵ Η συνθάση των κεραμιδίων (CerS) καταλύει στη συνέχεια την ακυλίωση της αμινομάδας της σφιγγανίνης οπότε προκύπτουν τα διϋδροκεραμίδια τα οποία μετατρέπονται σε Cer παρουσία της αποκορεσμάσης των διϋδροκεραμιδίων (DES).⁶

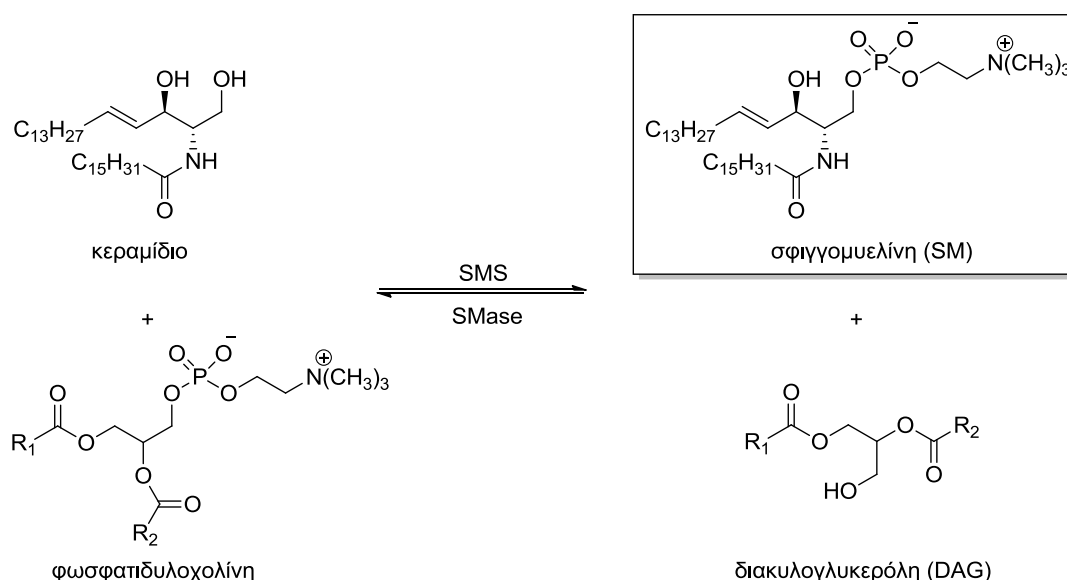


Σχήμα 1: Παράδειγμα βιοσύνθεσης κεραμιδίου.⁵

1.1.1.3 Σφιγγομυελινάσες (ΣΜάσες) και αναστολείς τους.

Τα Cer έχουν πρωτεύοντα ρόλο στη βιοσύνθεση της σφιγγομυελίνης, η οποία είναι το κύριο σφιγγοφωσφολιπίδιο των κυττάρων των θηλαστικών. Η βιοσύνθεση της σφιγγομυελίνης καταλύεται από τη συνθάση της σφιγγομυελίνης (SMS, ΣΜΣ), η οποία μεταφέρει τη φωσφοχολινική ομάδα από τη φωσφατιδυλοχολίνη στην Cer, οπότε προκύπτει η σφιγγομυελίνη και η διακυλογλυκερόλη (DAG) (Σχήμα 2). Η SMS είναι ένα μεμβρανικό ένζυμο, το οποίο βρίσκεται στο σύστημα Golgi. Παρόλη τη μεγάλη σημασία της SMS στον μεταβολισμό των σφιγγολιπιδίων, cDNAs που κωδικοποιούν ΣΜΣάσες ανακαλύφθηκαν μόλις πριν από λίγα χρόνια.⁷⁻⁹

Εκτός από τη μετατροπή της Cer σε SM, στον οργανισμό λαμβάνει χώρα και η αντίστοιχη υδρόλυση της SM σε Cer. Τα ένζυμα που καταλύουν την υδρόλυση αυτή είναι οι σφιγγομυελινάσες (ΣΜάσες, SMases) οπότε και παράγονται Cer και φωσφατιδυλοχολίνη.



Σχήμα 2: Βιοσύνθεση και υδρόλυση της σφιγγομυελίνης.

Έχουν παρατηρηθεί τουλάχιστον πέντε ήδη ΣΜασών, τα οποία διαφέρουν ως προς τις καταλυτικές τους ιδιότητες:

1) Η όξινη ΣΜάση (A-SMase), η οποία καταλύει τη λυσοσωμική διάσπαση της σφιγγομυελίνης. Ανεπαρκής δραστηριότητα της όξινης ΣΜάσης στον ανθρώπινο οργανισμό έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση διάφορων μορφών της νόσου Niemann-Pick, οι οποίες έχουν ως κύριο χαρακτηριστικό τη συσσώρευση μεγάλων ποσοτήτων λυσοσωμικής σφιγγομυελίνης.¹⁰

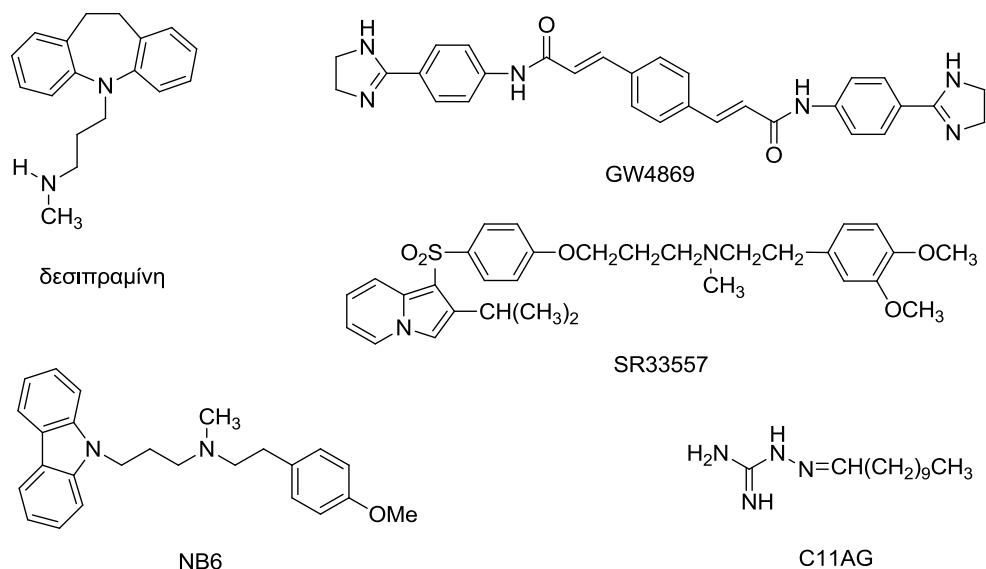
2) Η μεγαλύτερη ποσότητα όξινης ΣΜάσης είναι λυσοσωμική αλλά έχει παρατηρηθεί και μια δευτερή Zn-εξαρτώμενη μορφή (Zn-SMase)¹¹ η οποία είναι γλυκοζυλιωμένη και πιστεύεται ότι έχει ρόλο σε διάφορες φλεγμονώδεις διαδικασίες όπως η αθηρογένεση.¹² Πρόσφατα έχει προταθεί ότι η Zn-ΣΜάση είναι πιθανό να έχει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της απόπτωσης αλλά και στη δυσλειτουργία των οργάνων σε περιπτώσεις σήψης.¹³

3) Η ουδέτερη ΣΜάση (N-SMase) η οποία είναι ένα Mg-εξαρτώμενο ένζυμο το οποίο βρίσκεται στις κυτταροπλασματικές μεμβράνες.¹⁴

4) Η Mg-ανεξάρτητη ουδέτερη ΣΜάση η οποία βρίσκεται στο κυτοσόλιο.¹⁵

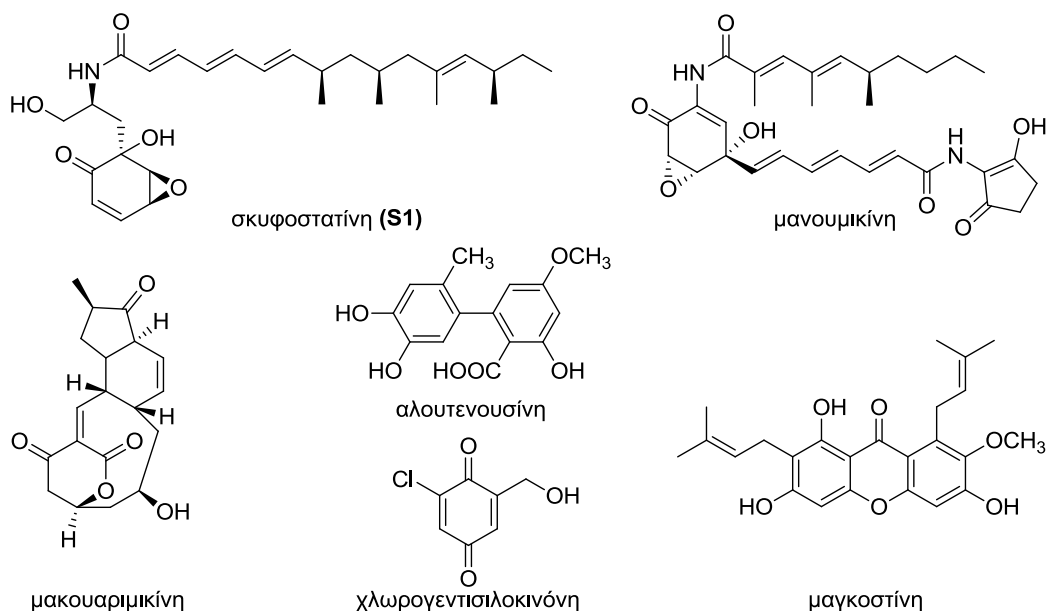
5) Η αλκαλική ΣΜάση η οποία έχει βρεθεί στο ανθρώπινο έντερο.¹⁶

Τα τελευταία χρόνια έχουν βρεθεί πολλοί αναστολείς της ουδέτερης ΣΜάσης οι οποίοι δεν σχετίζονται δομικά με τη σφιγγομυελίνη όπως η δεσιπραμίνη,¹⁷ η SR33557,¹⁸ η NB6,¹⁹ η C11AG²⁰ και η GW4869²¹ (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Συνθετικοί αναστολείς σφιγγομυελινασών.¹⁷⁻²¹

Εκτός από τις ενώσεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως πολλές ενώσεις που αναστέλλουν διάφορες ΣΜάσες έχουν απομονωθεί από φυσικά προϊόντα με κυριότερη τη σκυφοστατίνη (**S1**),^{22,23} η οποία αναστέλλει την ουδέτερη ΣΜάση και της οποίας οι ιδιότητες θα αναλυθούν σε επόμενο κεφάλαιο. Άλλοι αναστολείς των ΣΜασών που προέρχονται από φυσικά προϊόντα είναι η μακουαριμικίνη A ($IC_{50} = 146 \mu M$ για την ουδέτερη ΣΜάση και $IC_{50} = 616 \mu M$ για την όξινη),²⁴ η αλουτενουσίνη,²⁵ η χλωρογεντισιλοκινόνη,²⁶ η μανουμικίνη A²⁷ και η μαγκοστίνη²⁸ (Εικόνα 2).



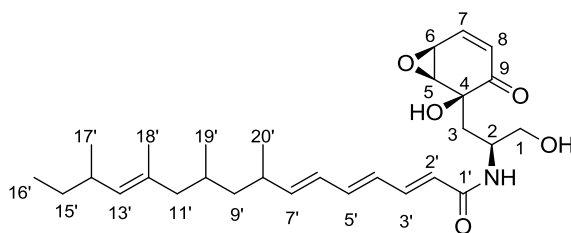
Εικόνα 2: Φυσικοί αναστολείς σφιγγομυελινασών.²²⁻²⁸

1.1.2 Προσδιορισμός της δομής της σκυφοστατίνης και ανάλογα αυτής.

1.1.2.1 Απομόνωση και προσδιορισμός της δομής της σκυφοστατίνης (S1).²⁹

Η σκυφοστατίνη (**S1**) απομονώθηκε το 1997 από ένα μυκηλιακό εκχύλισμα του μικροοργανισμού *Dasyscyphus mollissimus* SANK-13892 από την ομάδα του Takeshi Ogita.²² Στη συνέχεια εξετάστηκε η ανασταλτική ικανότητα της **S1** ως προς την ουδέτερη σφιγγομυελινάση (N-SMase) και παρατηρήθηκε αναστολή με IC₅₀ της τάξης του 1.0 μ M. Επιπλέον βρέθηκε ότι η **S1** αναστέλλει την όξινη σφιγγομυελινάση σε υψηλές όμως συγκεντρώσεις (IC₅₀ = 49.3 μ M).³⁰ Διαπιστώθηκε επίσης ότι η σκυφοστατίνη δεν είναι σταθερή σε ξηρή μορφή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, πιθανότατα λόγω της παρουσίας της τριενικής ομάδας του μορίου, αλλά παραμένει σταθερή για μήνες αν αποθηκευτεί ως διάλυμα μεθανόλης στους -20°C.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε φασματοσκοπική μελέτη της σκυφοστατίνης έτσι ώστε να εξακριβωθεί ο μοριακός τύπος, η δομή και η απόλυτη στερεοχημεία του μορίου.²⁹ Η φασματογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε κατά κύριο λόγο εξετάζοντας τα ¹H και ¹³C NMR τα οποία ελήφθησαν σε διαλύτη CD₃OD (Πίνακας 1). Εξετάστηκαν επίσης τα φάσματα DQFCOSY και HMBC του μορίου οπότε και εξακριβώθηκε τελικά η δομή της σκυφοστατίνης (**S1**) (Εικόνα 3). Παρόλο που την περίοδο που δημοσιεύτηκε η απομόνωση της σκυφοστατίνης υπήρχαν παραδείγματα ενώσεων με δομές ανάλογες της σφιγγοσίνης ή του κεραμιδίου,³¹ η σκυφοστατίνη ήταν ο μόνος ισχυρός αναστολέας της σφιγγομυελινάσης μέχρι τότε.



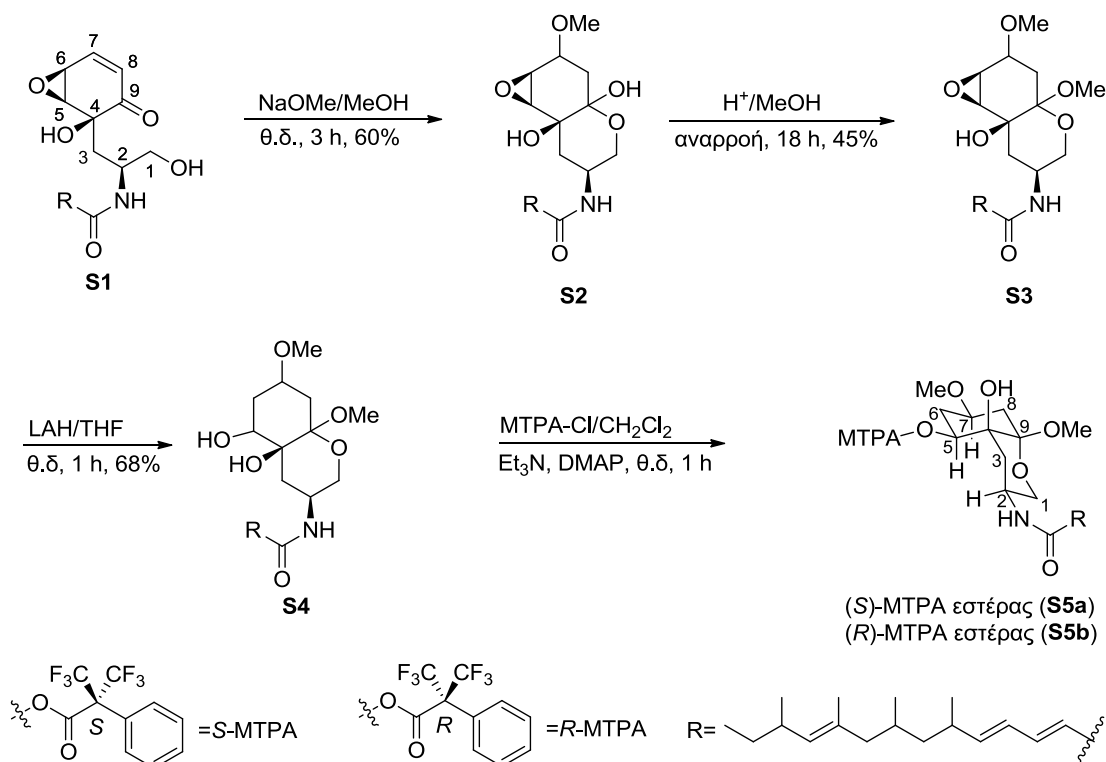
σκυφοστατίνη (**S1**)

Εικόνα 3: Μοριακή δομή της σκυφοστατίνης (**S1**).

Πίνακας 1: Φαματοσκοπικά δεδομένα για τη σκυφοστατίνη.²⁹

C	δ_c	δ_H	C	δ_c	δ_H
1	65.6	3.45 (1 H, dd, $J = 10.9, 5.8$ Hz) 3.52 (1 H, dd, $J = 10.9, 5.1$ Hz)	7'	146.4	5.70 (1 H, dd, $J = 15.1, 8.7$ Hz)
2	48.5	4.05 (1 H, m)	8'	36.7	2.35 (1 H, m)
3	40.3	1.89 (1 H, m) 2.08 (1 H, dd, $J = 14.7, 3.6$ Hz)	9'	45.7	1.10 (1 H, m) 1.33 (1 H, m)
4	78.0	-	10'	30.0	1.59 (1 H, m)
5	58.7	3.67 (1 H, d, $J = 3.9$ Hz)	11'	50.1	1.79 (1 H, m) 1.89 (1 H, m)
6	49.8	3.59 (1 H, m)	12'	134.0	-
7	146.6	7.15 (1 H, m)	13'	134.7	4.84 (1 H, m)
8	132.5	6.07 (1 H, dd, $J = 9.8, 1.6$ Hz)	14'	35.9	2.27 (1 H, m)
9	201.0	-	15'	32.6	1.19 (1 H, m) 1.33 (1 H, m)
1'	169.0	-	16'	13.0	0.86 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz)
2'	124.3	5.89 (1 H, d, $J = 14.8$ Hz)	17'	22.0	0.91, 3 H, d, $J = 6.9$ Hz)
3'	142.9	7.15 (1 H, m)	18'	16.9	1.54 (3 H, d, $J = 1.3$ Hz)
4'	129.9	6.25 (1 H, dd, $J = 14.9, 11.1$ Hz)	19'	20.4	0.83 (3 H, d, $J = 6.5$ Hz)
5'	141.9	6.53 (1 H, dd, $J = 14.9, 10.7$ Hz)	20'	22.4	1.00 (3 H, d, $J = 6.7$ Hz)
6'	130.4	6.15 (1 H, dd, $J = 15.1, 10.7$ Hz)			

Για να διαπιστωθεί η στεreoχημεία του υδρόφιλου μέρους της **S1** πραγματοποιήθηκε μετατροπή της ένωσης στη δικυκλική ακετάλη **S4** και στους αντίστοιχους MTPA εστέρες **S5a** και **S5b** (Σχήμα 3).



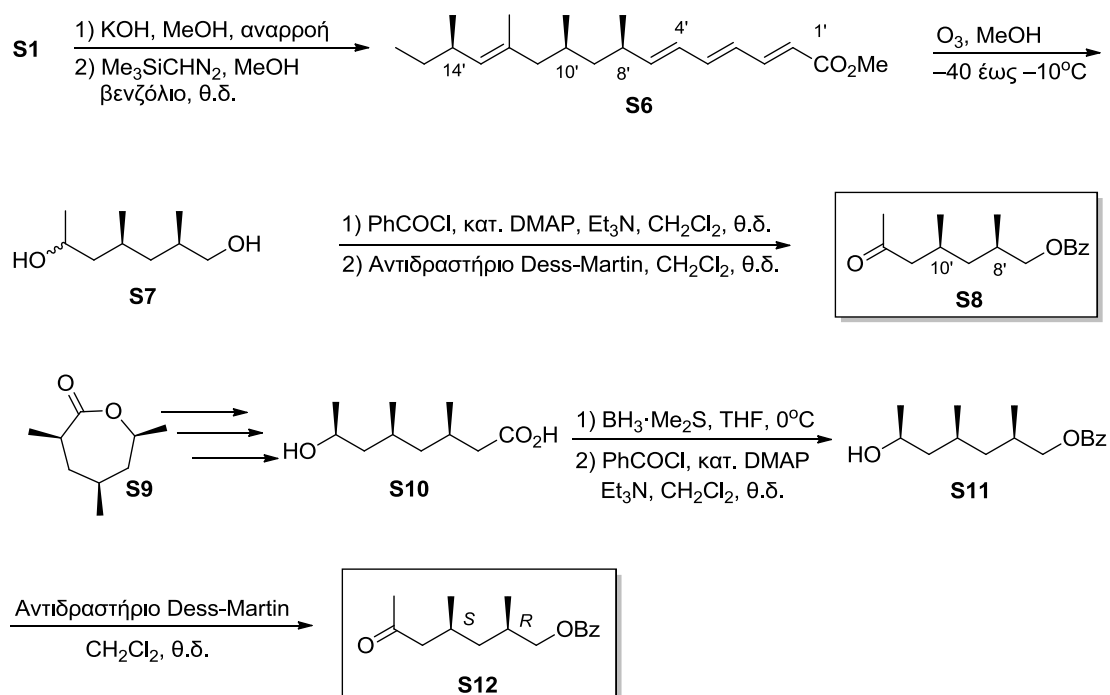
Σχήμα 3: Σύνθεση των MTPA εστέρων της σκυφοστατίνης.²⁹

Η σχετική στεreoχημεία της **S5a** εξακριβώθηκε από την ανάλυση φασμάτων NOESY τα οποία υπέδειξαν ότι οι δύο δακτύλιοι είναι ενωμένοι με *cis* στεreoχημεία και οι υποκαταστάτες στους C(5) και C(7) είναι ισημερινοί.

Η απόλυτη στεreoχημεία της **S4** εξακριβώθηκε με τη μέθοδο εστέρων Mosher.³² Συγκεκριμένα οι τιμές $\Delta\delta$ ($\delta_{(S)\text{-MTPA εστέρας}} - \delta_{(R)\text{-MTPA εστέρας}}$) για τα πρωτόνια 1-H, 2-H, 3-H, 2'-H και για την 9-μεθόξυ ομάδα ήταν θετικές ενώ οι τιμές $\Delta\delta$ για τα πρωτόνια 6-H, 7-H και για την 7-μεθόξυ ομάδα ήταν αρνητικές υποδηλώνοντας ότι ο άνθρακας C(5) της **S4** έχει (S) διαμόρφωση. Ως εκ τούτου διαπιστώθηκε ότι η στεreoχημεία του υδρόφιλου μέρους της **S1** είναι (2S,4S,5S,6S).

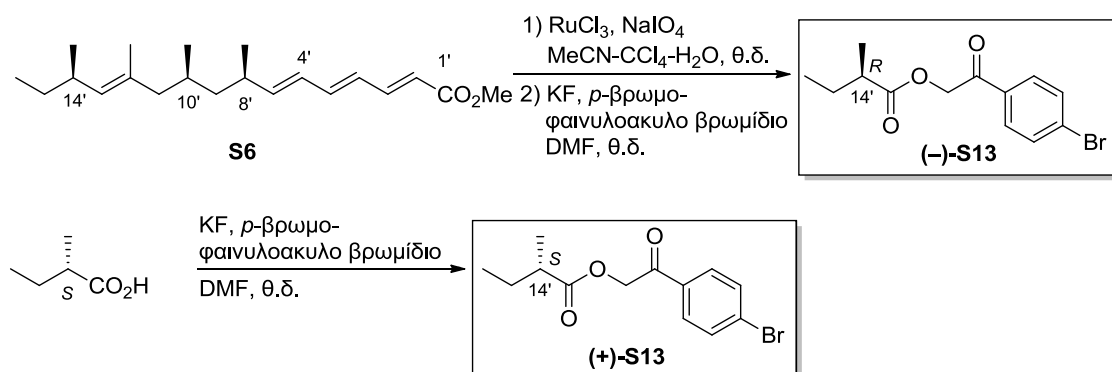
Απέμενε μόνο η αποσαφήνιση της απόλυτης στεreoχημείας της υδρόφοβης αλυσίδας της **S1** η οποία πραγματοποιήθηκε το 2000 από την ομάδα του καθ. Hiroshi Kogen.³³ Συγκεκριμένα αρχικά πραγματοποιήθηκε διάσπαση της σκυφοστατίνης και ο μεθυλεστέρας **S6** που προέκυψε μετατράπηκε στην ένωση **S8** (Σχήμα 4). Για να διαπιστωθεί η στεreoχημεία της **S8** πραγματοποιήθηκε σύνθεση της ένωσης **S10** ξεκινώντας από την **S9** με μια διαδικασία που έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία.^{34,35} Δεδομένου ότι η στεreoχημεία της **S10** ήταν γνωστή, ακολούθησε σύνθεση της ένωσης

S12 της οποίας οι φυσικές ιδιότητες ήταν ταυτόσημες με αυτές της **S8**. Ως εκ τούτου εξήχθη το συμπέρασμα ότι η απόλυτη στεreoχημεία των ανθράκων C(10') και C(8') ήταν (*S*) και (*R*) αντίστοιχα.



Σχήμα 4: Αποσαφήνιση της απόλυτης στεreoχημείας των ανθράκων C(10') και C(8') της **S1**.³³

Κατά την παραπάνω διαδικασία δεν ήταν δυνατή η απομόνωση του C(13')-C(16') τμήματος της **S6** οπότε επιχειρήθηκε η απομόνωση του τμήματος αυτού υπό τη μορφή του 2-μεθυλοβουτυρικού παραγώγου του (Σχήμα 5). Συγκεκριμένα παρασκευάστηκε η ένωση (**-**)-**S13** σε δύο βήματα ξεκινώντας από την ένωση **S6**. Στη συνέχεια ακολούθησε σύνθεση της (**+**)-**S13** από το εμπορικά διαθέσιμο (*S*)-(+)-2-μεθυλοβουτυρικό οξύ. Τα φυσικά και φασματοσκοπικά δεδομένα των (**-**)-**S13** και (**+**)-**S13** ήταν ταυτόσημα με εξαίρεση τις τιμές της $[\alpha]_D$ οπότε εξήχθη το συμπέρασμα ότι η στεreoχημεία του άνθρακα C(14') ήταν *R*.



Σχήμα 5: Αποσαφήνιση της απόλυτης στεreoχημείας του άνθρακα C(14').³³

υδροξυλομάδα οδηγεί σε αύξηση της ανασταλτικής ικανότητας του μορίου (δραστικότητα **S19>S18**), ενώ η ακόρεστη ανθρακική αλυσίδα οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας και εκλεκτικότητας έναντι της Ν-ΣΜάσης (η **S17** παρουσιάζει δραστηριότητα παρόμοια με την **S19** αν και η πρωτοταγής υδροξυλομάδα είναι προστατευμένη). Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι η παρουσία της εποξειδικής ομάδας δεν είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί αναστολή.³⁸

Τα παραπάνω συμπεράσματα οδήγησαν στη σύνθεση της **S20** η οποία δεν περιέχει την εποξειδική ομάδα της **S1** και αποτέλεσε τον πρώτο αναστρέψιμο αναστολέα της Ν-ΣΜάσης με δομή βασισμένη στη σκυφοστατίνη.³⁹ Προσφάτως πραγματοποιήθηκε η σύνθεση μιας νέας οικογένειας ενώσεων (ενώσεις **S21-S24**) οι οποίες υπέδειξαν αναστρέψιμη ανασταλτική ικανότητα έναντι της Ν-ΣΜάσης και ονομάστηκαν σφιγγολακτόνες. Από αυτές, οι ενώσεις που περιέχουν μια κορεσμένη βουτυρολακτονική ομάδα (**S21-S22**) ήταν πιο αποτελεσματικοί αναστολείς από τα αντίστοιχα ακόρεστα ανάλογα **S23-S24** με την ένωση **S21** να επιδεικνύει τη μεγαλύτερη ανασταλτική ικανότητα.⁴⁰

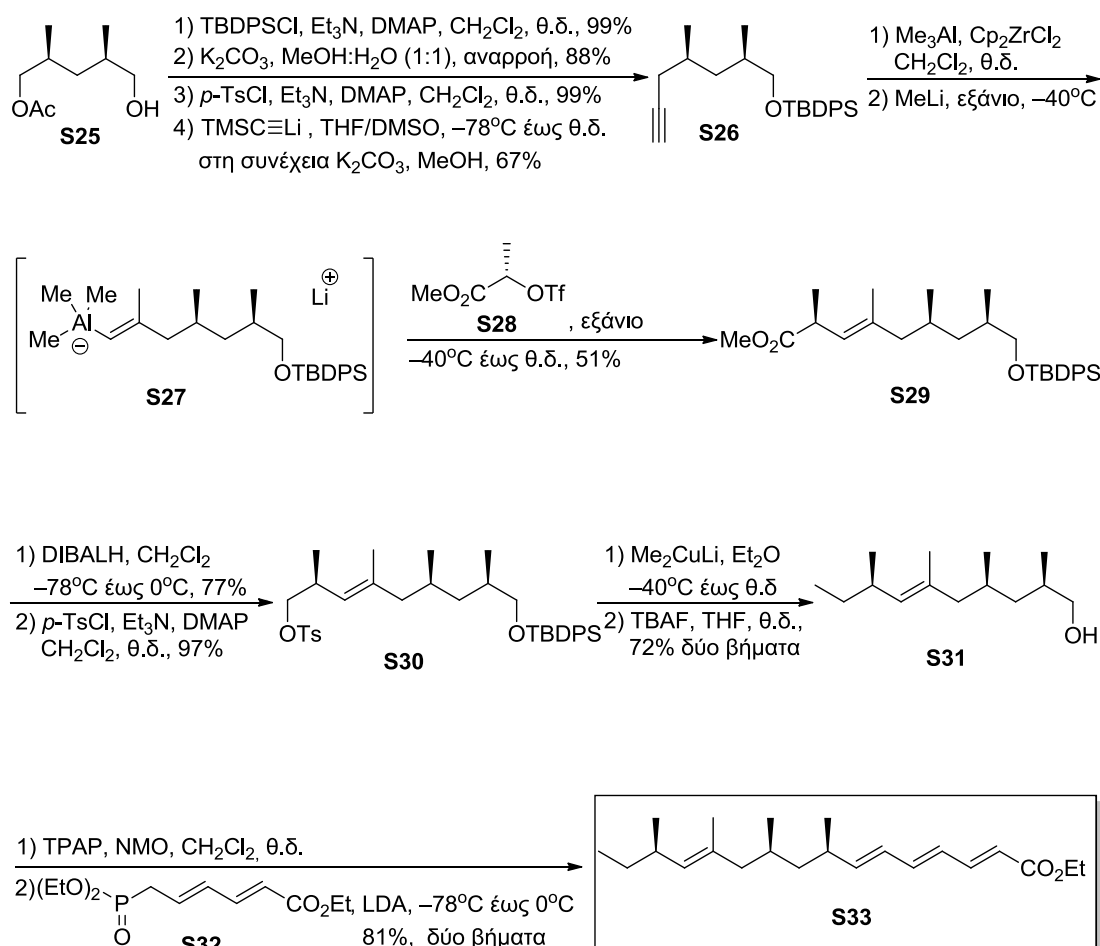
1.1.3 Συνθετικές προσπάθειες της **S1**

Η μοναδική δομή και οι σημαντικές βιολογικές ιδιότητες της σκυφοστατίνης (**S1**) οδήγησαν σε προσπάθειες σύνθεσης του μορίου. Στο κεφάλαιο αυτό αναλύονται προηγούμενες συνθέσεις του υδρόφιλου και υδρόφοβου μέρους της **S1** αλλά και οι τρεις ολικές συνθέσεις του μορίου που είχαν πραγματοποιηθεί πριν τη δημοσίευση της ολικής σύνθεσης της **S1** από τον Καθ. Negishi σε συνεργασία με την ομάδα μας.

1.1.3.1 Συνθέσεις του υδρόφοβου τμήματος της σκυφοστατίνης.

1.1.3.1.1 Πρώτη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας.

Η πρώτη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας της σκυφοστατίνης πραγματοποιήθηκε από τους Hoyer και Tennakoon το 2000.⁴¹ Η σύνθεση ξεκίνησε με τη γνωστή χειρόμορφη αλκοόλη **S25**, η οποία ήταν διαθέσιμη σε μεγάλες ποσότητες μέσω της υδρόλυσης της *meso*-2,4-διμεθυλο-1,5-πεντανοδιόλης καταλυώμενης από παγκρεατική λιπάση χοίρου (PPL) (Σχήμα 6).^{34,42}



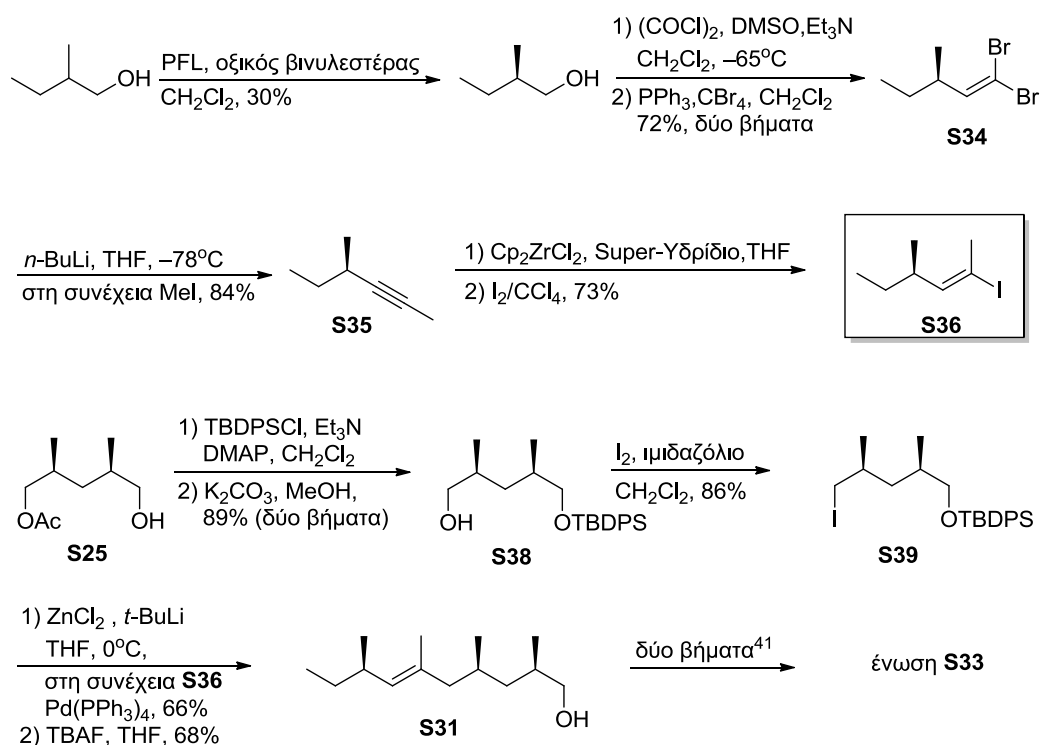
Σχήμα 6: Σύνθεση της υδρόφοβης ανθρακικής αλυσίδας της **S1**.⁴¹

Ακολούθησε παρασκευή του αλκινίου **S26** σε τέσσερα βήματα και εισαγωγή του στερεοκέντρου στον άνθρακα C(14') με αντίδραση του τριφλικού εστέρα **S28** με την ένωση **S27**, η οποία είχε παρασκευαστεί από την **S26** με προσθήκη τριμεθυλοαργιλίου, για να προκύψει ο εστέρας **S29**.⁴³ Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε αναγωγή του **S29** και τοσυλίωση οπότε προέκυψε η ένωση **S30** η οποία μετατράπηκε στην αλκοόλη **S31** σε δύο βήματα. Οξειδωση με TPAP της **S31** και ολεφινίωση Horner-Wadsworth-Emmons με τον φωσφονικό εστέρα **S32**, ο οποίος είχε παρασκευαστεί σύμφωνα με την βιβλιογραφία,⁴⁴ έδωσε τον τριενικό εστέρα **S33** ολοκληρώνοντας τη σύνθεση.

1.1.3.1.2 Δεύτερη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας.

Η ομάδα του Taylor δημοσίευσε το 2004 μια βελτιωμένη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας της **S1** (Σχήμα 7).⁴⁵ Η σύνθεση ξεκίνησε με μετατροπή μέρους της ρακεμικής 2-μεθυλο-βουτανόλης στο επιθυμητό εναντιομερές χρησιμοποιώντας τη λιπάση PFL.⁴⁶ Ακολούθησε οξείδωση Swern της αλκοόλης και μετά από ολεφινίωση Corey-Fuchs⁴⁷ προέκυψε το βινυλοβρωμίδιο **S34**. Προσθήκη *n*-βουτυλολιθίου και ιωδομεθανίου έδωσε

το αλκύνιο **S35** το οποίο με προσθήκη αντιδραστηρίου Schwartz⁴⁸ μετατράπηκε στο επιθυμητό βινυλοϊωδιδίο **S36**.



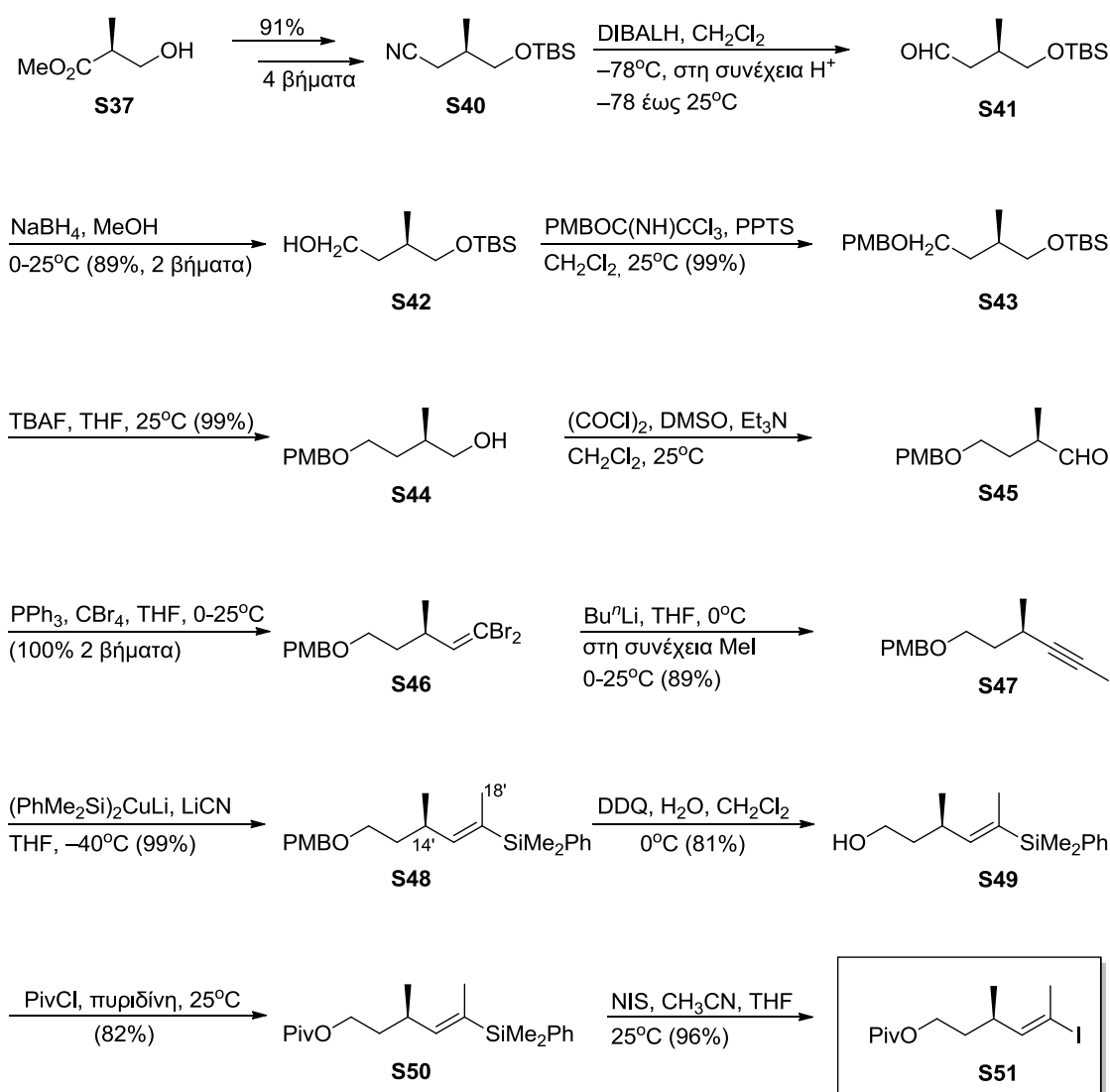
Σχήμα 7: Σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας της σκυφοστατίνης.⁴⁵

Ακολούθησε η σύνθεση του ιωδιδίου **S39** η οποία ξεκίνησε με την παρασκευή της αλκοόλης **S25** με τη διαδικασία που χρησιμοποίησε η ομάδα του Hoyer κατά την πρώτη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας της **S1**.⁴¹ Σιλυλίωση ακολουθούμενη από υδρόλυση έδωσε την αλκοόλη **S38** (ενδιάμεση ένωση και στη σύνθεση του Hoyer) η οποία μετατράπηκε τελικά στο ιωδιδίο **S39**. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε σύζευξη Negishi⁴⁹ μεταξύ της **S39** και του ιωδιδίου **S36** που παρασκευάστηκε προηγουμένως ακολουθούμενη από αποσιλυλίωση για να προκύψει η αλκοόλη **S31**. Η ένωση αυτή ήταν ήδη γνωστή καθώς είχε παρασκευαστεί από τον Hoyer κατά την πρώτη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας της σκυφοστατίνης (Σχήμα 6) οπότε η σύνθεση ολοκληρώθηκε με τον ίδιο τρόπο σε δύο βήματα για να προκύψει τελικά ο αιθυλεστέρας **S33**.

1.1.3.1.3 Τρίτη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας.

Η τρίτη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας δημοσιεύτηκε από την ομάδα του Καθ. Takagi το 2004.⁵⁰ Για να επιτευχθεί η απόλυτη στεreoχημεία στον άνθρακα C(14') της ανθρακικής αλυσίδας της σκυφοστατίνης η σύνθεση ξεκίνησε από τον εμπορικά διαθέσιμο μεθυλο (2S)-3-υδροξυ-2-μεθυλοπροπυλεστέρα (Σχήμα 8). Το νιτρίλιο **S40**

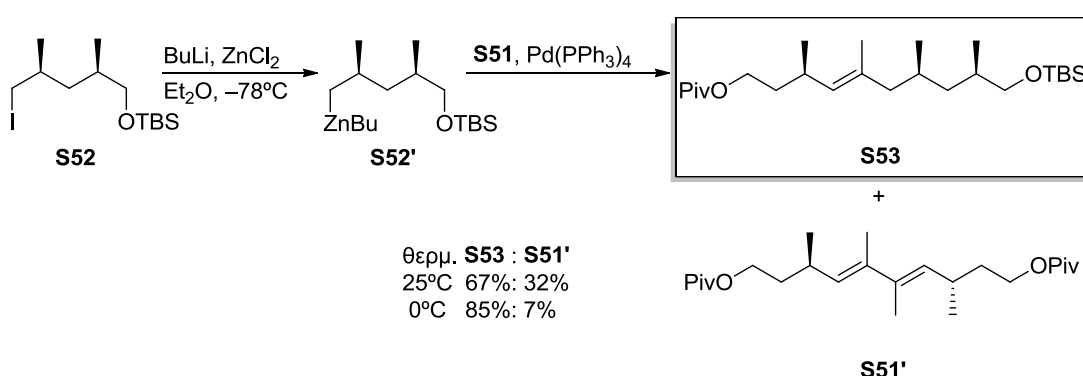
προέκυψε σε 4 βήματα σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.⁵¹ Επεξεργασία του νιτριλίου **S40** με DIBALH έδωσε την αλδεΐδη **S41**. Αναγωγή με NaBH₄, προστασία με την *p*-μεθοξυβενζυλο ομάδα (PMB) και απομάκρυνση της TBS ομάδας έδωσε την αλκοόλη **S44** η οποία οξειδώθηκε για να προκύψει η αλδεΐδη **S45**. Ακολούθησε μετατροπή της **S45** στο ακετυλένιο **S47** σε τρία βήματα σύμφωνα με τη διαδικασία των Corey και Fuchs⁵² και στη συνέχεια υδροσιλυλίωση οπότε προέκυψε το σιλάνιο **S48**. Η PMB ομάδα της **S48** δεν θα μπορούσε να αντέξει στις συνθήκες της αντίδρασης ιωδοαποσιλυλίωσης που θα πραγματοποιούνταν οπότε αντικαταστάθηκε με την πιβαλόϋλο ομάδα με μια διαδικασία 2 βημάτων. Η **S50** που προέκυψε μετατράπηκε στο ιωδίδιο **S51** με προσθήκη *N*-ιωδοηλεκτριμίδιου (NIS).



Σχήμα 8: Σύνθεση της **S51**.⁵⁰

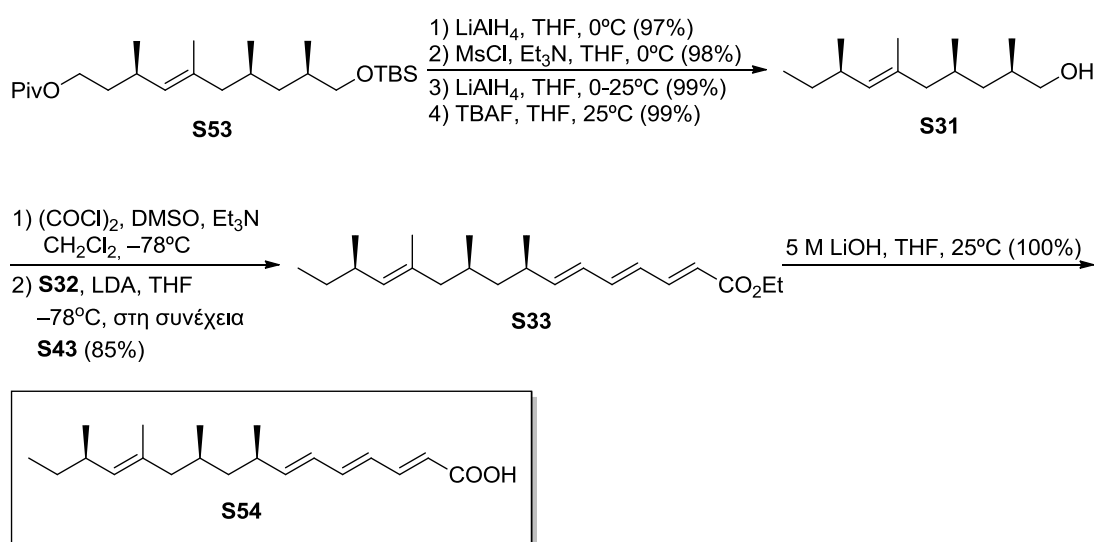
Ακολούθησε η σύνθεση της **S52** με σκοπό την εισαγωγή της στερεοχημείας στους άνθρακες C(12') και C(13') της ανθρακικής αλυσίδας της σκυφοστατίνης (Σχήμα 9). Η

σύνθεση ξεκίνησε με την παρασκευή της **S52**, με διαδικασία παρόμοια με αυτήν που είχε χρησιμοποιήσει τόσο η ομάδα του Hoge⁴¹ όσο και η ομάδα του Taylor⁴⁵ στις συνθέσεις της ανθρακικής αλυσίδας της **S1** (Σχήματα 6,7), αλλά με αντικατάσταση της TBDPS προστατευτικής ομάδας με την TBS ομάδα και ιωδίωση της αντίστοιχης αλκοόλης. Επεξεργασία της **S52** με BuLi παρουσία ZnCl₂ έδωσε την οργανοψευδαργυρική ένωση **S52'** και ακολούθησε σύζευξη Negishi με την **S51**, παρουσία καταλύτη παλλαδίου, οπότε προέκυψε μείγμα της επιθυμητής ένωσης **S53** και του προϊόντος διμερισμού **S51'**. Αρχικά η αναλογία δεν ήταν ικανοποιητική αλλά μείωση της θερμοκρασίας της αντίδρασης από τους 25 στους 0°C τη βελτίωσε σημαντικά.



Σχήμα 9: Σύνθεση της **S53**.⁵⁰

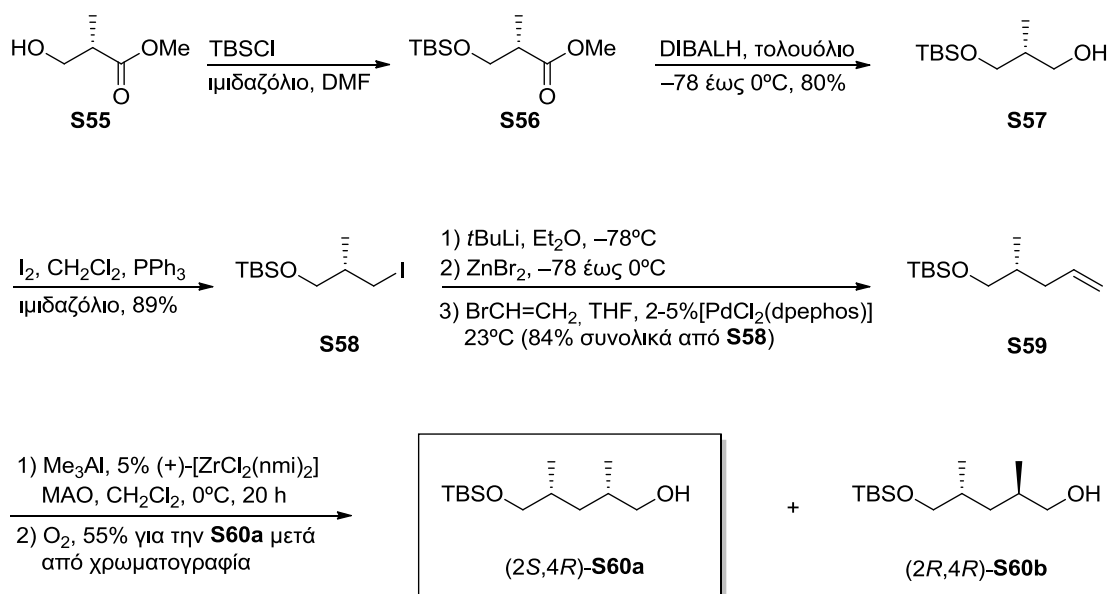
Ακολούθησε παρασκευή της αλκοόλης **S31** σε 4 βήματα ξεκινώντας από την **S53**. Δεδομένου ότι η αλκοόλη αυτή είχε παρασκευαστεί και κατά τη σύνθεση του Hoge⁴¹ η σύνθεση συνεχίστηκε χρησιμοποιώντας την ίδια διαδικασία οπότε προέκυψε ο εστέρας **S33** ο οποίος μετατράπηκε στο αντίστοιχο οξύ **S54** (Σχήμα 10).



Σχήμα 10: Σύνθεση της **S54**.⁵⁰

1.1.3.1.4 Τέταρτη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας.

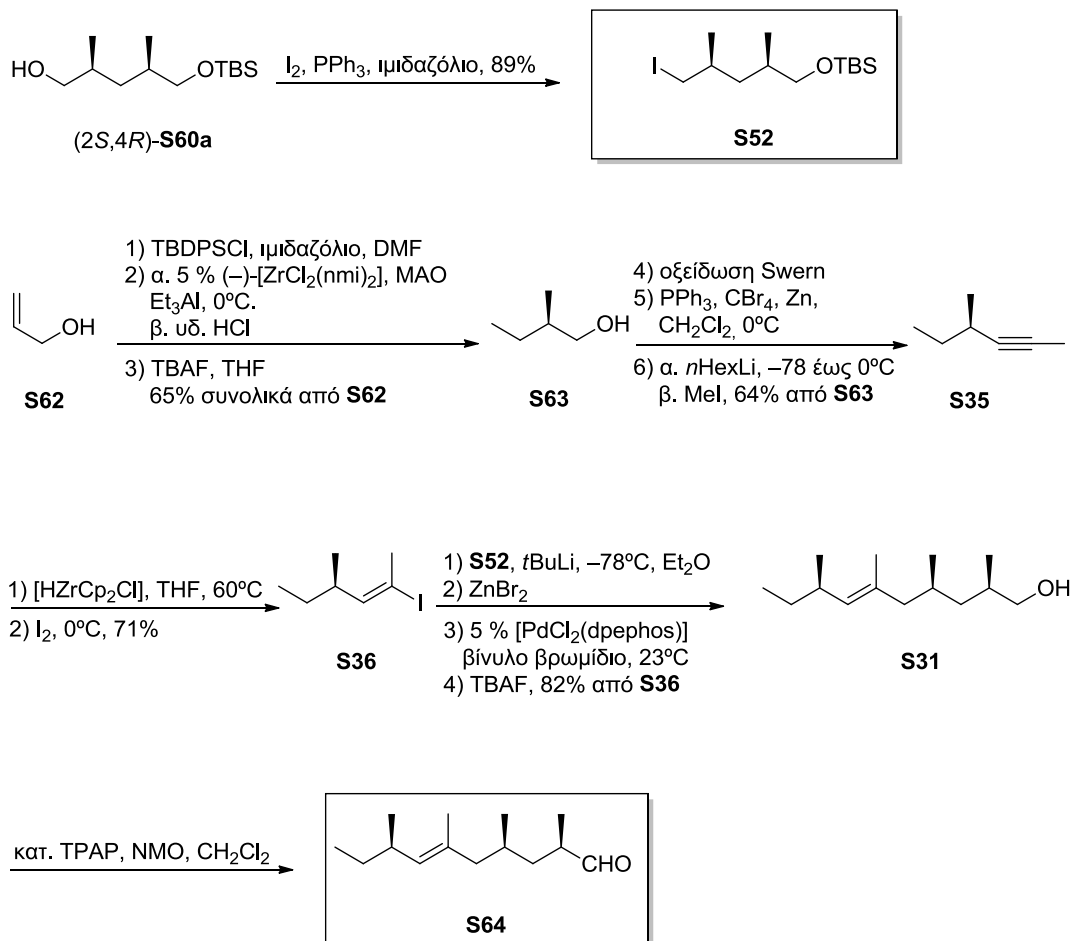
Η ομάδα του Καθ. Negishi δημοσίευσε το 2004 μια βελτιωμένη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας της σκυφοστατίνης.⁵³ Η σύνθεση ξεκίνησε με την παρασκευή της μονοπροστατευμένης διόλης **S60a** (Σχήμα 11). Πραγματοποιήθηκε αρχικά προστασία του (S)-3-υδροξυ-2-μεθυλοπροπιονικού εστέρα **S55** με προσθήκη TBSCl παρουσία ιμιδαζολίου και DMF με απόδοση 95%. Ακολούθησε αναγωγή με DIBALH και στη συνέχεια ιωδίωση της ένωσης **S57** έδωσε το ιωδίδιο **S58** με απόδοση 89%. Μετατροπή της **S58** στο αντίστοιχο ψευδαργυρικό αντιδραστήριο, μετά από επεξεργασία με BuLi και αντίδραση με ZnBr₂, και στη συνέχεια βινυλίωση της ψευδαργυρικής ένωσης με προσθήκη BrCH=CH₂^{54,55} παρουσία [PdCl₂(dpephos)], έδωσε το αλκένιο **S59** σε απόδοση 84%. Ακολούθησε προσθήκη Me₃Al, μεθυλαργιλοξείδιο (MAO) και (+)-[ZrCl₂(nmi)₂] σε CH₂Cl₂ οπότε προέκυψε, μετά από οξείδωση με O₂, διαστερεοϊσομερικό μείγμα των ενώσεων **S60a** και **S60b** (d.r. = 40:1 μετά από διαχωρισμό με χρωματογραφία με την **S60a** ως κύριο διαστερεοϊσομερές). Η παραπάνω διαστερεοϊσομερική περίσσεια υποδήλωσε ότι η εναντιοεκλεκτικότητα στον C(2) θα ήταν 93% αν δεν υπήρχε το ασύμμετρο κέντρο στον C(4).



Σχήμα 11: Σύνθεση της **S60a**.⁵³

Η ένωση **S60a** που παρασκευάστηκε παραπάνω είχε χρησιμοποιηθεί, έχοντας ως προστατευτική ομάδα την TBDPS, στη σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας της **S1** από την ομάδα του Hoye⁴¹ η οποία είχε ολοκληρωθεί με τη σύνθεση του αιθυλεστέρα **S33** σε 9 βήματα και απόδοση 15% (Σχήμα 6). Παρόλα αυτά η σύνθεση της TBDPS προστατευμένης αλκοόλης απαιτούσε 7 παραπάνω βήματα και είχε πραγματοποιηθεί

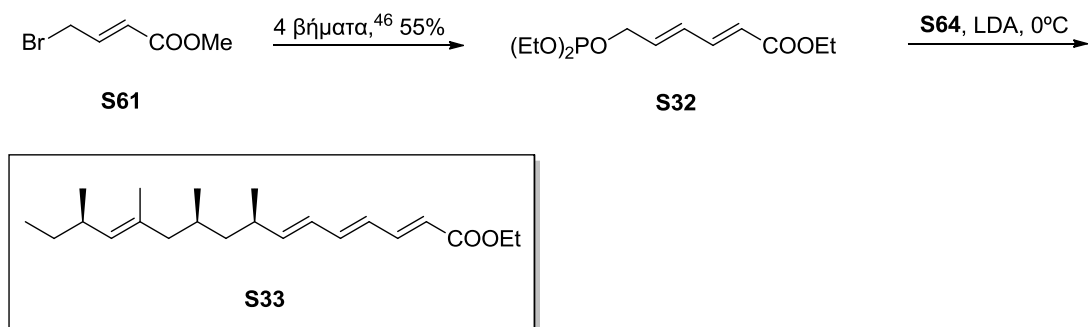
σε απόδοση μόλις 4%. Αντιθέτως η αλκοόλη **S60a** η οποία παρασκευάστηκε παραπάνω χρειάστηκε μόλις 5 βήματα σε απόδοση 31% κάτι το οποίο ισοδυναμεί με πολλαπλασιασμό της συνολικής απόδοσης της σύνθεσης της **S33**. Συγκεκριμένα αναπτύχθηκε μια συγκλίνουσα συνθετική πορεία της **S33** σε 11 βήματα.



Σχήμα 12: Σύνθεση της **S64**.⁵³

Αρχικά παρασκευάστηκε το ιωδίδιο **S52** με προσθήκη I_2 και PPh_3 , παρουσία ιμιδαζολίου, στην **S60a** (Σχήμα 12). Ακολούθησε παρασκευή του ιωδιδίου **S36** η οποία ξεκίνησε με προστασία της αλλυλοαλκοόλης με TBDPSCI και στη συνέχεια ασύμμετρη αιθυλαργιλίωση με Et_3Al , MAO και 5% $(-)[ZrCl_2(nmi)_2]$ και αποπροστασία με TBAF έδωσε την αλκοόλη **S63** σε συνολική απόδοση 65% και 92% ee. Η **S63** οξειδώθηκε, χωρίς περαιτέρω καθαρισμό, με αντίδραση Swern⁵⁶ και ακολούθησε βρωμίωση και μετατροπή στο αλκίνιο **S35**. Υδροζιρκονίωση της **S35** και στη συνέχεια ιωδιόλυση έδωσε το ιωδίδιο **S36** σε συνολική απόδοση 30% ξεκινώντας από την **S62**. Προσθήκη της **S52** στην **S36** παρουσία $[PdCl_2(dppf)]$ ⁵⁷ και στη συνέχεια αποπροστασία με TBAF έδωσε την αλκοόλη **S31** σε συνολική απόδοση 82% και 98% ισομερική καθαρότητα. Ακολούθησε οξείδωση της **S31** με TPAP και NMO οπότε παρασκευάστηκε

η αλδεΐδη **S64**. Η ολική σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας της **S1** ολοκληρώθηκε με την παρασκευή της **S32**, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία,⁴⁴ και στη συνέχεια προσθήκη της **S64** οπότε προέκυψε η τελική ένωση **S33** (Σχήμα 13). Η σύνθεση της **S33** πραγματοποιήθηκε με απόδοση 19% σε 11 βήματα και αποτέλεσε σημαντική βελτίωση των παλαιότερων ολικών συνθέσεων της ανθρακικής αλυσίδας της **S1**.



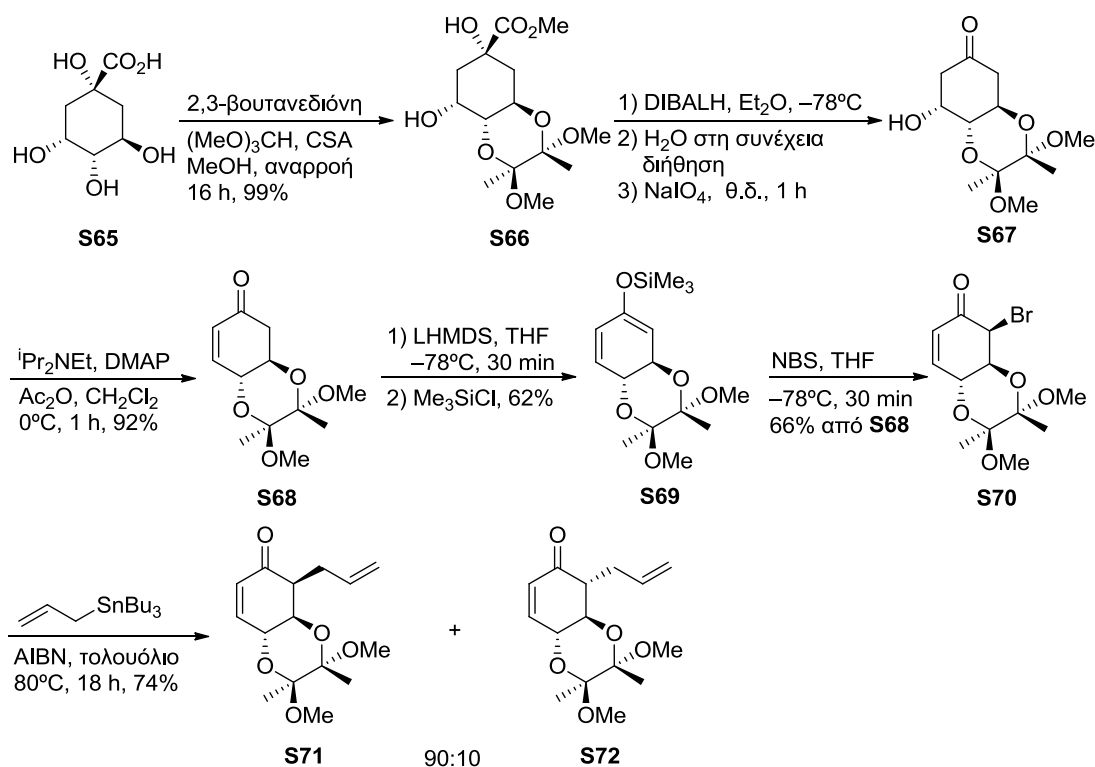
Σχήμα 13: Σύνθεση της **S33**.⁵³

1.1.3.2 Συνθέσεις του υδρόφιλου τμήματος της σκυφοστατίνης.

1.1.3.2.1 Σύνθεση της ομάδας του Καθ. Taylor.

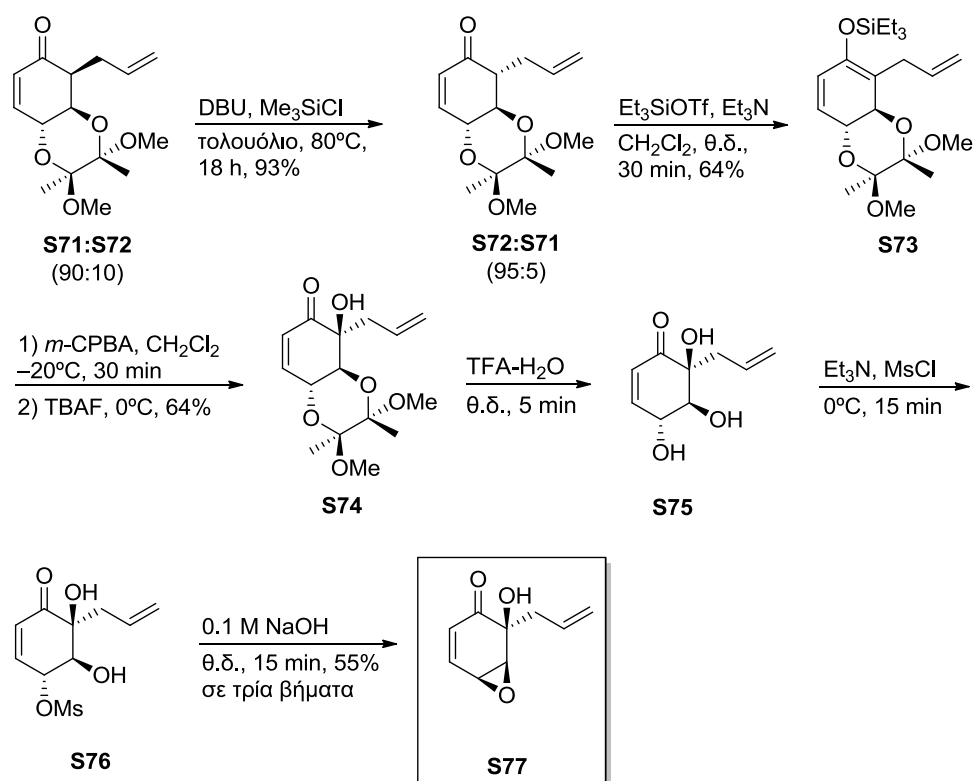
Η ομάδα του Καθ. Taylor δημοσίευσε το 2003 μια σύνθεση του υδρόφιλου μέρους της σκυφοστατίνης.⁵⁸ Η σύνθεση ξεκίνησε με την παρασκευή της ενόνης **S68** χρησιμοποιώντας τη διαδικασία που είχε δημοσιεύσει η ομάδα του Maycock⁵⁹ με κάποιες μικρές διαφοροποιήσεις (Σχήμα 14). Ως εκ τούτου το (–)-κινικό οξύ **S65** μετασχηματίστηκε στη δικετάλη **S66**. Η 2,3-διμεθοξυβουτανودیϋλοδιοξειδική κεταλική ομάδα, η οποία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από την ομάδα του Ley,^{60,61} προστάτευσε εκλεκτικά την *trans*-1,2-διόλη και "κλείδωσε" τη στεreoχημεία της ενόνης **S68**. Προσθήκη DIBALH και στη συνέχεια NaIO_4 έδωσε την κετόνη **S67** η οποία μετατράπηκε στην ενόνη **S68** με απόσπαση της υδροξυλομάδας.

Ακολούθησε μετατροπή της **S68** στον σιλυλο ενολικό αιθέρα **S69** η οποία πραγματοποιήθηκε με αποπρωτονίωση με LHMDs και στη συνέχεια αντίδραση με Me_3SiCl . Πρέπει να σημειωθεί ότι η αντίδραση πραγματοποιήθηκε χωρίς να παρατηρηθεί απόσπαση της β -αλκοξειδικής ομάδας. Αντίδραση της **S69** με NBS έδωσε το βρωμίδιο **S70**. Η ηλεκτρονιόφιλη αυτή προσθήκη έγινε εκλεκτικά στη αξονική θέση του σιλυλο ενολικού αιθέρα **S69** λόγω της άκαμπτης διαμόρφωσης του μορίου, η οποία οφείλεται στην προστατευμένη διΐσημερινή διόλη και στη στερεοηλεκτρονική προτίμηση του ηλεκτρονιόφιλου για αξονική προσθήκη στον άνθρακα C(6) έτσι ώστε να αποφευχθεί διαμόρφωση συνεστραμμένου λουτήρα.⁶²



Σχήμα 14: Σύνθεση των **S71** και **S72**.⁵⁸

Προσθήκη αλλυλοτριβούτυλο κασσίτερου στην **S70** έδωσε μείγμα των ενονών **S71** και **S72** το οποίο δεν ήταν δυνατόν να διαχωριστεί και χρησιμοποιήθηκε ως έχει στη συνέχεια της συνθετικής πορείας.

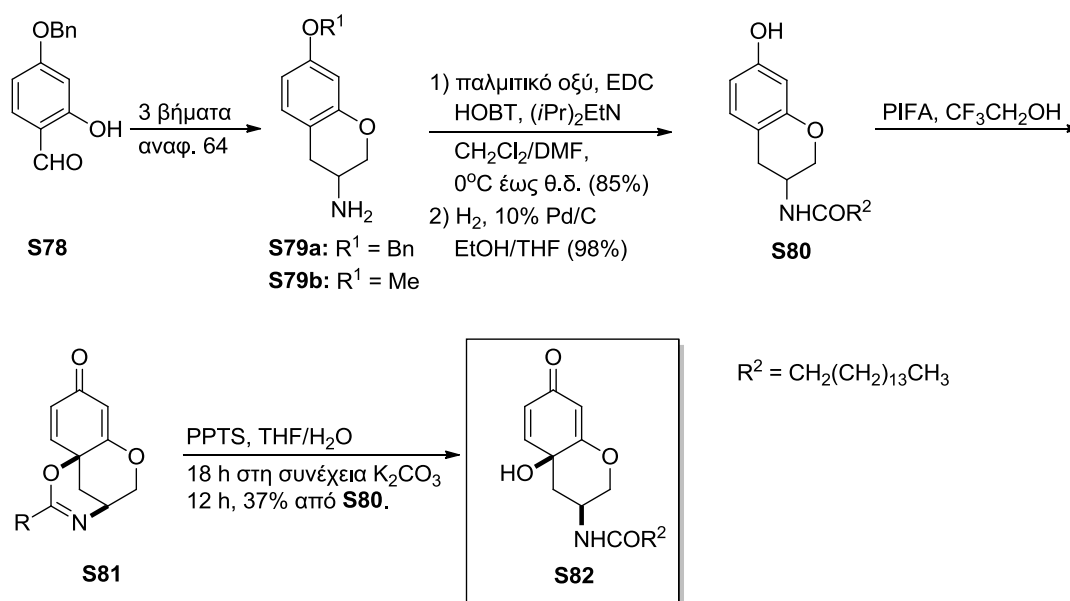


Σχήμα 15: Σύνθεση της **S77**.⁵⁸

Ακολούθησε επιμερίωση του μείγματος 90:10 των **S71** και **S72**, καθώς διαπιστώθηκε ότι είναι απαραίτητη η παρουσία ενός αξονικού πρωτονίου στον άνθρακα C(4) έτσι ώστε να επιτευχθεί η παρασκευή της **S73** στο επόμενο βήμα, οπότε προέκυψε νέο μείγμα σε αναλογία 95:5 με κύριο επιμερές την **S72** (Σχήμα 15). Προσθήκη $\text{Et}_3\text{SiOTf}/\text{Et}_3\text{N}$ στην **S72** έδωσε την **S73** η οποία μετατράπηκε στην α-υδροξυ ενόνη **S74** μετά από αξονική προσθήκη του υδροξυλίου. Η σύνθεση ολοκληρώθηκε με τη μετατροπή της **S74** στην επιθυμητή ένωση **S77** σε τρία βήματα τα οποία περιλάμβαναν αποπροστασία της **S74**, μεσυλίωση και επεξεργασία της **S76** που προέκυψε με υδατικό διάλυμα NaOH .

1.1.3.2.2 Σύνθεση της ομάδας Πιτσινού.

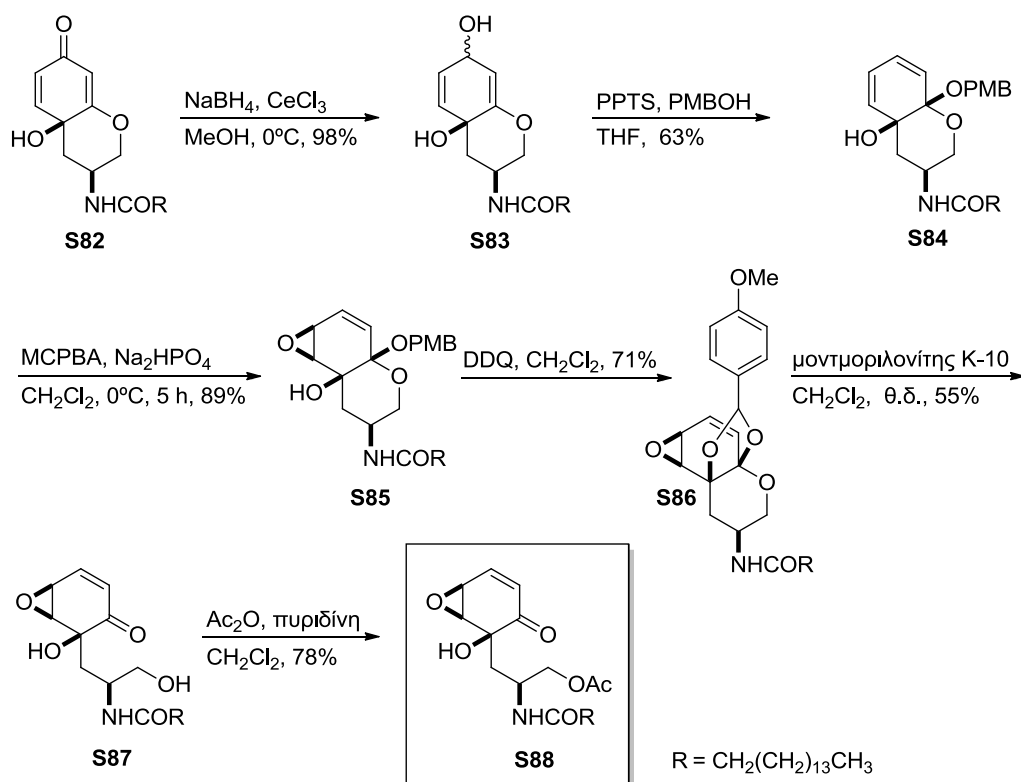
Η ομάδα του Δρ. Πιτσινού πραγματοποίησε το 2005 τη στερεοεκλεκτική σύνθεση του πολικού πυρήνα της σκυφοστατίνης χρησιμοποιώντας ως πλευρική αλυσίδα το παλμιτικό οξύ.⁶³ Η σύνθεση ξεκίνησε με την παρασκευή της κινόλης **S82** (Σχήμα 16). Αρχικά παρασκευάστηκε το ρακεμικό αμινοβενζοπυράνιο **S79a** σε τρία βήματα από 4-βενζυλοξυ-2-υδροξυ-βενζαλδεΰδη σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου αμινοβενζοπυρανίου **S79b** η οποία είχε περιγραφεί στη βιβλιογραφία.⁶⁴ Σύζευξη της αμίνης **S79a** με παλμιτικό οξύ και στη συνέχεια υδρογονόλυση της βένζυλο προστατευτικής ομάδας έδωσε τη φαινόλη **S80** σε απόδοση 83%. Στη συνέχεια επιχειρήθηκε οξείδωση με [δι(τριφθοροακετοξυ)ιωδο] βενζόλιο (PIFA) σε διαλύτη ακετονιτρίλιο η οποία όμως έδωσε μείγμα διαστερεοϊσομερών της **S82**.



Σχήμα 16: Παρασκευή της **S82**.^{63,64}

Χρησιμοποίηση 2,2,2-τριφθοροαιθανόλης, η οποία είναι ένας πολικός αλλά όχι πυρηνόφιλος διαλύτης,⁶⁵ αντί του ακετονιτριλίου οδήγησε στον σχηματισμό της **S81** η οποία με προσθήκη *p*-τολουολοσουλφονικού άλατος της πυριδίνης (PPTS) σε THF και στη συνέχεια K₂CO₃ μετατράπηκε στην κινόλη **S82**.

Ακολούθησε παρασκευή της διόλης **S83** χρησιμοποιώντας τις συνθήκες του Luche.⁶⁶ Η χαμηλή διαστερεοεκλεκτικότητα αυτής της αντίδρασης δεν αποτέλεσε πρόβλημα καθώς η παρασκευή της κετάλης **S84** με προσθήκη 4-μεθοξυβενζυλικής αλκοόλης (PMBOH) και PPTS πραγματοποιείται με ταυτόχρονη αφυδάτωση. Ακολούθησε στερεοεκλεκτική εποξειδωση της **S84** χρησιμοποιώντας μικρή περίσσεια *m*-χλωροϋπερβενζοϊκού οξέως (*m*-CPBA) παρουσία Na₂HPO₄ οπότε προέκυψε η κετάλη **S85**. Προσθήκη 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-1,4-βενζοκινόνης (DDQ) στην **S85** έδωσε την διαστερεοϊσομερικά καθαρή (γεγονός που διαπιστώθηκε μετά από εξέταση των φασμάτων NMR της ένωσης) ακετάλη **S86** η οποία με προσθήκη μοντμοριλονίτη K-10⁶⁷ έδωσε το ανάλογο της σκυφοστατίνης **S87**. Εκτός αυτού παρασκευάστηκε και το ακέτυλο προστατευμένο ανάλογο **S88**.

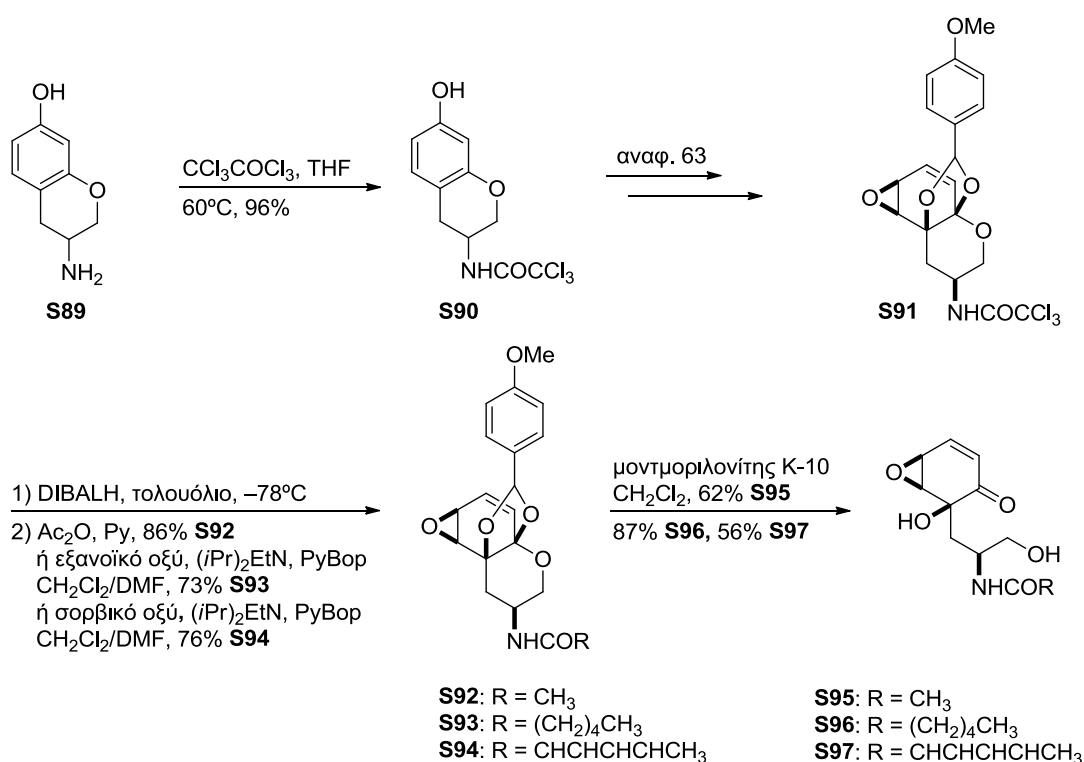


Σχήμα 17: Παρασκευή της **S87** και του ακέτυλο προστατευμένου αναλόγου **S88**.⁶³

Οι Wascholowski, Γιάννης και Πιτσινός δημοσίευσαν το 2006 τη σύνθεση αναλόγων της σκυφοστατίνης προστατεύοντας το αμινοβενζοπυράνιο **S89** ως τριχλωροακεταμίδιο (Σχήμα 18).⁶⁸ Ως εκ τούτου επεξεργασία του αμινοβενζοπυρανίου **S89** με

εξαχλωροακετόνη έδωσε το τριχλωροακεταμίδιο **S90** το οποίο μετατράπηκε στην ένωση **S91** με τη διαδικασία που περιγράφηκε προηγουμένως (Σχήμα 17).⁶³ Ακολούθησε παρασκευή των αναλόγων **S95**, **S96** και **S97** με αναγωγή της **S91** και στη συνέχεια σύζευξη με τα αντίστοιχα οξέα ακολουθούμενη από αποπροστασία με προσθήκη μοντμοριλονίτη K-10.

Η παραπάνω στερεοεκλεκτική σύνθεση των αναλόγων αυτών έδειξε ότι η σύνθεση του πολικού πυρήνα της **S1** θα μπορούσε να επιτευχθεί αν παρασκευάζονταν εναντιοεκλεκτικά η αμίνη **S89**. Πράγματι η ομάδα του Δρ. Πιτσινού δημοσίευσε το 2007 την εναντιοεκλεκτική σύνθεση της αντίστοιχης Boc-προστατευμένης αμίνης⁶⁹ η οποία χρησιμοποιήθηκε στην ολική σύνθεση της **S1** και θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο.



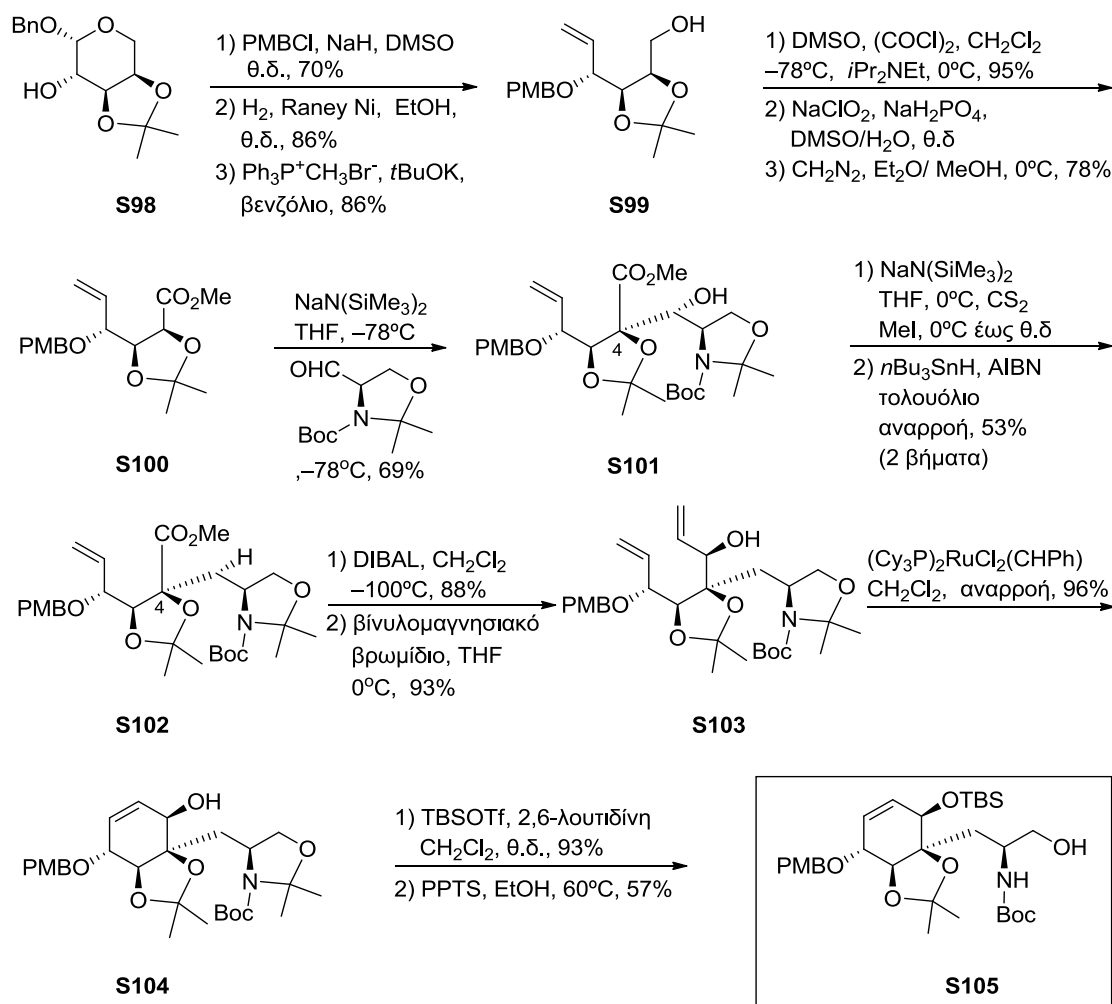
Σχήμα 18: Σύνθεση αναλόγων της σκυφοστατίνης.⁶⁸

1.1.3.3 Ολικές συνθέσεις της σκυφοστατίνης.

Η μοναδική δομή της σκυφοστατίνης αλλά και η σημαντική βιολογική της δραστηριότητα οδήγησαν σε τρεις ολικές συνθέσεις του μορίου οι οποίες αναλύονται παρακάτω.

1.1.3.3.1 Πρώτη ολική σύνθεση της σκυφοστατίνης.

Η πρώτη ολική σύνθεση της **S1** πραγματοποιήθηκε από την εργαστηριακή ομάδα του Καθ. Tadashi Katoh το 2004.⁷⁰ Αρχικά πραγματοποιήθηκε σύνθεση του κυκλοεξενικού μέρους του μορίου (ένωση **S105**, Σχήμα 19). Έτσι ξεκινώντας από τη γνωστή ένωση **S98**⁷¹ πραγματοποιήθηκε προστασία με PMB και στη συνέχεια αποβενζυλίωση και μεθυλενίωση μέσω μιας αντίδρασης Wittig έδωσε την αλκοόλη **S99**.

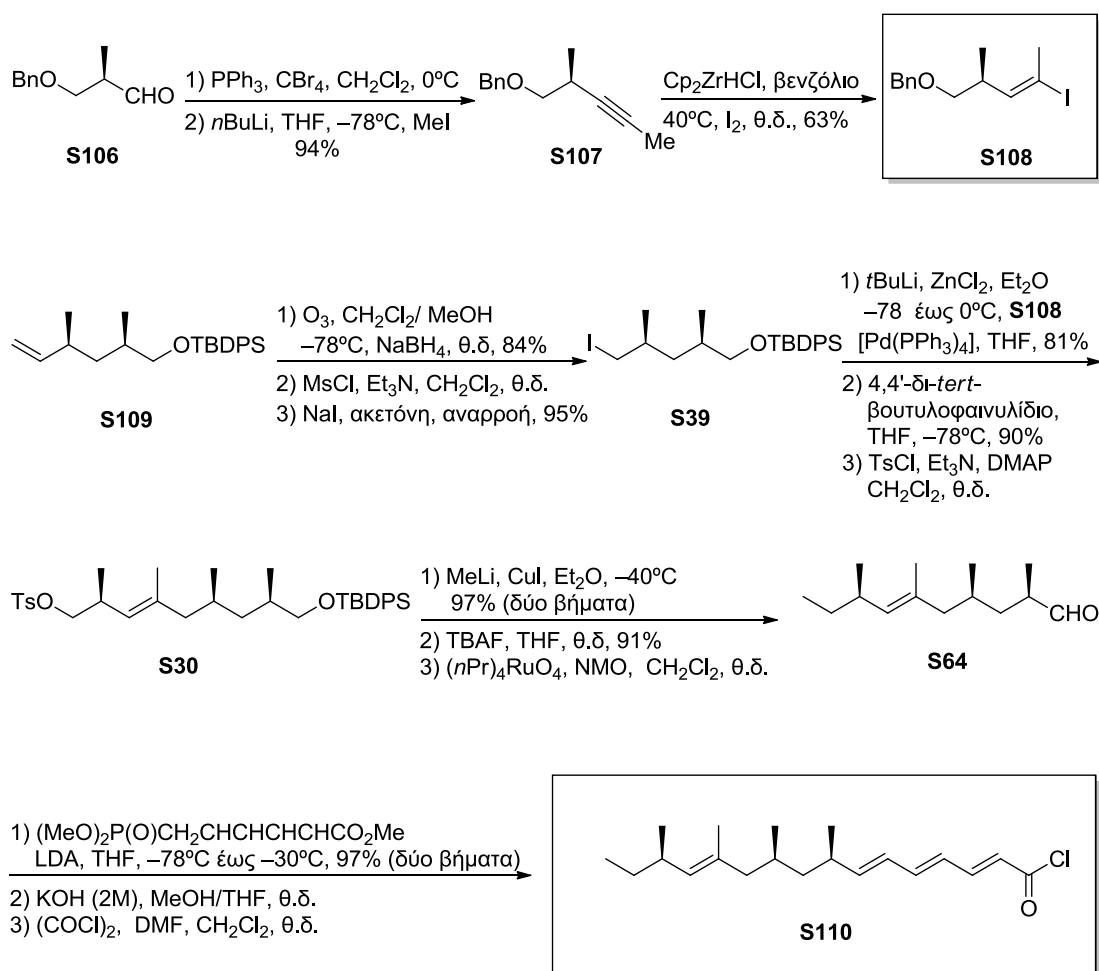


Σχήμα 19: Σύνθεση της **S105**.⁷⁰

Μετατροπή της αλκοόλης στον μεθυλεστέρα **S100** μέσω μιας διαδικασίας τριών βημάτων και αλδολική αντίδραση με την κατάλληλη αλδεΐδη έδωσε το επιθυμητό προϊόν **S101** ως ένα διαστερεοϊσομερές σε 69% απόδοση. Ακολούθησε σύνθεση της

ένωσης **S102**, οπότε και διαπιστώθηκε η στερεοχημεία στον άνθρακα C(4) με μελέτες NOE. Αναγωγή με DIBALH και βινυλίωση της αλδεΐδης που προέκυψε έδωσε το διένιο **S103**. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε αντίδραση μετάθεσης κλεισίματος δακτυλίου (RCM) χρησιμοποιώντας καταλύτη Grubbs⁷² οπότε προέκυψε η κυκλοεξενόλη **S104** η οποία μετατράπηκε στην **S105** σε δύο βήματα.

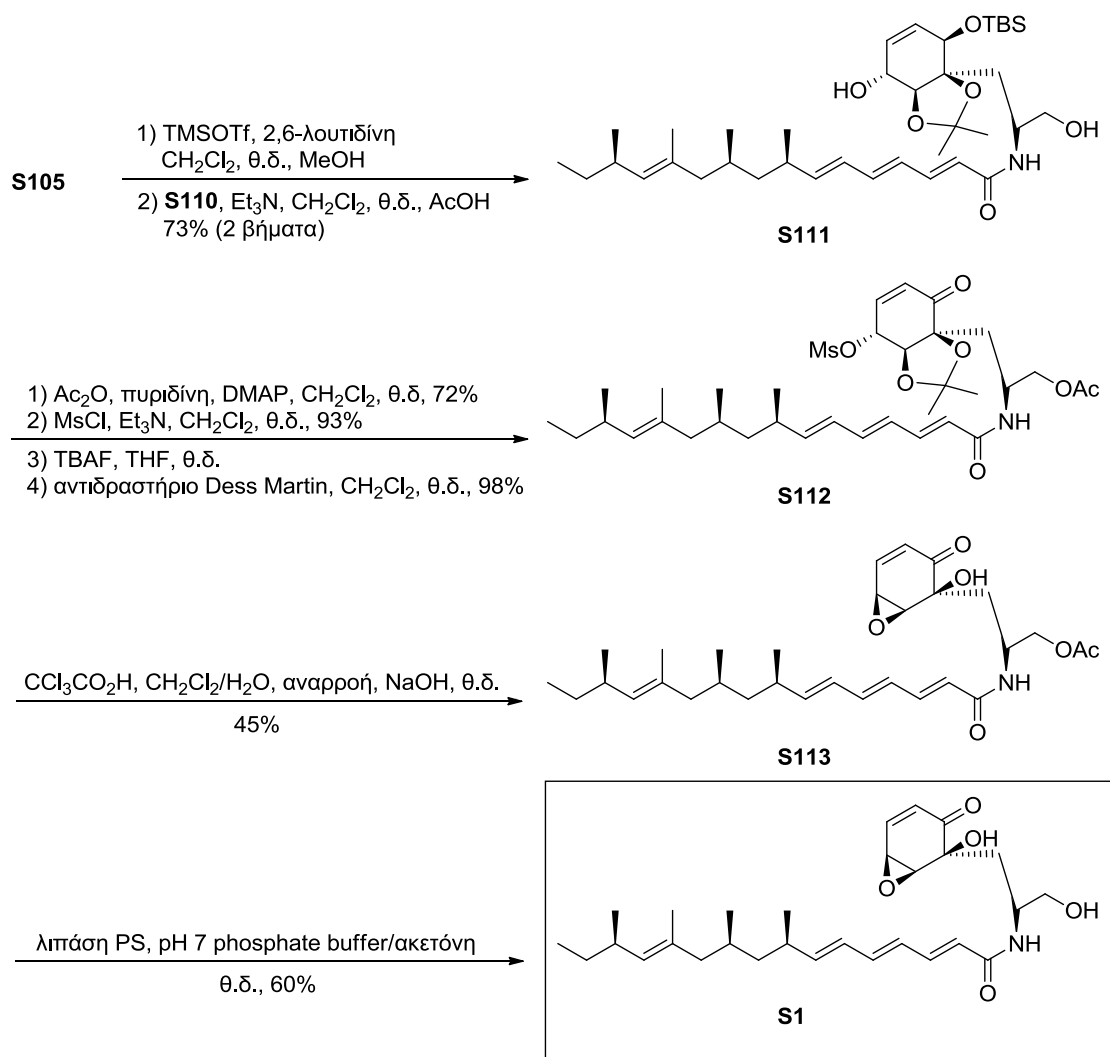
Ακολούθησε η σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας της **S1** (ένωση **S110**, Σχήμα 20) η οποία ξεκίνησε με τη σύνθεση του βινυλοϊωδιδίου **S108** ξεκινώντας από την αλδεΐδη **S106** σε τρία βήματα.



Σχήμα 20: Σύνθεση της **S110**.⁷⁰

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε σύνθεση του αλκυλοϊωδιδίου **S39** ξεκινώντας από τη γνωστή ολεφίνη **S109**⁷³ με οζονόλυση ακολουθούμενη από μεθυλίωση και ιωδίωση. Σύζευξη των ενώσεων **S39** και **S108** μέσω της αντίδρασης Negishi χρησιμοποιώντας τις συνθήκες του Smith,⁷⁴ έδωσε το προϊόν σύζευξης το οποίο μετατράπηκε στο ενδιάμεσο Hoge **S30** με αποβενζυλίωση και τοσυλίωση. Ακολούθησε μετατροπή της **S30** στην **S64** σε τρία βήματα σύμφωνα με το πρωτόκολλο του Hoge.⁴¹ HWE ολεφινίωση^{44a} της **S64** έδωσε τον αντίστοιχο μεθυλεστέρα ο οποίος μετατράπηκε στο

τελικό προϊόν **S110** σε δύο βήματα. Η σύνθεση ολοκληρώθηκε με την αλληλουχία αντιδράσεων που φαίνεται στο Σχήμα 21.

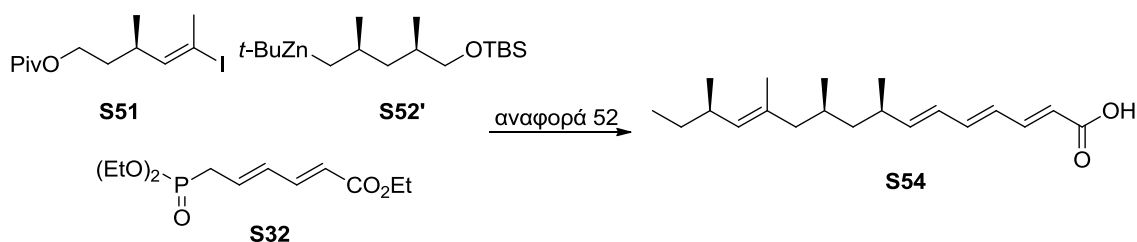


Σχήμα 21: Σύνθεση της σκυφοστατίνης.⁷⁰

Αρχικά πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονη απομάκρυνση των Boc και PBM ομάδων της **S105** με προσθήκη TMSOTf⁷⁵ οπότε προέκυψε η αντίστοιχη αμινοδιόλη η οποία αντέδρασε απευθείας με την ένωση **S110** για να δώσει το αμίδιο **S111** σε απόδοση 73%. Εκλεκτική ακετυλίωση της **S111** ακολουθούμενη από αποσιλιλίωση και οξείδωση Dess-Martin έδωσε την ενόνη **S112**. Ακολούθησε μετατροπή της **S112** στο αντίστοιχο εποξειδίο **S113** από το οποίο με ενζυματική υδρόλυση της ακετυλομάδας παραλήφθηκε σε απόδοση 60% η σκυφοστατίνη.

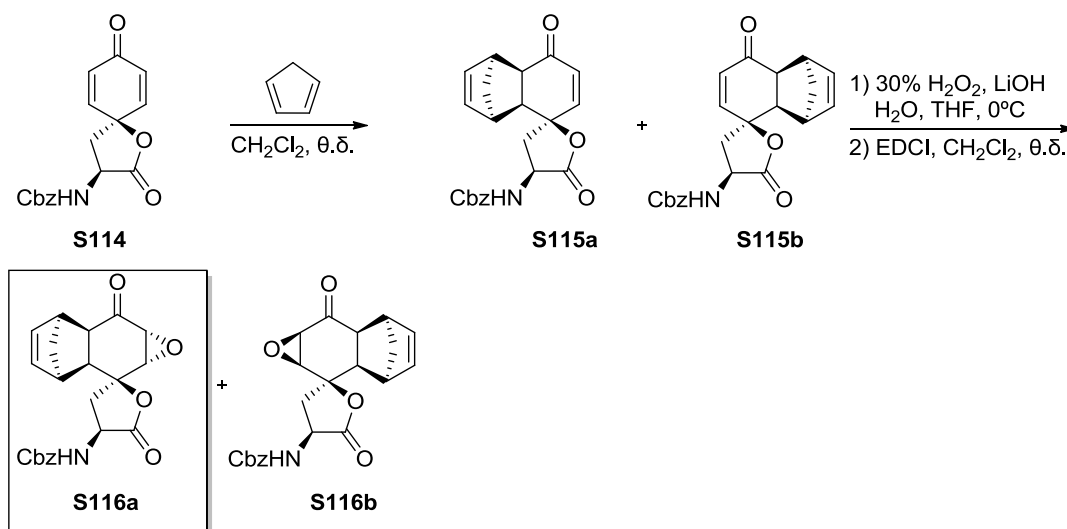
1.1.3.3.2 Σύνθεση της σκυφοστατίνης μέσω αντίδρασης Diels-Alder.

Η δεύτερη ολική σύνθεση της σκυφοστατίνης πραγματοποιήθηκε από την εργαστηριακή ομάδα του Καθ. Ryukichi Takagi το 2007.⁷⁶ Το υδρόφοβο τμήμα του μορίου (ένωση **S54**, σχήμα 22) είχε ήδη συντεθεί στερεοεκλεκτικά ξεκινώντας από τις ενώσεις **S51**, **S52'** και **S32** με μια σειρά αντιδράσεων η οποία περιγράφηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο (κεφάλαιο 1.1.3.1.3).⁵⁰



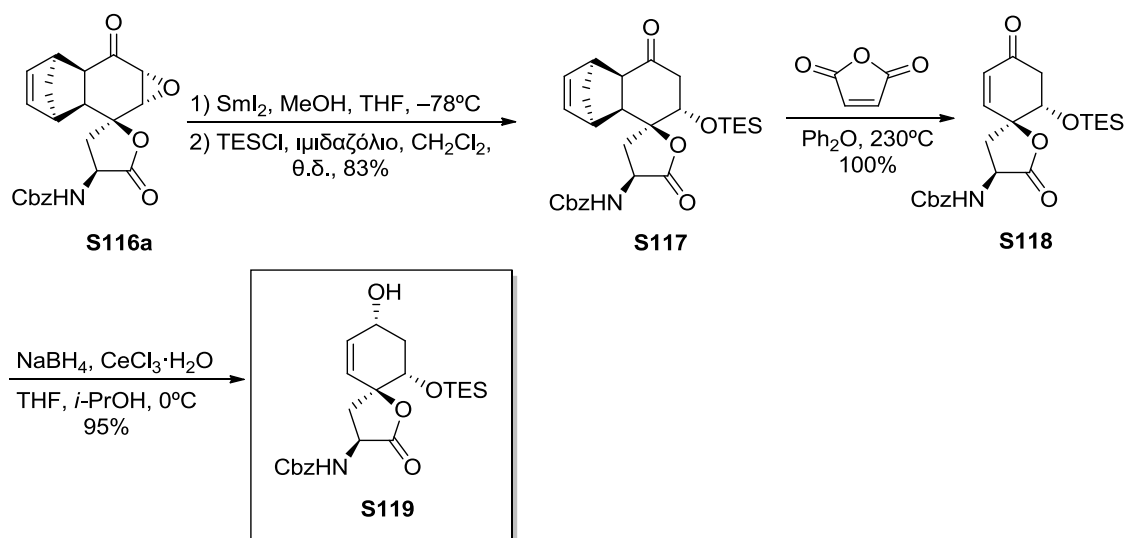
Σχήμα 22: Γενικό σχήμα για τη σύνθεση του υδρόφοβου μέρους της **S1**.⁵⁰

Ως εκ τούτου η προσπάθεια επικεντρώθηκε στη σύνθεση του υδρόφιλου μέρους της **S1** η οποία ξεκίνησε χρησιμοποιώντας την L-τυροσίνη ως αρχική ένωση. Αρχικά παρασκευάστηκε η σπιρολακτόνη **S114** της οποίας η σύνθεση από L-τυροσίνη ήταν διαθέσιμη βιβλιογραφικά.⁷⁷ Στερεοεκλεκτική αντίδραση Diels-Alder μεταξύ της **S114** και του κυκλοπενταδιενίου⁷⁸ έδωσε μείγμα των *endo* προϊόντων **S115a** και **S115b** σε αναλογία 1:1 (Σχήμα 23). Επεξεργασία του μείγματος με LiOH/H₂O₂ ακολουθούμενη από προσθήκη 1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-3-αιθυλοκαρβοδιϊμιδίου (EDCI) έδωσε ένα μείγμα το οποίο περιείχε μόνο δυο από τα πιθανά εποξειδία (ενώσεις **S116a** και **S116b**) τα οποία διαχωρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης οπότε προέκυψε καθαρή η ένωση **S116a** η οποία χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια της σύνθεσης.



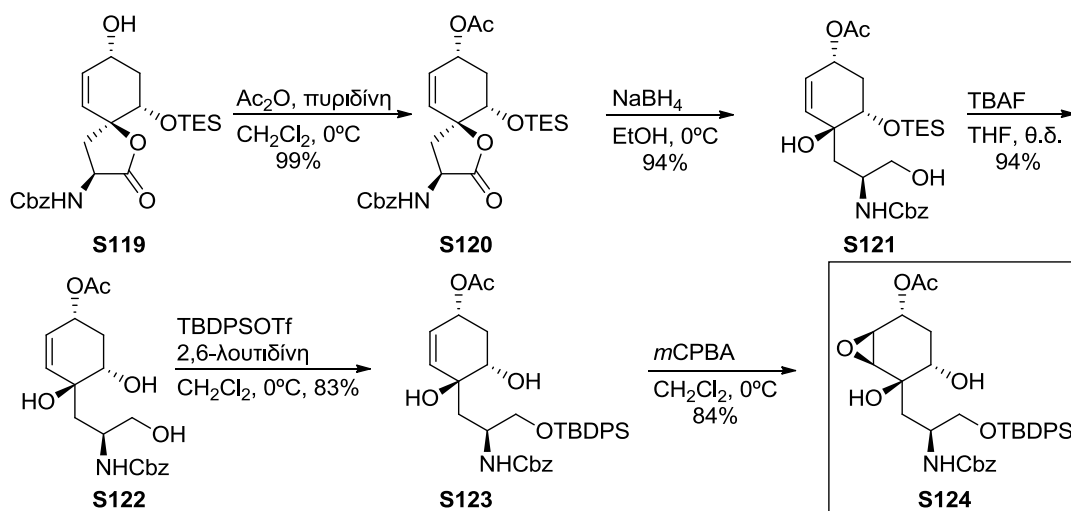
Σχήμα 23: Σύνθεση της **S116a**.⁷⁶

Αναγωγική διάνοιξη του εποξειδικού δακτυλίου της **S116a** με SmI_2^{79} και στη συνέχεια προστασία της δευτεροταγούς υδροξυλομάδας που προέκυψε έδωσε την ένωση **S117** (Σχήμα 24). Ακολούθησε ανάστροφη αντίδραση Diels-Alder παρουσία μαλεϊκού ανυδρίτη και θέρμανση στους 230°C , οπότε προέκυψε η ένωση **S118**. Αναγωγή της **S118** με $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ έδωσε την αλκοόλη **S119**.

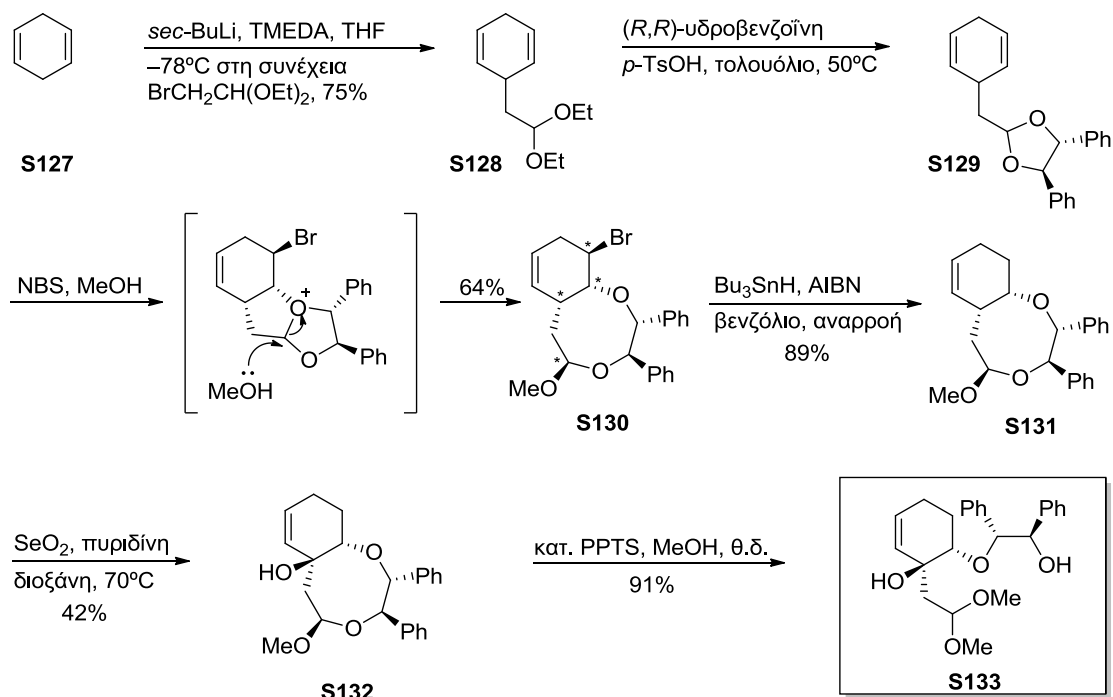


Σχήμα 24: Σύνθεση της **S119**.⁷⁶

Ακολούθησε σύνθεση της ένωσης **S124** ξεκινώντας από την αλκοόλη **S119** που παρασκευάστηκε προηγουμένως (Σχήμα 25). Συγκεκριμένα πραγματοποιήθηκε αρχικά προστασία της **S119** με Ac_2O , και στη συνέχεια αναγωγή του σπιρολακτονικού δακτυλίου οπότε προέκυψε η διόλη **S121**. Απομάκρυνση της προστατευτικής ομάδας και στη συνέχεια σιλιλίωση της υδροξυλομάδας του C(1) με TBDPS-OTf⁸⁰ έδωσε την ένωση **S123** η οποία εποξειδώθηκε στερεοεκλεκτικά για να προκύψει η ένωση **S124**.

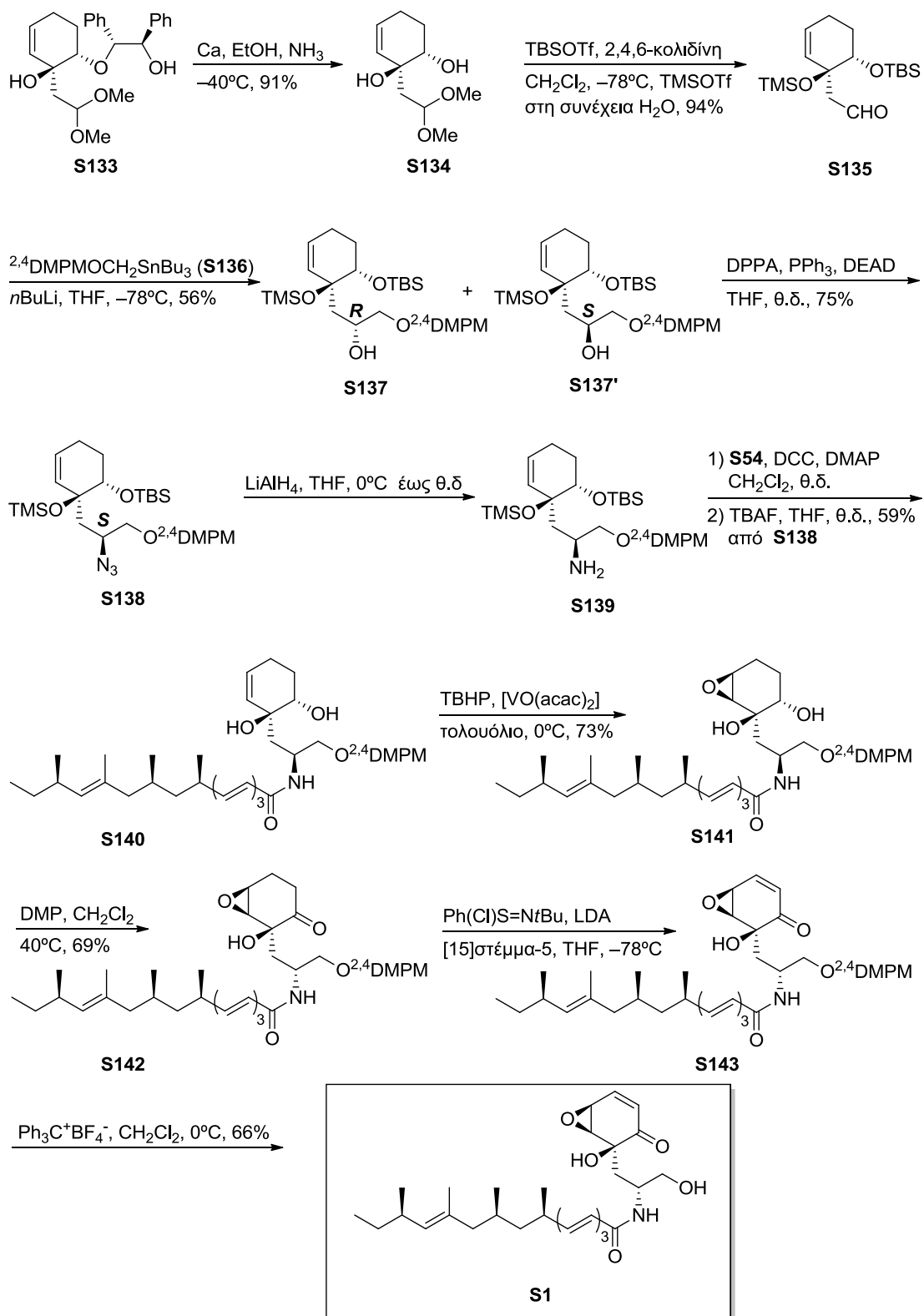


Σχήμα 25: Σύνθεση της **S124**.⁷⁶



Σχήμα 27: Σύνθεση της S133.⁸¹

Αναγωγή Birch της S133 έδωσε τη διόλη S134 η οποία μετατράπηκε στην αλδεΐδη S135 με προσθήκη TBSOTf παρουσία 2,4,6-κολιδίνης και στη συνέχεια προσθήκη TMSOTf (Σχήμα 28). Ακολούθησε πυρηνόφιλη προσθήκη στην S135 της οργανολιθιακής ένωσης που προέκυψε με επεξεργασία της ένωσης ^{2,4}DMPMOCH₂SnBu₃ (S136) με BuLi (η S136 παρασκευάστηκε εύκολα χρησιμοποιώντας τη διαδικασία που εισήχθη από τον Still),⁸² οπότε προέκυψαν οι αλκοόλες S137 και S137' οι οποίες διαχωρίστηκαν χρωματογραφικά. Ακολούθησε αντίδραση Mitsunobu⁸³ της S137 με DPPA οπότε προέκυψε το αζίδιο S138 σε απόδοση 75%. Αναγωγή της S138, σύζευξη της S139 με την ένωση S54 και στη συνέχεια απομάκρυνση των σίλιλο ομάδων έδωσε το διϋδροξυαμίδιο S140. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε στέreo και χημειοεκλεκτική εποξειδωση⁸⁴ της S140 οπότε προέκυψε η εποξειδική αλκοόλη S141 η οποία στη συνέχεια οξειδώθηκε στην S142. Επεξεργασία της S142 με LDA και αντίδραση με *N*-tert-βουτυλοφαινυλοσουλφινιμιδόυλο χλωρίδιο⁸⁵ έδωσε την ενόνη S143 η οποία μετά από απομάκρυνση της προστατευτικής ομάδας⁸⁶ έδωσε τη σκυφοστατίνη (S1).



Σχήμα 28: Σύνθεση της σκυφοστατίνης.⁸¹

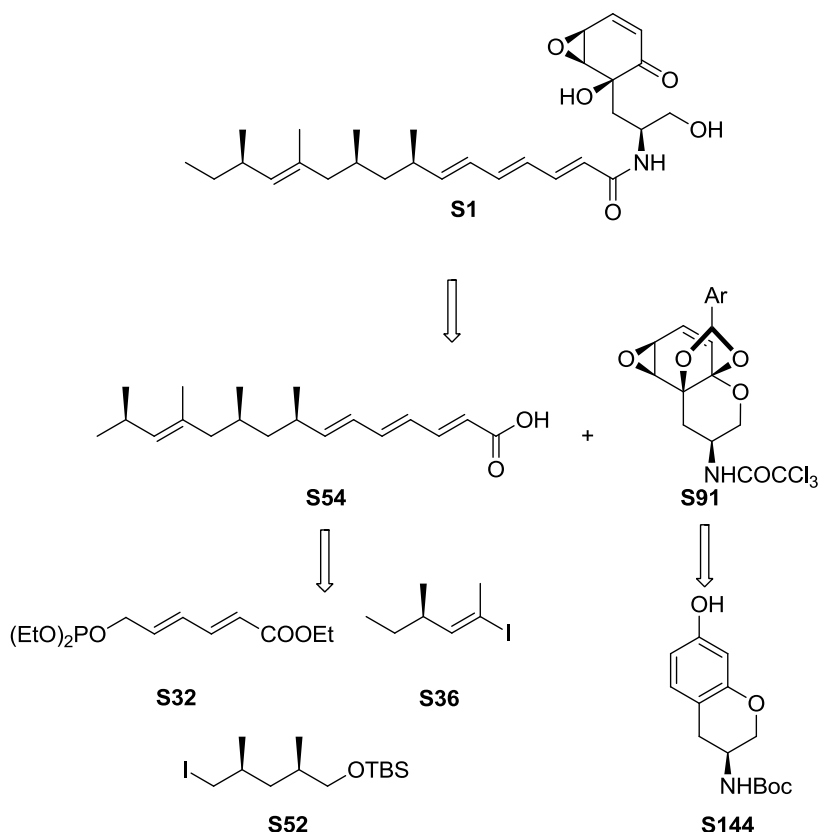
1.2 Σκοπός της σύνθεσης της σκυφοστατίνης.

Όπως είδαμε προηγουμένως (κεφάλαιο 1.1.3.1.4) η υδρόφοβη αλυσίδα της σκυφοστατίνης είχε συντεθεί από την ομάδα του, βραβευμένου με βραβείο Nobel, Καθ. Ei-ichi Negishi το 2004.⁵³ Δεδομένης της σύνθεσης του πολικού πυρήνα της **S1** από την ομάδα του Δρ. Πιτσινού το 2007^{63,68,69} (κεφ. 1.1.3.2.2), αποφασίστηκε η συνεργασία των δύο ομάδων με σκοπό την ολική σύνθεση της σκυφοστατίνης.

1.3 Ολική σύνθεση σκυφοστατίνης.

1.3.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση και στρατηγική.

Η σκυφοστατίνη θα μπορούσε να συντεθεί με σύζευξη των ενώσεων **S54** και **S91** οι οποίες αποτελούν την υδρόφοβη αλυσίδα και τον πολικό πυρήνα της **S1**. Η υδρόφιλη ανθρακική αλυσίδα της σκυφοστατίνης (**S54**) θα μπορούσε να συντεθεί από τις ενώσεις **S32**, **S36** και **S52** ενώ ο πολικός πυρήνας του μορίου (**S91**) θα μπορούσε να προκύψει από την ένωση **S144**.



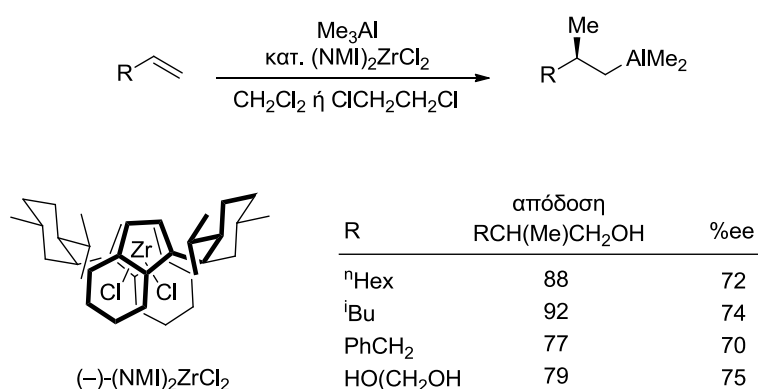
Σχήμα 29: Ρετροσυνθετική στρατηγική για τη σύνθεση της σκυφοστατίνης.

Τα μεγάλα επίπεδα σύγκλισης της προτεινόμενης σύνθεσης οφείλονται στο γεγονός ότι, αφού συνδεθούν η υδρόφοβη ανθρακική αλυσίδα και ο υδρόφιλος πυρήνας της **S1**, απομένει μόνο ένα βήμα αποπροστασίας για την ολοκλήρωση της σύνθεσης. Το

γεγονός αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα 6, 5 και 2 βήματα που απαιτούνται στις τρεις προηγούμενες ολικές συνθέσεις της σκυφοστατίνης^{70,76,81} ενώ η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της σύνθεσης έγκειται στη χρησιμοποίηση της ασύμμετρης καρβαργιλίωσης αλκενίων καταλυόμενη από Zr (αντίδραση ZACA) αντί των συμβατικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν στις προηγούμενες συνθέσεις και οι οποίες αναφέρθηκαν προηγουμένως.

1.3.1.1 Ασύμμετρη καρβαργιλίωση αλκενίων καταλυόμενη από Zr (αντίδραση ZACA).

Από τότε που ανακαλύφθηκε η καταλυόμενη καρβαργιλίωση αλκενίων το 1978⁸⁷ έγιναν πολλές προσπάθειες να πραγματοποιηθεί η αντίστοιχη καρβαργιλίωση αλκενίων χρησιμοποιώντας τριμεθυλοαργίλιο και διχλωροδι(κυκλοπενταδιένυλο)-ζirkονοκένιο οι οποίες οδήγησαν σε απογοητευτικά χαμηλές αποδόσεις των επιθυμητών προϊόντων. Η ομάδα του Ei-ichi Negishi ανακάλυψε το 1995 ότι η επιθυμητή αντίδραση έλαβε χώρα σε καλές αποδόσεις αλλά το προϊόν καταναλώθηκε, μέσω μιας αντίδρασης β-αποϋδρομεταλίωσης, με αποτέλεσμα να προκύψουν μονομερή και διμερή 1,1-διάλκυλο-1-αλκένια.⁸⁸ Το πρόβλημα αυτό λύθηκε με τη χρήση ογκωδών χειρόμορφων ζirkονοκενικών παραγώγων, με πιο αποτελεσματικό το διχλωροδι(1-νεομενθυλινδενο)-ζirkονοκένιο, (NMI)₂ZrCl₂,⁹⁰ το οποίο οδήγησε στην επιθυμητή μεθυλαργιλίωση σε καλές αποδόσεις και εναντιομερική περίσσεια 70-80% (Σχήμα 30).

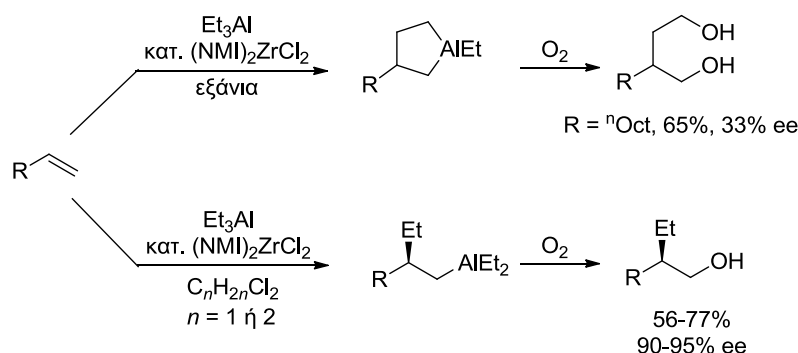


Σχήμα 30: Καρβαργιλίωση αλκενίων καταλυόμενη από Zr.⁸⁸

Δεδομένου ότι η χρησιμοποίηση του (Ind)₂ZrCl₂ είναι το ίδιο αποτελεσματική στη ρακεμική μεθυλαργιλίωση αλκενίων με καλές αποδόσεις, εξήχθη το συμπέρασμα ότι η αιτία της δραματικής αύξησης της απόδοσης της αντίδρασης, όταν χρησιμοποιείται το (NMI)₂ZrCl₂, αντί των λιγότερων ογκωδών παραγώγων που χρησιμοποιούνταν μέχρι τότε, οφείλεται στην παρουσία του συμπυκνωμένου βενζενικού δακτυλίου η οποία

φαίνεται ότι καθυστερεί στερικά την πραγματοποίηση της ανεπιθύμητης β-αποϋδρομεταλλίωσης.

Η ίδια ομάδα δημοσίευσε το 1996 την ανακάλυψη της αντίστοιχης ασύμμετρης αιθυλαργιλίωσης και υψηλότερου βαθμού αλκυλαργιλίωσης καταλυόμενης από Zr.⁹⁰ Αρχικά πραγματοποιήθηκε αντίδραση 1-αλκενίων με τριαιθυλαργίλιο και (NMI)₂ZrCl₂ σε εξάνιο η οποία είχε μεγάλη απόδοση αλλά απογοητευτική εναντιομερική περίσσεια (33% ee για τον σχηματισμό των αντίστοιχων διολών). Η εναντιομερική περίσσεια της αντίδρασης βελτιώθηκε δραματικά με τη χρησιμοποίηση CH₂Cl₂, ClCH₂CH₂Cl και CH₃CHCl₂ αντί του εξανίου για τον σχηματισμό των αντίστοιχων αλκοολών (Σχήμα 31).



Σχήμα 31: Ασύμμετρη αλκυλαργιλίωση με διάφορες συνθήκες.⁹⁰

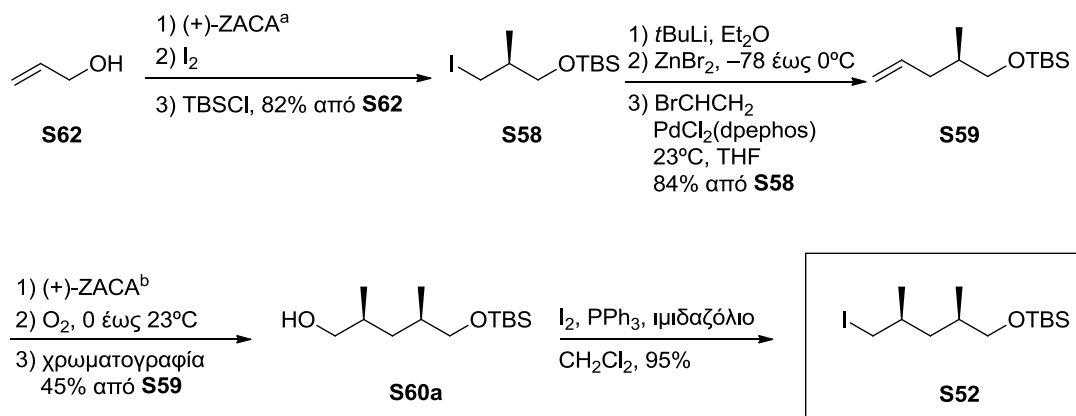
Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι η προσθήκη νερού, μεθυλαργιλοξειδίου (MAO)⁹¹ ή ισοβουτυλαργιλοξειδίου (IBAO)⁹² επιταχύνει σημαντικά την αντίδραση ZACA και ιδιαίτερα τη, συνήθως αργή, αντίδραση του στυρενίου ή ετεροϋποκατεστημένων αλκενίων. Παρόλο που η εναντιομερική περίσσεια των αντιδράσεων δεν φαίνεται να επηρεάζεται, η επιτάχυνση του ρυθμού απόδοσης επέτρεψε την πραγματοποίηση της αντίδρασης σε χαμηλότερες θερμοκρασίες κάτι το οποίο οδήγησε σε μικρή αύξηση της εναντιομερικής περιόσσειας. Παρόλα αυτά όταν χρησιμοποιήθηκαν πιο ενεργά αλκένια παρατηρήθηκαν αντιδράσεις διμερισμού και ολιγομερισμού οι οποίες είναι δύσκολο να αποφευχθούν.

1.3.2 Αποτελέσματα και συζήτηση.

1.3.2.1 Σύνθεση της υδρόφοβης ανθρακικής αλυσίδας της σκυφοστατίνης.

Η σύνθεση της υδρόφοβης ανθρακικής αλυσίδας της **S1** πραγματοποιήθηκε από την ομάδα του καθ. Ei-ichi Negishi και αποτελεί βελτίωση της προηγούμενης σύνθεσης που πραγματοποιήθηκε το 2004 και αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο (κεφάλαιο 1.1.3.1.4).⁵³ Συγκεκριμένα πραγματοποιήθηκαν σημαντικές διαφοροποιήσεις με στόχο τη βελτιστοποίηση της σύνθεσης της **S33** (Σχήματα 11,12,13).

Η πιο σημαντική από αυτές είναι η σύνθεση της μονοπροστατευμένης αλκοόλης **S52** σε μόλις τέσσερα βήματα ξεκινώντας από την αλλυλική αλκοόλη **S62** η οποία πραγματοποιήθηκε με μεθυλαργιλίωση της **S62** ακολουθούμενη από ιωδίωση και προστασία με TBSCl για να προκύψει η **S58** (Σχήμα 32). Προσθήκη BrCH=CH_2 στην **S58** παρουσία $[\text{PdCl}_2(\text{dpephos})]$ έδωσε την ένωση **S59** η οποία μετατράπηκε στην αλκοόλη **S60a** με μεθυλαργιλίωση και οξειδωση παρουσία O_2 . Ακολούθησε ιωδιόλυση της **S60a** οπότε προέκυψε το επιθυμητό ιωδίδιο **S52**. Η συνολική απόδοση της σύνθεσης αυτής ήταν 30% σε 4 βήματα γεγονός που την καθιστά πιο αποτελεσματική και οικονομική από τη σύνθεση που αναφέρθηκε προηγουμένως (Σχήμα 11).⁵³

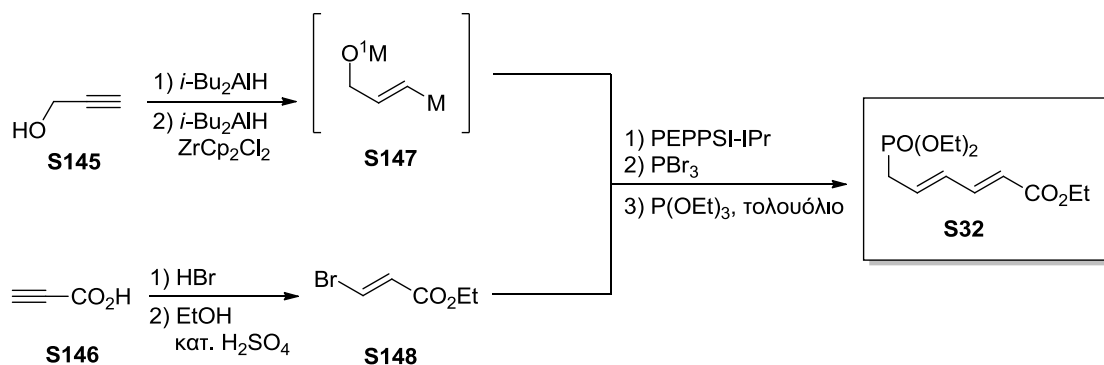


Σχήμα 32: Σύνθεση του ιωδιδίου S52.

a: (+)-ZACA = Me_3Al (2.5 eq), (+)-(NMI) $_2\text{ZrCl}_2$ (5 mol %), MAO (1 eq), CH_2Cl_2 , 23°C ,

b: (+)-ZACA = Me_3Al (2 eq), (+)-(NMI) $_2\text{ZrCl}_2$ (1 mol %), MAO (0.5 eq), CH_2Cl_2 , 23°C .

Η δεύτερη σημαντική διαφοροποίηση πραγματοποιήθηκε κατά την παρασκευή της **S32** (Σχήμα 33) η οποία είχε πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τη βιβλιογραφία στην προηγούμενη σύνθεση (Σχήμα 13). Συγκεκριμένα πραγματοποιήθηκε αρχικά σύνθεση των ενώσεων **S147** και **S148** ξεκινώντας από τις **S145** και **S146** αντίστοιχα. Ακολούθησε αλκένυλο-αλκένυλο σύζευξη καταλυόμενη από παλλάδιο και στη συνέχεια προσθήκη PBr_3 και $\text{P}(\text{OEt})_3$ έδωσε την ένωση **S32**.



Σχήμα 33: Σύνθεση του αιθυλεστέρα S32.

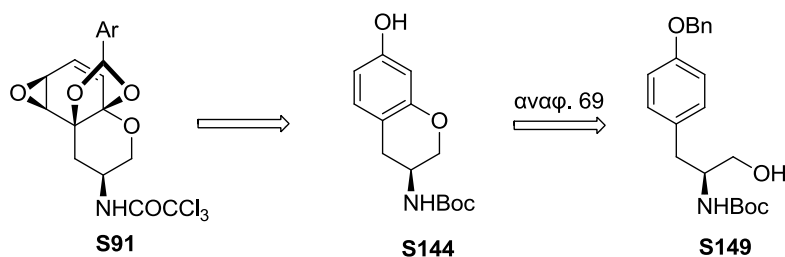
M = ZrCp₂Cl, ¹M = *i*-Bu₂Al

Παρά τις παραπάνω διαφοροποιήσεις η σύνθεση της **S33** συνεχίζει να χρειάζεται 11 βήματα για τη μεγαλύτερη γραμμική σειρά αντιδράσεων της συνθετικής πορείας (με απόδοση 19%) τα οποία παρέμειναν αριθμητικά ίδια με την προηγούμενη σύνθεση. Παρόλα αυτά οι παραπάνω διαφοροποιήσεις και ιδιαίτερα η σύνθεση της **S52** από τη φθηνή και εμπορικά διαθέσιμη άλλυλο αλκοόλη **S62** καθιστούν την νέα σύνθεση πολύ πιο πρακτική και αποτελεσματική καθώς αποφεύγονται μεγάλες αλληλουχίες αντιδράσεων με χαμηλές αποδόσεις.

1.3.2.2 Σύνθεση του υδρόφιλου πολικού πυρήνα της σκυφοστατίνης.

Όπως είδαμε προηγουμένως (κεφ. 1.1.3.2.2) η ομάδα του Δρ. Πιτσινού δημοσίευσε το 2005 τη ρακεμική σύνθεση του πολικού πυρήνα της σκυφοστατίνης.⁶³ Κατά τη σύνθεση αυτή είχε παρασκευαστεί η αμινοφαινόλη **S80** της οποίας η αμινομάδα είχε συζευχθεί με το παλμιτικό οξύ και η οποία χρησιμοποιήθηκε για την ολοκλήρωση της σύνθεσης (Σχήματα 16,17). Το 2006 δημοσιεύτηκε η σύνθεση αναλόγων της **S1** χρησιμοποιώντας την ίδια αμινοφαινόλη προστατευμένη ως τριχλωροακεταμίδιο (Σχήμα 18).⁶⁸ Στην παραπάνω δημοσίευση πραγματοποιήθηκε η σύνθεση της ρακεμικής ένωσης **S91** σύμφωνα με τη διαδικασία που είχε περιγραφεί κατά τη ρακεμική σύνθεση του πολικού πυρήνα της **S1**.

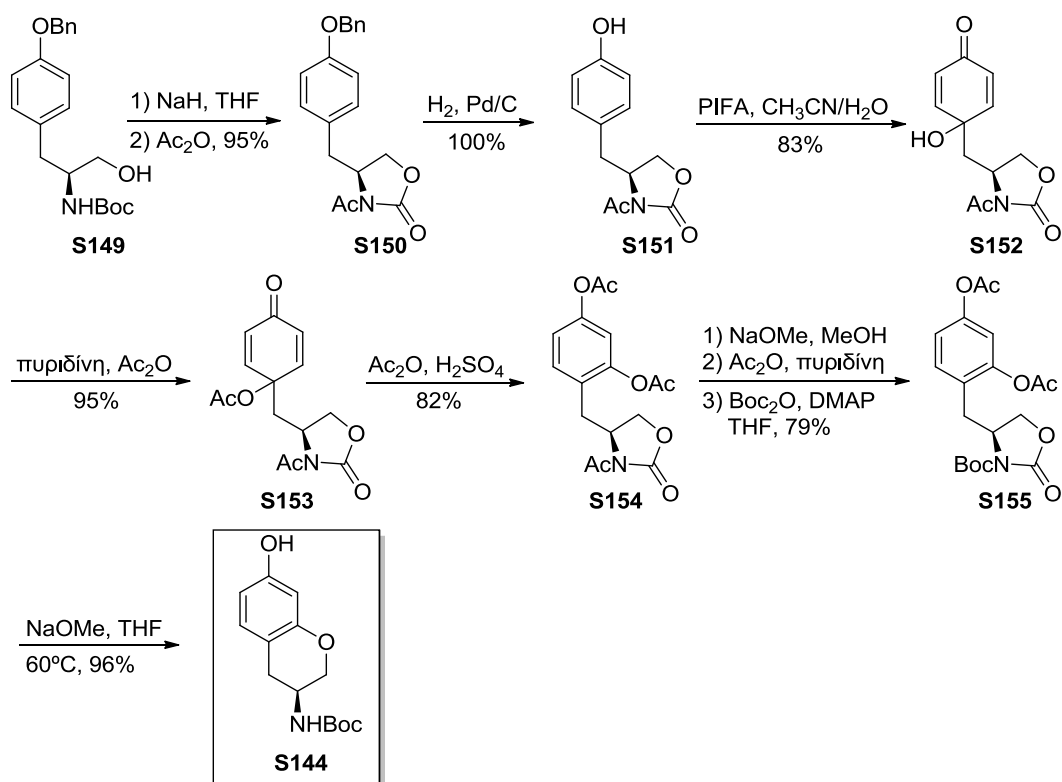
Με βάση τα παραπάνω η εναντιοεκλεκτική σύνθεση του πολικού πυρήνα της σκυφοστατίνης θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί αν επιτυγχάνονταν η εναντιοεκλεκτική σύνθεση της **S144** (Σχήμα 34). Πράγματι η σύνθεση πραγματοποιήθηκε το 2007 από την ομάδα του Δρ. Πιτσινού⁶⁹ ξεκινώντας από την ένωση **S149** γεγονός το οποίο άνοιξε το δρόμο για την εναντιοεκλεκτική σύνθεση του υδρόφιλου μέρους της **S1** η οποία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής.



Σχήμα 34: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση της **S149**.

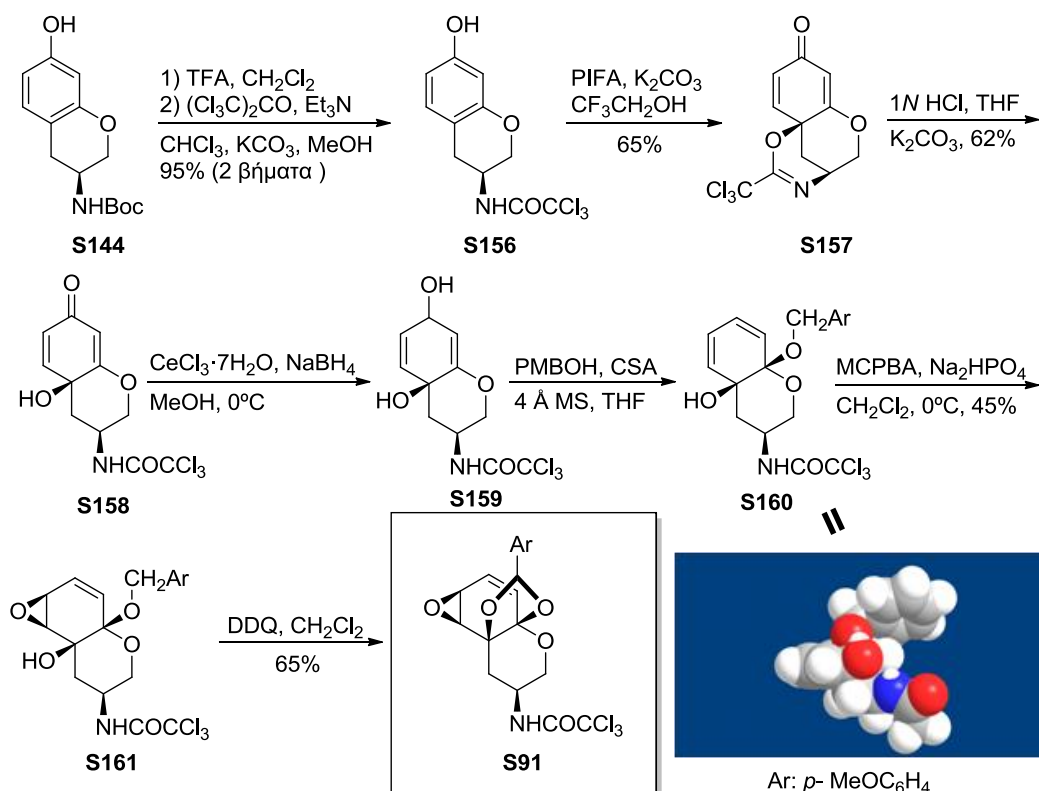
1.3.2.2.1 Αποτελέσματα.

Με βάση τα παραπάνω πραγματοποιήσαμε αρχικά την εναντιοεκλεκτική σύνθεση της ένωσης **S144** σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.⁶⁹ Η σύνθεση ξεκίνησε με την παρασκευή του παραγώγου της τυροσινόλης **S149** σε εναντιομερική περίσσεια >99% με τη διαδικασία η οποία έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία.⁹³ Επεξεργασία της **S149** με NaH σε THF σε θερμοκρασία περιβάλλοντος είχε ως αποτέλεσμα την ενδομοριακή προσβολή της Boc προστατευμένης αμινομάδας από το αλκοξειδίο που προέκυψε, οπότε προέκυψε το οξαζολινικό ανιόν το οποίο παγιδεύτηκε *in-situ* με προσθήκη Ac₂O για να προκύψει τελικά η οξαζολιδινόνη **S150** σε απόδοση 95% (Σχήμα 35). Ακολούθησε υδρογονόλυση της βένζυλο προστατευτικής ομάδας οπότε προέκυψε η φαινόλη **S151** σε 100% απόδοση. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε οξείδωση της **S151** στην **S152** με προσθήκη PIFA και ακετυλίωση με Ac₂O για να προκύψει η **S153** σε συνολική απόδοση 79%. Αναδιοργάνωση της **S153** υπό τις συνθήκες αντίδρασης που εισήγαγε ο Thiele⁹⁴ (θειικό οξύ σε Ac₂O) έδωσε τη ρεσορκινόλη **S154** σε καλή απόδοση (82%). Ακολούθησε μεθανόλυση των ακέτυλο προστατευτικών ομάδων της **S154** και στη συνέχεια εκλεκτική ακετυλίωση των φαινολικών υδροξυλίων με Ac₂O και της αμινομάδας με Boc έδωσε την ένωση **S155** σε απόδοση 79%. Ακολούθησε προσθήκη NaOMe σε διαλύτη THF οπότε προέκυψε η επιθυμητή ένωση **S144** σε απόδοση 96%.



Σχήμα 35: Σύνθεση της **S144**.⁶⁹

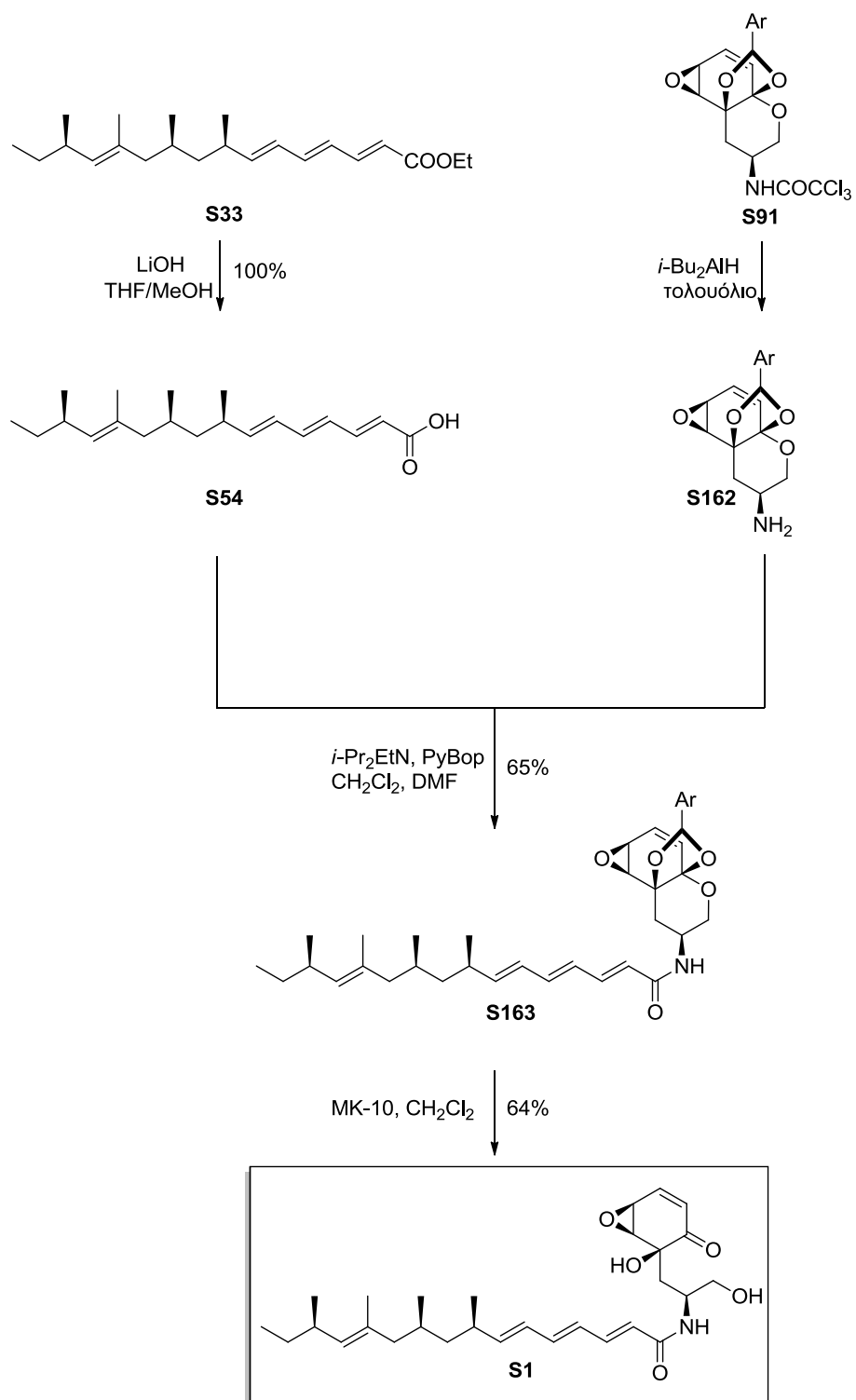
Μετά την ολοκλήρωση της σύνθεσης της **S144** ακολούθησε η σύνθεση του πολικού πυρήνα της σκυφοσταίνης (ένωση **S91**). Συγκεκριμένα πραγματοποιήθηκε αρχικά αντικατάσταση της Boc προστατευτικής ομάδας της **S144** με την COCCl₃ ομάδα οπότε προέκυψε η **S156** σε απόδοση 95% (Σχήμα 36). Ακολούθησε η κρίσιμη οξείδωση με PIFA⁶⁶ σε διαλύτη CF₃CH₂OH και παρουσία K₂CO₃ οπότε προέκυψε η ένωση **S157** η οποία υδrolύθηκε για να προκύψει η **S158** (απόδοση 40% από την **S156**). Αναγωγή της **S158** με τις συνθήκες Luche^{95,66} έδωσε την ένωση **S159** η οποία στη συνέχεια επεξεργάστηκε με PMBOH και 10-καμφορσουλφονικό οξύ για να προκύψει στερεοεκλεκτικά η ένωση **S160**. Ακολούθησε απευθείας οξείδωση της **S160** οπότε προέκυψε στερεοεκλεκτικά το εποξειδίο **S161**. Εξετάζοντας το τρισδιάστατο μοντέλο της ένωσης **S160** (Σχήμα 36) παρατηρούμε ότι η εξαιρετική εκλεκτικότητα (τοπο- και διαστεreo-) μπορεί να αποδοθεί στην δέσμευση του οξειδωτικού μέσω δεσμού υδρογόνου από το γειτονικό υδροξύλιο σε συνδυασμό με την διαφορετική στερεοχημική παρεμπόδιση των δύο πλευρών του διπλού δεσμού λόγω του άκαμπτου *cis*-δικυκλικού σκελετού. Η ένωση **S161** οξειδώθηκε απευθείας με DDQ για να προκύψει τελικά η επιθυμητή ένωση **S91** σε εναντιομερική περίσσεια >98%, η οποία διαπιστώθηκε μετά από πραγματοποίηση HPLC με χρησιμοποίηση χειρόμορφης στήλης, και συνολική απόδοση 11% σε 8 βήματα από την **S144**.



Σχήμα 36: Σύνθεση της **S91**.

1.3.2.3 Ολοκλήρωση της σύνθεσης της σκυφοστατίνης.

Για την τελική σύνθεση της σκυφοστατίνης (**S1**) έγινε προσπάθεια περιορισμού των βημάτων που θα χρειαζόντουσαν μετά τη σύζευξη του υδρόφιλου και του υδρόφοβου μέρους του μορίου έτσι ώστε να βελτιστοποιηθεί η συνολική απόδοση της σύνθεσης. Ως εκ τούτου πραγματοποιήθηκε αρχικά υδρόλυση του αιθυλεστέρα **S33** με προσθήκη LiOH σε διαλύτη THF/Μεθανόλη οπότε προέκυψε το καρβοξυλικό οξύ **S54** το οποίο χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στη σύνθεση του ανθρακικού σκελετού της σκυφοστατίνης (Σχήμα 37). Παράλληλα με τη σύνθεση της **S54** πραγματοποιήθηκε προσθήκη *i*-Bu₂AlH στην **S91** σε διαλύτη τολουόλιο. Για να αποφευχθεί το άνοιγμα του εποξειδικού δακτυλίου ήταν απαραίτητη η προσθήκη υποστοιχειομετρικής ποσότητας του αντιδραστήριου και η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία −92°C. Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε αυτήν τη θερμοκρασία για 10 min και η αντίδραση διακόπηκε με προσθήκη παγωμένης ακετόνης. Το μείγμα που προέκυψε επεξεργάστηκε με Na₂SO₄·10 H₂O, διηθήθηκε, εκπλύθηκε με CH₂Cl₂ και συμπυκνώθηκε για να προκύψει η ελεύθερη αμίνη **S162** η οποία χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στην επόμενη αντίδραση.



Σχήμα 37: Ολοκλήρωση της σύνθεσης της σκυφοστατίνης.

Σε διάλυμα της αμίνης **S162** σε μείγμα διαλυτών CH_2Cl_2 και DMF προστέθηκαν διαδοχικά στους 0°C η ένωση **S54**, *i*-Pr₂EtN και PyBop. Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε στους 0°C για 3 h και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 8 h και ακολούθησαν οι συνήθειες εκχυλίσες χρησιμοποιώντας CH_2Cl_2 . Καθαρισμός του μείγματος με χρωματογραφία στήλης έδωσε την ένωση **S163** σε δύο βήματα, με απόδοση 90% βάση του **S91** που καταναλώθηκε και $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ 70.6 ($c = 1.26$, CH_2Cl_2). Μετά τη σύζευξη του πολικού πυρήνα με την ανθρακική αλυσίδα ακολούθησε προσθήκη μοντμοριλονίτη K-10 στην **S163** σε διαλύτη CH_2Cl_2 . Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 15 min και ακολούθησε διήθηση και εκπλύσεις με ακετόνη. Καθαρισμός του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών CH_2Cl_2 :MeOH 10:1 έδωσε 4.1 mg καθαρής σκυφοστατίνης (**S1**) και μείγμα της **S1** με την **S163**. Αντίδραση του μείγματος αυτού στις ίδιες συνθήκες έδωσε ακόμα 1.6 mg **S1** οπότε η συνολική απόδοση ήταν 64% (80% βασιζόμενη στην **S163** που καταναλώθηκε).

1.3.3 Συμπεράσματα.

Συμπερασματικά η σκυφοστατίνη (**S1**) συντέθηκε με συνολική απόδοση 1.7% σε 22 βήματα στη μακρύτερη γραμμική συνθετική αλληλουχία. Θεωρούμε ότι η σύνθεση του εστέρα της ανθρακικής αλυσίδας της **S1** (ένωση **S33**) σε απόδοση 19% σε 11 βήματα στη μακρύτερη γραμμική συνθετική αλληλουχία ξεκινώντας από σχετικά φθηνές αρχικές ενώσεις και χρησιμοποιώντας καταλυτικές ποσότητες Pd και χειρόμορφων ζιρκονοκενικών ενώσεων καθιστά τη σύνθεση της ομάδας του Καθ. Negishi την πιο αποτελεσματική αλλά και οικονομική σύνθεση της ανθρακικής αλυσίδας της **S1** μέχρι τώρα. Παρότι θα επιθυμούσαμε να βελτιστοποιήσουμε τη σύνθεση της **S91**, η οποία πραγματοποιήθηκε από την ομάδα μας σε 19 βήματα και 4% απόδοση, πρέπει να σημειωθεί ότι η σύνθεση της **S91** επιτρέπει την τελική σύνθεση της **S1** σε μόλις ένα βήμα μετά τη σύζευξη της ανθρακικής αλυσίδας με τον πολικό πυρήνα του μορίου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΥΝΘΕΣΗ ΛΑΟΥΡΕΝΟΔΙΤΕΡΠΕΝΟΛΗΣ.

2.1 Εισαγωγή.

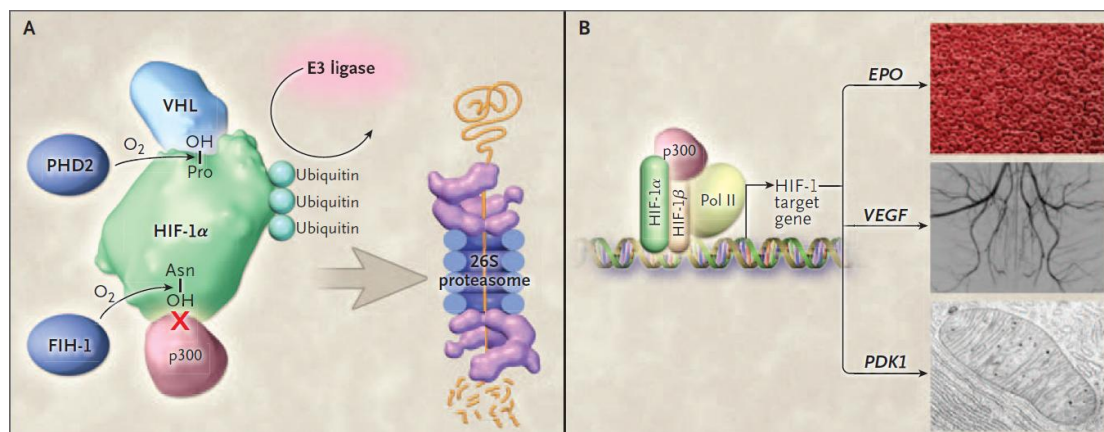
2.1.1 HIF-1 και ο ρόλος του στον ανθρώπινο οργανισμό.

Οι άνθρωποι έχουν αναπτύξει πολύπλοκα κυκλοφορικά, αναπνευστικά και νευροενδοκρινικά συστήματα τα οποία ρυθμίζουν τα επίπεδα του οξυγόνου στον οργανισμό καθώς ακόμα και μικρή αύξηση ή μείωση της συγκέντρωσής του μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο κυττάρων, ιστού ή και του ίδιου του οργανισμού. Παλαιότερα, υπήρχε η άποψη ότι το οξυγόνο ρυθμιζονταν από συγκεκριμένα κύτταρα, όπως τα αδενοειδή κύτταρα του καρωτιδικού σωματίου τα οποία εκπολώνονται υπό υποξικές συνθήκες μέσα σε χιλιοστά του δευτερολέπτου με μηχανισμούς οι οποίοι δεν είναι εξακριβωμένοι.⁹⁶

Πλέον, γνωρίζουμε ότι όλα τα κύτταρα στο ανθρώπινο σώμα αναγνωρίζουν και αντιδρούν στην υποξία. Υπό υποξικές συνθήκες ο υποξικά ενεργοποιούμενος παράγοντας 1 (Hypoxia Inducible Factor-1, HIF-1) ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στον τρόπο που αντιδρά ο ανθρώπινος οργανισμός όταν υπάρχει έλλειψη οξυγόνου.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Σε υποξικά κύτταρα αυξάνεται η αντιγραφή πολλών αγγελιοφόρων RNA (mRNAs) αλλά ταυτόχρονα μειώνεται η έκφραση ίδιου αριθμού mRNAs. Και στις δύο περιπτώσεις, αυτές οι αλλαγές εξαρτώνται από το HIF-1, αλλά πρόσδεση του HIF-1 παρατηρείται μόνο σε γονίδια με αυξημένη έκφραση. Το HIF-1 μειώνει έμμεσα την έκφραση του mRNA ρυθμίζοντας μεταγραφικούς καταστολείς και microRNAs.⁹⁷⁻¹⁰⁰

Το HIF-1 αναγνωρίστηκε αρχικά ως η πρωτεΐνη που αποτελεί τον ρυθμιστή της ερυθροποιητίνης (EPO), η οποία είναι η ορμόνη που ελέγχει την παραγωγή των ερυθροκυττάρων, του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και των γλυκολυτικών ενζύμων τα οποία προσαρμόζουν το μεταβολισμό των κυττάρων υπό υποξικές συνθήκες (Εικόνα 5A).¹⁰⁰ Το HIF-1 αποτελείται από την υπομονάδα HIF-1 β και την υπομονάδα HIF-1 α η οποία ρυθμίζεται από την ποσότητα του οξυγόνου στον οργανισμό.¹⁰¹ Υπό αερόβιες συνθήκες το HIF-1 α υδροξυλιώνεται από προλυλο-υδροξυλάσες (PHDs) οι οποίες περιέχουν Fe²⁺ στο καταλυτικό τους κέντρο και χρησιμοποιούν οξυγόνο και α -κετογλουταρικό οξύ ως υποστρώματα.¹⁰² Το υδροξυλιωμένο HIF-1 α αλληλεπιδρά με την πρωτεΐνη von Hippel-Lindau (VHL) (Εικόνα 5A). Υπό υποξικές συνθήκες η υδροξυλίωση παρεμποδίζεται και το HIF-1 α συσσωρεύεται (Εικόνα 5B). Ο ρόλος του HIF ως αποκωδικοποιητή ρυθμίζεται από την

ασπαραγινική υδροξυλάση FIH-1 η οποία παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση του HIF-1 α με την πρωτεΐνη συνενεργοποιητή, p300.^{100,102} Συμπερασματικά η υδροξυλίωση του HIF-1 α έχει ως αποτέλεσμα έναν μηχανισμό με τον οποίο οι αλλαγές στα επίπεδα του οξυγόνου μεταφράζονται σε αλλαγές στη μεταγραφή γονιδίων στον οργανισμό.



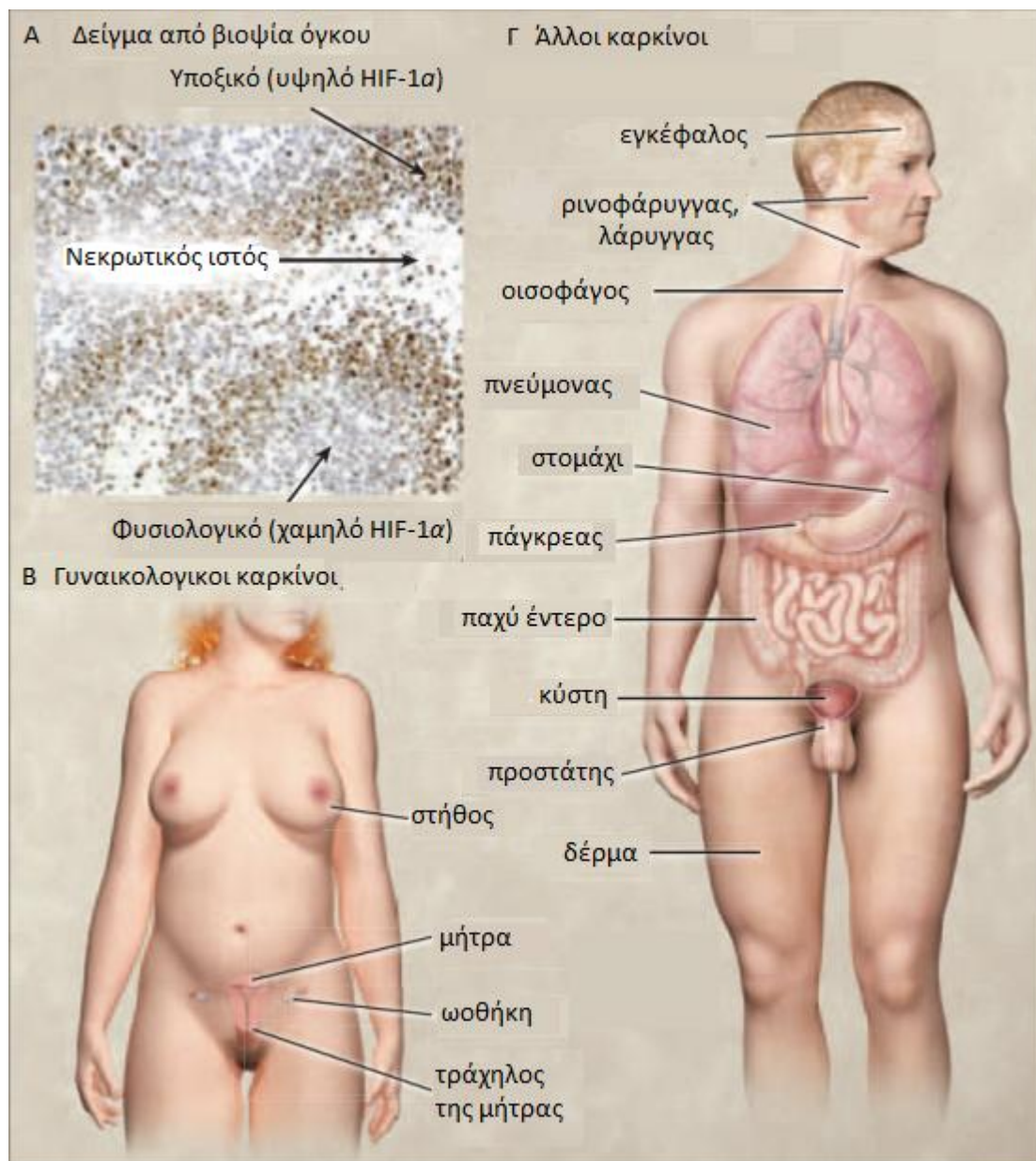
Εικόνα 5: Σε καλώς οξυγονωμένα κύτταρα (Τμήμα A) η προλυλοϋδροξυλάση περιοχής 2 (PHD2) χρησιμοποιεί οξυγόνο για να υδροξυλιώσει το HIF-1 α σε μια προλίνη (Pro-OH). Η πρωτεΐνη von Hippel-Lindau (VHL) δεσμεύεται από το HIF-1 α που περιέχει Pro-OH και ακολουθεί πολυουβικιτινίωση του HIF-1 α από τη λιγάση της ουβικιτίνης E3. Η πολυουβικιτινίωση του HIF-1 α στοχοποιεί την πρωτεΐνη για βιοαποικοδόμηση η οποία πραγματοποιείται από το προτεάσωμα 26S. Ο παράγοντας αναστολής του HIF-1 (FIH-1) επίσης χρησιμοποιεί οξυγόνο για να υδροξυλιώσει το HIF-1 α σε μια ασπαραγίνη (Asn-OH). Όταν το HIF-1 α περιέχει Asn-OH δεν μπορεί να δεσμευτεί από την πρωτεΐνη p300 με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η εκκίνηση της μεταγραφής γονιδίων από το HIF-1 α .

Υπό υποξικές συνθήκες (Τμήμα B) οι υδροξυλίώσεις της προλίνης και της ασπαραγίνης αναστέλλονται και το HIF- α (είτε το HIF-1 α είτε το HIF-2 α) συσσωρεύεται ραγδαία στον οργανισμό, διμερίζεται με το HIF-1 β , χρησιμοποιεί την p300, δεσμεύεται σε στοιχεία απόκρισης του οργανισμού υπό υποξικές συνθήκες και ενεργοποιεί τη μεταγραφή εκατοντάδων γονιδίων μέσω της RNA πολυμεράσης II (Pol II). Μερικά από αυτά τα γονίδια είναι τα εξής: η *EPO* η οποία είναι η ορμόνη η οποία διεγείρει την παραγωγή των ερυθροκυττάρων (βλέπε πρώτη φωτομικρογραφία), το *VEGF* ο οποίος είναι ο αγγειογενετικός παράγοντας που ενεργοποιεί τον σχηματισμό των αιμοφόρων αγγείων (βλέπε αγγειόγραμμα) και η *PDK1* η οποία αναστέλλει τη μετατροπή της πυροσταφυλικής ομάδας σε ακέτυλο συνένζυμο A με σκοπό την οξείδωση στο μιτοχόνδριο (βλέπε τελευταία ηλεκτρονιογραφία).¹⁰³

2.1.2 Ρόλος του HIF στον καρκίνο.

Στην περίπτωση του καρκίνου οι θεραπευτικές προσπάθειες εστιάζονται στην απενεργοποίηση του HIF με σκοπό την εξ' ολοκλήρου αποφυγή των συνεπειών της υποξίας στους ασθενείς. Ο Folkman απέδειξε ότι η αγγειογένεση έχει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία καρκινικών όγκων καθώς και στη μετάστασή τους στον οργανισμό.¹⁰⁴ Η δομή και λειτουργία των καρκινικών κυττάρων δεν είναι φυσιολογική με αποτέλεσμα οι περισσότεροι καρκίνοι να περιέχουν περιοχές που εμφανίζουν πολύ έντονη υποξία. Παραδείγματος χάριν, στην περίπτωση του καρκίνου του στήθους τα επίπεδα του μέσου P_{O_2} είναι της τάξης των 10 mm Hg (σε αντίθεση με τα 60 mm Hg σε υγιείς

οργανισμούς) και ποσότητες PO_2 μικρότερες των 10 mm Hg συνδέονται με εξαιρετικά αυξημένες πιθανότητες μετάστασης και θανάτου του ασθενούς.¹⁰⁵ Εκτός αυτού αυξημένη έκφραση του HIF-1 α στον κύριο καρκινικό όγκο συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα στην περίπτωση του καρκίνου του στήθους, αλλά και σε περιπτώσεις άλλων καρκίνων (Εικόνα 6).¹⁰⁶



Εικόνα 6: Στο τμήμα A φαίνεται ανοσοϊστοχημική χρώση με αντίσωμα του HIF-1 α σε δείγμα που πάρθηκε από βιοψία καρκινικού όγκου. Οι λευκές περιοχές αντιπροσωπεύουν νεκρό ιστό στον οποίο τα κύτταρα πέθαναν λόγω της μεγάλης απόστασης που είχαν από το αιμοφόρο αγγείο το οποίο θα τους παρείχε οξυγόνο. Οι γκρι-μπλε περιοχές αντιπροσωπεύουν καλώς οξυγονωμένα καρκινικά κύτταρα ενώ οι καφές κηλίδες αντιστοιχούν σε κύτταρα τα οποία περιέχουν μεγάλες ποσότητες HIF-1 α , και είναι μακριά από τα αιμοφόρα αγγεία κάτι που υποδεικνύει ότι πρόκειται για υποξικά κύτταρα. Αυξημένα επίπεδα HIF-1 α σε διαγνωστικά δείγματα βιοψίας συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα θανάτου ασθενών με γυναικολογικούς καρκίνους (Τμήμα B) και άλλες περιπτώσεις καρκίνων (Τμήμα Γ).¹⁰³

Το HIF-1 ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων τα οποία έχουν κρίσιμο ρόλο στην αγγειογένεση,¹⁰⁷ στη γενετική αστάθεια,¹⁰⁸ στο μεταβολικό επαναπρογραμματισμό,¹⁰⁹⁻¹¹¹ στη μετάσταση,^{112,113} στην αντίσταση του οργανισμού στην ακτινοβολία¹¹⁴ και στη συντήρηση των βλαστοκύτταρων.¹¹⁵ Παρόλο που το HIF-1 έχει τη δυνατότητα να ρυθμίσει εκατοντάδες γονίδια, μόνο ένα μικρό ποσοστό από αυτά ρυθμίζεται από το HIF στην κάθε περίπτωση καρκίνου. Όπως για όλες τις πρωτεΐνες που παίζουν ρόλο σε περιπτώσεις καρκίνου έτσι και για την περίπτωση του HIF-1 υπάρχουν παραδείγματα στα οποία έχει σημαντικό ρόλο στη μείωση της παραγωγής καρκινικών κυττάρων ενώ σε άλλες περιπτώσεις δεν έχει καμία επίπτωση. Ως εκ τούτου η δυσκολία έγκειται στο να διαπιστωθεί ο ρόλος του HIF-1 στον εκάστοτε καρκίνο ώστε να γίνουν προσπάθειες να ανασταλεί.

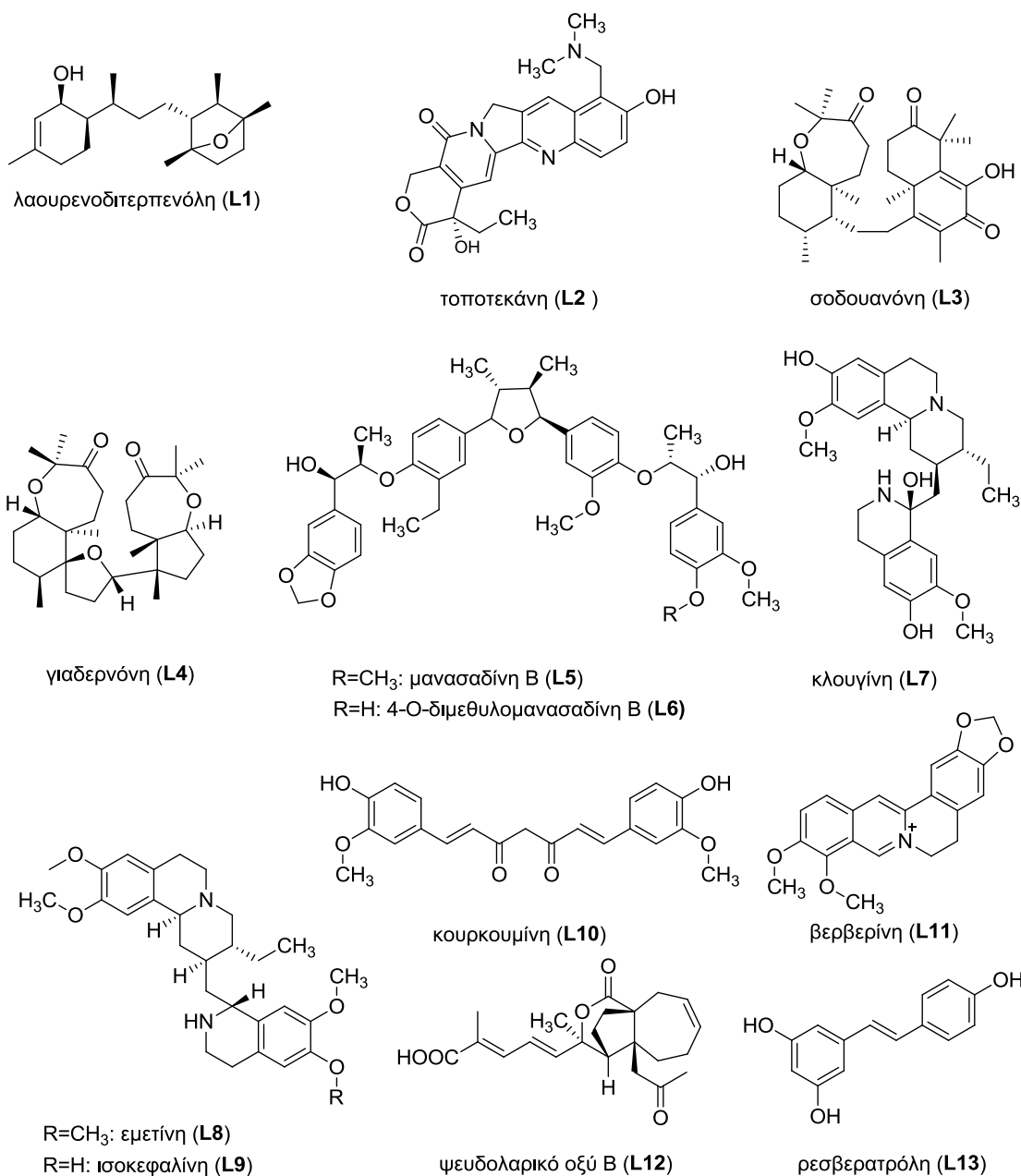
Έχει διαπιστωθεί ότι πολλές χημειοθεραπευτικές ενώσεις λειτουργούν ως αναστολείς του HIF-1 μέσω ποικίλων μοριακών μηχανισμών.^{106,116} Παραδείγματος χάριν, φάρμακα όπως η τοποτεκάνη (Εικόνα 7) χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις ως κυτοτοξικοί παράγοντες, αλλά σε μικρότερες ημερήσιες δόσεις παρατηρήθηκε ότι αναστέλλουν το HIF-1.¹¹⁶ Μελέτες έδειξαν ότι πολλά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται στην καταπολέμηση διαφόρων ασθενειών μπορούν να αναστείλουν τη δραστηριότητα του HIF-1 και να σταματήσουν την εξάπλωση των καρκινικών όγκων στα ποντίκια¹¹⁷ αλλά μένει να διαπιστωθεί αν οι μικρές δόσεις που μπορεί να ανεχτεί ο ανθρώπινος οργανισμός αρκούν για να καταπολεμηθούν οι όγκοι.

2.1.3 Φυσικά προϊόντα ως αναστολείς του HIF-1.

Τα φυσικά προϊόντα αποτελούν πολύ μεγάλη πηγή ενεργών φαρμακευτικών ενώσεων συμπεριλαμβανομένων και των αντικαρκινικών. Πολλοί αναστολείς του HIF-1 έχουν αναγνωριστεί από βιβλιοθήκες φυσικών προϊόντων.¹¹⁸ Παρόλο που σε πολλές περιπτώσεις ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο το εκάστοτε φυσικό προϊόν αναστέλλει το HIF-1 δεν έχει διαπιστωθεί *in vivo*, πολλές από αυτές τις ενώσεις προσφέρουν μια μοναδική ευκαιρία για την ανακάλυψη νέων μηχανισμών με τους οποίους μπορεί να ελεγχθεί το HIF-1α.

Υπάρχουν διάφορα παραδείγματα ενώσεων που προέρχονται από φυσικά προϊόντα και αναστέλλουν το HIF-1 όπως τα τριτερπένια σοδουανόνη και γιαδερνόνη από το θαλάσσιο σφουγγάρι *Axinella*,¹¹⁹ η μανασαδίνη B και η 4-O-διμεθυλομανασαδίνη B από τη *Saururus cernuus*,¹²⁰ το διτερπένιο λαουρενοδιτερπενόλη από τη θαλάσσια άλγη *Laurencia intricata*¹²¹ καθώς και τα τερπενοειδή τετραϋδροϊσοκινολινικά αλκαλοϊδή κλουγίνη, εμετίνη και ισοκεφαλίνη (Εικόνα 3).¹²² Η κουρκουμίνη, η οποία είναι ένα

συστατικό του κίτρινου μπαχαρικού κουρκουμά, αναστέλλει τη δραστηριότητα του HIF-1 σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα μειώνοντας την πρωτεοσωμική αποδόμηση του HIF-1 β /ARNT.¹²³ Η βερβερίνη, η οποία αποτελεί ένα από τα βασικά αλκαλοϊδή που περιέχονται στο βότανο Huanglian που χρησιμοποιείται ευρέως στην παραδοσιακή Κινέζικη Ιατρική, προκαλεί μείωση του HIF-1 α .¹²⁴ Άλλοι φυτικοί μεταβολίτες οι οποίοι βρέθηκε ότι αναστέλλουν το HIF-1 α περιλαμβάνουν το ψευδολαρικό οξύ B (PAB), ένα φυσικό τερπενοϊδές το οποίο απομονώθηκε από τον κορμό του δέντρου *pseudolarix kaempferi* Gordon,¹²⁵ δύο αλκαλοϊδών από τις ρίζες του *Boehmeria ramosa*¹²⁶ καθώς και τη ρεσβερατρόλη, ενός φυσικού προϊόντος που υπάρχει στα σταφύλια και σε διάφορα άλλα φρούτα.¹²⁷



Εικόνα 7: Διάφορα χημικά και φυσικά προϊόντα που αναστέλλουν το HIF-1.¹¹⁹⁻¹²⁷

2.1.4 Απομόνωση και προσδιορισμός της δομής της λαουρενοδιτερπενόλης.

Το λιπιδικό εκχύλισμα ενός δείγματος της κόκκινης άλγης *Laurencia intricata* Laumiroux (Rhodomelaceae) αναστέλλει επιτυχώς την ενεργοποίηση του HIF-1 υπό υποξικές συνθήκες (79% αναστολή σε συγκέντρωση $1 \mu\text{g mL}^{-1}$) και επιλέχθηκε για προσδιορισμό των βιολογικών συστατικών του από την ομάδα του Yu-Dong Zhou και του Dale G. Nagle το 2004.¹²¹

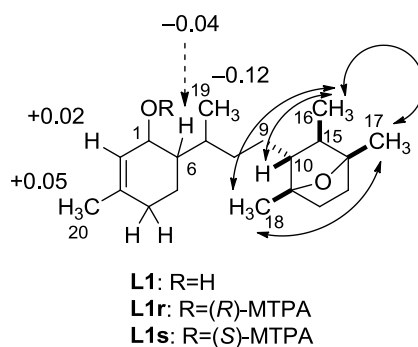
Το δείγμα λυοφυλιώθηκε και εκχυλίστηκε επανειλημμένα με $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2:1). Το εκχύλισμα διαχωρίστηκε με υγρή χρωματογραφία κανονικής φάσης υπό κενό (VLC) και στη συνέχεια με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) οπότε και προέκυψε η λαουρενοδιτερπενόλη (**L1**) ως άχρωμο λάδι.

Η μοριακή δομή της λαουρενοδιτερπενόλης διευκρινίστηκε μετά από εξέταση των φασμάτων ^1H , ^{13}C , COSY, HMQC και HMBC της ένωσης (Πίνακας 2) οπότε και διαπιστώθηκε ότι το μόριο περιέχει έναν 6-ακυλο-3-μεθυλο-κυκλοεξ-2-ενολικό και έναν τετραϋποκατεστημένο 7-οξαδικυκλο[2.2.1]επτανικό δακτύλιο οι οποίοι είναι ενωμένοι με μια μικρή ανθρακική αλυσίδα (Εικόνα 8).

Η σχετική στερεοχημεία του [2.2.1] επτανικού δακτυλίου προσδιορίστηκε από τη σχετική θέση των υποκαταστατών με βάση το φάσμα NOESY της ένωσης. Η απόλυτη στερεοχημεία του άνθρακα C(1) προσδιορίστηκε με τη μέθοδο των εστέρων Mosher¹²⁸ με διαδικασία που πραγματοποιήθηκε απ' ευθείας στα σωληνάρια NMR. Ως εκ τούτου ξεχωριστά δείγματα της **L1** επεξεργάστηκαν με (*R*)-(+)- και (*S*)-(-)-α-μεθοξυ-α-(τριφθορομεθυλο)φαινυλακέτυλο χλωρίδιο αντίστοιχα σε διαλύτη άνυδρη πυριδίνη οπότε προέκυψαν οι αντίστοιχοι (*S*) και (*R*)-MTPA εστέρες **L1s** και **L1r**. Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων του **L1r** αφαιρέθηκαν από τις αντίστοιχες τιμές της **L1s** [$\delta\Delta = \delta(\text{S-MTPA}) - \delta(\text{R-MTPA})$] (Εικόνα 8). Οι αρνητικές τιμές της $\delta\Delta$ για τα πρωτόνια H-6 και H-19 και οι θετικές για τα H-2 και H-20 υπέδειξαν ότι ο άνθρακας C(1) έχει απόλυτη στερεοχημεία *S*.

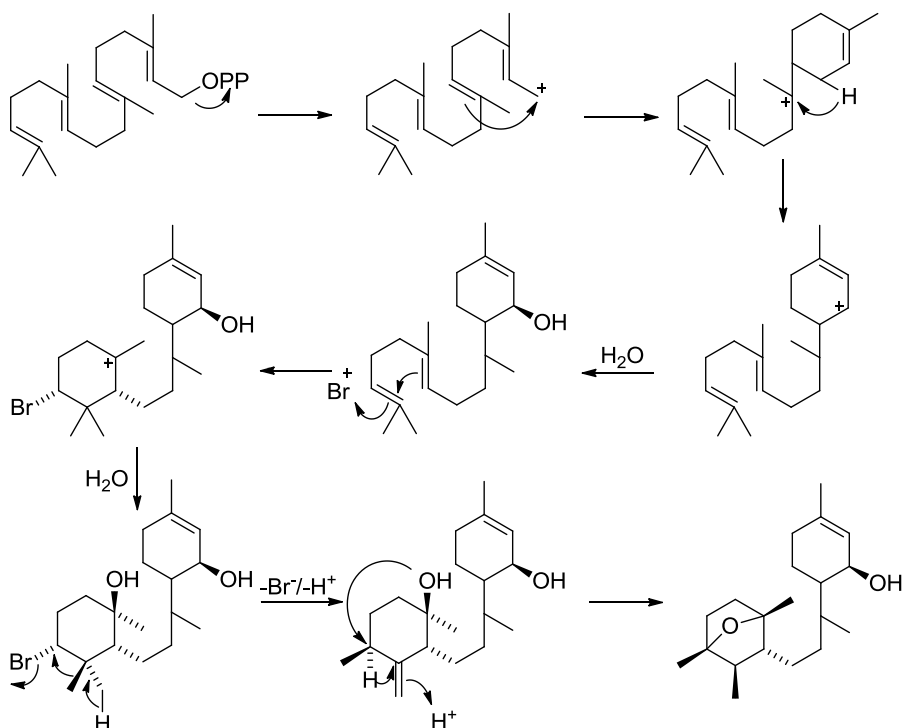
Πίνακας 2: Αντιστοίχιση των ανθράκων της L1 με βάση το φάσμα ^{13}C της ένωσης και μετά από εξέταση του φάσματος ΗΜQC.¹²¹

C	δ_c (ppm)	δ_H (ppm, J σε Hz)
1	65.6	4.13 (br S)
2	123.9	5.65 (d, $J = 4.5$)
3	139.7	–
4	32.0	1.92–1.98 (m) 1.98–2.01 (br dd, $J = 18$, $J = 5$)
5	20.9	1.68–1.73 (m) 1.42 (m)
6	44.6	1.11–1.17 (m)
7	33.8	1.60–1.64 (m)
8	33.9	1.28–1.30 (m)
9	29.5	1.29–1.30 (m) 1.34–1.35 (m)
10	58.7	1.18–1.24 (m)
11	85.9	–
12	32.6	1.40–1.43 (m) 1.85–1.87 (ddd, $J = 12.2$, $J = 8.4$, $J = 4.3$)
13	39.6	1.49–1.52 (dddd, $J = 24$, $J = 12$, $J = 5.3$, $J = 1.2$) 1.59–1.63 (m)
14	84.9	–
15	49.3	1.32–1.34 (m)
16	19.7	0.94 (d, $J = 6.6$)
17	18.6	1.29 (s)
18	21.1	1.37 (s)
19	17.7	0.97 (d, $J = 6.7$)
20	23.8	1.71 (s)
OH		1.02 (d, $J = 7.1$)



Εικόνα 8: Επιλεγμένες NOESY αλληλεπιδράσεις της **L1** και τιμές $\Delta\delta$ (σε ppm) για τους (R) και (S)-MTPA εστέρες της **L1**.¹²¹

Βιολογικά πειράματα έδειξαν ότι η **L1** αναστέλλει την ενεργοποίηση του HIF-1 υπό υποξικές συνθήκες με IC_{50} της τάξης των 0.4 μM . Σε συγκέντρωση 1 μM η **L1** παρεμποδίζει την έκφραση του HIF-1 α υπό υποξικές συνθήκες χωρίς να αναστέλλει την έκφραση του HIF-1 β . Με βάση αυτά τα αποτελέσματα προτάθηκε ότι η **L1** αναστέλλει την ενεργοποίηση του HIF-1 παρεμποδίζοντας την έκφραση του HIF-1 α . Ένας πιθανός μηχανισμός με τον οποίο μπορεί να γίνει αυτό είναι η αύξηση του κυτταρικού O_2 υπό υποξικές συνθήκες μέσω της αναστολής της μιτοχονδριακής αναπνοής από την **L1**. Αυτή η αναστολή θα μπορούσε να οδηγήσει στην αποσύνθεση του HIF-1 α υπό υποξικές συνθήκες.



Σχήμα 38: Προτεινόμενη βιογένεση της **L1**.¹²¹

Παρότι η **L1** δεν περιέχει ομάδα βρωμίου, βρωμιωμένα τερπένια είναι πολύ συνηθισμένα ανάμεσα στα φυσικά προϊόντα που προέρχονται από την *Laurencia*. Ως εκ

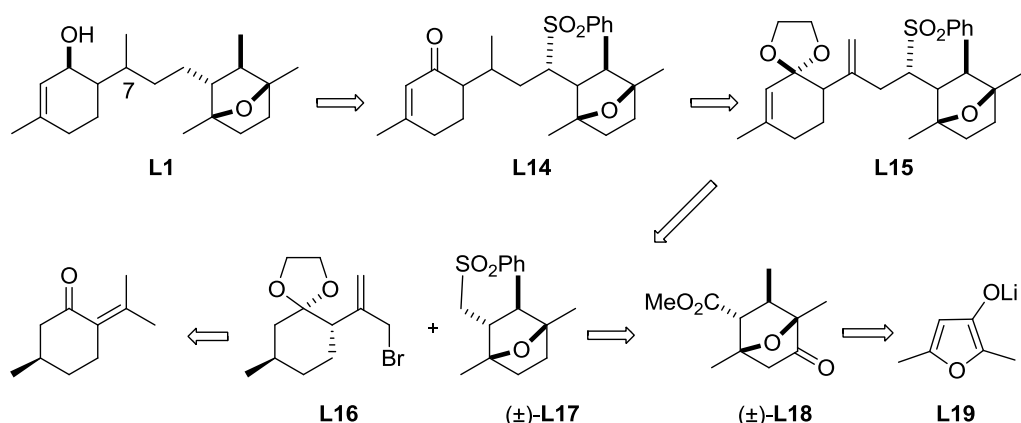
τούτου θεωρήθηκε ότι η βιογένεση της **L1** πραγματοποιείται μέσω μιας κυκλοποίησης βοηθούμενης από βρώμιο (Σχήμα 38).¹²¹

2.1.5 Προηγούμενες συνθέσεις της λαουρενοδιτερπενόλης.

2.1.5.1 Αποσαφήνιση της απόλυτης στεreoχημείας του φυσικού προϊόντος.

Όπως είδαμε η ομάδα των Yu-Dong Zhou και Dale G. Nagle αποσαφήνισε το 2004¹²¹ τη δομή της λαουρενοδιτερπενόλης προσδιορίζοντας την απόλυτη στεreoχημεία του C(1) και τη σχετική *syn* στεreoχημεία των μεθυλιωμένων στερεοκέντρων του 7-οξαδικυκλο[2.2.1]επτανικού δακτυλίου (άνθρακες C(11), C(14) και C(15) αλλά η απόλυτη στεreoχημεία των ανθράκων C(10), C(11), C(14) και C(15) παρέμεινε αδιευκρίνιστη.

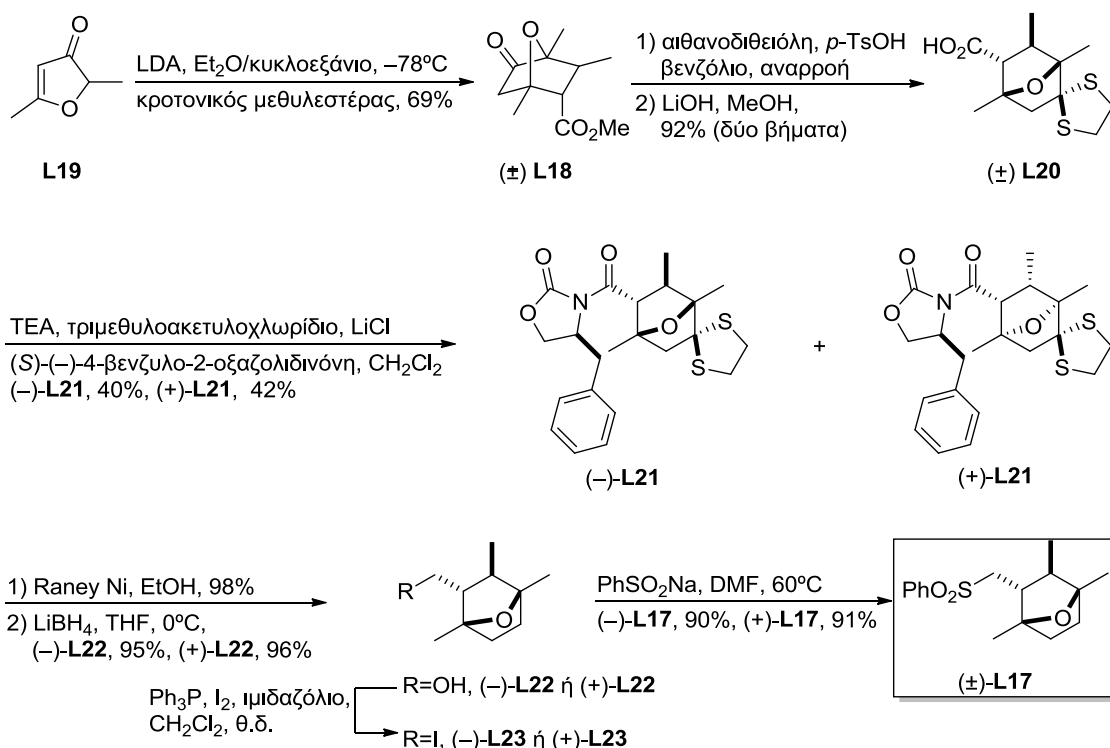
Η ομάδα του Mitchell A. Avery συνέθεσε το 2007 όλα τα πιθανά στερεοϊσομερή της λαουρενοδιτερπενόλης με σκοπό την αποσαφήνιση της απόλυτης στεreoχημείας της ένωσης.¹²⁹ Η ρετροσυνθετική πορεία που ακολουθήθηκε (Σχήμα 39) βασίζεται σε μια σχετικά απλή σύζευξη μεταξύ του βρωμιδίου **L16** και της παρεμποδισμένης δικυκλικής σουλφόνης **L17**. Αυτό το ρετροσυνθετικό σχήμα καθιστά δυνατή τη σύνθεση τόσο του (–)-**L17** όσο και του (+)-**L17** ενώ η στεreoχημεία στον C(7) θα μπορούσε να επιτευχθεί με κατάλληλους στερεοεκλεκτικούς μετασχηματισμούς. Η διπλή Michael/Diels-Alder προσθήκη κροτονικού μεθυλεστέρα στην **L19** θα μπορούσε να δώσει τις ενώσεις(+)-**L18** και (–)-**L18** οι οποίες στη συνέχεια θα έδιναν την ολεφίνη **L15** η οποία περιέχει όλους τους σημαντικούς υποκαταστάτες και τη σωστή σχετική στεreoχημεία για την ολοκλήρωση της σύνθεσης.



Σχήμα 39: Ρετροσυνθετικό σχήμα για την ολική σύνθεση της **L1**.¹²⁹

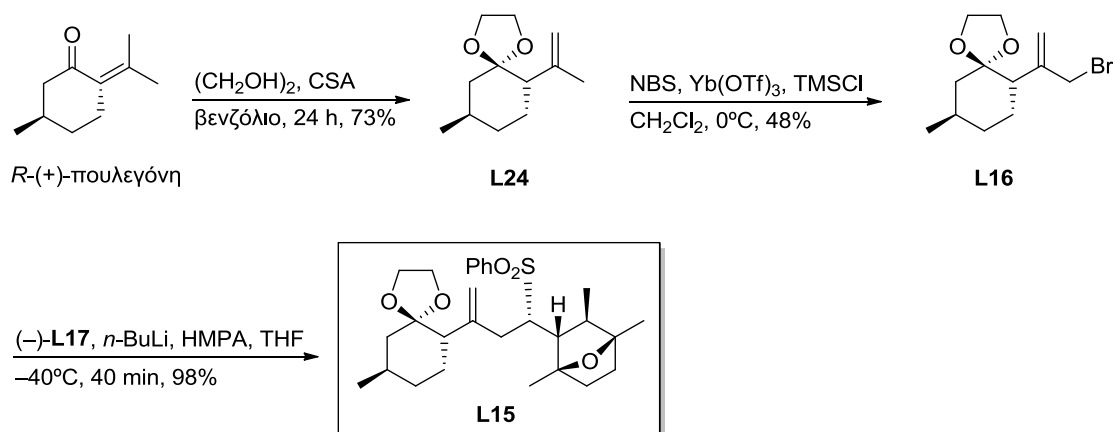
Η σύνθεση ξεκίνησε με μία διαδοχική Michael/Diels-Alder αντίδραση της **L19** με τον κροτονικό μεθυλεστέρα η οποία έδωσε τον 6-εξο-κετοεστέρα **L18** σαν ένα

διαστερεοϊσομερές (Σχήμα 40). Η αντιστοίχιση της 6-exo διαμόρφωσης βασίστηκε σε πειράματα NMR που πραγματοποιήθηκαν. Η ρακεμική **L18** προστατεύτηκε ως θειοκετάλη και υδρολύθηκε στο αντίστοιχο ρακεμικό οξύ **L20**, το οποίο στη συνέχεια μετατράπηκε στα (-)-**L21** και (+)-**L21** διαστερεοϊσομερή με απόδοση 82%. Οι δομές των δύο αυτών διαστερεοϊσομερών εξακριβώθηκαν με κρυσταλλογραφία οπότε διαχωρίστηκαν και μετατράπηκαν στις αντίστοιχες σουλφόνες (-)-**L17** και (+)-**L17** με μια διαδικασία τεσσάρων βημάτων. Ως εκ τούτου πραγματοποιήθηκε αρχικά αναγωγική απόσπαση της θειοκεταλικής ομάδας και στη συνέχεια αναγωγική απομάκρυνση της χειρόμορφης βοηθητικής ομάδας έδωσε την αλκοόλη (-)-**L22**. Ακολούθησε ιωδίωση με $\text{Ph}_3\text{P}/\text{I}_2/\text{ιμιδαζόλιο}$ ακολουθούμενη από σουλφονιλίωση οπότε προέκυψε η επιθυμητή σουλφόνη (-)-**L17**. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε για την παρασκευή της (+)-**L17**.



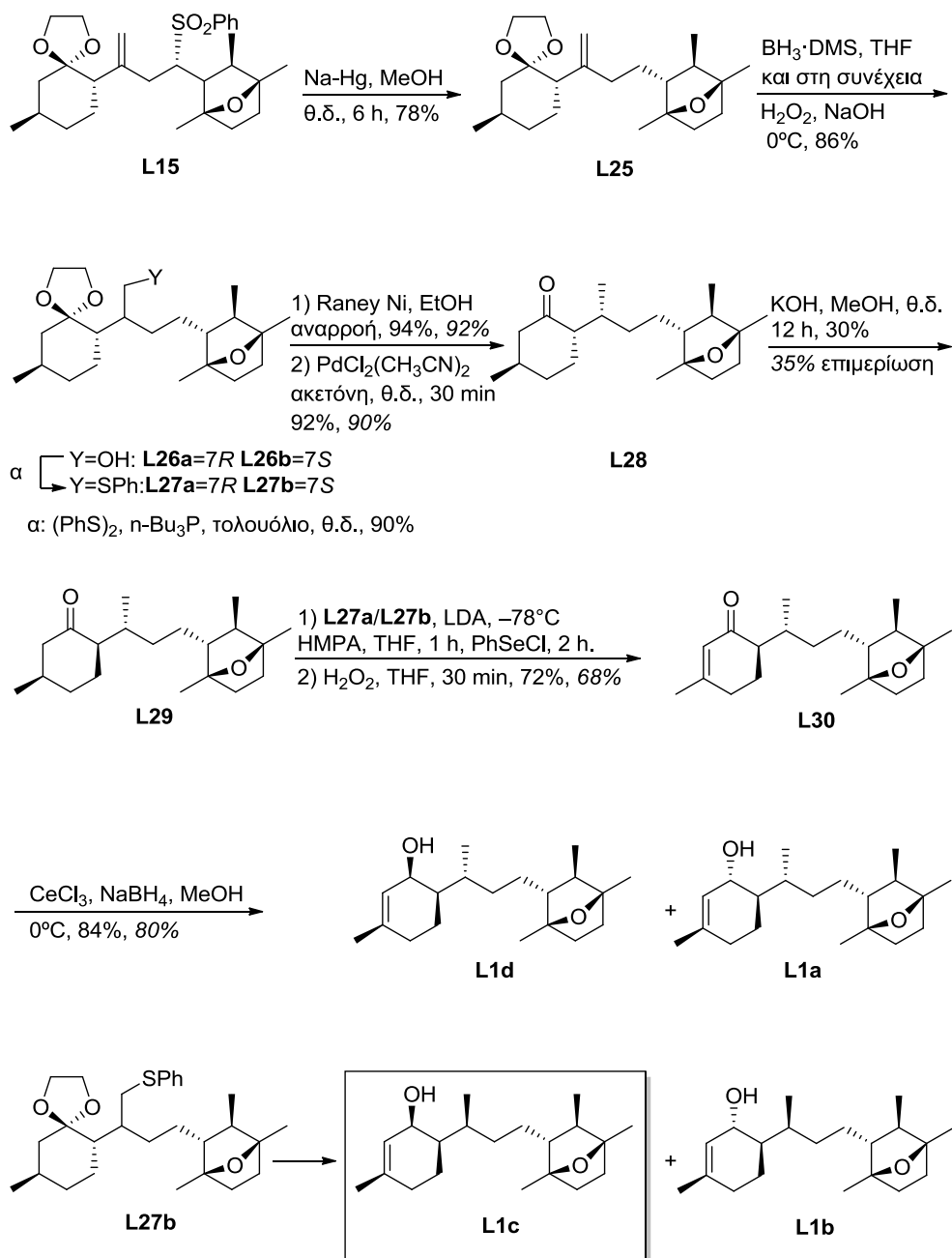
Σχήμα 40: Σύνθεση της **L17**.¹²⁹

Ακολούθησε η σύνθεση της ολεφίνης **L15** η οποία ξεκίνησε με κεταλοποίηση της *R*-(+)-πουλεγόνης για να προκύψει η διϊσημερινή κετάλη **L24** με μεγάλη διαστερεοεκλεκτικότητα. Ακολούθησε αλλυλική βρωμίωση της **L24** οπότε προέκυψε το βρωμίδιο **L16** το οποίο αλκυλιώθηκε με προσθήκη του λιθιακού άλατος της **L17** για να δώσει την επιθυμητή ολεφίνη **L15** (Σχήμα 41).



Σχήμα 41: Σύνθεση της L15.¹²⁹

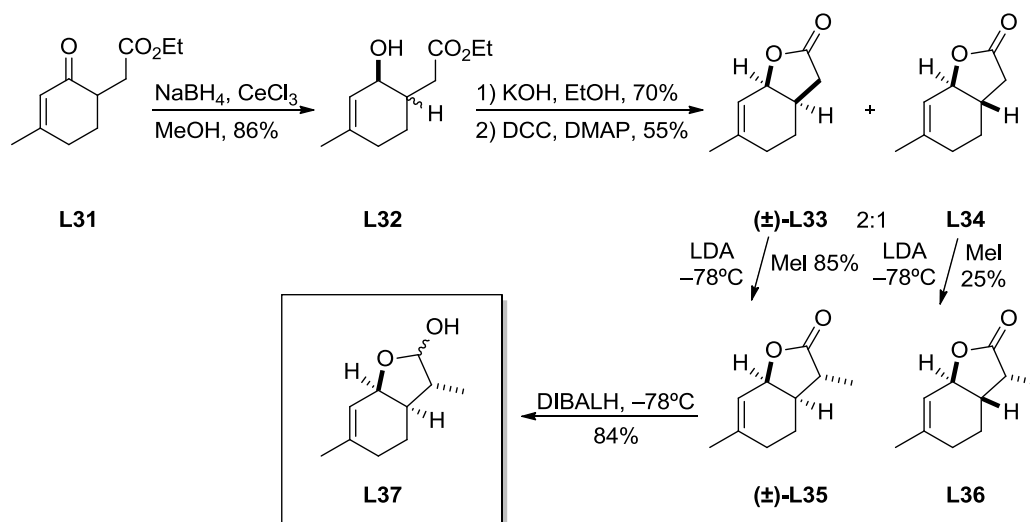
Με βάση την **L15** η ομάδα του Mitchell A. Avery συνέθεσε όλα τα πιθανά στερεοϊσομερή της **L1** και διαπίστωσε ότι το στερεοϊσομερές που αντιστοιχεί στο φυσικό προϊόν είναι το **L1c** του οποίου η σύνθεση φαίνεται στο σχήμα 42. Η σουλφόνη **L15** αποσουλφονιώθηκε και έδωσε την ένωση **L25** η οποία στη συνέχεια έδωσε τα δύο διαστερεοϊσομερή **L26a** και **L26b**. Ο διαχωρισμός των διαστερεοϊσομερών αυτών ήταν δύσκολος οπότε το μείγμα υπέστη σουλφινιλίωση και προέκυψαν τα φαίνυλοσουλφίδια **L27a** και **L27b** τα οποία διαχωρίστηκαν χρωματογραφικά. Αναγωγή του φαίνυλοσουλφιδίου **L27a** και στη συνέχεια απομάκρυνση της κετολικής ομάδας έδωσε την κετόνη **L28**. Επιμερίωση της κετόνης **L28** στην κετόνη **L29** έδωσε την επιθυμητή *syn* στερεοχημία στον άνθρακα C(6). Αφυδρογόνωση της **L29** έδωσε την ενόνη **L30** και ακολούθησε αναγωγή οπότε προέκυψαν τα στερεοϊσομερή **L1d** και **L1a** της λαουρενοδιτερπενόλης. Όπως ήταν αναμενόμενο το στερεοϊσομερές **L1d** είχε παρόμοια ^1H και ^{13}C NMR με αυτά του φυσικού προϊόντος αλλά τα φάσματα άνθρακα είχαν μικρές διαφοροποιήσεις και τα R_f των ενώσεων δεν ήταν ακριβώς ίδια με αυτά του φυσικού προϊόντος. Ακολουθώντας την ίδια συνθετική πορεία και ξεκινώντας από την ένωση **L27b** συντέθηκε το διαστερεοϊσομερές **L1c** του οποίου τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR ήταν ίδια με αυτά της **L1**. Εκτός αυτού τα TLC της **L1c** και της λαουρενοδιτερπενόλης ήταν όμοια. Ως εκ τούτου, με τη σύνθεση του **L1c** αποσαφηνίστηκε η απόλυτη στερεοχημία της λαουρενοδιτερπενόλης (**L1**).



Σχημα 42: Ολική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης (διαστερεοϊσομερές L1c).¹²⁹

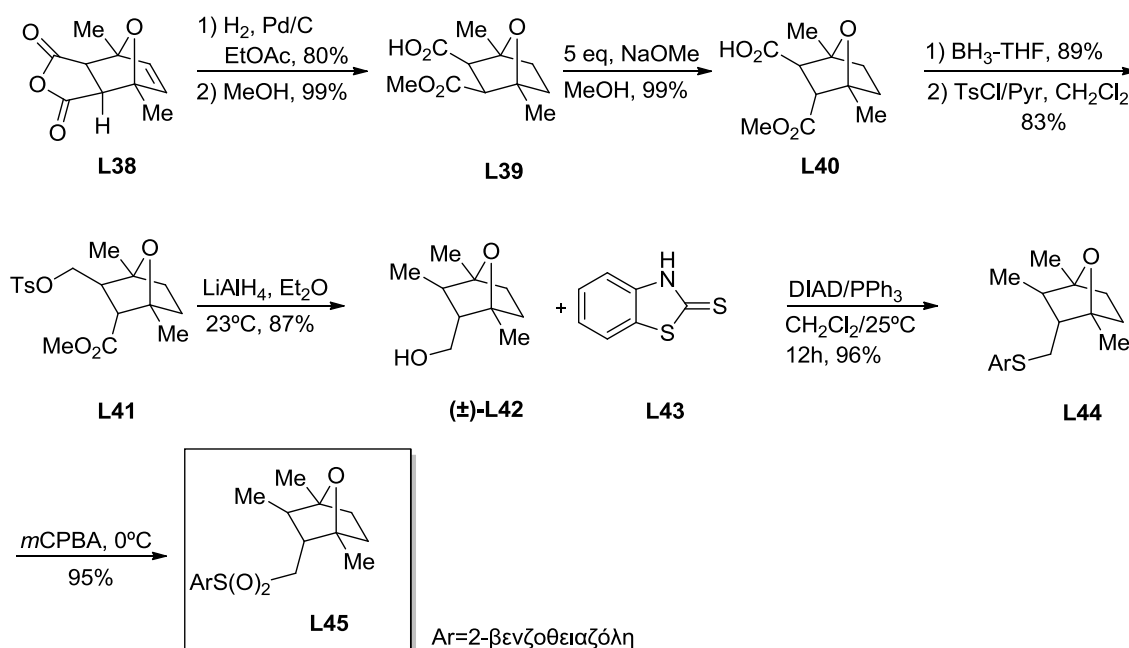
2.1.5.2 Ρακεμική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης.

Η ολική σύνθεση της ρακεμικής λαουρενοδιτερπενόλης πραγματοποιήθηκε από την ομάδα του Michael E. Jung το 2009.¹³⁰ Αρχικά πραγματοποιήθηκε σύνθεση της λακτόλης **L37** ξεκινώντας από τη γνωστή ενόνη **L31** η οποία παρασκευάστηκε με αλκυλίωση της 3-μεθυλοκυκλοεξενόνης (Σχήμα 43).



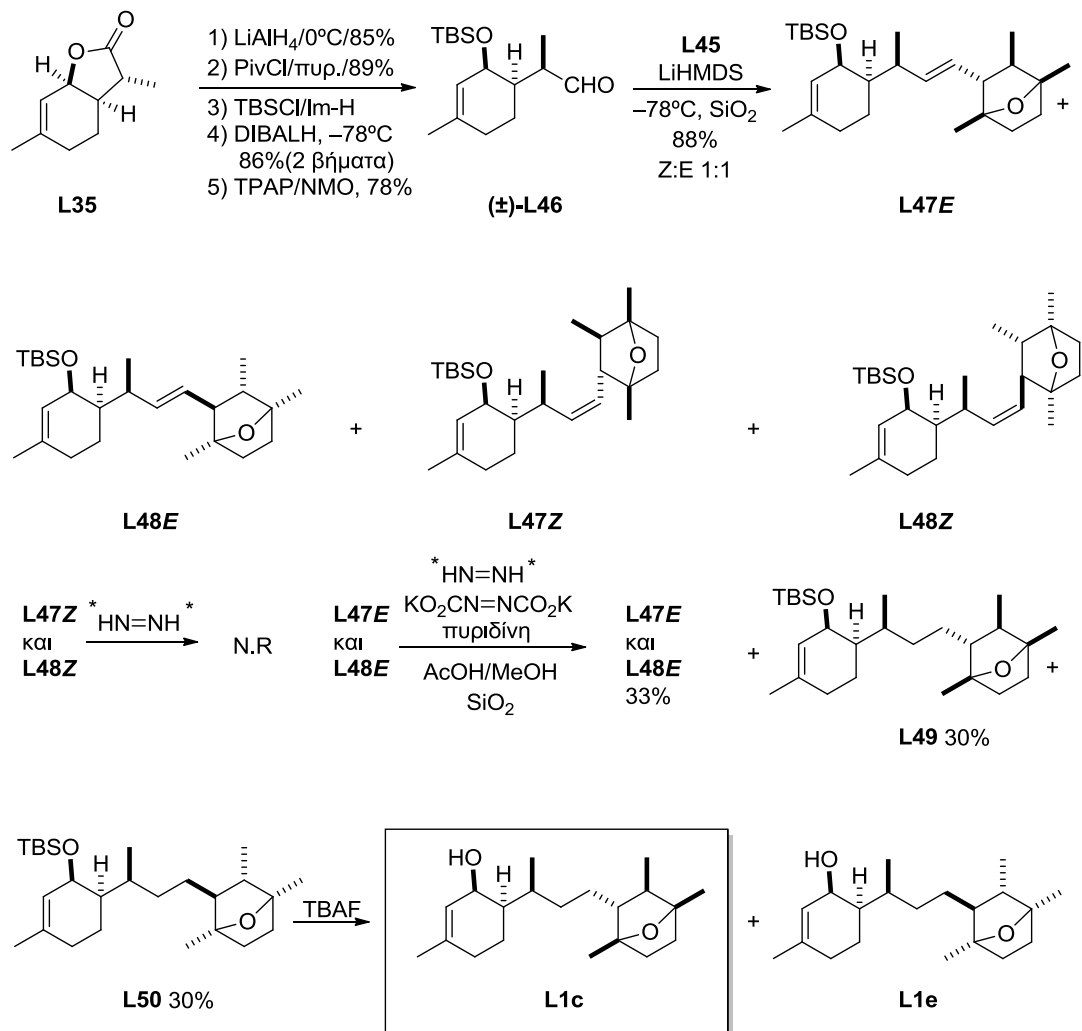
Σχήμα 43: Σύνθεση της λακτόλης **L37**.¹³⁰

Ακολούθησε σύνθεση της σουλφόνης **L45** ξεκινώντας από την ένωση **L38** (της οποίας η παρασκευή είναι γνωστή βιβλιογραφικά) σε έξι βήματα με μια αλληλουχία αντιδράσεων που φαίνεται στο Σχήμα 44.



Σχημα 44: Σύνθεση της σουλφόνης **L45**.¹³⁰

Στη συνέχεια επιχειρήθηκε σύζευξη της λακτόλης **L37** και της σουλφόνης **L45** με ολεφινοποίηση Julia-Kocienski¹³¹ η οποία ήταν ανεπιτυχής πιθανότατα γιατί η λακτόλη βρίσκεται στη μορφή του κυκλικού ισομερούς με πολύ μικρή ποσότητα υδροξυαλδεΐδης, η οποία είναι απαραίτητη για την πραγματοποίηση της αντίδρασης.



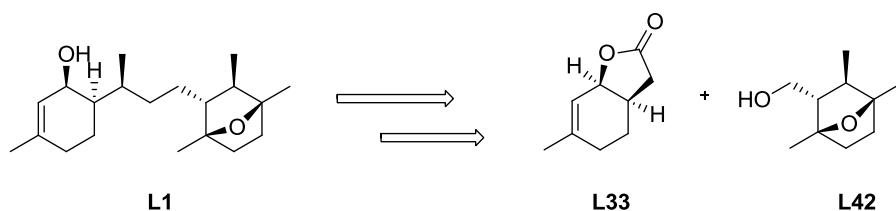
Σχήμα 45: Ολική σύνθεση της ρακεμικής λαουρενοδιτερπενόλης.¹³⁰

Ως εκ τούτου, ακολούθησε σύνθεση της αλδεΐδης **L46** ξεκινώντας από την ένωση **L35** πραγματοποιώντας αρχικά αναγωγή, στη συνέχεια μονοπροστασία της διόλης με PivCl, σιλιλίωση, αναγωγική απομάκρυνση της πιβαλόυλο ομάδας και, τέλος, οξείδωση για να προκύψει τελικά η αλδεΐδη **L46** με απόδοση 78% (σχήμα 45). Ολεφινοποίηση Julia της **L46** με την **L45** έδωσε τα επιθυμητά ρακεμικά *trans* προϊόντα **L47E** και **L48E** καθώς και τα αντίστοιχα *cis* **L47Z** και **L48Z** σε απόδοση 88% και αναλογία Z:E 1:1. Τα *E* ισομερή διαχωρίστηκαν από τα *Z* με χρωματογραφία στήλης. Το μείγμα των *E* ισομερών ανάχθηκε με διϊμίδιο οπότε προέκυψαν τα επιθυμητά προϊόντα **L49** και **L50** σε απόδοση 80% τα οποία όμως περιείχαν και ποσότητα του αρχικού μείγματος η οποία δεν αντέδρασε. Το μείγμα δεν ήταν εύκολο να διαχωριστεί με χρωματογραφία

καθώς το μόνο διαστερεοϊσομερές που απομονώθηκε καθαρό ήταν η ένωση **L50** σε πολύ μικρές ποσότητες. Δεδομένου της δυσκολίας διαχωρισμού του μείγματος πραγματοποιήθηκε τελικά αποπρoστασία του μείγματος των αλκενίων και αλκανίων με TBAF οπότε προέκυψαν τα διαστερεοϊσομερή της λαουρενοδιτερπενόλης **L1c** και **L1e** τα οποία διαχωρίστηκαν με προσεχτική χρωματογραφία. Τα φάσματα ^1H NMR και ^{13}C NMR της **L1c** ήταν ταυτόσημα με αυτά του φυσικού προϊόντος.

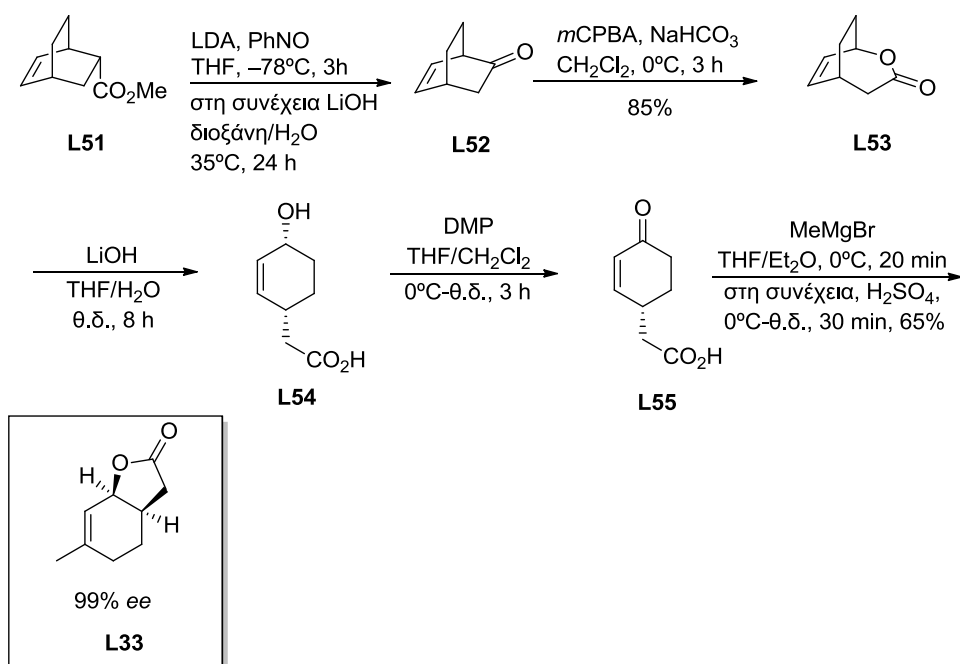
2.1.5.3 Εναντιοεκλεκτική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης.

Η ρακεμική σύνθεση της **L1**¹³⁰ έδειξε ότι η εναντιοεκλεκτική σύνθεση είναι εφικτή αν συντεθούν εναντιοεκλεκτικά τόσο η αλδεΐδη όσο και η λακτόνη. Η ομάδα του Corey πραγματοποίησε εναντιοεκλεκτική σύνθεση της λακτόνης **L33** και της αλκοόλης **L42** το 2010 (Σχήμα 46).¹³²



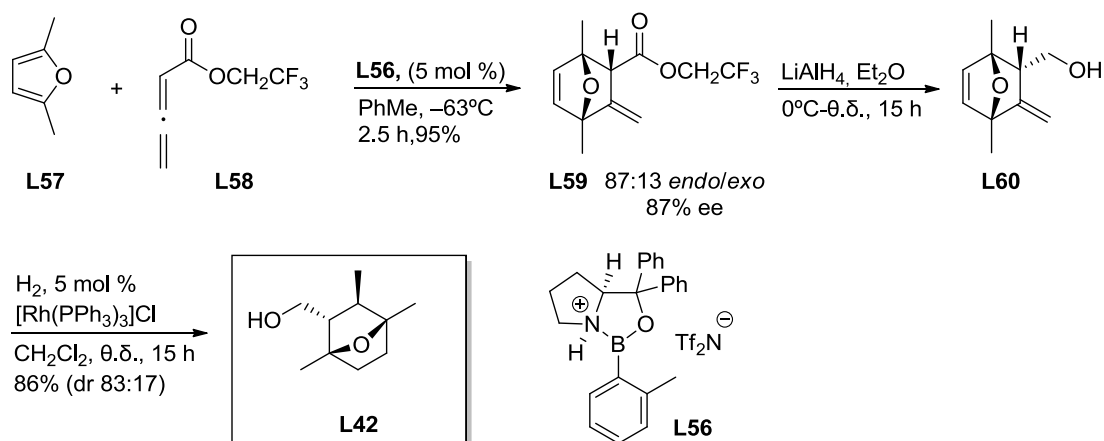
Σχήμα 46: Ρετροσυνθετικό σχήμα για τη σύνθεση της **L1**.¹³²

Για τη σύνθεση της **L33** (Σχήμα 47) χρησιμοποιήθηκε η ένωση **L51** η οποία παρασκευάστηκε με αντίδραση Diels-Alder 1,3-κυκλοεξαδιενίου και ακρυλικού εστέρα χρησιμοποιώντας ως καταλύτη την ένωση **L56** με συνθήκες οι οποίες έχουν περιγραφεί από την ομάδα του Corey σε προηγούμενη δημοσίευση.¹³³ Οξειδωτική διάσπαση του δεσμού C-C με νιτροζοβενζόλιο¹³⁴ έδωσε τη δικυκλική κετόνη **L52** (σε 68% απόδοση) η οποία στη συνέχεια μετατράπηκε εύκολα στο υδροξυ-οξύ **L54** χρησιμοποιώντας οξείδωση Baeyer-Villiger και αλκαλική υδρόλυση της λακτόνης **L53**. Οξείδωση με αντιδραστήριο Dess-Martin (DMP) της αλλυλικής αλκοόλης έδωσε την ενόνη **L55** η οποία αντέδρασε χωρίς περεταίρω καθαρισμό με MeMgBr σε THF στους 0°C . Η τεταρτοταγής αλκοόλη που προέκυψε επεξεργάστηκε με υδατικό όξινο διάλυμα οπότε προέκυψε η ένωση **L33**.



Σχήμα 47: Σύνθεση της L35.¹³²

Όσον αφορά τη σύνθεση της **L42**, πραγματοποιήθηκε αρχικά Diels-Alder αντίδραση μεταξύ του 2,5-διμεθυλο φουρανίου **L57** και της ένωσης **L58** χρησιμοποιώντας τον καταλύτη **L56** οπότε και προέκυψε το επιθυμητό προϊόν **L59** σε 95% απόδοση και 87% ee. Αναγωγή της εστερικής ομάδας και υδρογόνωση χρησιμοποιώντας τον καταλύτη του Wilkinson έδωσε το επιθυμητό διαστερεοϊσομερές **L42** (Σχήμα 48).



Σχημα 48: Σύνθεση της L42.¹³²

2.2 Σκοπός της σύνθεσης της λαουρενοδιτερπενόλης.

Η μοναδική δομή της λαουρενοδιτερπενόλης (**L1**) καθώς και η σημαντική βιολογική της δράση μας οδήγησε στον σχεδιασμό μιας στρατηγικής για:

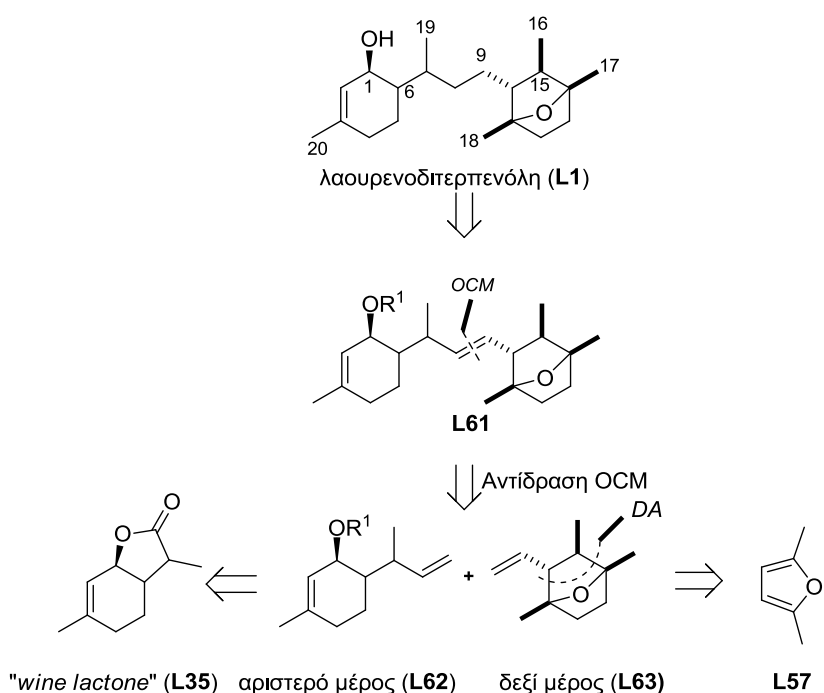
- 1) τη σύνθεση αναλόγων της **L1** με στόχο τη διεξαγωγή συμπερασμάτων για τη σχέση δομής δραστηριότητας της λαουρενοδιτερπενόλης.
- 2) την τελική ολική σύνθεση του μορίου.

2.3 Σύνθεση λαουρενοδιτερπενόλης και αναλόγων αυτής.

2.3.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση-Στρατηγική.

Όταν ξεκίνησε η παρούσα διατριβή (Μάρτιος 2007) ήταν γνωστή η απόλυτη στεreoχημεία του C(1) και η σχετική *syn* στεreoχημεία των μεθυλιωμένων στερεοκέντρων του 7-οξαδίκυκλο[2.2.1] τμήματος του μορίου (άνθρακες C(11), C(14) και C(15)) αλλά η απόλυτη στεreoχημεία των ανθράκων C(10), C(11), C(14) και C(15) παρέμενε αδιευκρίνιστη.¹²¹ Με βάση τα δεδομένα αυτά η σύνθεση θα έπρεπε να είναι:

- 1) Ευέλικτη έτσι ώστε να είναι δυνατή η σύνθεση όλων των πιθανών διαστερεοϊσομερών της λαουρενοδιτερπενόλης με τελικό σκοπό την αποσαφήνιση της απόλυτης στεreoχημείας της **L1**.
- 2) Συγκλίνουσα έτσι ώστε να είναι δυνατή η σύνθεση διαφόρων αναλόγων της **L1** τα οποία θα μας επέτρεπαν να μελετήσουμε σχέσεις δομής-δραστηριότητας του μορίου.



Σχήμα 49: Γενικό ρετροσυνθετικό σχήμα για τη σύνθεση της **L1**.

Με βάση τα παραπάνω αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε την ολεφινική μετάθεση (OCM) ως κύρια αντίδραση για τη σύνδεση του αριστερού με το δεξί μέρος του μορίου (Σχήμα 49). Το δεξί μέρος (ένωση **L63**) ήταν δυνατόν να προκύψει από μία αντίδραση Diels-Alder μεταξύ του 2,5-διμεθυλοφουρανίου **L57** και του κατάλληλου διενόφουλου,¹³⁵ ενώ το αριστερό μέρος (ένωση **L62**) θα μπορούσε να συντεθεί από την "wine lactone" (**L35**).¹³⁶

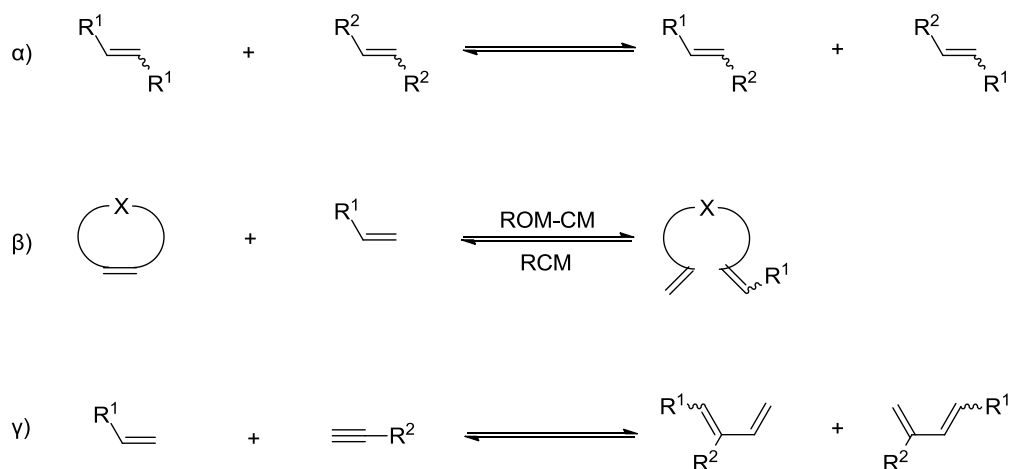
2.3.1.1 Αντίδραση Ολεφινικής Μετάθεσης (OCM).

Η αντίδραση ολεφινικής μετάθεσης (OCM)¹³⁷ μπορεί να περιγραφεί ως μια διαμοριακή ανταλλαγή ενός καρβενίου μεταξύ δύο ολεφινών η οποία πραγματοποιείται μέσω μεταλλοκαρβενικών ενδιάμεσων. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί τρία είδη αντίδρασης OCM (Σχήμα 50):¹³⁸

α) Αντίδραση OCM μεταξύ δύο αλκενίων.

β) Αντίδραση μετάθεσης-διάνοιξης δακτυλίου (ROM-CM), ή μετάθεσης-κλεισίματος δακτυλίου (RCM).

γ) Διαμοριακή μετάθεση ενινίου.



Σχήμα 50: Είδη αντίδρασης ολεφινικής μετάθεσης.¹³⁸

Η αντίδραση OCM έχει πολλά πλεονεκτήματα ως μέθοδος δημιουργίας διπλού δεσμού άνθρακα-άνθρακα:

1) Η αντίδραση είναι καταλυτική. Γενικά απαιτούνται μόλις 1-5 mol% καταλύτη για την πραγματοποίηση της αντίδρασης.

2) Είναι δυνατή η επίτευξη μεγάλων αποδόσεων σε ήπιες συνθήκες και σχετικά σύντομους χρόνους αντίδρασης.

3) Η αντίδραση μπορεί να λάβει χώρα παρουσία μεγάλου αριθμού ενεργών ομάδων χωρίς να απαιτείται ιδιαίτερη προστασία του αντιδρώντος.

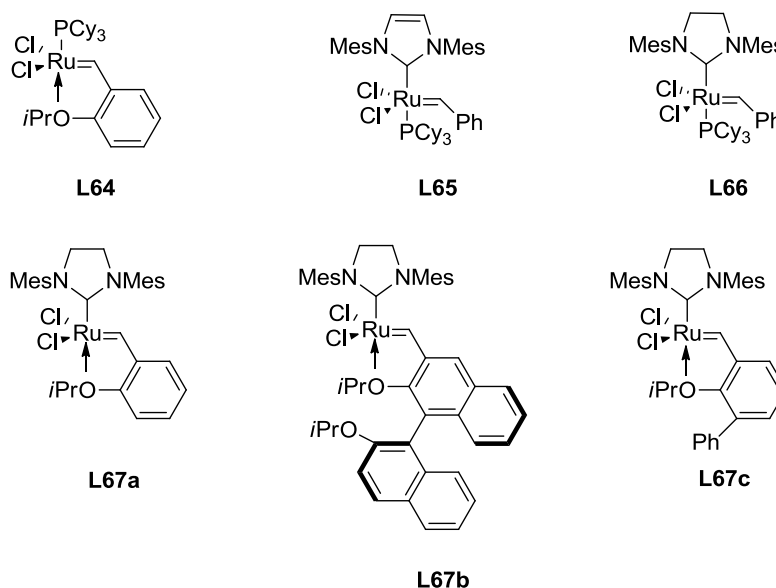
4) Η αντίδραση είναι αντιστρέψιμη και εύχρηστη καθώς το μόνο παραπροϊόν είναι συνήθως το αέριο αιθυλένιο κάτι το οποίο είναι πολύ σημαντικό όσον αφορά τις βιομηχανικές εφαρμογές της OCM.

5) Οι ολεφίνες που απαιτούνται για την πραγματοποίηση της αντίδρασης είναι γενικά πιο εύκολο να συντεθούν από τις αντίστοιχες ενώσεις που χρειάζονται οι άλλες μέθοδοι δημιουργίας διπλού δεσμού άνθρακα-άνθρακα (π.χ. ακόρεστα βοράνια, στανάνες, τριφλικές ενώσεις).

6) Οι ολεφίνες που προκύπτουν είναι κατάλληλες για περαιτέρω αντιδράσεις (π.χ. υδρογόνωση, εποξείδωση, αλογόνωση, κυκλοπροσθήκη).

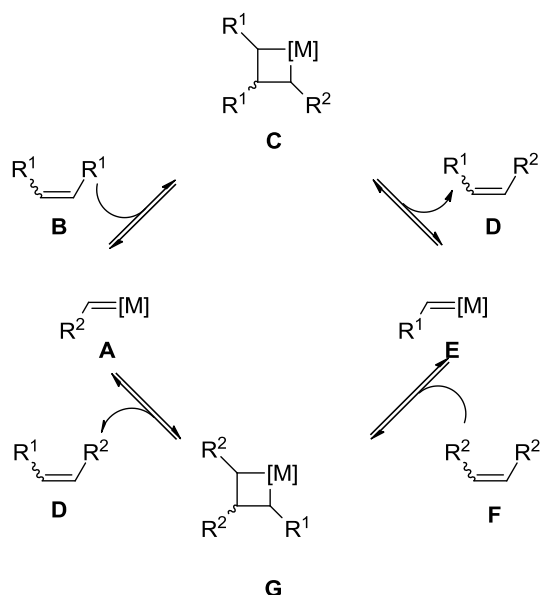
7) Μπορούν να επιτευχθούν υψηλά επίπεδα χημειο-, τοπο- και στερεοεκλεκτικότητας.

Η αντίδραση OCM μεταξύ δύο αλκενίων δεν είναι ακόμα τόσο διαδεδομένη εργαστηριακά όσο η, πιο ενεργειακά ευνοούμενη, μετάθεση κλεισίματος δακτυλίου (RCM). Παρόλα αυτά η ανάπτυξη μιας δεύτερης γενεάς καταλυτών για την αντίδραση OCM όπως οι καταλύτες **L64-L67** (Εικόνα 9), οι οποίοι εκτός από τη μεγάλη τους δραστηριότητα παρουσιάζουν και εντυπωσιακή ανεκτικότητα έναντι ευαίσθητων ομάδων, επέτρεψαν περισσότερες εφαρμογές της αντίδρασης OCM.



Εικόνα 9: Πρόσφατοι, αποτελεσματικοί καταλύτες ρουθηνίου για την αντίδραση OCM.

Ένας γενικός μηχανισμός¹³⁸ για την αντίδραση OCM μεταξύ δύο συμμετρικά υποκατεστημένων ολεφινών (στην πράξη αυτό είναι σχετικά δύσκολο) φαίνεται στο σχήμα 51.



Σχήμα 51: Μηχανισμός της ολεφινικής μετάθεσης.¹³⁸

Το πρώτο βήμα του καταλυτικού κύκλου (μετά την αντίδραση του καταλύτη με την **F** η οποία δίνει **A**) είναι μια [2+2] αντίδραση κυκλοπροσθήκης μεταξύ της ολεφίνης **B** και του καρβενίου **A** οπότε προκύπτει το μεταλλοκυκλοβουτάνιο **C**. Ακολουθεί διάσπαση του **C**, οπότε προκύπτει το προϊόν **D** και ένα καινούριο καρβένιο **E**, το οποίο περιέχει την R^1 ομάδα. Με παρόμοιο τρόπο η ένωση **E** μπορεί να αντιδράσει με την **F**, μέσω της **G**, για να δώσει **D** και **A** το οποίο ξαναμπάνει στον καταλυτικό κύκλο. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η σύνθεση του **D** ξεκινώντας από τις ολεφίνες **B** και **F**.

Η ομάδα του Grubbs δημοσίευσε το 2002 ένα γενικό μοντέλο το οποίο κατηγοριοποιεί διάφορα αλκένια με βάση την εκλεκτικότητά τους σε αντιδράσεις ολεφινικής μετάθεσης.¹³⁹ Τα αλκένια χωρίστηκαν σε τέσσερις τύπους σύμφωνα με τη συμπεριφορά τους υπό τις συνθήκες της αντίδρασης OCM:

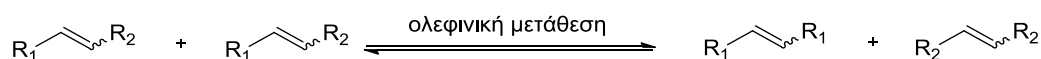
- 1) Τύπος I: Το αλκένιο ομοδιμερίζεται πολύ γρήγορα μετά την προσθήκη του καταλύτη αλλά τα ομοδιμερή συμμετέχουν στην αντίδραση μαζί με τις αρχικές ολεφίνες.
- 2) Τύπος II: Αργός διμερισμός του αλκενίου και το διμερές που προκύπτει δεν αντιδρά περαιτέρω.
- 3) Τύπος III: Δεν παρατηρείται διμερισμός αλλά οι ολεφίνες μπορούν να συμμετάσχουν σε αντίδραση OCM με αλκένια τύπου I και II.
- 4) Τύπος IV: Το αλκένιο δεν αντιδρά υπό τις συνθήκες της αντίδρασης αλλά δεν απενεργοποιεί τον καταλύτη.

Εκτός από τις παραπάνω κατηγορίες υπάρχουν και ολεφίνες οι οποίες απενεργοποιούν τον καταλύτη. Γενικά μη παρεμποδισμένες, ηλεκτρονικά πλούσιες ολεφίνες

κατηγοριοποιούνται συνήθως ως τύπου I ενώ παρεμποδισμένες ή ηλεκτρονικά φτωχές ολεφίνες ανήκουν στους τύπους II ως IV.

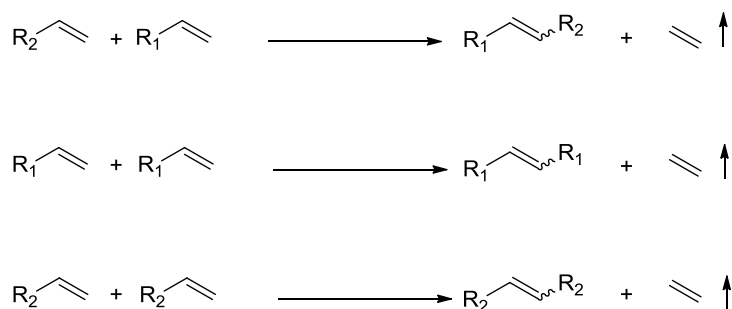
Με βάση την παραπάνω κατηγοριοποίηση ερευνήθηκε στη συνέχεια η δραστηριότητα του εκάστοτε τύπου σε αντιδράσεις OCM και υπήρξαν τα εξής συμπεράσματα:

1) Αντίδραση OCM μεταξύ δύο ολεφινών τύπου I: Όταν δύο ολεφίνες τύπου I χρησιμοποιούνται σε μια OCM αντίδραση ο ρυθμός διμερισμού είναι ίδιος και για τις δύο ολεφίνες και τόσο τα ομοδιμερή που προκύπτουν όσο και τα επιθυμητά προϊόντα αντιδρούν περαιτέρω οπότε η ποσότητα του επιθυμητού προϊόντος ισοσταθμίζεται τελικά με τις ποσότητες των ομοδιμερών και προκύπτει ένα μείγμα ομοδιμερούς και επιθυμητού προϊόντος (Σχήμα 52). Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να χρησιμοποιηθεί περίσσεια της μίας ολεφίνης (περίπου 10 ισοδύναμα) έτσι ώστε να προκύψει το επιθυμητό προϊόν.



Σχήμα 52: Αντίδραση OCM μεταξύ δύο ολεφινών τύπου I.¹³⁹

2) Αντίδραση OCM μεταξύ τύπου I και τύπου II/III ολεφινών: Σε αντιδράσεις OCM μεταξύ αλκενίων τύπου I και αλκενίων τύπου II και III παρατηρείται γρήγορος διμερισμός της τύπου I ολεφίνης ενώ η ολεφίνη τύπου II ομοδιμερίζεται πολύ αργά και η ολεφίνη τύπου III δεν ομοδιμερίζεται καθόλου. Και στις δύο περιπτώσεις η αντίδραση δίνει το επιθυμητό προϊόν OCM καθώς το ομοδιμερές της τύπου I ολεφίνης αντιδρά πολύ γρήγορα, με μια νέα OCM αντίδραση, με την ολεφίνη τύπου II/III (Σχήμα 53). Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι κατά την διάρκεια της αντίδρασης υπάρχει συνεχής απομάκρυνση αιθυλενίου η οποία εμποδίζει τη δημιουργία τελικών αλκενίων.



Σχήμα 53: Αντίδραση OCM μεταξύ τύπου I και τύπου II/III ολεφινών.⁴¹

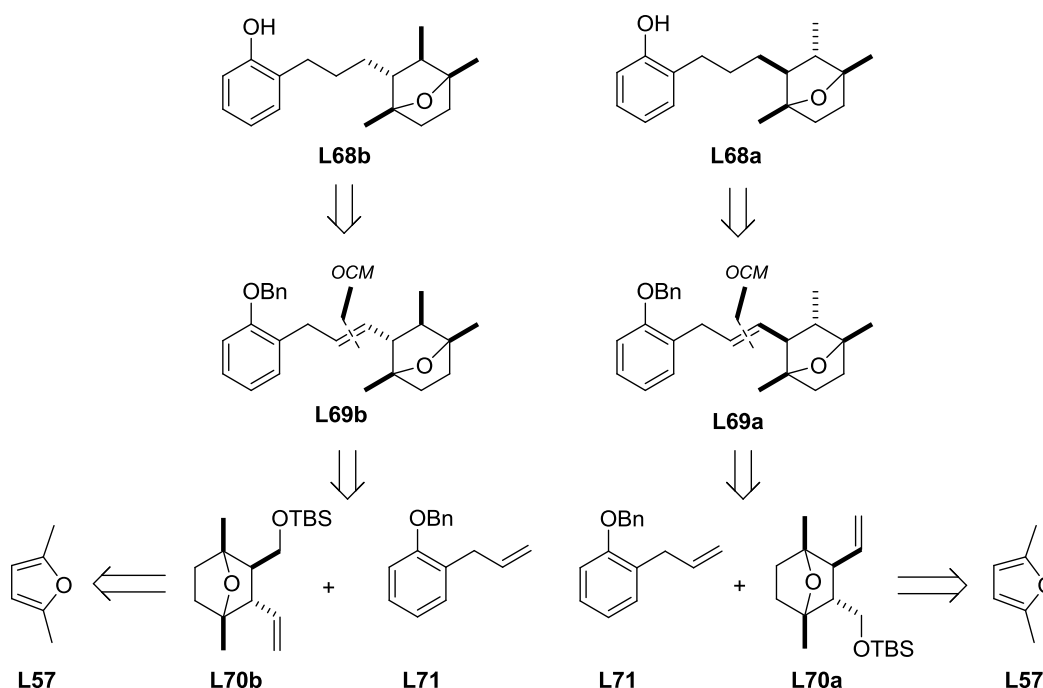
3) Αντίδραση OCM μεταξύ τύπου I και τύπου II/III ολεφινών: Το γεγονός ότι οι ολεφίνες τύπου III δεν ομοδιμερίζονται επιτρέπει, υπό τις κατάλληλες προϋποθέσεις, την πραγματοποίηση εκλεκτικών OCM αντιδράσεων μεταξύ ολεφινών τύπου II και τύπου III. Σε αυτές τις αντιδράσεις ο σχηματισμός του προϊόντος σύζευξης υπερτερεί έναντι του προϊόντος ομοδιμερισμού μόνο εάν οι ταχύτητες ομοδιμερισμού της τύπου II ολεφίνης και της περεταίρω μετάθεσης του προϊόντος σύζευξης είναι πολύ μικρές. Πρέπει να σημειωθεί ότι, σε πολλές περιπτώσεις, οι αποδόσεις των αντιδράσεων αυτών είναι μειωμένες λόγω της χαμηλής δραστηριότητας πολλών τύπου III ολεφινών.

Εκτός αυτού δεδομένου ότι, σε αντίθεση με την περίπτωση ολεφινών τύπου I, τα ανεπιθύμητα ομοδιμερή των ολεφινών τύπου II δεν αντιδρούν περεταίρω, σε πολλές περιπτώσεις απαιτείται στοιχειομετρική περίσσεια της ολεφίνης τύπου III έτσι ώστε να επιτευχθούν ικανοποιητικές αποδόσεις. Στην περίπτωση που η ταχύτητα διμερισμού της ολεφίνης τύπου II είναι συγκρίσιμη με την ταχύτητα σχηματισμού του προϊόντος σύζευξης, προκύπτει μείγμα του προϊόντος σύζευξης με το προϊόν διμερισμού με αποτέλεσμα να παρατηρείται χαμηλή απόδοση. Το πρόβλημα μπορεί να λυθεί σε κάποιες περιπτώσεις αν η ολεφίνη τύπου II συζευχθεί με μια β -μέθυλο ομάδα έτσι ώστε να μειωθεί η ταχύτητα διμερισμού και να υπερτερήσει ο σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος μετάθεσης. Εναλλακτικά βελτίωση της απόδοσης μπορεί να επιτευχθεί με αργή προσθήκη της ολεφίνης τύπου II έτσι ώστε να διατηρηθεί η συγκέντρωση της στο διάλυμα σε χαμηλά επίπεδα.

2.3.2 Σύνθεση αναλόγων της λαουρενοδιτερπενόλης.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως το αριστερό μέρος της λαουρενοδιτερπενόλης μπορεί να συντεθεί ξεκινώντας από την "wine lactone". Δεδομένου ότι η σύνθεση όλων των πιθανών στερεοϊσομερών της "wine lactone" ήταν διαθέσιμη στη βιβλιογραφία¹³⁶ αρχικά εστιάσαμε στη σύνθεση των ενώσεων **L68a** και **L68b** έχοντας τους εξής στόχους:

- 1) Διερεύνηση της χημείας του δεξιού μέρους του μορίου.
- 2) Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της αντίδρασης OCM.
- 3) Σύνθεση αναλόγων της **L1** τα οποία θα μας βοηθούσαν να βγάλουμε κάποια αρχικά συμπεράσματα για τη σχέση δομής-δραστικότητας του αριστερού μέρους του μορίου.



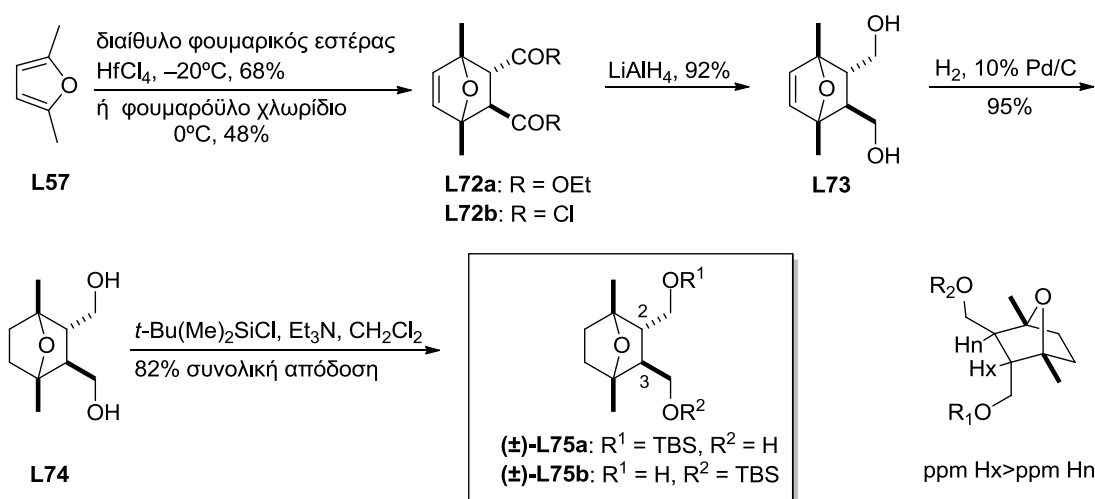
Σχήμα 54: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση των αναλόγων **L68a** και **L68b**.

Τα ανάλογα **L68a** και **L68b** θα μπορούσαν να προκύψουν με αποπροστασία των ενώσεων **L69a** και **L69b** οι οποίες θα μπορούσαν να συντεθούν με αντίδραση OCM μεταξύ των ολεφινών **L70a** και **L70b** και της εμπορικά διαθέσιμης **L71** (Σχήμα 54). Οι ολεφίνες **L70a** και **L70b** θα μπορούσαν να συντεθούν με αντίδραση Diels-Alder του 2,5-διμέθυλο φουρανίου (**L57**) και κατάλληλου διενόφιλου. Σε πρώτη προσέγγιση η σύνθεση θα ήταν ρακεμική με σκοπό να εξαχθούν κάποια αρχικά συμπεράσματα σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα της αντίδρασης OCM.

2.3.2.1 Αποτελέσματα και συζήτηση.

2.3.2.1.1 Σύνθεση των αναλόγων L68a και L68b.

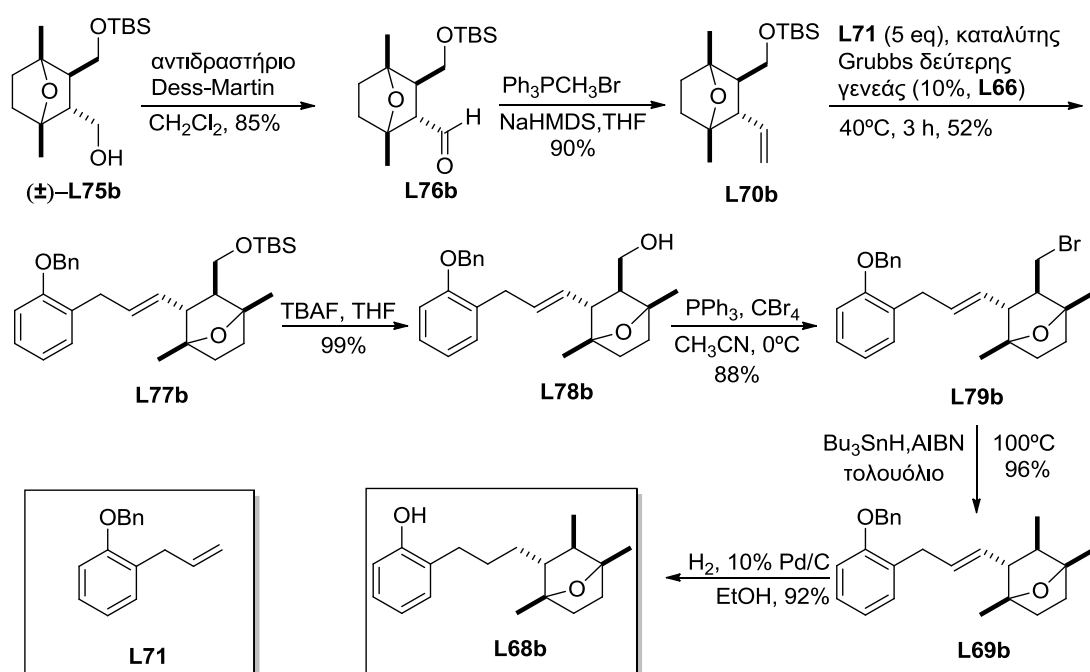
Αρχικά ο 7-οξαδικυκλο[2.2.1]επτα-2-ενικός δακτύλιος συντέθηκε μέσω μίας αντίδρασης Diels-Alder χρησιμοποιώντας διμεθυλοφουράνιο (**L57**) και διαίθυλο φουμαρικό εστέρα παρουσία HfCl_4 ως καταλύτη,^{140α} αλλά τελικά προτιμήθηκε η χρησιμοποίηση του φουμαρόυλο χλωριδίου ως διενόφιλου, απουσία διαλύτη, και σε χαμηλή θερμοκρασία για πρακτικούς και οικονομικούς λόγους (Σχήμα 55).^{140β} Ακολούθησε άμεση αναγωγή της **L72b** με LiAlH_4 , καθώς παρατηρήθηκε ανάστροφη αντίδραση Diels-Alder της **L72b** με την παραμονή, οπότε προέκυψε η ένωση **L73** η οποία, μετά από αναγωγή του διπλού δεσμού με H_2 και καταλύτη 10% Pd/C , μετατράπηκε στην αντίστοιχη διόλη **L74**. Ακολούθησε μονοπροστασία της **L74** με TBSCl οπότε προέκυψε μείγμα 1:2 των αλκοολών **L75a** και **L75b** το οποίο διαχωρίστηκε χρωματογραφικά. Ακολούθησε σύγκριση των φάσματος πρωτονίων των **L75a** και **L75b** με τα αντίστοιχα φάσματα της διόλης οπότε διαπιστώθηκε η θέση της TBS προστατευτικής ομάδας στην εκάστοτε ένωση. Η σχετική στερεοχημεία των δύο μονοπροστατευμένων αλκοολών εξακριβώθηκε με σύγκριση των απορροφήσεων των πρωτονίων των ανθράκων 2 και 3 λαμβάνοντας υπόψη ότι το *exo*-πρωτόνιο αναμένεται να απορροφά σε χαμηλότερα πεδία από το αντίστοιχο *endo*-πρωτόνιο (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II).¹⁴¹



Σχήμα 55: Σύνθεση των ενώσεων **L75a** και **L75b**.

Ακολούθησε οξείδωση της **L75b** στην αντίστοιχη αλδεΐδη **L76b** και εν συνεχεία αντίδραση Wittig οπότε προέκυψε η ολεφίνη **L70b** (Σχήμα 56). Σε αυτό το σημείο πραγματοποιήθηκε προσθήκη καταλύτη Grubbs δεύτερης γενεάς¹³⁹ στην **L70b** για να

ελεγχτεί η τάση διμερισμού της ένωσης. Ευτυχώς δεν παρατηρήθηκε διμερισμός της ένωσης αλλά παρουσία της τύπου I ολεφίνης **L71**, υπό τις ίδιες συνθήκες, η **L70b** μετατράπηκε στο προϊόν μετάθεσης **L77b**. Το γεγονός αυτό έδειξε ότι το δεξί μέρος της λαουρενοδιτερπενόλης (**L1**) είναι μια ολεφίνη τύπου III. Ακολούθησε αποπροστασία της **L77b** με προσθήκη TBAF και η αλκοόλη **L78b** που προέκυψε μετατράπηκε στο αντίστοιχο βρωμίδιο **L79b** με προσθήκη τετραβρωμάνθρακα παρουσία τριφαινυλοφωσφίνης. Αναγωγική απόσπαση του βρωμιδίου έδωσε την ένωση **L69b** η οποία στη συνέχεια υδρογονώθηκε για να προκύψει έτσι το τελικό προϊόν **L68b** (Σχήμα 56). Η ίδια αλληλουχία αντιδράσεων ακολουθήθηκε ξεκινώντας από την ένωση **L75a** οπότε προέκυψε το ανάλογο **L68a**.



Σχήμα 56: Σύνθεση του αναλόγου **L68b**.

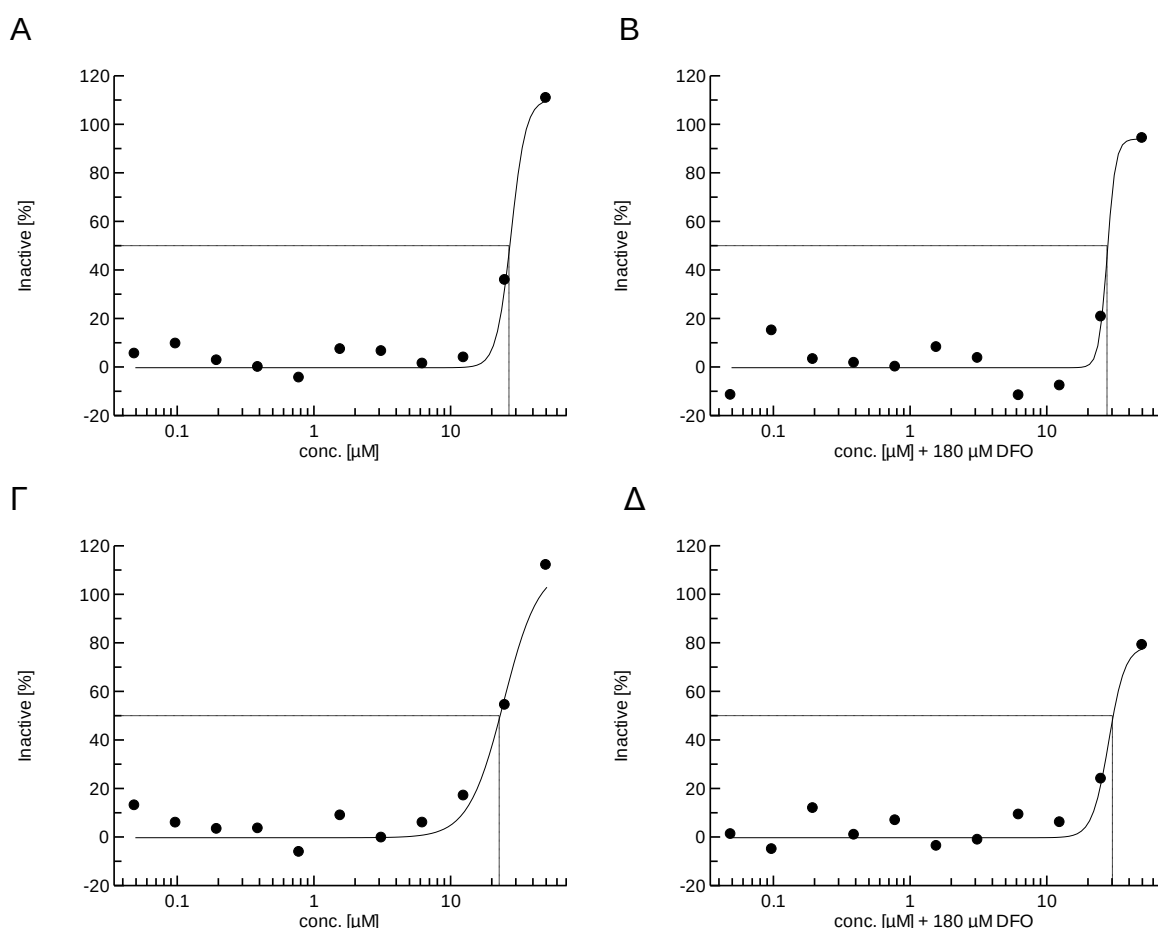
2.3.2.1.2 Βιολογική αξιολόγηση αναλόγων.

Όπως είδαμε (κεφάλαιο 2.1.1) το HIF-1 ενεργοποιείται υπό υποξικές συνθήκες. Εκτός της υποξίας έχει παρατηρηθεί ότι χηλικοί συμπλοκοποιητές σιδήρου (όπως η δεφεροξαμίνη) μπορούν να ενεργοποιήσουν το HIF-1 και έχουν χρησιμοποιηθεί ως μιμητές υποξικών συνθηκών.¹⁴² Μετά την ολοκλήρωση της σύνθεσης των **L68a** και **L68b**, στα πλαίσια της συνεργασίας με την ομάδα του καθηγητή Lewis, οι ενώσεις ελέγχθηκαν ως προς τη δυνατότητά τους να αναστέλλουν την ενεργοποίηση του HIF-1 τόσο υπό υποξικές συνθήκες (1% O₂/5% CO₂/94% N₂) όσο και παρουσία δεφεροξαμίνης (DFO). Για την πραγματοποίηση των δύο αυτών πειραμάτων

χρησιμοποιήθηκε η γραμμή κυττάρων CellSensor® HRE-bla HCT-116 η οποία περιέχει ένα γονίδιο ανταποκριτή της βήτα λακταμάσης υπό τον έλεγχο του στοιχείου αντίδρασης στην υποξία (HRE) το οποίο συνυπάρχει με τα κύτταρα HCT-116.

Μετά την πραγματοποίηση των πειραμάτων αυτών διαπιστώθηκε ότι η ένωση **L68a** αναστέλλει ελάχιστα την ενεργοποίηση του HIF-1 υπό υποξικές συνθήκες ή παρουσία DFO με IC_{50} της τάξης των 27 μM και 28 μM αντίστοιχα (Εικόνα 10 Α,Β). Όσον αφορά τη διαστερεοϊσομερή ένωση **L68b**, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη δραστικότητα υπό υποξικές συνθήκες (IC_{50} = 23 μM) σε σύγκριση με τη δραστικότητα της ένωσης παρουσία DFO (IC_{50} = 30 μM , Εικόνα 10 Γ,Δ).

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα συμπεράναμε ότι η δραστικότητα της λαουρενοδιτερπενόλης σε ότι αφορά την αναστολή του HIF-1 υπό υποξικές συνθήκες ή παρουσία DFO εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το αριστερό μέρος της ένωσης δηλαδή από τον κυκλοεξενικό δακτύλιο.



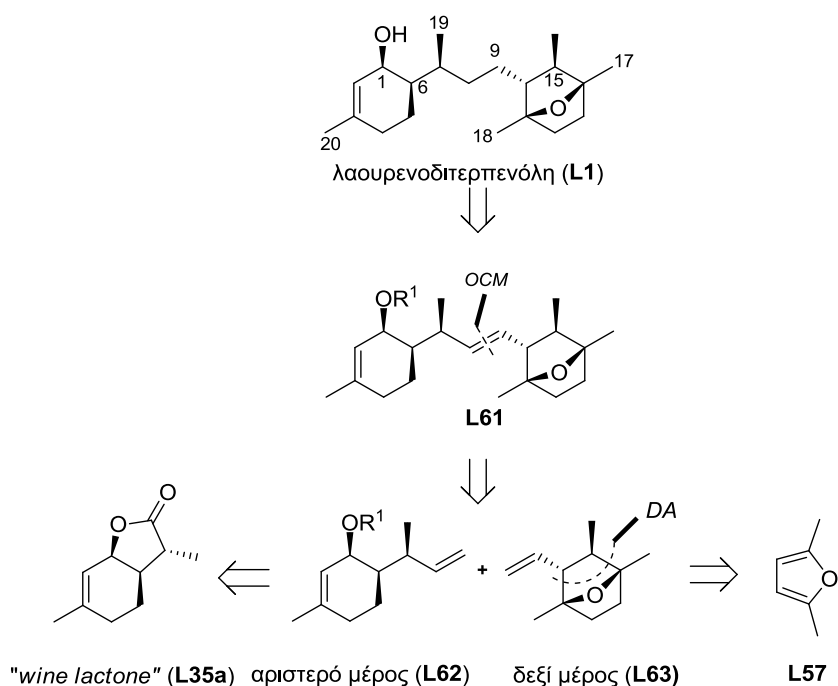
Εικόνα 10: Επίδραση των L68a και L68b στην ενεργοποίηση του HIF-1 μετά από επώαση υπό υποξικές συνθήκες (γράφημα Α και Γ αντίστοιχα) και μετά από επώαση παρουσία DFO (γράφημα Β και Δ αντίστοιχα).

2.3.2.2 Συμπεράσματα από τη σύνθεση και μελέτη των αναλόγων της L1.

Συμπερασματικά συντέθηκαν τα ανάλογα της λαουρενοδιτερπενόλης **L68a** και **L68b** χρησιμοποιώντας μια εναλλακτική συνθετική πορεία σε σχέση με τις δύο συνθέσεις που δημοσιεύτηκαν κατά τη διάρκεια της εργασίας μας.^{129,130} Η πορεία αυτή χρησιμοποίησε την αντίδραση OCM ως μέθοδο σύνθεσης του ανθρακικού σκελετού των αναλόγων της λαουρενοδιτερπενόλης. Το συμπέρασμα που διεξήχθη με τη χρησιμοποίηση της αντίδρασης OCM ήταν ότι το δεξί μέρος της λαουρενοδιτερπενόλης είναι μια ολεφίνη τύπου III. Τα ανάλογα που συντέθηκαν ελέγχθηκαν ως προς τη δυνατότητά τους να αναστέλλουν την ενεργοποίηση του HIF-1 τόσο υπό υποξικές συνθήκες όσο και υπό παρουσία DFO και βρέθηκε ότι έχουν ασθενείς ανασταλτικές ιδιότητες. Το γεγονός αυτό μας οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το αριστερό μέρος της **L1** έχει πολύ σημαντικό ρόλο σε ότι αφορά τη βιολογική δραστικότητα του μορίου.

2.3.3 Συνθετικές μελέτες για την ολική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης μέσω της αντίδρασης OCM.

Όπως αναφέραμε προηγουμένως (Σχήμα 54) η σύνθεση της **L1** σχεδιάστηκε να έχει ως βασική μέθοδο σύζευξης την αντίδραση OCM. Ως εκ τούτου ήταν απαραίτητη αρχικά η σύνθεση των ενώσεων **L62** και **L63** οι οποίες αποτελούν το αριστερό και το δεξί μέρος της λαουρενοδιτερπενόλης. Κατά το σχεδιασμό του αρχικού αυτού ρετροσυνθετικού σχήματος η απόλυτη στεreoχημεία της **L1** δεν ήταν γνωστή αλλά κατά τη διάρκεια της σύνθεσης των αναλόγων της **L1** από το εργαστήριό μας η ομάδα του Mitchell A. Avery συνέθεσε όλα τα πιθανά στερεοϊσομερή της λαουρενοδιτερπενόλης οπότε η στεreoχημεία της **L1** αποσαφηνίστηκε (κεφ. 2.1.5.1).¹²⁹ Ως εκ τούτου το ρετροσυνθετικό μας σχήμα προσαρμόστηκε έτσι ώστε να επιτευχθεί η εναντιοεκλεκτική σύνθεση της **L1** (Σχήμα 57). Το αριστερό μέρος (**L62**) θα μπορούσε να προέλθει από την "wine lactone" (**L35a**) η οποία θα μπορούσε να συντεθεί από το (S)-λεμονένιο ακολουθώντας τη συνθετική πορεία που περιγράφει η ομάδα του Guth¹³⁶ ενώ το δεξί μέρος (**L63**) θα μπορούσε να προκύψει με μια εναντιοεκλεκτική Diels-Alder αντίδραση σύμφωνα με τις συνθήκες που είχε περιγράψει στο παρελθόν η ομάδα του Corey.¹³⁵

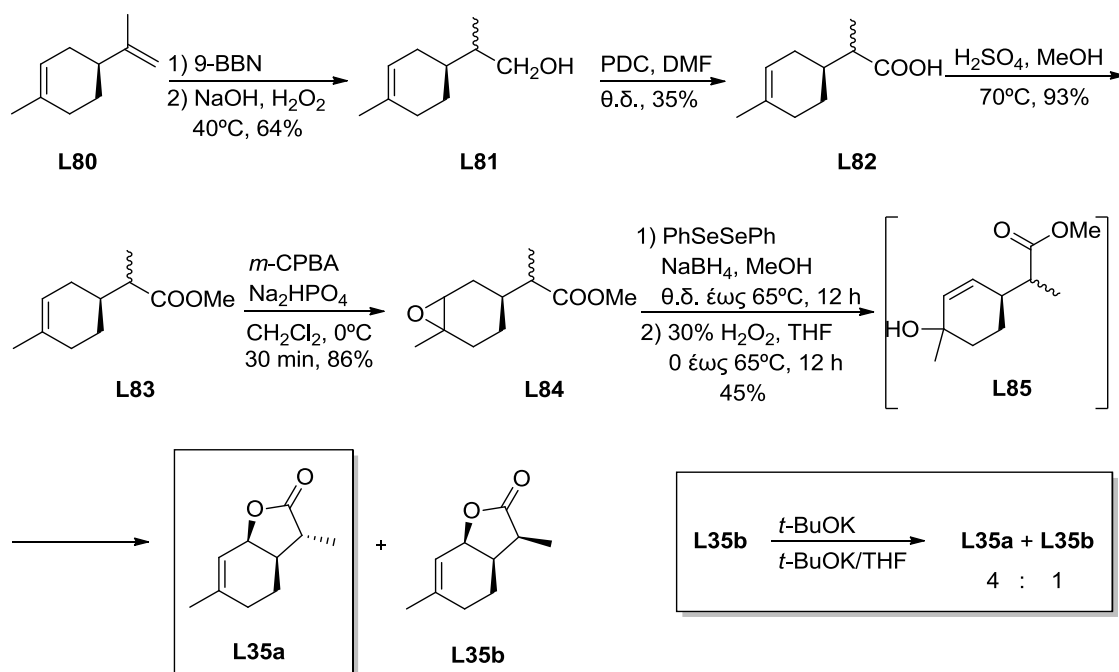


Σχήμα 57: Ρετροσυνθετική ανάλυση για την εναντιοεκλεκτική σύνθεση της L1.

2.3.3.1 Αποτελέσματα και συζήτηση.

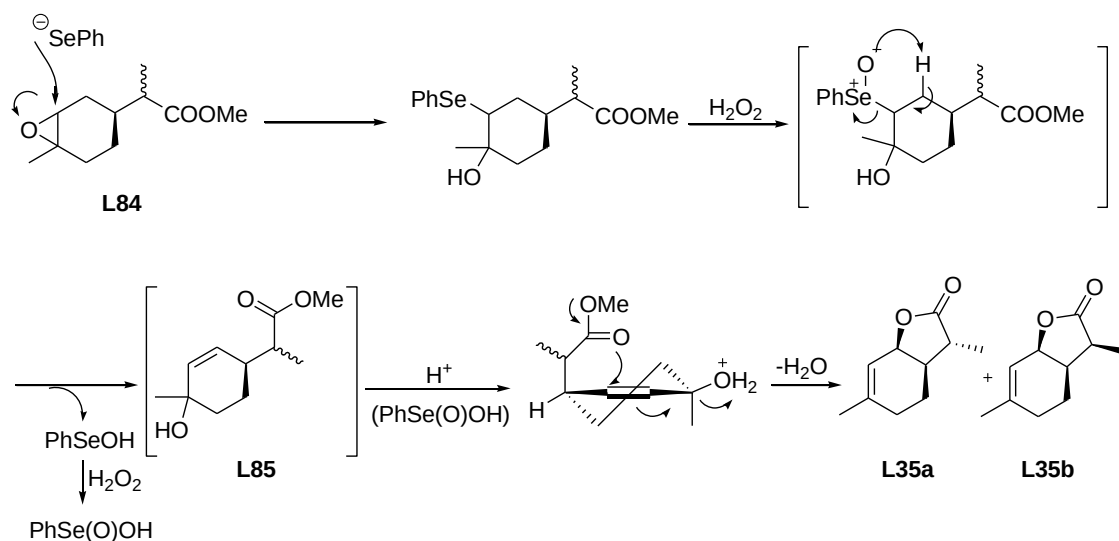
2.3.3.1.1 Σύνθεση του αριστερού μέρους.

Για τη σύνθεση της ένωσης **L62** πραγματοποιήθηκε αρχικά σύνθεση της "wine lactone" από (S)-λεμονένιο ακολουθώντας τη συνθετική πορεία που περιγράφει η ομάδα του Guth.¹³⁶ Έτσι λοιπόν ξεκινώντας από (S)-λεμονένιο πραγματοποιήθηκε αρχικά προσθήκη 9-BBN και στη συνέχεια κατεργασία με NaOH και H₂O₂ έδωσε μείγμα διαστερεοϊσομερών της αλκοόλης **L81** το οποίο οξειδώθηκε με PDC και προέκυψε το οξύ **L82** ως μείγμα διαστερεοϊσομερών (Σχήμα 58). Κατά τη σύνθεση της "wine lactone" από την ομάδα του Guth το οξύ **L82** μετατράπηκε στις λακτόνες **L35a** και **L35b** σε ένα βήμα με προσθήκη PDC και *t*-BuOOH σε βενζόλιο και απόδοση 25%.¹³⁶ Στην περίπτωση μας θεωρήσαμε ότι η μέθοδος αυτή δεν θα ήταν κατάλληλη για τη σύνθεση μεγάλων ποσοτήτων της **L35a** οπότε προσπαθήσαμε να βρούμε μια εναλλακτική πορεία για τη σύνθεση των λακτονών.¹⁴³ Ως εκ τούτου συνθέσαμε αρχικά τον εστέρα **L83** ο οποίος προέκυψε από το οξύ **L82** ως μείγμα διαστερεοϊσομερών 1:1. Στη συνέχεια η **L83** μετατράπηκε στο διαστερεοϊσομερικό μείγμα των εποξειδίων **L84** με σκοπό να χρησιμοποιήσουμε τη μέθοδο των Sharpless και Lauer¹⁴⁴ για τη μετατροπή τους στις αντίστοιχες αλλυλικές αλκοόλες **L85**.



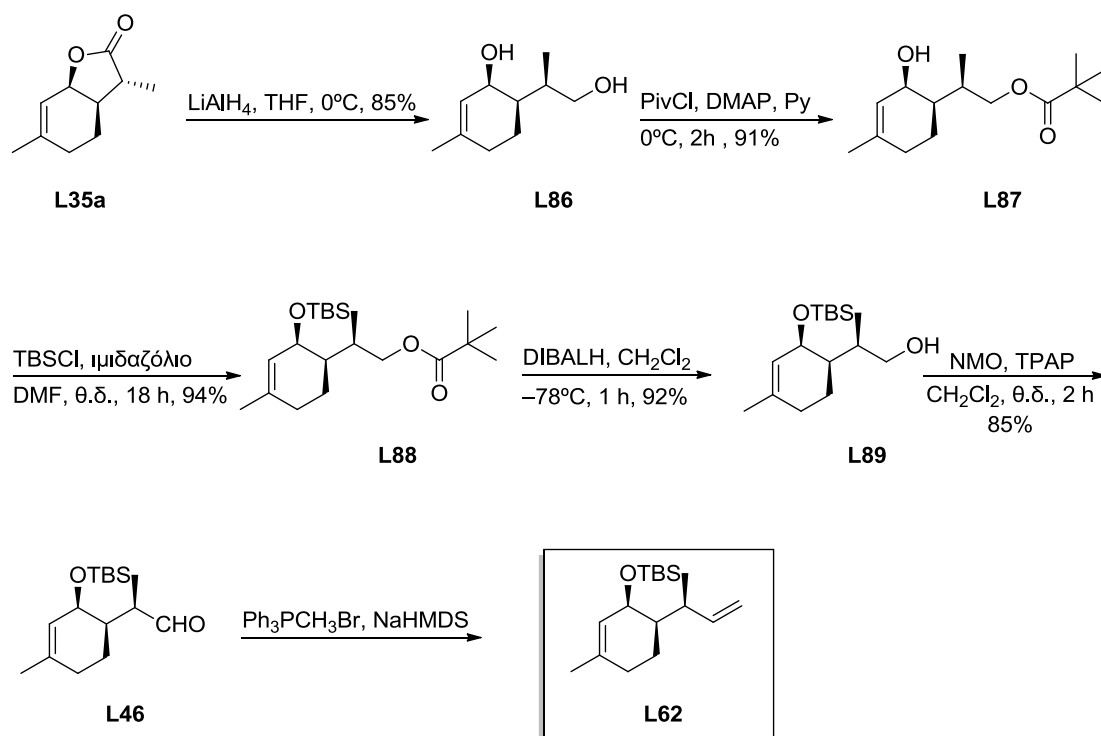
Σχήμα 58: Σύνθεση της λακτόνης L35a

Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή το μείγμα εποξειδίων **L84** μετατρέπεται αρχικά στην αντίστοιχη οργανοσελινιακή ένωση η οποία μετά από προσθήκη H_2O_2 δίνει την αλλυλική αλκοόλη **L85**. Στην περίπτωση μας δεν καταφέραμε να απομονώσουμε την αλκοόλη καθώς μετατράπηκε *in situ* στις λακτόνες **L35a** και **L35b** σε αναλογία 1:1 με πιθανό μηχανισμό ο οποίος φαίνεται στο Σχήμα 59 και στον οποίο εξηγείται και η στερεοχημεία της τελικής κυκλοποίησης. Το μείγμα αυτό διαχωρίστηκε χρωματογραφικά και το ανεπιθύμητο επιμερές **L35b** επεξεργάστηκε με *t*-BuOK σε *t*-BuOH/THF οπότε έδωσε νέο μείγμα των επιμερών **L35a** και **L35b** σε αναλογία 4:1. Ως εκ τούτου με τη μέθοδο αυτή όλο το μείγμα των λακτονών μετατράπηκε στο επιθυμητό επιμερές **L35a**.



Σχήμα 59: Μηχανισμός μετατροπής του μείγματος των εποξειδίων L84 στις λακτόνες L35a και L35b.

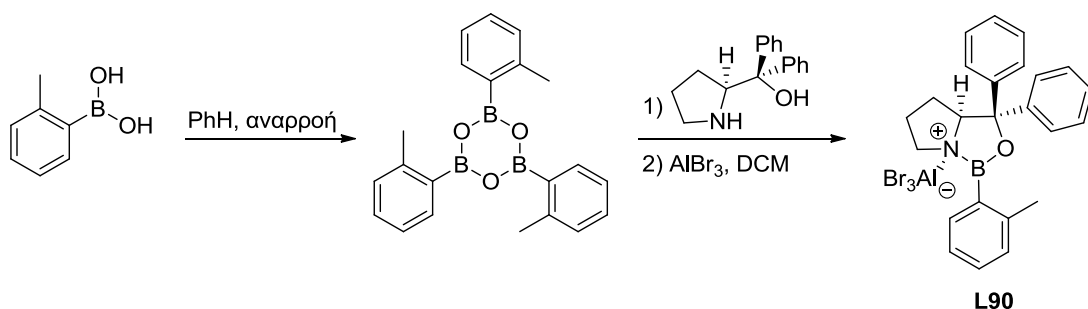
Η μετατροπή της ένωσης **L35a** στην αλδεΐδη **L46** έχει περιγραφεί στη σύνθεση της ρακεμικής λαουρενοδιτερπενόλης (Σχήμα 45, κεφ. 2.1.5.2).¹³⁰ Έτσι λοιπόν η λακτόνη **L35a** μετατρέπεται αρχικά στη διόλη **L86** με προσθήκη LiAlH_4 σε THF και ακολουθεί προστασία του πρωτοταγούς υδροξυλίου με PivCl και στη συνέχεια προσθήκη TBSCl . Η διπροστατευμένη διόλη **L88** μετατρέπεται τελικά στην αλκοόλη **L89** με προσθήκη DIBALH . Οξείδωση της αλκοόλης και στη συνέχεια αντίδραση Wittig έδωσε την ένωση **L62** ($\text{R}^1=\text{TBS}$ στο Σχήμα 57)(Σχήμα 60).



Σχήμα 60: Σύνθεση της ολεφίνης **L62**.¹³⁰

2.3.3.1.2 Σύνθεση του δεξιού μέρους.

Αφού πραγματοποιήσαμε τη σύνθεση του αριστερού μέρους της **L1** οι προσπάθειες μας επικεντρώθηκαν στην εναντιοεκλεκτική σύνθεση του δεξιού μέρους του μορίου (ένωση **L63**). Αρχικά επικεντρωθήκαμε στη σύνθεση του διεστέρα **L91** (Σχήμα 62) μέσω μιας εναντιοεκλεκτικής αντίδρασης Diels-Alder η οποία είχε πραγματοποιηθεί στο παρελθόν από την ομάδα του Corey¹³⁵ χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το βοράνιο **L90**. Η σύνθεση του καταλύτη έχει επίσης περιγραφεί από τον Corey¹³⁵ και φαίνεται στο σχήμα 61.

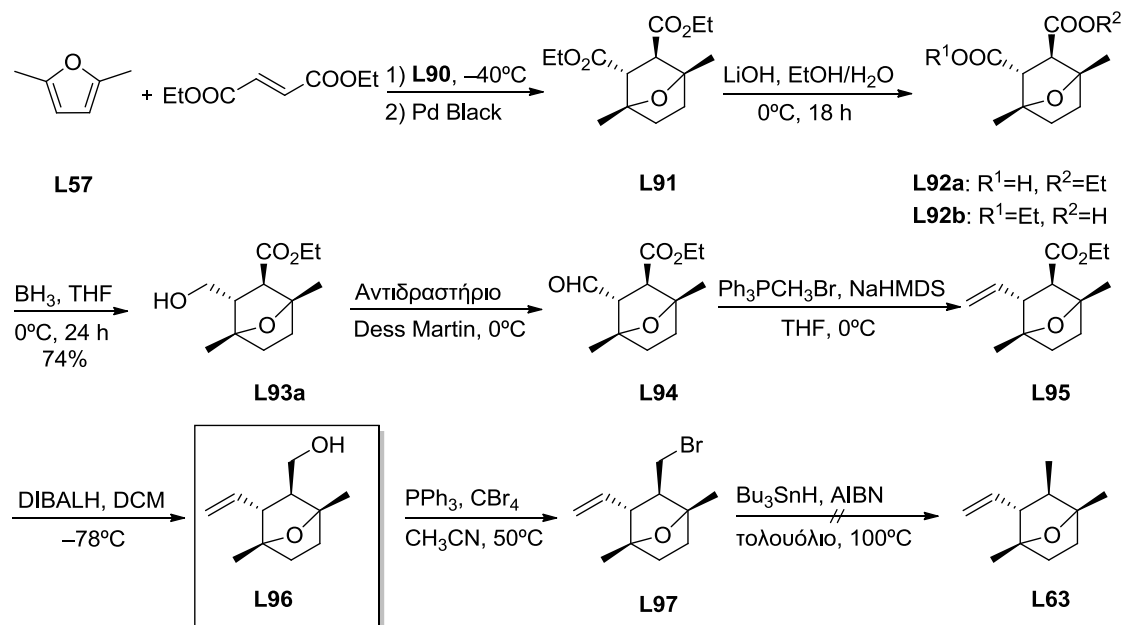


Σχήμα 61: Σύνθεση του καταλύτη **L90**.¹³⁵

Έτσι ξεκινώντας από τολυλοβορονικό οξύ και μετά από βρασμό με αναρροή προέκυψε η αντίστοιχη βοροξίνη η οποία στη συνέχεια μετατράπηκε στον καταλύτη **L90** με προσθήκη αρχικά (S)-(-)-α,α-δι(3,5-διμεθυλοφαινυλο)-2-πυρολιδινομεθανόλης και στη συνέχεια τριβρωμιούχου αργιλίου. Ακολούθησε αντίδραση Diels Alder μεταξύ του 2,5-διμέθυλο φουρανίου (**L57**) και του φουμαρικού διαιθυλεστέρα παρουσία του καταλύτη **L90** και στη συνέχεια υδρογόνωση της ολεφίνης οπότε προέκυψε ο διεστέρας **L91**. Αντίδραση της **L91** με LiOH σε μείγμα διαλυτών αιθανόλης και νερού έδωσε μείγμα των μονοοξέων **L92a** και **L92b** το οποίο δεν ήταν δυνατόν να διαχωριστεί χρωματογραφικά (Σχήμα 62). Ακολούθησε αναγωγή του μείγματος των μονοοξέων με BH_3 οπότε προέκυψαν οι αντίστοιχες αλκοόλες σε απόδοση 74% και 13% αντίστοιχα από την **L91**. Οι δομές των δύο αυτών αλκοολών αποσαφηνίστηκαν μετά από εξέταση του φάσματος COSY από όπου διαπιστώθηκε η θέση του υδροξυλίου και εξέταση των μετατοπίσεων των πρωτονίων στους άνθρακες C(2) και C(3) για τα δύο ισομερή και λαμβάνοντας υπόψη ότι το *exo*-πρωτόνιο αναμένεται να απορροφά σε χαμηλότερα πεδία από το αντίστοιχο *endo*-πρωτόνιο.¹⁴¹ Το κύριο προϊόν ήταν η αλκοόλη **L93a** με *ee* = 92% κάτι το οποίο διαπιστώθηκε μετά από πραγματοποίηση HPLC με χρησιμοποίηση χειρόμορφης στήλης. Με βάση τα παραπάνω συμπεράναμε ότι η μονοϋδρόλυση του διεστέρα **L91** πραγματοποιήθηκε με *endo* εκλεκτικότητα και είχε ως κύριο προϊόν το μονοοξύ **L92a** κάτι το οποίο έρχεται σε αντίθεση με την *exo* εκλεκτικότητα που είχε παρατηρηθεί στη βιβλιογραφία σε αντιδράσεις με δικυκλο[2.1.1]επτάνια.¹⁴⁵ Μια πιθανή εξήγηση για την στεροεκλεκτικότητα που παρατηρήθηκε είναι ότι το οξυγόνο του δικυκλοεπτανικού δακτυλίου κατευθύνει την μονοϋδρόλυση.

Οξείδωση της **L93a** με αντιδραστήριο Dess Martin και στη συνέχεια αντίδραση Wittig έδωσε την ολεφίνη **L95** η οποία στη συνέχεια μετατράπηκε στην ένωση **L96** με προσθήκη DIBALH. Ακολούθησε μετατροπή της αλκοόλης στο αντίστοιχο βρωμίδιο **L97** και προσθήκη Bu_3SnH και AIBN σε διαλύτη τολουόλιο με σκοπό τη σύνθεση της ένωσης **L63** αλλά δυστυχώς δεν κατέστη δυνατή η απομόνωση του επιθυμητού

προϊόντος. Ανάκτηση της **L97** με χρωματογραφία στήλης έδειξε ότι σημαντική ποσότητα της ένωσης είχε καταναλωθεί κατά τη διάρκεια της αντίδρασης οπότε καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι το προϊόν **L63** σχηματίστηκε αλλά ήταν πτητικό και δεν μπορέσαμε να το απομονώσουμε. Ως εκ τούτου αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε την ένωση **L96** στις προσπάθειες σύνθεσης της **L1** μέσω της αντίδρασης OCM.



Σχήμα 62: Σύνθεση της ολεφίνης **L96**.

2.3.3.1.3 Συνθετικές προσπάθειες με την αντίδραση OCM.

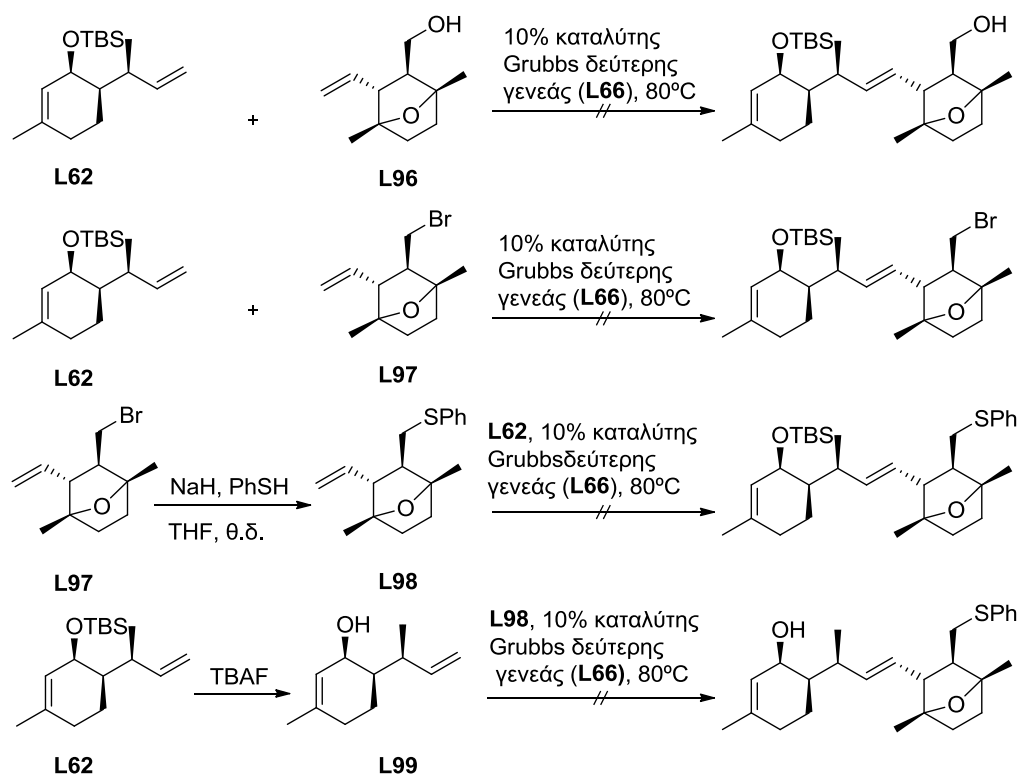
Έχοντας συνθέσει τις ενώσεις **L62** και **L96** επικεντρώσαμε τις προσπάθειές μας στη σύνθεση του ανθρακικού σκελετού της **L1** μέσω της αντίδρασης OCM. Ως εκ τούτου δοκιμάστηκε αντίδραση ενός ισοδυνάμου της **L62** με δύο ισοδύναμα της **L96** παρουσία του καταλύτη Grubbs δεύτερης γενιάς **L65** (εικόνα 9, κεφ. 2.3.1.1) στους 80°C . Το μείγμα των προϊόντων που προέκυψε διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και διαπιστώθηκε διμερισμός της ένωσης **L62** ενώ δεν παρατηρήθηκε προϊόν (Σχήμα 63). Απόπειρες σύζευξης με διάφορες αναλογίες καταλύτη και αντιδρώντων δεν έδωσαν αποτέλεσμα οπότε δοκιμάστηκε αντίδραση ενός ισοδυνάμου της **L62** με 2 ισοδύναμα της **L97** η οποία επίσης δεν έδωσε το επιθυμητό προϊόν ενώ και σε αυτήν την περίπτωση παρατηρήθηκε διμερισμός της **L62**.

Στη συνέχεια επιχειρήθηκε προσπάθεια πραγματοποίησης της αντίδρασης OCM χρησιμοποιώντας την ένωση **L98** (Σχήμα 63) η οποία παρασκευάστηκε με προσθήκη NaH και PhSH σε διαλύτη THF στην **L97**. Ακολούθησε αντίδραση ενός ισοδυνάμου της **L62** με τρία ισοδύναμα της **L98** παρουσία καταλύτη Grubbs δεύτερης γενιάς αλλά και σε αυτή την περίπτωση παρατηρήθηκε διμερισμός της **L62** χωρίς να παρατηρηθεί σύζευξη των δύο αλκενίων.

Τέλος πραγματοποιήθηκε αποπροστασία της **L62** για να προκύψει η αλκοόλη **L99** και επιχειρήθηκε σύζευξη με προσθήκη έξι ισοδυνάμων της **L98** παρουσία καταλύτη Grubbs χωρίς και πάλι να παρατηρηθεί προϊόν.

Δεδομένου ότι σε όλες τις παραπάνω δοκιμές παρατηρήθηκε διμερισμός του αριστερού διεξήγαμε το συμπέρασμα ότι η **L62** είναι μια ολεφίνη τύπου II δηλαδή μια ολεφίνη η οποία διμερίζεται αλλά το διμερές της δεν συμμετέχει στην αντίδραση ολεφινικής μετάθεσης. Ως εκ' τούτου η μη πραγματοποίηση της ολεφινικής μετάθεσης θα μπορούσε να οφείλεται στην στερεοχημική παρεμπόδιση του δεξιού μέρους που οδηγεί σε κατά προτίμηση αρχική πρόσδεση του καταλύτη στο αριστερό μέρος με αποτέλεσμα τον διμερισμό του.

Για να λύσουμε το πρόβλημα αυτό επιχειρήσαμε την πραγματοποίηση μιας "relay" αντίδρασης ολεφινικής μετάθεσης δηλαδή την εισαγωγή μιας πρωτοταγούς ολεφίνης ως προσωρινής ανθρακικής αλυσίδας στο δεξί μέρος. Με τον τρόπο αυτό θα μπορούσε να καταστεί δυνατή η αρχική πρόσδεση του καταλύτη σε αυτό και να σχηματιστεί τελικά το επιθυμητό προϊόν αποφεύγοντας την δημιουργία διμερούς της **L62**.



Σχήμα 63: Δοκιμές σύνθεσης του ανθρακικού σκελετού της **L1** χρησιμοποιώντας την αντίδραση OCM.

Η **L96** προστατεύτηκε αρχικά με TBSCl και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε προσθήκη προπεν-1-όλης παρουσία καταλύτη Grubbs σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο οπότε προέκυψε η ένωση **L101** (Σχήμα 64). Πρέπει να σημειωθεί ότι η TBS

προστατευμένη αλκοόλη **L75b** είχε συντεθεί σε ρακεμική μορφή κατά την παρασκευή του αναλόγου **L68b** (Σχήμα 55, κεφ. 2.3.2.1.1) όπου και συμπεράναμε ότι ήταν μια ολεφίνη τύπου III. Προσθήκη της **L101** στο 3-βρωμο προπένιο έδωσε το αλκένιο **L102** το οποίο στη συνέχεια αποπροστατεύτηκε με προσθήκη TBAF. Προσθήκη της **L62** υπό την παρουσία καταλύτη Grubbs στην ένωση **L103** που προέκυψε δεν έδωσε προϊόν σύζευξης. Αντί αυτού προέκυψε μείγμα της **L96** με την **L62** το οποίο περιείχε και ποσότητα διμερούς της **L62**.

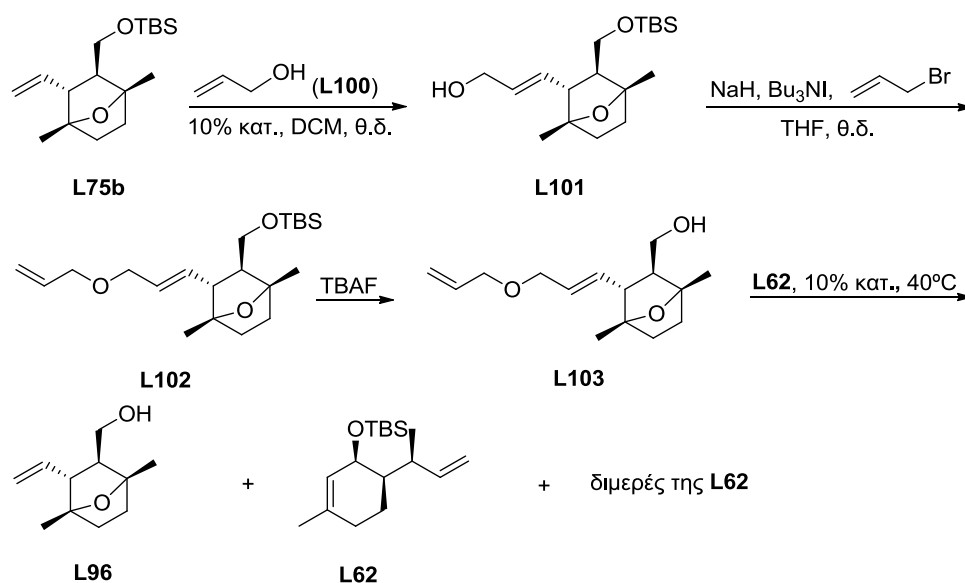
Τα παραπάνω πειραματικά δεδομένα μας οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι:

1) η **L62** είναι μια ολεφίνη τύπου II καθώς παρατηρήθηκε ομοδιμερισμός αλλά το ομοδιμερές που σχηματίστηκε δεν συμμετείχε στην αντίδραση OCM.

2) η **L96** είναι μια ολεφίνη τύπου III καθώς δεν παρατηρήθηκε διμερισμός της αλλά συμμετείχε στην αντίδραση OCM.

Όπως είδαμε στο κεφάλαιο 2.3.1.1, η αντίδραση ολεφινικής μετάθεσης μεταξύ ολεφινών τύπου II και τύπου III είναι προβληματική και πραγματοποιείται μόνο στην περίπτωση που η ταχύτητα διμερισμού της ολεφίνης τύπου II είναι μικρή. Παρότι σε όλες τις περιπτώσεις χρησιμοποιήσαμε περίσσεια της **L96** (τύπου III), δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός προϊόντος οπότε συμπεράναμε ότι η ταχύτητα ομοδιμερισμού της **L62** είναι απαγορευτικά υψηλή και δεν επιτρέπει την πραγματοποίηση της σύζευξης.

Με βάση τα παραπάνω συμπεράσματα η προσπάθεια σύνθεσης του ανθρακικού σκελετού της λαουρενοδιτερπενόλης μέσω μιας αντίδρασης OCM εγκαταλείφτηκε.



Σχήμα 64: Δοκιμή χρησιμοποιώντας την "relay" αντίδραση ολεφινικής μετάθεσης.

2.3.3.2 Συμπεράσματα.

Συμπερασματικά συντέθηκαν οι ενώσεις **L96** και **L62** με σκοπό τη σύνθεση του ανθρακικού σκελετού της λαουρενοδιτερπενόλης μέσω μιας αντίδρασης ολεφινικής μετάθεσης χρησιμοποιώντας καταλύτη Grubbs δεύτερης γενεάς. Δυστυχώς όλες οι προσπάθειες σύζευξης, τόσο των ενώσεων **L96** και **L62** αλλά και παραγώγων αυτών μέσω μιας OCM αντίδρασης δεν ήταν επιτυχείς. Ως κύριο αίτιο για την αδυναμία πραγματοποίησης της αντίδρασης OCM θεωρούμε το γεγονός ότι η ταχύτητα διμερισμού της τύπου II ολεφίνης **L62** ήταν μεγάλη με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η πραγματοποίηση της αντίδρασης σύζευξης με την **L96**. Περαιτέρω προσπάθειες χρησιμοποιώντας Relay αντίδραση ολεφινικής μετάθεσης ήταν επίσης ανεπιτυχείς με αποτέλεσμα να εγκαταλειφθεί η αντίδραση OCM και να διερευνηθούν διαφορετικές μέθοδοι σύνθεσης του ανθρακικού σκελετού της **L1**.

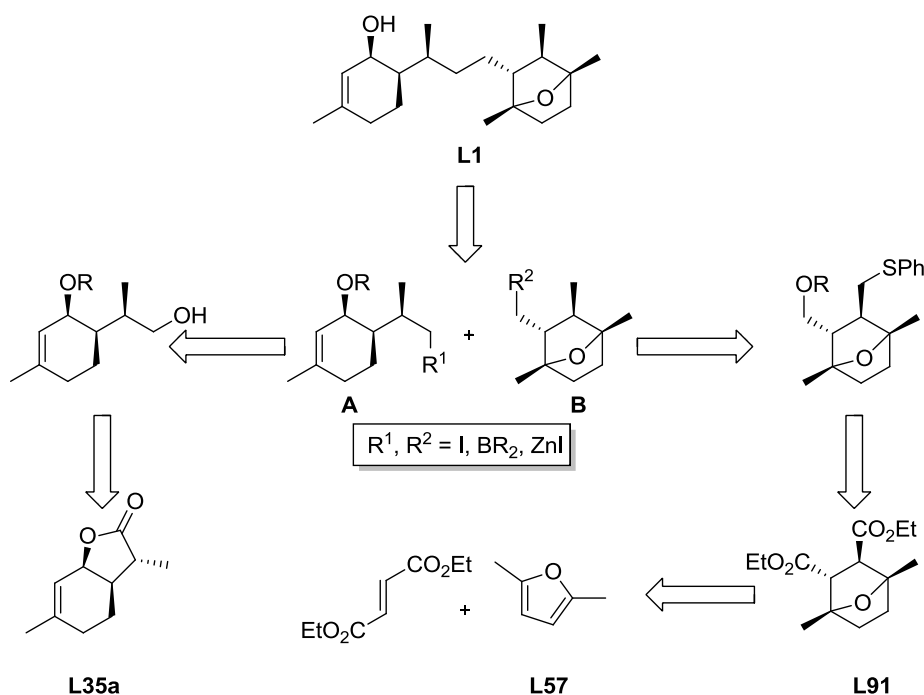
2.3.4 Ολική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης.

2.3.4.1 Δοκιμές σύνθεσης μέσω αντίδρασης άλκυλο-άλκυλο σύζευξης.

Δεδομένης της αδυναμίας σύνθεσης της **L1** μέσω της αντίδρασης OCM εξετάστηκαν διαφορετικές μέθοδοι σύνθεσης του ανθρακικού σκελετού της **L1**. Κατά τον σχεδιασμό του νέου ρετροσυνθετικού σχήματος για τη σύνθεση της **L1** επιλέχτηκε ξανά η ρετροσυνθετική διάσπαση του μορίου στους άνθρακες C(8)-C(9). Η ίδια διάσπαση είχε χρησιμοποιηθεί κατά τη σύνθεση των αναλόγων της **L1** από το εργαστήριό μας μέσω της αντίδρασης OCM¹⁰⁷ αλλά και για τη σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης σε ρακεμική μορφή μέσω της **L47** (Σχήμα 45).¹³⁰

Όπως είδαμε κατά την περιγραφή της σύνθεσης αυτής η αδυναμία στερεοχημικού ελέγχου κατά το βήμα της ολεφινοποίησης μειώνει την αποτελεσματικότητα της σύνθεσης. Εκτός της παραπάνω σύζευξης εξετάσαμε και τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε κατά την εξακρίβωση της απόλυτης στερεοχημείας της **L1**.¹²⁹ Στην σύνθεση αυτή πραγματοποιήθηκε αλκυλίωση της ρακεμικής σουλφόνης **L17** με το αλλυλικό βρωμίδιο **L16** (Σχήμα 41) η οποία όμως δεν μπορεί να ελεγχτεί στερεοχημικά.

Για να αποφύγουμε τα παραπάνω μειονεκτήματα αποφασίσαμε να επιχειρήσουμε τη σύνθεση του ανθρακικού σκελετού μέσω μιας αντίδρασης Suzuki-Miyaura ή Negishi άλκυλο-άλκυλο σύζευξης μεταξύ των ενώσεων **A** και **B** (Σχήμα 65).¹⁴⁸ Για τη σύζευξη μέσω μιας αντίδρασης Suzuki-Miyaura σχεδιάζαμε να χρησιμοποιήσουμε το ιωδίδιο είτε της **A** είτε της **B** το οποίο θα αντιδρούσε με το εκάστοτε βορονικό παράγωγο της **B** ή **A** αντίστοιχα. Όσον αφορά τη σύζευξη Negishi το εκάστοτε ιωδίδιο θα αντιδρούσε με το αντίστοιχο ψευδαργυρικό παράγωγο. Το αριστερό μέρος της **L1** θα μπορούσε να συντεθεί ξεκινώντας από τη λακτόνη **L35a** της οποίας η σύνθεση έχει περιγραφεί προηγουμένως (κεφ. 2.3.3.1.1, Σχήμα 58) ενώ το δεξί μέρος είναι δυνατόν να συντεθεί ξεκινώντας από 2,5-διμέθυλο φουράνιο και φουμαρικό διαιθυλεστέρα μέσω της ασύμμετρης αντίδρασης Diels-Alder που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση του δεξιού μέρους στις απόπειρες σύνθεσης μέσω της αντίδρασης OCM (κεφ. 2.3.3.1.2, Σχήμα 62).



Σχήμα 65: Πετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση της L1 μέσω αντίδρασης σύζευξης άνθρακα-άνθρακα Suzuki-Miyaura ή Negishi.

2.3.4.1.1 Γενικά για αντιδράσεις σύζευξης άνθρακα-άνθρακα.¹⁴⁹

Οι αντιδράσεις σύζευξης μεταξύ οργανικών ηλεκτρονιόφιλων και οργανομεταλλικών αντιδραστήριων, καταλυόμενες από μέταλλα μετάπτωσης αποτελούν εξαιρετικά σημαντικό συνθετικό εργαλείο.¹⁵⁰⁻¹⁵² Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες η σύνθεση δεσμών άνθρακα-άνθρακα με τη χρησιμοποίηση τέτοιων αντιδράσεων έχει επιτρέψει την παρασκευή πολλών σημαντικών μοριακών δομών συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης φυσικών προϊόντων. Η ευρεία χρησιμοποίηση των αντιδράσεων σύζευξης οφείλεται στη μεγάλη ποικιλία των οργανομεταλλικών αντιδραστήριων που χρησιμοποιούνται καθώς και στον μεγάλο αριθμό ενεργών ομάδων που μπορούν να εισαχθούν στα αντιδραστήρια αυτά.¹⁵³⁻¹⁶⁰ Η μεγάλη σημασία αυτής της κλάσης αντιδράσεων επιβεβαιώθηκε με την απονομή του βραβείου Nobel στους Richard Heck, Ei-ichi Negishi και Akira Suzuki για την εφαρμογή των αντιδράσεων σύζευξης καταλυόμενων από παλλάδιο στην οργανική σύνθεση (Σχήμα 66).

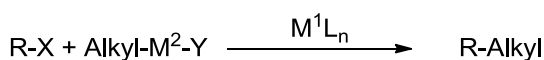
Ιστορικά, η χρήση $C(sp^3)$ -οργανομεταλλικών ενώσεων σε αντιδράσεις σύζευξης ήταν εξαιρετικά προβληματική, καθιστώντας την ανάπτυξη τους πολύ πιο αργή από τις αντίστοιχες $C(sp^2)$ αντιδράσεις σύζευξης. Κάποια από τα σημαντικότερα προβλήματα τέτοιων αντιδράσεων είναι τα εξής:

1) Η αυτόματη διάσπαση των οργανομεταλλικών ενώσεων μέσω β -απόσπασης ή πρωτο-απομεταλλίωσης.¹⁶¹

2) Η ανάγκη σύνθεσης των οργανομεταλλικών ενώσεων ακριβώς πριν την αντίδραση χωρίς να υπάρχει δυνατότητα καθαρισμού τους καθώς είναι πολύ ασταθείς σε συνθήκες περιβάλλοντος. Εξαιτίας αυτού είναι απαραίτητη η χρησιμοποίηση μεγάλου αριθμού ισοδυνάμων (3-4 eq) ώστε να επιτευχθεί ικανοποιητική απόδοση στην αντίδραση σύζευξης.

3) Πολύ συχνά παρατηρείται αργή τρανσμεταλλίωση με αποτέλεσμα να απαιτείται η χρησιμοποίηση πρόσθετων αντιδραστήριων.¹⁶²

Εκτός αυτού ο γενικά αποδεκτός μηχανισμός για τις αντιδράσεις σύζευξης αποκαλύπτει διάφορες χημικές διαδικασίες οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε μη επιθυμητά παραπροϊόντα και ειδικά για αντιδράσεις σύζευξης C(sp³)-C(sp³) μεταξύ αλκυλαλογονιδίων ή ψευδοαλκυλαλογονιδίων και αλκυλο-οργανομεταλλικών ενώσεων (Σχήμα 67 α,β).¹⁶³⁻¹⁶⁷



R = αλκένυλο, αλκίνυλο, άλκυλο

M¹ = Pd, Ni, Fe

X = αλογονίδια, OTf, OTs, OPO(OEt)₂

Y = αλογονίδια, άλκυλο

M ² : AlkylZnY	<i>Negishi</i>
AlkylBY ₂	<i>Suzuki-Miyaura</i>
AlkylMgY	<i>Kumada</i>
AlkylSnY ₃	<i>Stille</i>
AlkylSiY ₃	<i>Hiyama</i>
AlkylInY ₂	

Σχήμα 66: Αντιδράσεις σύζευξης C(sp³) οργανομεταλλικών ενώσεων.

Ο γενικός μηχανισμός για τις μέταλλο-καταλυόμενες αντιδράσεις σύζευξης άνθρακα-άνθρακα περιλαμβάνει τρεις σημαντικές οργανομεταλλικές διαδικασίες (Σχήμα 67):

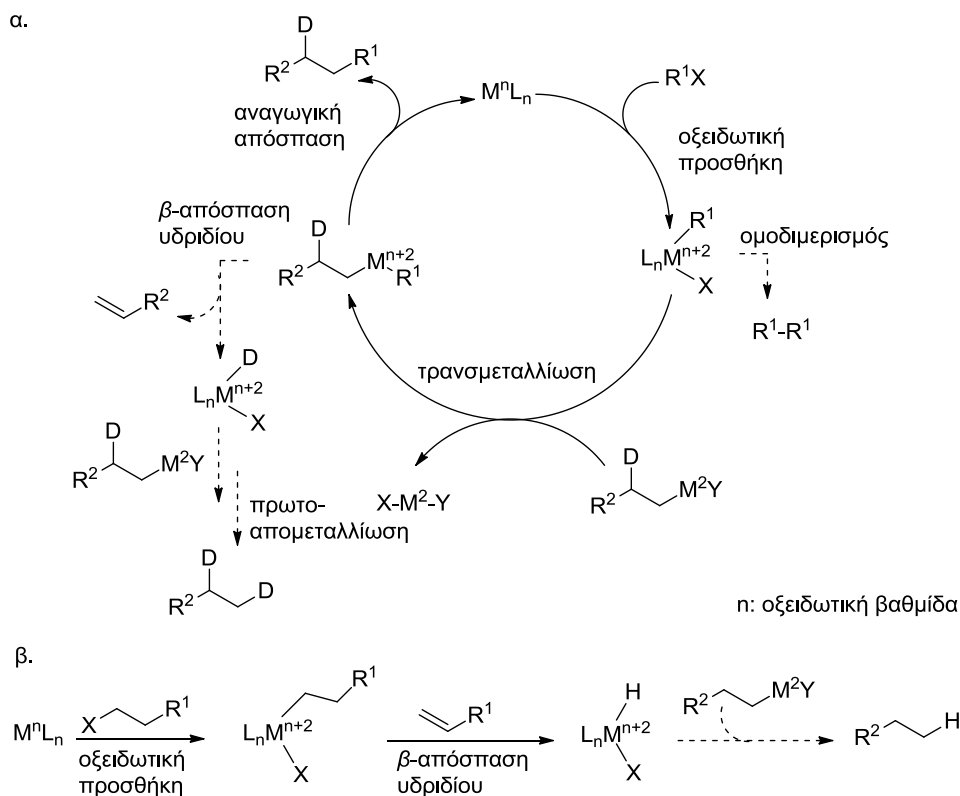
1) Οξειδωτική προσθήκη ενός δεσμού άνθρακα-ετεροατόμου σε ένα μέταλλο χαμηλού σθένους.

2) Τρανσμεταλλίωση ή αντικατάσταση μιας ετεροατομικής αποχωρούσας ομάδας από το πυρηνόφιλο της αντίδρασης.

3) Αναγωγική απόσπαση με αποτέλεσμα να σχηματιστεί ένας καινούριος δεσμός άνθρακα-άνθρακα.

Η χρησιμοποίηση C(sp³) ηλεκτρονιόφιλων συνήθως οδηγεί σε αργή οξειδωτική προσθήκη η οποία έχει προταθεί ότι πραγματοποιείται είτε μέσω μιας αντίδρασης πυρηνόφιλης υποκατάστασης (S_N2) για σύμπλοκα παλλαδίου,¹⁶⁸ είτε είναι ριζικής φύσεως για σύμπλοκα Ni ή Fe.¹⁶⁹ Αντιθέτως η οξειδωτική προσθήκη sp ή sp² αναλόγων είναι πιο γρήγορη και πραγματοποιείται συνήθως χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα. Όπως βλέπουμε στο Σχήμα 67 α,β αργή οξειδωτική προσθήκη άλκυλο ηλεκτρονιόφιλων έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό προϊόντων ομοδιμερισμού ή β-απόσπασης υδριδίου.

Τέλος αργή αναγωγική απόσπαση μπορεί επίσης να οδηγήσει σε πραγματοποίηση β-απόσπασης υδριδίου. Τα προβλήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω καθιστούν απαραίτητους, σε κάποιες περιπτώσεις, πολύπλοκους συνδυασμούς αντιδραστηρίων ώστε να επιτευχθεί η σύζευξη.



Σχήμα 67: α) μηχανισμός αντίδρασης σύζευξης άνθρακα-άνθρακα, β) Προβλήματα με $C(sp^3)$ ηλεκτρονιόφιλα.

Αντίδραση άλκυλο-άλκυλο σύζευξης Suzuki-Miyaura.

Μια από τις σημαντικότερες αντιδράσεις σχηματισμού δεσμού άνθρακα-άνθρακα είναι η σύζευξη Suzuki-Miyaura η οποία πραγματοποιείται με τη χρησιμοποίηση οργανοβορονικών ενώσεων. Η αντίδραση Suzuki-Miyaura χαρακτηρίζεται από την εργαστηριακή απλότητα της, τη φιλική προς το περιβάλλον φύση της και τη θερμική σταθερότητα των τρανσμεταλλιωτικών παραγόντων της.¹⁷⁰⁻¹⁷² Η μεγάλη ανοχή των οργανοβορονικών ενώσεων σε μεγάλο αριθμό ενεργών ομάδων σε σύγκριση με την αντίδραση Negishi και την αντίδραση Kumada είναι ένα μεγάλο πλεονέκτημα της σύζευξης Suzuki-Miyaura. Παρόλο που οι οργανοβορονικές ενώσεις είναι πολύ ισχυρά ηλεκτρονιόφιλα, οι οργανικές ομάδες που είναι συνδεδεμένες με το βοριο είναι ασθενή πυρηνόφιλα. Εκτός αυτού η χρησιμοποίηση μιας αρνητικά φορτισμένης βάσης μπορεί να αυξήσει τον πυρηνόφιλο χαρακτήρα της οργανικής ομάδας του βορίου. Ο Suzuki και

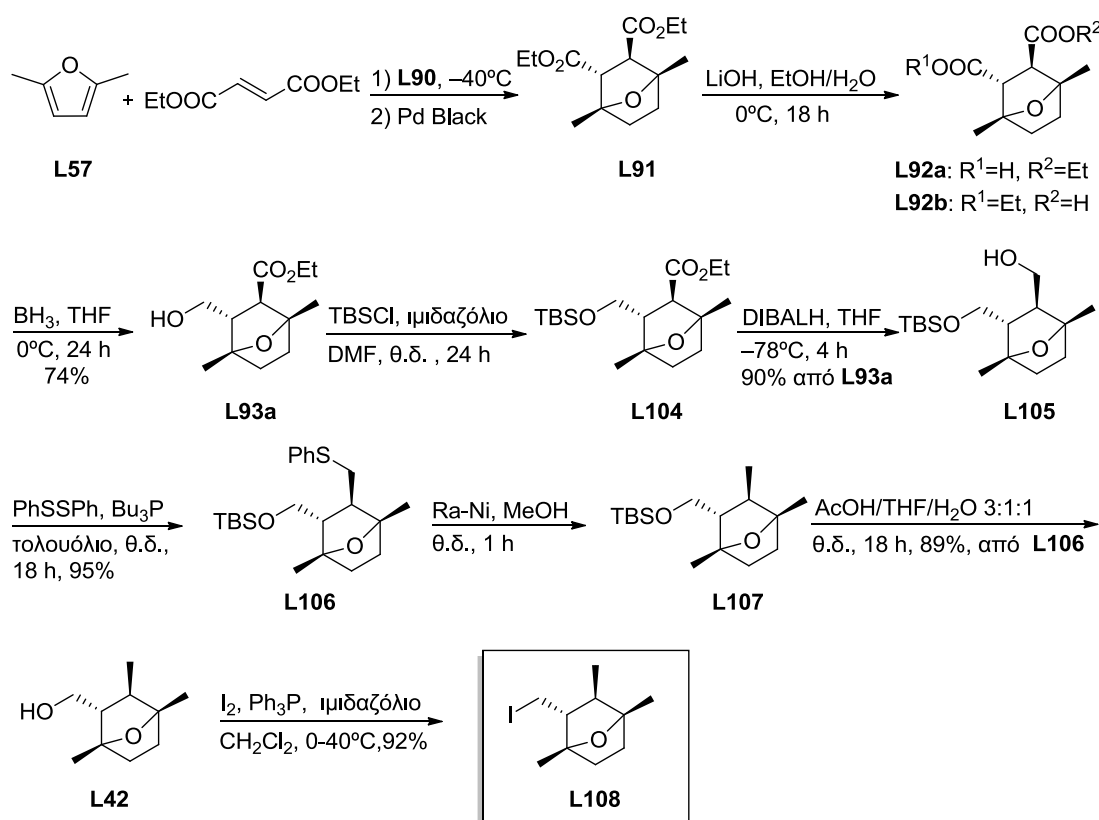
ο Miyaoura συνειδητοποίησαν ταυτόχρονα ότι οι οργανοβορονικές ενώσεις έχουν επαρκή δραστηριότητα για τρανσμεταλλίωση διαφόρων μετάλλων. Πρωτοταγείς αλκυλοβορονικές ενώσεις μπορούν να συντεθούν εύκολα με υδροβορίωση τελικών αλκενίων με μεγάλη χημειο-, τόπο- και στερεοεκλεκτικότητα.¹⁷³ Είναι γενικά δραστικές ενώσεις και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μεταφορείς της αλκυλο ομάδας στον οργανικό σκελετό του εκάστοτε μορίου σε αντιδράσεις σύζευξης άνθρακα-άνθρακα με διάφορες συνθήκες αντίδρασης. Από τις σημαντικότερες ενώσεις που μπορούν να επιτελέσουν αυτόν τον σκοπό είναι οι ενώσεις τύπου *B*-άλκυλο-9-BBN αλλά ενώσεις αυτού του τύπου δεν είναι σταθερές σε συνθήκες περιβάλλοντος με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η απομόνωση και ο καθαρισμός τους.¹⁷⁴ Ως εκ τούτου οι περισσότερες αντιδράσεις σύζευξης που χρησιμοποιούν ενώσεις *B*-άλκυλο-9-BBN πραγματοποιούνται *in situ* αμέσως μετά την παρασκευή της βορονικής ένωσης. Εξαιτίας των δυσκολιών αυτών χρησιμοποιούνται συχνά εναλλακτικές βορονικές ενώσεις όπως αλκυλο βορονικά οξέα, εστέρες και τριφθοροβοράνια.^{175,176}

Όπως αναφέραμε προηγουμένως οι αντιδράσεις αλκυλο-άλκυλο σύζευξης και ιδιαίτερα συζεύξεις τύπου $C(sp^3)-C(sp^3)$ παρουσιάζουν μεγάλη δυσκολία. Το 1992 η εργαστηριακή ομάδα του Suzuki δημοσίευσε αντιδράσεις σύζευξης $C(sp^3)-C(sp^3)$ χρησιμοποιώντας *B*-άλκυλο-9-BBN και αλκυλαλογονίδια.¹⁷⁷ Σημαντική πρόοδος σε ότι αφορά αντιδράσεις αυτού του τύπου πραγματοποιήθηκε από την εργαστηριακή ομάδα του Fu με τη χρησιμοποίηση της PCy_3 ως υποκαταστάτη, γεγονός το οποίο επιτάχυνε την οξειδωτική προσθήκη του συμπλόκου του παλλαδίου στο αλκυλαλογονίδιο με αποτέλεσμα την πραγματοποίηση διάφορων αντιδράσεων σύζευξης άνθρακα-άνθρακα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Εκτός αυτού διαπιστώθηκε ότι χρησιμοποίηση $Pd(OAc)_2/PCy_3$ (1:2) παρουσία $K_3PO_4 \cdot H_2O$ έδωσε προϊόντα σύζευξης σε πολύ καλές αποδόσεις (Σχήμα 68).¹⁷⁸ Παρά τη χρησιμοποίηση πολύ ήπιων συνθηκών αντίδρασης αποφεύχθηκε η β -απόσπασση υδριδίου η οποία είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα αντιδράσεων σύζευξης που χρησιμοποιούν αλκυλο ηλεκτρονιόφιλα με β άτομα υδρογόνου.

2.3.4.2 Αποτελέσματα και συζήτηση.

2.3.4.2.1 Σύνθεση δεξιού μέρους.

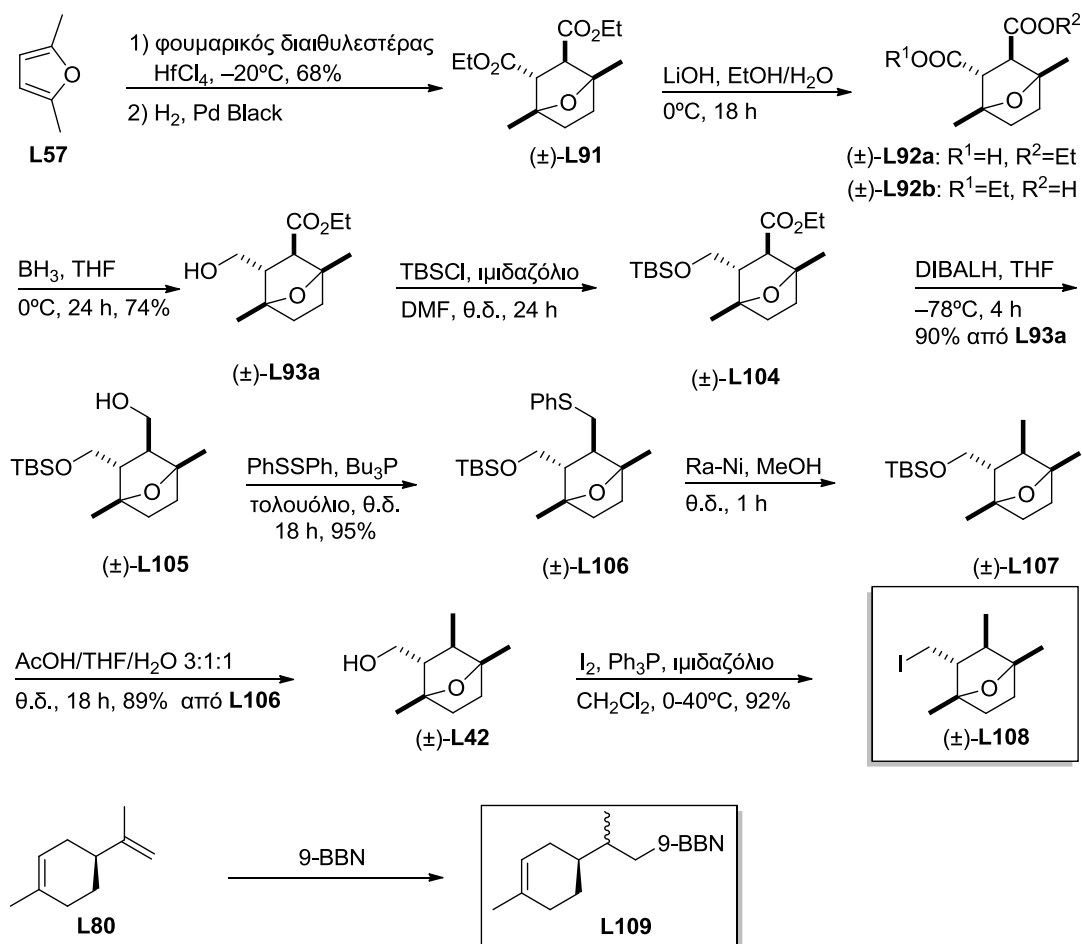
Για τη σύνθεση του δεξιού μέρους του μορίου ξεκινήσαμε από φουμαρικό διαιθυλεστέρα και 2,5-διμέθυλο φουράνιο και συνθέσαμε την αλκοόλη **L93a** με τη διαδικασία που περιγράψαμε στη σύνθεση του δεξιού μέρους στις απόπειρες σύνθεσης της **L1** μέσω μιας αντίδρασης OCM. Στη συνέχεια η αλκοόλη **L93a** μετατράπηκε στον αντίστοιχο TBS-αιθέρα **L104** και ακολούθησε αναγωγή της εστερικής ομάδας με προσθήκη DIBALH σε διαλύτη THF οπότε προέκυψε η μονοπροστατευμένη διόλη **L105** (Σχήμα 69). Προσθήκη διφαινυλο σουλφιδίου παρουσία τρι-*n*-βουτυλοφωσφίνης έδωσε τον θειοαιθέρα **L106** σε απόδοση 95% και ακολούθησε αναγωγή με Raney-Ni και όξινη υδρόλυση του σίλυλο αιθέρα **L107** οπότε προέκυψε η αλκοόλη **L42** με απόδοση 89% (ξεκινώντας από την **L106**). Τέλος η αλκοόλη **L42** μετατράπηκε στο επιθυμητό ιωδίδιο **L108** με προσθήκη I_2 παρουσία τριφαινυλοφωσφίνης. Η **L108** ήταν εναντιομερικά καθαρή με $ee=92\%$ ενώ η συνολική απόδοση της σύνθεσης του δεξιού μέρους ξεκινώντας από φουμαρικό διαιθυλεστέρα ήταν 37%.



Σχήμα 69: Σύνθεση του ιωδιδίου **L108**.

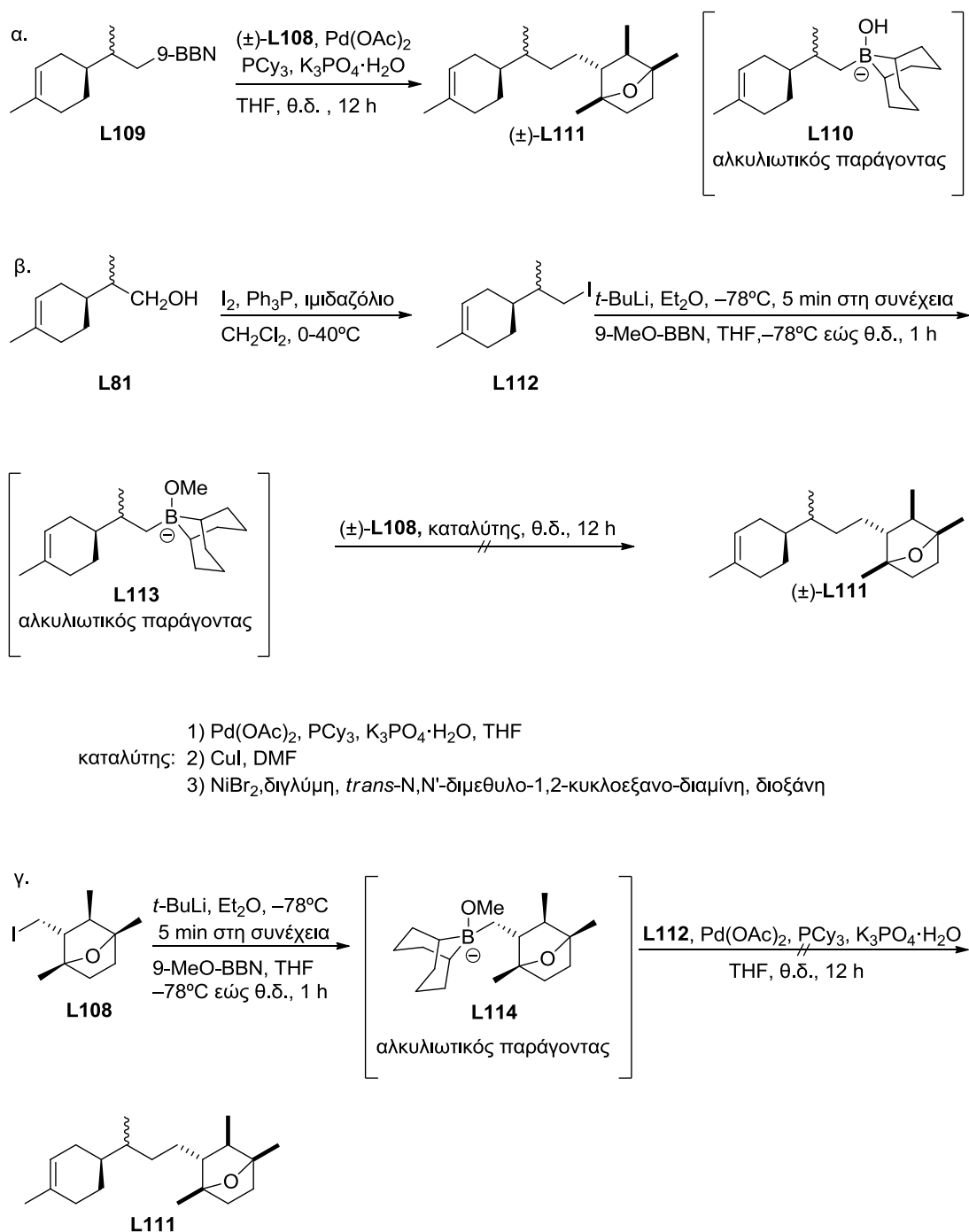
2.3.4.2.2 Μελέτες της αντίδρασης άλκυλο-άλκυλο σύζευξης.

Έχοντας συνθέσει το ιωδίδιο **L108** (ένωση **B** με $R^2=I$ στο ρετροσυνθετικό σχήμα 65), αποφασίσαμε να διερευνήσουμε αν η σύνθεση του ανθρακικού σκελετού της **L1** μέσω μιας άλκυλο-άλκυλο σύζευξης Suzuki-Miyaura ήταν δυνατή. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήσαμε τις συνθήκες αντίδρασης που ανέπτυξε η ομάδα του Fu για τη σύζευξη μεταξύ άλκυλο βρωμιδίων και άλκυλο βορανίων.¹⁷⁸ Ως εκ τούτου χρησιμοποιήσαμε ως αλκυλιωτικό παράγοντα το εύκολα διαθέσιμο βοράνιο **L109** το οποίο συντέθηκε με προσθήκη 9-BBN στο (*S*)-λεμονένιο (**L80**). Ως αλκυλαλογονίδιο χρησιμοποιήσαμε ρακεμική **L108** η οποία συντέθηκε με τη διαδικασία που περιγράφηκε στο Σχήμα 69 ξεκινώντας από τον ρακεμικό διεστέρα **L91** ο οποίος παρασκευάστηκε από διμέθυλο φουράνιο με την αντίδραση Diels Alder που χρησιμοποιήσαμε κατά τη σύνθεση του δεξιού μέρους των αναλόγων της **L1** (Σχήμα 70).^{140α}



Σχήμα 70: Σύνθεση της ρακεμικής **L108** και του βορανίου **L109**.^{140α}

Αρχικά πραγματοποιήσαμε αντίδραση του βορανίου **L109** με τη ρακεμική **L108** παρουσία $Pd(OAc)_2$, PCy_3 και $K_3PO_4 \cdot H_2O$ σε διαλύτη THF οπότε προέκυψε, σε χαμηλή όμως απόδοση, το ρακεμικό προϊόν σύζευξης **L111** (Σχήμα 71 α).



Σχήμα 71: Δοκιμές σύνθεσης του ανθρακικού σκελετού της L1 μέσω της αντίδρασης Suzuki-Miyaura

Ο αλκυλιωτικός παράγοντας αυτής της αντίδρασης είναι η άλκυλο βορονική ένωση **L110**⁸⁰ και ενώσεις τέτοιου τύπου έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στο παρελθόν σε αντιδράσεις σύζευξης με αλκυλαλογονίδια.¹⁸⁹

Με βάση τα παραπάνω, και δεδομένου ότι η παρασκευή ενός βορανίου πιο σχετικού με τα σχέδιά μας (Σχήμα 65, ένωση **A** με R¹=BR₂) μέσω υδροβορίωσης θα οδηγούσε σε μείγμα επιμερών στον C(7),³⁸ αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε το βοράνιο **L113** ως εναλλακτική λύση έναντι του βορανίου **L109**. Έτσι παρασκευάσαμε αρχικά το

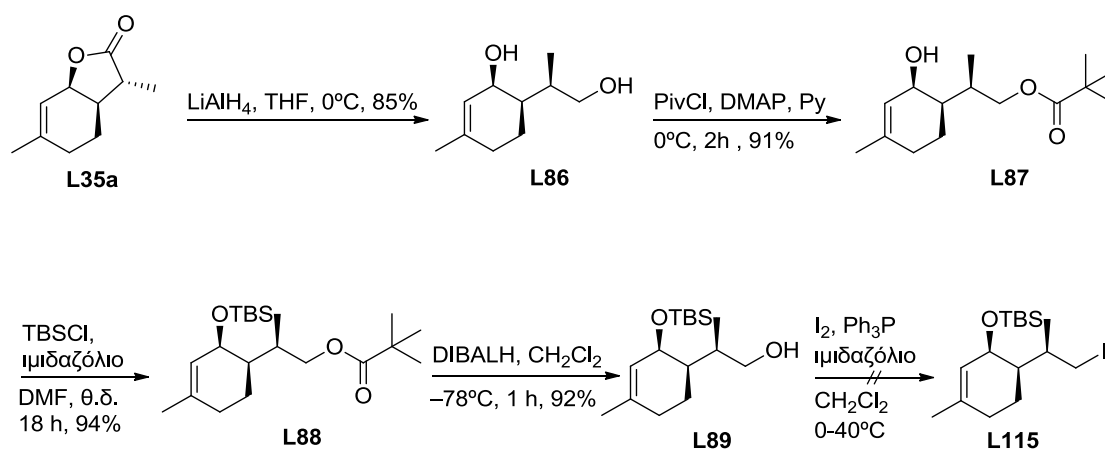
ιωδίδιο **L112** και στη συνέχεια ακολούθησε προσθήκη BuLi και 9-MeO-BBN σε διαλύτη THF για να προκύψει το επιθυμητό βοράνιο **L113**. Δυστυχώς αντίδραση του βορανίου **L113** με ρακεμική **L108** χρησιμοποιώντας τις ίδιες συνθήκες αντίδρασης που εισήγαγε ο Fu δεν έδωσε τα επιθυμητά προϊόντα σύζευξης (Σχήμα 71 β). Παρόμοια αρνητικά αποτελέσματα είχαμε όταν χρησιμοποιήσαμε καταλύτες νικελίου¹⁹⁰ ή χαλκού¹⁹¹ χρησιμοποιώντας την **L113**.

Τέλος δοκιμάσαμε σύζευξη του βορανίου **L114** (ένωση **B** με $R^2=BR_2$ στο Σχήμα 65), το οποίο προήλθε από την **L108** με λιθίωση και στη συνέχεια προσθήκη 9-MeO-BBN, με το ιωδίδιο **L112** χρησιμοποιώντας τις συνθήκες του Fu χωρίς και πάλι να προκύψει το επιθυμητό προϊόν σύζευξης (σχήμα 71 γ).

2.3.4.2.3 Σύνθεση αριστερού μέρους της λαουρενοδιτερπενόλης.

Παράλληλα με τις δοκιμές που περιγράφηκαν παραπάνω παρασκευάστηκε η ένωση **L89** με τη διαδικασία που ακολουθήθηκε κατά τη σύνθεση του αριστερού μέρους της **L1** για την πραγματοποίηση των δοκιμών της OCM αντίδρασης (Σχήμα 60) με σκοπό να μετατραπεί στο αντίστοιχο ιωδίδιο το οποίο σχεδιάζαμε να χρησιμοποιηθεί στη σύνθεση του ανθρακικού σκελετού της **L1** (Σχήμα 65, ένωση **A** με $R^1=I$). Δυστυχώς η μετατροπή της αλκοόλης αυτής στο αντίστοιχο ιωδίδιο δεν ήταν δυνατή (Σχήμα 72).

Σε αυτό το σημείο, και δεδομένων των απογοητευτικών αποτελεσμάτων των δοκιμών της αντίδρασης Suzuki, η προσπάθεια σύνθεσης του ανθρακικού σκελετού της **L1** χρησιμοποιώντας αντίδραση άλκυλο-άλκυλο σύζευξης Suzuki-Miyaura, αλλά και τα σχέδιά μας να χρησιμοποιήσουμε αντίδραση σύζευξης χρησιμοποιώντας τις συνθήκες του Καθ. Negishi¹⁴⁸ εγκαταλείφθηκαν και διερευνήθηκαν εναλλακτικές μέθοδοι σύνθεσης του ανθρακικού σκελετού της **L1**.

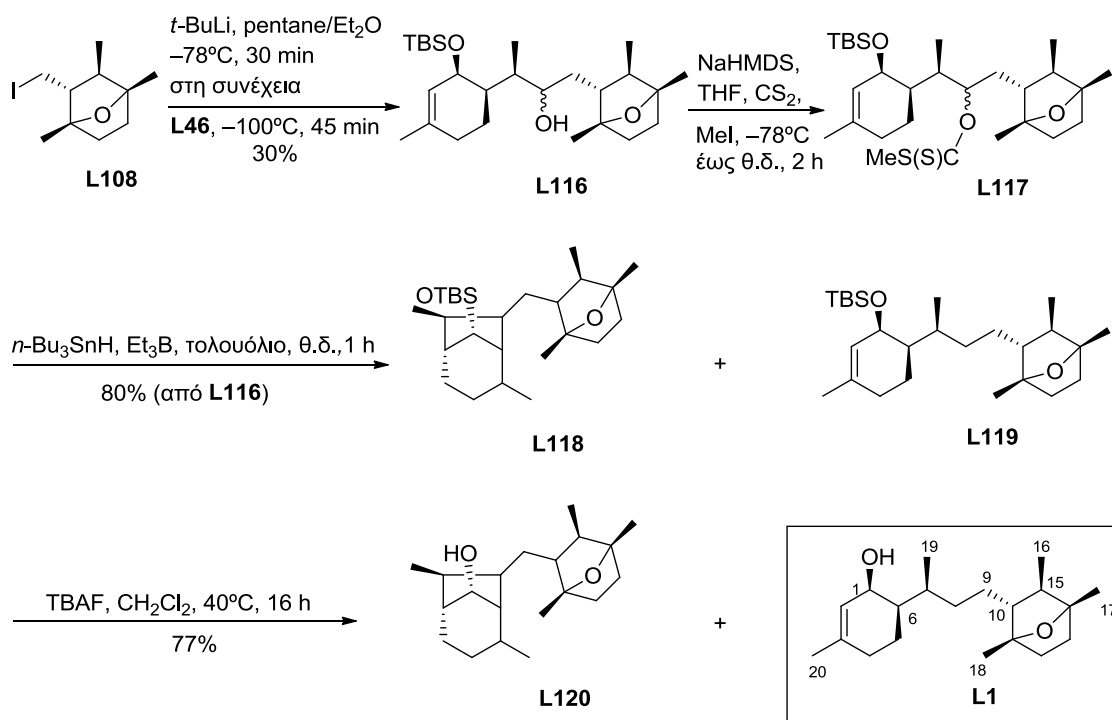


Σχήμα 72: Προσπάθεια σύνθεσης του ιωδιδίου **L115**.

2.3.4.3 Ολική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης με οργανομεταλική προσθήκη.

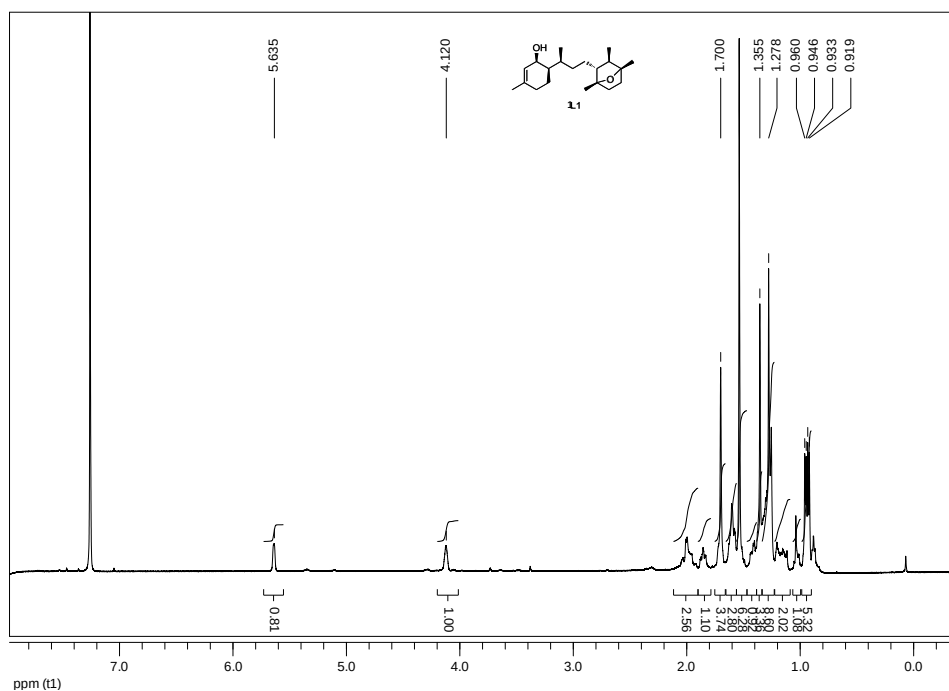
Στο σημείο αυτό διερευνήσαμε εναλλακτικές μεθόδους σύζευξης του αριστερού με το δεξί μέρος της **L1**. Η πιθανή προσθήκη της οργανομεταλλικής ένωσης που προκύπτει από το ιωδίδιο **L108** στην αλδεΐδη **L46**, που είχε συντεθεί κατά τις δοκιμές σύνθεσης του ανθρακικού σκελετού μέσω της αντίδρασης OCM (Σχήμα 60), προέκυψε ως μια υποσχόμενη μέθοδος σύνθεσης του ανθρακικού σκελετού της **L1** καθώς με τον τρόπο αυτό θα αποφεύγαμε τη δημιουργία ενός διπλού δεσμού, η οποία θα οδηγούσε σε μείγματα διαστερεοϊσομερών όπως είδαμε στη σύνθεση της ρακεμικής **L1** (Σχήμα 45),¹³⁰ και θα διατηρούσαμε ταυτόχρονα τον έλεγχο της στερεοχημείας στον C(7).

Έχοντας ήδη συνθέσει το ιωδίδιο **L108** και την αλδεΐδη **L46** πραγματοποιήσαμε αρχικά προσθήκη *t*-BuLi και στη συνέχεια ακολούθησε αργή προσθήκη διαλύματος της αλδεΐδης **L46** στους -100°C οπότε προέκυψαν οι αλκοόλες **L116** ως μείγμα C(8) επιμερών σε απόδοση 30% καθώς και 45% ανακτημένης αλδεΐδης (Σχήμα 73). Η απομάκρυνση του περιττού υδροξυλίου αποδείχτηκε δύσκολη. Αρχικά πραγματοποιήθηκε σύνθεση των μεθυλιωμένων παραγώγων των αλκοολών **L117** αλλά η αναγωγική απόσπασση που επιχειρήθηκε τόσο με προσθήκη LiAlH_4 όσο και με προσθήκη τριαίθυλοβοροϋδριδίου του λιθίου οδήγησε στη ανάκτηση των αρχικών αλκοολών **L116**. Στο σημείο αυτό επιχειρήσαμε αναγωγή των ξανθατών **L117** με προσθήκη $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ στους 100°C οπότε προέκυψε μείγμα 4:1 δύο ενώσεων το οποίο δεν ήταν δυνατόν να διαχωριστεί χρωματογραφικά. Μετά από προσεχτική ανάλυση του φάσματος NMR του μείγματος βρέθηκε ότι το κύριο προϊόν ήταν η ένωση **L118** ενώ η δεύτερη ένωση ήταν η επιθυμητή προστατευμένη αλκοόλη **L119**. Ως εκ τούτου οι προσπάθειές μας επικεντρώθηκαν στη βελτιστοποίηση της αντίδρασης έτσι ώστε να προκύψει περίσσεια της **L119**. Αν και χρήση περίσσειας υδριδίου δεν βελτίωσε την αναλογία των προϊόντων, πραγματοποίηση της αντίδρασης σε χαμηλότερη θερμοκρασία (80°C) βελτίωσε την αναλογία σε 2:1 αλλά το επιθυμητό προϊόν παρέμεινε το δευτερεύον προϊόν της αντίδρασης. Τελικά χρησιμοποίησα Et_3B αντί του AIBN ως εκκινητή ριζών οδήγησε στην πραγματοποίηση της αντίδρασης σε θερμοκρασία περιβάλλοντος¹⁹² και στη δημιουργία ενός μείγματος προϊόντων **L118** και **L119** σε αναλογία 1:2, με το επιθυμητό προϊόν **L119** να βρίσκεται σε περίσσεια. Ακολούθησε απόσπασση της προστατευτικής ομάδας της **L119** και προσεχτική χρωματογραφία στήλης του μείγματος που προέκυψε έδωσε την αλκοόλη **L120** και τη λαουρενοδιτερπενόλη (**L1**).



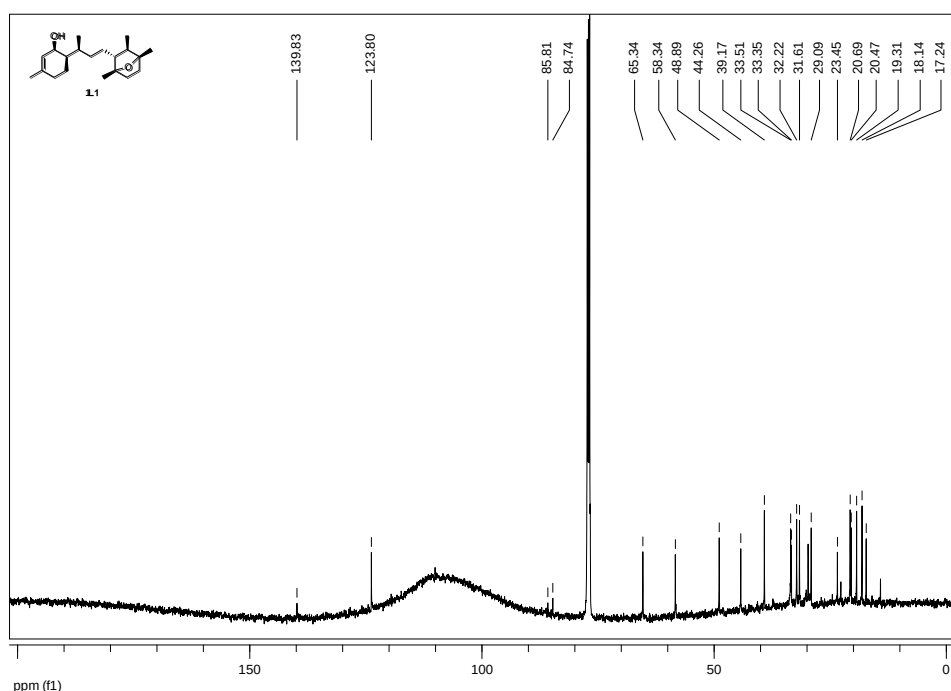
Σχήμα 73: Σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης.

Αναλύοντας το φάσμα ^1H της **L1** (Εικόνα 11) παρατηρούμε την απλή κορυφή στα 4.12 ppm η οποία αντιστοιχεί στο πρωτόνιο του άνθρακα C(1). Η διπλή κορυφή στα 5.64 ppm αντιστοιχεί στο πρωτόνιο του άνθρακα C(2) του διπλού δεσμού του κυκλοεξενικού δακτυλίου της **L1**. Επίσης βλέπουμε τις χαρακτηριστικές απορροφήσεις των μεθυλίων των ανθράκων C(16), C(17), C(18), C(19) και C(20) στα 0.94, 1.29, 1.37, 0.97 και 1.71 ppm αντίστοιχα.



Εικόνα 11: Φάσμα πρωτονίου της L1.

Εξετάζοντας το φάσμα ^{13}C της **L1** (Εικόνα 12) και συγκρίνοντας με το αντίστοιχο φάσμα του φυσικού προϊόντος, βλέπουμε την κορυφή που αντιστοιχεί στον C(3) του διπλού δεσμού του κυκλοεξενικού δακτυλίου της **L1** στα 139.8 ppm ενώ η κορυφή στα 123.8 ppm αντιστοιχεί στον C(2) του ίδιου διπλού δεσμού. Οι κορυφές στα 85.8 και 84.7 ppm αντιστοιχούν στους άνθρακες C(11) και C(14) αντίστοιχα ενώ οι κορυφές στα 65.3, 58.3 και 48.9 ppm αντιστοιχούν στους C(1), C(10) και C(15). Ακολουθούν τρεις κορυφές στα 44.2, 39.1 και 33.5 ppm οι οποίες αντιστοιχούν στους C(6), C(13) και C(8) ενώ οι κορυφές στα 33.3, 32.2, 31.6 και 29.0 ppm αντιστοιχούν στους C(7), C(12) C(4) και C(9). Τέλος οι κορυφές στα 23.5, 20.5, 19.3, 18.1 και 17.2 αντιστοιχούν στα μεθύλια C(20), C(18), C(16), C(17) και C(19) ενώ η κορυφή στα 20.5 ppm αντιστοιχεί στον C(6) της **L1**.



Εικόνα 12: Φάσμα άνθρακα της **L1**.

2.3.4.4 Συμπεράσματα από την ολική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης.

Συμπερασματικά παρουσιάζουμε την ολική εναντιοεκλεκτική σύνθεση του φυσικού προϊόντος λαουρενοδιτερπενόλη (**L1**) η οποία περιλαμβάνει μια βελτιωμένη, σύντομη και αποτελεσματική μέθοδο για τη σύνθεση της (3*R*,3*aR*,7*aS*)-"wine lactone" από το εμπορικά διαθέσιμο (*S*)-λεμονένιο. Η μέθοδος αυτή οδήγησε στη σύνθεση της αλδεΐδης **L46** σε οπτικά καθαρή μορφή, η οποία αποτελεί τον ανθρακικό σκελετό C(1)-C(8) της λαουρενοδιτερπενόλης, σε απόδοση 5% σε 11 βήματα. Ακολούθησε σύνθεση του ανθρακικού σκελετού C(9)-C(15) της **L1** η οποία ξεκίνησε με μια ασύμμετρη αντίδραση Diels-Alder μεταξύ του φουμαρικού διαιθυλεστέρα και του 2,5-διμέθυλο φουρανίου

οπότε συντέθηκε το ιωδίδιο **L108** σε 10 βήματα και με 37% συνολική απόδοση. Οι ενώσεις **L46** και **L108** χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια για την ολική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης σε 4 βήματα με συνολική απόδοση 31%. Κατά τη σύνθεση που πραγματοποιήσαμε αποφεύχθηκε η δημιουργία διπλού δεσμού στους άνθρακες C(8) και C(9) του μορίου η οποία, όπως είδαμε κατά την εξέταση της ρακεμικής σύνθεσης της **L1**, οδηγεί σε ανεπιθύμητα μείγματα διαστεreoϊσομερών ο διαχωρισμός των οποίων μειώνει τη συνολική απόδοση της σύνθεσης(σχήμα 45).¹³⁰ Σε αυτό το σημείο πρέπει να σημειώσουμε ότι η μοναδική άλλη εναντιοεκλεκτική σύνθεση του μορίου, που πραγματοποιήθηκε από την εργαστηριακή ομάδα του Corey (Σχήμα 46),¹³² χρησιμοποιεί την ίδια μέθοδο σύζευξης που χρησιμοποιήθηκε στη ρακεμική σύνθεση της **L1** (Κεφ. 2.1.5.2). Το γεγονός αυτό καθιστά τη σύνθεση που παρουσιάστηκε στην παρούσα διδακτορική διατριβή σημαντική βελτίωση έναντι των προηγούμενων συνθέσεων λόγω της αυξημένης απόδοσης της.

2.4. Γενικά συμπεράσματα του δεύτερου κεφαλαίου.

Συμπερασματικά στο κεφάλαιο αυτό συντέθηκαν τα ανάλογα της λαουρενοδιτερπενόλης **L68a** και **L68b** τα οποία ελέγχτηκαν βιολογικά και αποτελούν ασθενείς αναστολείς του HIF-1. Εκτός αυτού πραγματοποιήθηκε η ολική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης (**L1**), μέσω σύζευξης του ιωδιδίου **L108** και της αλδεϋδης **L46**, η οποία αποτελεί σημαντική βελτίωση έναντι των προηγούμενων συνθέσεων του μορίου.

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.

Όπως αναφέρθηκε στον πρόλογο ο στόχος της διατριβής ήταν η "*Σύνθεση Βιοδραστικών Δευτερογενών Μεταβολιτών και Αναλόγων Αυτών*". Ως εκ τούτου κατά τη διάρκεια της παρούσας διατριβής πραγματοποιήθηκε η εναντιοεκλεκτική σύνθεση της (+)-σκυφοστατίνης (**S1**) σε συνεργασία με την ομάδα του Καθ. Negishi, η οποία πραγματοποίησε τη σύνθεση της υδρόφοβης ανθρακικής αλυσίδας του μορίου. Η ομάδα μας πραγματοποίησε τη σύνθεση του υδρόφιλου μέρους της **S1** η οποία επέτρεψε την τελική σύνθεση της **S1** σε μόλις ένα βήμα μετά τη σύζευξη της ανθρακικής αλυσίδας με τον πολικό πυρήνα του μορίου. Η ολική σύνθεση της **S1** αποτέλεσε σημαντική βελτίωση έναντι των προηγούμενων συνθέσεων του μορίου.

Πραγματοποιήθηκε επίσης η εναντιοεκλεκτική ολική σύνθεση της λαουρενοδιτερπενόλης (**L1**) μέσω σύζευξης του ιωδιδίου **L108** και της αλδεΐδης **L46** η οποία αποτελεί σημαντική βελτίωση έναντι των προηγούμενων συνθέσεων του μορίου. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η ολική σύνθεση της **L1** περιλαμβάνει μια βελτιωμένη σύνθεση της (3*R*,3*aR*,7*aS*)–"wine lactone" από το εμπορικά διαθέσιμο (*S*)–λεμονένιο.

Εκτός αυτού πραγματοποιήθηκε η σύνθεση δύο αναλόγων της (–)-λαουρενοδιτερπενόλης (ενώσεις **L68a** και **L68b**) τα οποία ήταν ασθενείς αναστολείς του HIF-1.

Η δουλειά που περιγράφεται στην παρούσα διατριβή οδήγησε σε τρεις δημοσιεύσεις:

1) Σύνθεση αναλόγων: Athinaios, N., Kazantzis, A., Putzker, K., Lewis, J., Pitsinos, E. N. Synthesis of Novel Laurenditerpenol Analogues and their Evaluation as HIF-1 Activation Inhibitors. *Lett. Org. Chem.* **2009**, 6, 269–271.

2) Σύνθεση λαουρενοδιτερπενόλης: Pitsinos, E., Athinaios, N., Vidali, V. Enantioselective Total Synthesis of (–)-Laurenditerpenol. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4666–4669.

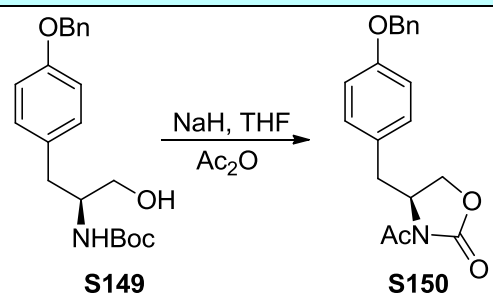
3) Σύνθεση σκυφοστατίνης: Pitsinos, E., Athinaios, N., Xu, Z., Wang, G. Negishi, E. I. Total synthesis of (+)-scyphostatin featuring an enantioselective and highly efficient route to the side-chain via Zr-catalyzed asymmetric carboalumination of alkenes (ZACA). *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2200–2202.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.

3.1 Πειραματικό μέρος πρώτου κεφαλαίου

Γενικά όλες οι αντιδράσεις έλαβαν χώρα υπό ατμόσφαιρα αργού και υπό άνυδρες συνθήκες, χρησιμοποιώντας προσφάτως αποσταγμένους άνυδρους διαλύτες. Όλες οι θερμοκρασίες μετρήθηκαν εξωτερικά και όλες οι αντιδράσεις αναδεύτηκαν μαγνητικά χρησιμοποιώντας ράβδους ανάδευσης teflon. Οι αντιδράσεις που απαιτούσαν άνυδρες συνθήκες πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας υάλινα σκεύη τα οποία είχαν προηγουμένως ξηραθεί σε φούρνο (120°C, 24 ώρες) ή με φλόγα υπό κενό. Οι αποδόσεις αναφέρονται σε χρωματογραφικά και φασματοσκοπικά καθαρές ουσίες εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά. Όλα τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν από την Aldrich Chemical Co. Inc και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς καθαρισμό. Όλες οι αντιδράσεις παρακολουθήθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) χρησιμοποιώντας πλακίδια E. Merck (60F-254) των 0.25 mm. Για τη χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιήθηκε silica E. Merck (60, μέγεθος σωματιδίων 0.040-0.063 mm). Για τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού χρησιμοποιήθηκε φασματογράφος Bruker AM-250 ή Bruker Advance DRX-500 ανάλογα με την περίπτωση. Οι πυρηνικές μετατοπίσεις μετρήθηκαν σε μέρη στο εκατομμύριο (δ) με διαλύτη αναφοράς τον αντίστοιχο δευτεριωμένο διαλύτη που χρησιμοποιήθηκε στο εκάστοτε πείραμα. Οι πολλαπλότητα των κορυφών αναφέρεται ως μονή (s), διπλή (d), τριπλή (t), ή πολλαπλή (m). Πλατιές ή μη ξεκάθαρες κορυφές αναφέρονται ως "br" ή "obs" αντίστοιχα. Οι αντιστοιχίσεις των κορυφών στα αντίστοιχα πρωτόνια έγιναν με βάση δισδιάστατα ομοπυρηνικά και ετεροπυρηνικά φάσματα NMR. Για τη λήψη των φασμάτων μάζας χρησιμοποιήθηκε όργανο Agilent (ESI-TOF). Οι γωνίες στροφής μετρήθηκαν με όργανο Perkin-Elmer 241.

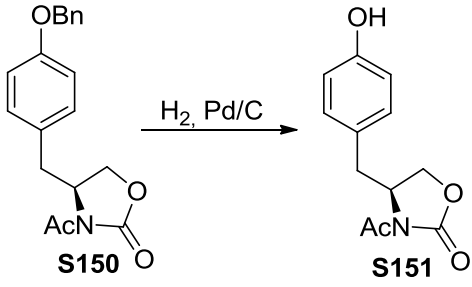
3.1.1 Σύνθεση του υδρόφιλου μέρους της σκυφοστατίνης.

(S)-4-(4-(βενζυλοξυ)βενζυλο)-3-ακετυλοξαζολιδιν-2-όνη (S150). ⁶⁹					
 <chem>CCOC(=O)N[C@H](CO)Cc1ccc(OCC2=CC=CC=C2)cc1</chem> $\xrightarrow[\text{Ac}_2\text{O}]{\text{NaH, THF}}$ <chem>CCOC(=O)N[C@H](CO)Cc1ccc(OCC2=CC=CC=C2)cc1</chem> S149 S150					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
95%	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	325.36	325.13	+71.4 (c = 2.84, EtOAc)	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε αναδευόμενο διάλυμα της **S149** (3.7 g, 10 mmol) σε THF (50 mL), στους 0°C, προστίθεται σε μικρές δόσεις NaH (0.7 g, 30 mmol). Το μείγμα θερμαίνεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και αφήνεται υπό ανάδευση για 3 h. Ακολουθεί ψύξη στους 0°C και εν συνεχεία προσθήκη Ac₂O (2.0 mL, 21 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται να θερμανθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, αναδεύεται για 1 h και ακολουθεί διακοπή της αντίδρασης με στάγδην προσθήκη H₂O (5 mL). Το μείγμα αποχύνεται στη συνέχεια σε υδατικό διάλυμα HCl (40 mL, 0.1 N) και εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 15 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (40 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (40 mL), ξηραίνονται υπό Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 7:3 οπότε προκύπτει ένα άμορφο λευκό στερεό το οποίο, μετά από ανακρυστάλλωση (CH₂Cl₂:εξάνιο) δίνει καθαρή την **S150** (3.2 g, 95%) ως λευκό στερεό (m.p. 92-93°C). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης ήταν σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.⁶⁹

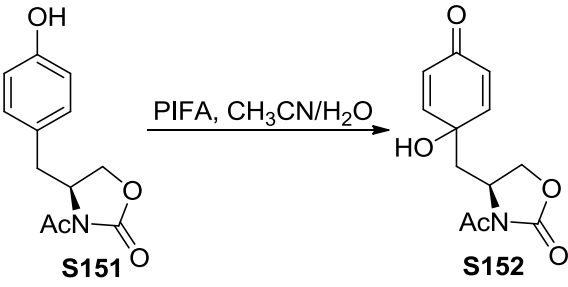
¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 7.44–7.31 (m, 5 H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 4.62–4.57 (m, 1 H), 4.15–4.10 (m, 2 H), 3.18 (dd, J = 13.6, 3.2 Hz, 1 H), 2.74 (dd, J = 13.6, 9.3 Hz, 1 H), 2.54 (s, 3 H).
--	---

¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 169.8, 157.7, 153.3, 136.6, 130.1, 128.2, 127.6, 127.1, 114.9, 69.6, 65.7, 54.6, 36.4, 23.4.
---	--

(S)-4-(4-υδροξυβενζυλο)-3-ακετυλοαζαζολιδιν-2-όνη (S151).⁶⁹					
					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α]_D²³	m/z (HR-ESI-TOF)
100%	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄	235.24	235.08	+87.1 (c = 2.00, EtOAc)	-

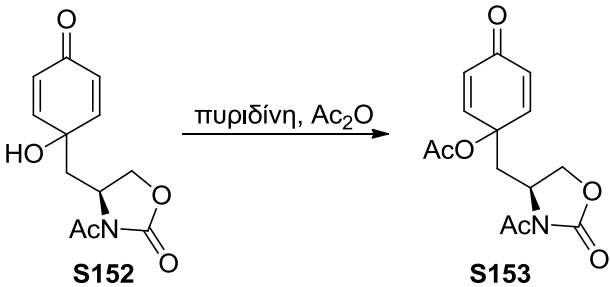
Μέθοδος παρασκευής: Διάλυμα της **S150** (3.2 g, 9.8 mmol) σε μείγμα διαλυτών αιθανόλης (100 mL) και AcOEt (100 mL) απαερώνεται και στη συνέχεια προστίθεται 10% Pd/C (0.4 g) σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 2 h και ακολουθεί διήθηση με γη διατόμων και απομάκρυνση του διαλύτη υπό μειωμένη πίεση οπότε προκύπτει ένα άμορφο λευκό στερεό το οποίο, μετά από ανακρυστάλλωση με EtOAc:εξάνιο, δίνει καθαρή την **S151** (2.3 g, 9.8 mmol) ως άχρωμο στερεό (m.p. 155–156°C). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης ήταν σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.⁶⁹

¹H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 5.06 (s, 1 H), 4.65–4.60 (m, 1 H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 16.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.16 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 3.19 (dd, <i>J</i> = 13.6, 3.3 Hz, 1 H), 2.74 (dd, <i>J</i> = 13.6, 9.3 Hz, 1 H), 2.56 (s, 3 H).
¹³C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 170.4, 154.9, 153.7, 130.6, 127.1, 115.8, 66.1, 55.0, 36.9, 23.8.

(S)-3-ακετυλο-4-((1-υδροξυ-4-οξοκυκλοεξα-2,5-διενυλο)μεθυλο)οξαζολιδιν-2-όνη (S152).⁶⁹					
					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
83%	C ₁₂ H ₁₃ NO ₅	251.24	251.08	+49.8 (c = 0.85, EtOAc)	-

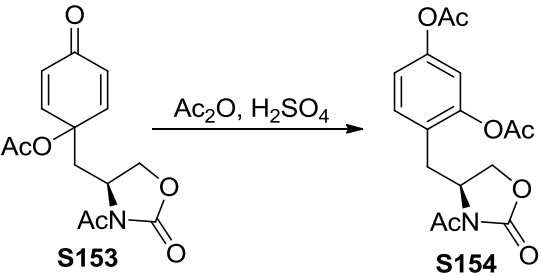
Μέθοδος παρασκευής: Σε έντονα αναδευόμενο διάλυμα της φαινόλης **S151** (121 mg, 0.51 mmol) σε μείγμα διαλυτών ακετονιτρίλιο (5 mL) και νερό (0.5 mL) προστίθεται, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, [δι(τριφθοροακετοξυ)ιωδο]βενζόλιο (271 mg, 0.63 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 30 min και οι διαλύτες απομακρύνονται υπό μειωμένη ατμοσφαιρική πίεση. Το κόκκινο ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών AcOEt:εξάνιο 7:3 έως 1:1 οπότε προκύπτει άμορφο λευκό στερεό το οποίο με ανακρυστάλλωση (EtOAc:εξάνιο) δίνει καθαρή την **S152** ως άχρωμο στερεό (107 mg, 0.42 mmol, m.p 130-131°C). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης ήταν σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.⁶⁹

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 7.01 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1 H), 6.18–6.14 (m, 2 H), 4.56–4.52 (m, 1 H), 4.43 (dd, J = 9.1, 8.2 Hz, 1 H), 4.33 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1 H), 3.24 (bs, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.19 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 2.10 (dd, J = 13.6, 9.8 Hz, 1 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 184.9, 170.4, 153.4, 150.4, 149.0, 128.3, 128.2, 69.1, 68.2, 50.9, 42.4, 23.6.

(S)-3-ακετυλο-4-((1-ακετοξυ-4-οξοκυκλοεξα-2,5-διενυλο)μεθυλο)οξαζολιδιν-2-όνη (S153).⁶⁹					
					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α]_D²³	m/z (HR-ESI-TOF)
95%	C ₁₄ H ₁₅ NO ₆	293.27	293.09	+42.6 (c = 1.42, EtOAc)	-

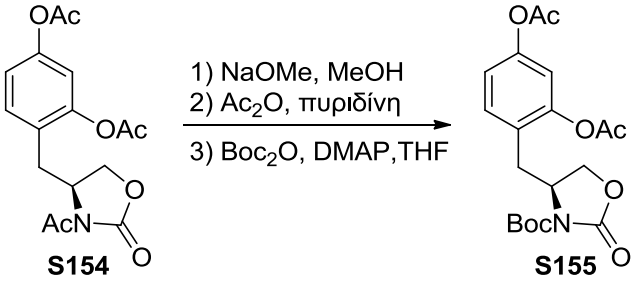
Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της **S152** (118.9 mg, 0.47 mmol) σε πυριδίνη (1 mL) προστίθεται Ac₂O (0.5 mL, 5.3 mmol) και το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 60 h. Ακολουθεί προσθήκη του μείγματος σε υδατικό διάλυμα HCl (20 mL, 1 N) και εκχύλιση με AcOEt (3 × 15 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (20 mL), ξηραίνονται υπό Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 1:1 οπότε προκύπτει καθαρή η **S153** ως κίτρινο λάδι (131.8 mg, 0.46 mmol). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης ήταν σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.⁶⁹

¹H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 6.94 (ddd, <i>J</i> = 10.2, 3.2, 0.7 Hz, 1 H), 6.83 (ddd, <i>J</i> = 10.2, 3.2, 0.7 Hz, 1 H), 6.34 (ddd, <i>J</i> = 10.2, 1.9, 0.7 Hz, 1 H), 6.31 (ddd, <i>J</i> = 10.2, 1.9, 0.7 Hz, 1 H), 4.45–4.41 (m, 1 H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 8.8, 8.1 Hz, 1 H), 4.19 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.7 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.33 (dt, <i>J</i> = 13.7, 0.8 Hz, 1 H), 2.22 (dd, <i>J</i> = 13.7, 9.3 Hz, 1 H), 2.05 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 3 H).
¹³C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 184.3, 169.9, 168.6, 153.0, 146.9, 146.2, 129.6, 129.5, 74.9, 68.5, 50.4, 42.1, 23.6, 21.0.

(S)-4-(2,4-διακετοξυβενζυλο)-3-ακετυλοξαζολιδιν-2-όνη (S154).⁶⁹					
					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
82%	C ₁₆ H ₁₇ NO ₇	335.31	335.10	+18.2 (c = 1.40, EtOAc)	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε αναδευόμενο διάλυμα της **S153** (126.0 mg, 0.43 mmol) σε Ac₂O (3 mL) προστίθεται, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, διάλυμα H₂SO₄ (0.1 mL) σε Ac₂O (3 mL). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 25 min και στη συνέχεια αποχύνεται σε νερό (50 mL) το οποίο περιέχει K₂CO₃ (1 g). Το μείγμα αναδεύεται έντονα κατά διαστήματα για 1 h και στη συνέχεια εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 15 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (20 mL), ξηραίνονται υπό Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 7:3 οπότε προκύπτει καθαρή η **S154** (118.3 mg, 0.35 mmol) ως λευκό άμορφο στερεό. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης ήταν σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.⁶⁹

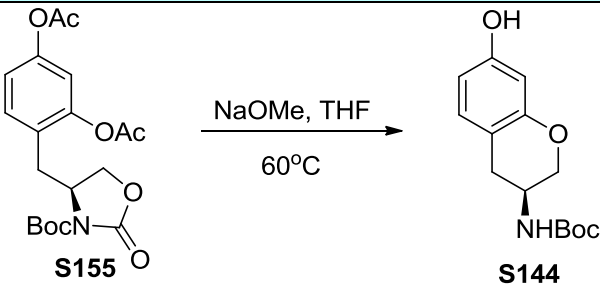
¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 4.63–4.58 (m, 1 H), 4.16–4.08 (m, 2 H), 3.30 (dd, J = 13.4, 3.3 Hz, 1 H), 2.55 (dd, J = 13.4, 10.8 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 170.0, 169.3, 168.8, 153.4, 150.4, 149.8, 131.6, 125.0, 119.5, 116.8, 66.0, 53.6, 32.6, 23.6, 21.0, 20.8.

(S)-4-(2,4-διακετοξυβενζυλο)-3-(tert-βουτοξυκαρβονυλο)οξαζολιδιν-2-όνη (S155).⁶⁹					
					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α]_D²³	m/z (HR-ESI-TOF)
79%	C ₁₉ H ₂₃ NO ₈	393.39	393.14	+10.2 (c = 2.51, EtOAc)	-

Μέθοδος παρασκευής: Αναδευόμενο διάλυμα της **S154** (118.3 mg, 0.35 mmol) σε διαλύτη μεθανόλη (20 mL) ψύχεται στους 0°C και προστίθεται NaOMe (67 mg, 1.2 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 2 h και ακολουθεί διακοπή της αντίδρασης με προσεχτική προσθήκη υδατικού διαλύματος HCl (1 N, η προσθήκη συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί αλλαγή του χρώματος του διαλύματος από πορτοκαλί σε κόκκινο). Ακολουθεί εκχύλιση με AcOEt (5 × 10 mL) και οι οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (40 mL), ξηραίνονται υπό Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το υποκίτρινο υπόλειμμα που προκύπτει διαλύεται σε πυριδίνη (2 mL) και ακολουθεί προσθήκη Ac₂O (0.5 mL, 5.3 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 4 h και στη συνέχεια αποχύνεται σε υδατικό διάλυμα HCl (20 mL) και εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 15 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (20 mL), ξηραίνονται υπό Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει διαλύεται σε THF (5 mL) και ακολουθεί προσθήκη Boc₂O (0.3 g, 1.4 mmol) και DMAP (50 mg, 0.41 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 2 h και στη συνέχεια αποχύνεται σε υδατικό διάλυμα HCl (10 mL, 0.1 N) και εκχυλίζεται με AcOEt (2 × 10 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (20 mL), ξηραίνονται υπό Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 8:2 οπότε προκύπτει καθαρή η **S155** (110.3 mg, 0.28 mmol)

ως άχρωμο λάδι. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης ήταν σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.⁶⁹

¹H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 7.23 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.94 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 4.46–4.41 (m, 1 H), 4.15–4.11 (m, 1 H), 4.04 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.5 Hz, 1 H), 3.29 (dd, <i>J</i> = 13.5, 3.8 Hz, 1 H), 2.65 (dd, <i>J</i> = 13.5, 10.5 Hz, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.56 (s, 9 H).
¹³C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 169.2, 168.8, 151.6, 150.3, 149.7, 149.5, 131.3, 125.2, 119.6, 116.7, 84.1, 65.6, 54.9, 33.0, 28.0, 21.0, 20.9.

tert-βούτυλο (S)-3,4-διϋδρο-7-υδροξυ-2H-χρωμεν-3-υλοκαρβαμικός εστέρας (S144).⁶⁹					
					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
96%	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	265.30	265.13	+8.23 (c = 2.15, EtOAc)	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε αναδευόμενο διάλυμα της **S155** (38.5 mg, 98 μmol) σε διαλύτη THF (10 mL) προστίθεται, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος NaOMe (35 mg, 0.65 mmol) και το μείγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 60°C για 2.5 h. Το μείγμα αφήνεται στη συνέχεια να κρυώσει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και προστίθεται νερό (1 mL). Ακολουθεί ανάδευση για 1 h και το μείγμα αποχύνεται σε υδατικό διάλυμα HCl (10 mL) και εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 10 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (20 mL), ξηραίνονται υπό Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 8:2 οπότε προκύπτει καθαρή η **S144** (24.9 mg, 0.094 mmol) ως λευκός αφρός. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης ήταν σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.⁶⁹

¹H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.43 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.10 (bs, 1 H), 4.95 (bd, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.18–4.03 (m, 3 H), 3.00 (dd, J = 16.0, 5.0 Hz, 1 H), 2.64 (bd, J = 16.0 Hz, 1 H), 1.44 (s, 9 H).
¹³C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 155.6, 155.5, 154.5, 131.0, 111.0, 108.9, 103.4, 80.0, 68.3, 43.4, 30.5, 28.3.

2,2,2-τριχλωρο-*N*-((*S*)-3,4-διϋδρο-7-υδροξυ-2*H*-χρωμεν-3-υλο)ακεταμίδιο (S156).

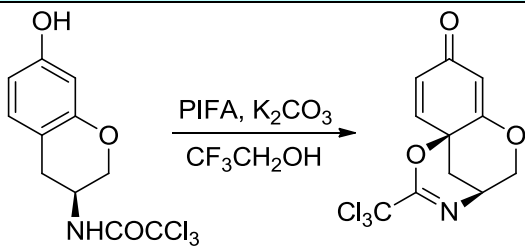
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
95%	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₃ NO ₃	310.56	331.96185 [M+Na ⁺]	+10.9 (c = 0.49, ακετόνη)	331.96173 [M+ Na ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της ένωσης **S144** (325 mg, 1.23 mmol) σε DCM (6 mL) προστίθεται στάγδην σε θερμοκρασία περιβάλλοντος TFA (1.8 mL) και το μείγμα αναδεύεται μέχρι να καταναλωθεί η ένωση (περίπου 45 min). Οι διαλύτες και η περίσσεια αντιδραστηρίου απομακρύνονται υπό μειωμένη πίεση, το υπόλειμμα διαλύεται σε τουλουόλιο (10 mL) και το μείγμα συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται δύο φορές οπότε προκύπτει το προϊόν ως λευκό άμορφο στερεό (0.2 g) το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό για την επόμενη αντίδραση.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 6.76 (bd, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 6.26 (bd, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 6.15 (bs, 1 H), 4.02 (bd, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 3.64 (bdd, <i>J</i> = 10, 9 Hz, 1 H), 3.18–3.04 (bm, 1 H), 2.84 (bdd, <i>J</i> = 15, 4 Hz, 1 H), 2.40 (bdd, <i>J</i> = 15, 8 Hz, 1 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 157.8, 155.9, 131.6, 112.3, 109.6, 103.8, 71.7, 45.4, 34.0.

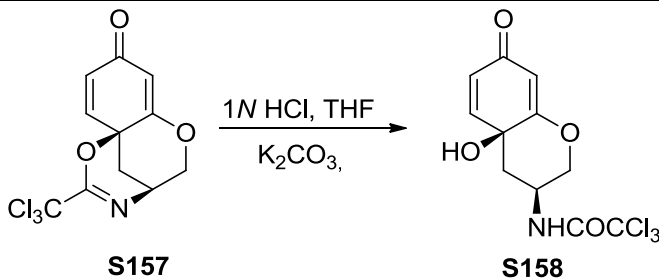
Σε διάλυμα της αμίνης που παρασκευάστηκε προηγουμένως (0.2 g, 1.21 mmol) σε χλωροφόρμιο (15 mL), το οποίο αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, προστίθενται διαδοχικά τριεθυλαμίνη (0.6 mL, 4.3 mmol) και εξαχλωροακετόνη (1.9 mL, 12.7 mmol). Το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 12 h και στη συνέχεια συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει διαλύεται σε μεθανόλη (6 mL) και προστίθεται K_2CO_3 (60 mg). Το μείγμα αναδεύεται για 1 h και στη συνέχεια αποχύνεται σε διάλυμα HCl 0.1 N (15 mL) και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3×10 mL). Οι οργανικές στοιβάδες εκπλένονται με νερό και κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Ο υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 7:3 οπότε προκύπτει καθαρή η ένωση **S156** (361 mg, 1.17 mmol) ως άμορφο λευκό στερεό.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 7.04 (bd, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.48 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1 H), 6.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 5.71 (bs, 1 H), 4.45–4.41 (m, 1 H), 4.22 (ddd, $J = 11.2, 3.8, 2.2$ Hz, 1 H), 4.11 (dd, $J = 11.2, 1.6$ Hz), 3.12 (dd, $J = 16.6, 5.2$ Hz, 1 H), 2.78 (bd, $J = 16.6$ Hz, 1 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 162.0, 155.6, 154.2, 131.1, 110.1, 109.6, 103.6, 92.1, 67.1, 44.8, 29.4.

Οξαζίνη (S157).					
 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)OC(C2)NCC(=O)C(Cl)(Cl)Cl</chem> $\xrightarrow[\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}]{\text{PIFA, K}_2\text{CO}_3}$ <chem>CC1=CC=C2C(=C1)OC3C(C2)N(C3)C(=O)C(Cl)(Cl)Cl</chem> S156 S157					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
65%	C ₁₁ H ₈ Cl ₃ NO ₃	308.55	329.94620 [M+Na ⁺]	-237 (c = 1.56, ακετόνη)	329.94624 [M+Na ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Αιώρημα τριχλωροακεταμιδίου **S156** (100 mg, 0.32 mmol) σε τριφθοροαιθανόλη (10 mL) θερμαίνεται στους 60°C μέχρι να διαλυθούν τα στερεά και στη συνέχεια αφήνεται να κρυώσει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Το διάλυμα που προκύπτει προστίθεται στάγδην (στη διάρκεια 20 min) σε αναδευόμενο διάλυμα PIFA (150 mg, 0.35 mmol) και άνυδρου K₂CO₃ (150 mg, 1.1 mmol) σε τριφθοροαιθανόλη (2 mL). Το πορτοκαλί διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται για 30 min και στη συνέχεια η αντίδραση διακόπτεται με προσθήκη νερού (5 mL). Ακολουθεί εκχύλιση με DCM (2 × 10 mL) και οι οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt από 8:2 έως 6:4 οπότε προκύπτει καθαρή η ένωση **S157** (64 mg, 0.21 mmol) ως λευκό άμορφο στερεό.

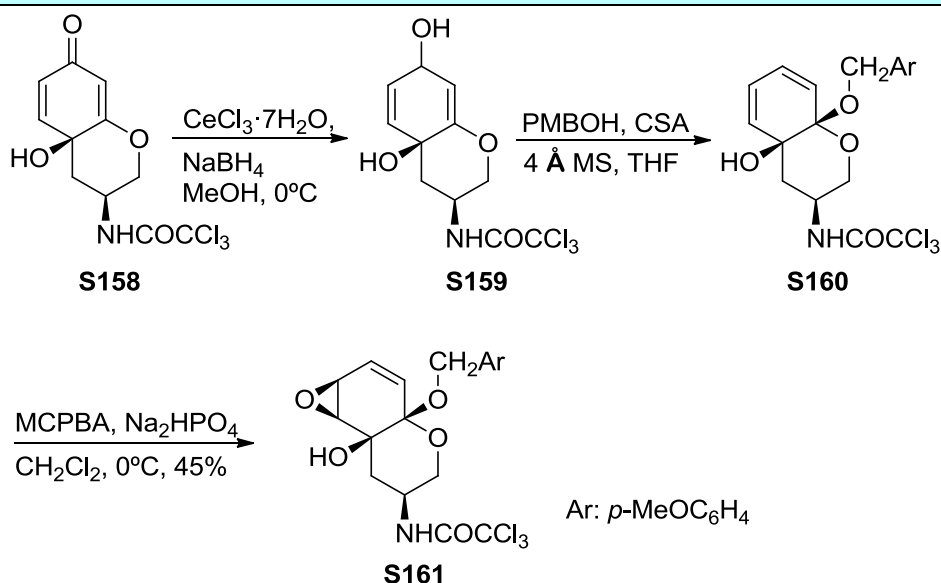
¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 6.59 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 6.32 (dd, J = 9.9, 1.6 Hz, 1 H), 5.85 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 4.50 (bd, J = 11.2 Hz, 1 H), 4.22–4.18 (m, 1 H), 4.10 (dd, J = 11.2, 1.9 Hz, 1 H), 2.22 (dd, J = 13.7, 1.8 Hz, 1 H), 2.17–2.07 (m, 1 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 186.3, 166.6, 155.4, 139.9, 131.3, 110.9, 91.1, 73.5, 70.6, 48.4, 28.9.

2,2,2-Τριχλωρο- <i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>aS</i>)-3,4,4 <i>a</i> ,7-τετραϋδρο-4 <i>a</i> -υδροξυ-7-οξο-2 <i>H</i> -χρωμεν-3-υλο)ακεταμίδιο (S107).					
 S157 S158					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
62%	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₃ NO ₄	326.58	347.95676 [M+Na ⁺]	-221 (c = 2.50, ακετόνη)	347.95692 [M+Na ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της ένωσης **S157** (64 mg, 0.21 mmol) σε THF (3 mL) προστίθεται σταγόδην (στη διάρκεια 15 min) υδατικό διάλυμα HCl (0.2 mL) και το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 30 min. Στη συνέχεια το μείγμα διαλύεται σε THF (9 mL) και προστίθεται K₂CO₃ (0.5 g) και η ανάδευση συνεχίζεται για 2 h. Ακολουθεί προσθήκη νερού (10 mL) και το διάλυμα εξουδετερώνεται με προσεκτική προσθήκη υδατικού διαλύματος HCl 1N. Ακολουθεί εκχύλιση με DCM (3 × 10 mL) και οι οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 8:2 έως 6:4 οπότε προκύπτει καθαρή η ένωση **S158** (43 mg, 62%) ως άμορφο στερεό.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 9.20 (bs, 1 H), 6.77 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1 H), 6.03 (dd, <i>J</i> = 9.9, 1.7 Hz, 1 H), 5.94 (bs, 1 H), 5.63 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1 H), 4.43 (bd, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1 H), 4.37–4.28 (m, 1 H), 4.16 (dd, <i>J</i> = 11.4, 3.0 Hz), 2.36 (bd, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1 H), 2.26 (dd, <i>J</i> = 14.5, 5.0 Hz, 1 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 188.6, 173.7, 162.8, 147.6, 129.0, 111.6, 74.2, 67.0, 47.8, 37.2.

***N*-((1*aS*,1*bS*,3*S*,7*aS*)-5*a*-(4-μεθοξυβενζυλοξυ)-1*b*,2,3,4,5*a*,7*a*-εξαϋδρο-1*b*-υδροξυ-1*aH*-οξιρενο[2,3-*f*]χρωμεν-3-υλο)-2,2,2-τριχλωροακεταμίδιο (S161).**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
45%	C ₁₉ H ₂₀ Cl ₃ NO ₆	464.72	486.02484 [M+Na ⁺]	-207 (c = 0.53, ακετόνη)	486.02447 [M+Na ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Διάλυμα της ένωσης **S158** (98 mg, 0.30 mmol) και CeCl₃·7H₂O (223 mg, 0.60 mmol) σε μεθανόλη (20 mL) αναδεύεται στους 0°C και προστίθεται σε μικρές ποσότητες NaBH₄ (12 mg, 0.32 mmol). Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης απομακρύνεται η περίσσεια αντιδραστήριου με προσθήκη ακετόνης (2 mL) και το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 30 min. Ακολουθεί απόχυση σε νερό (20 mL), εκχυλίσσεις με AcOEt (4 × 15 mL), ξήρανση με Na₂SO₄ και συμπύκνωση υπό μειωμένη πίεση οπότε προκύπτει η διόλη **S159** (97 mg,) ως υποκίτρινο λάδι το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό για την επόμενη αντίδραση.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 8.96 (bs, 1 H), 6.02 (ddd, <i>J</i> = 9.9, 2.9, 2.0 Hz, 1 H), 5.83 (dd, <i>J</i> = 9.9, 1.6 Hz, 1 H), 5.61 (dd, <i>J</i> = 3.0, 2.0 Hz, 1 H), 4.76–4.72 (m, 1 H), 4.29–4.25 (m, 1 H), 4.24–4.20 (m, 1 H), 3.81 (dd, <i>J</i> = 11.8, 2.1 Hz, 1 H), 2.23 (ddd, <i>J</i> = 14.5, 2.5, 2.4 Hz, 1 H), 1.97 (ddd, <i>J</i> = 14.5, 4.5, 2.5 Hz, 1 H).
--	--

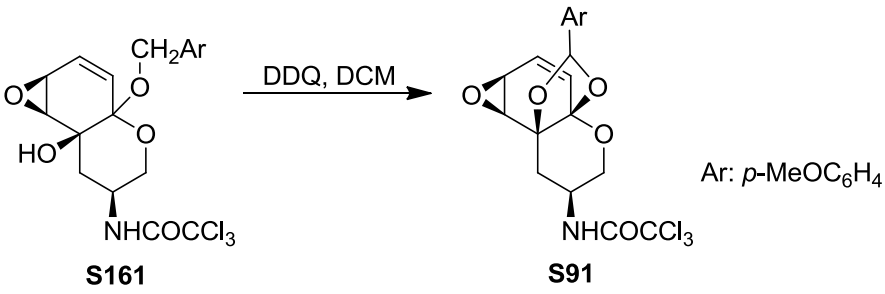
Σε αναδευόμενο διάλυμα της διόλης **S159** (97 mg) σε THF (6 mL) προστίθενται μοριακά κόσκινα 4 Å (200 mg), 4-μεθοξυβενζυλο αλκοόλη (210 mg, 1.5 mmol) και (±)-CSA (60 mg, 0.26 mmol). Το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 24 h και η αντίδραση διακόπτεται με προσθήκη NaHCO₃ (100 mg). Στη συνέχεια το μείγμα διαλύεται με AcOEt (20 mL) και διηθείται με γη διατόμων. Το διήθημα αποχύνεται σε υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL) και το μείγμα εκχυλίζεται με AcOEt (2 × 15 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται διαδοχικά με νερό (2 × 10 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (2 × 10 mL), ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται μερικώς με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών 1:9 έως 2:8 AcOEt:εξάνιο οπότε προκύπτει η κετάλη **S160** η οποία περιέχει μικρή ποσότητα 4-μεθοξυβενζυλο αλκοόλης (105 mg) ως άχρωμο λάδι. Δεδομένου ότι αυτή η μικρή ποσότητα αλκοόλης δεν δημιουργεί κανένα πρόβλημα στο επόμενο βήμα της συνθετικής πορείας και μπορεί να απομακρυνθεί εύκολα στην επόμενη αντίδραση το μείγμα χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 8.76 (bd, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2 H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2 H), 6.23 (ddd, <i>J</i> = 9.9, 4.5, 1.6 Hz, 1 H), 6.03 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1 H), 5.89–5.84 (m, 2 H), 4.59 (AB _q , <i>J</i> = 10.7 Hz, <i>J</i> = 111 Hz, 2 H), 4.06 (bd, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1 H), 4.03–3.99 (m, 1 H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 12.2, 1.9 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 2.10 (ddd, <i>J</i> = 14.8, 2.5, 2.4 Hz, 1 H), 1.94 (ddd, <i>J</i> = 14.8, 4.2, 2.4 Hz, 1 H).
--	---

Σε αναδευόμενο διάλυμα της κετάλης **S160** (105 mg, 0.23 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (12 mL) στους 0°C προστίθενται στερεό Na₂HPO₄ (300 mg) και *m*-χλωροϋπερβενζοϊκό οξύ (200 mg). Το μείγμα αναδεύεται στους 0°C για 12 h και στη συνέχεια εξουδετερώνεται με προσθήκη υδατικού διαλύματος NaOH (6 mL, 0.5 N). Ακολουθεί απόχυση του μείγματος σε νερό (10 mL) και εκχύλιση με AcOEt (2 × 15 mL). Οι οργανικές στοιβάδες εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών 2:8 έως 4:6 AcOEt:εξάνιο οπότε προκύπτει καθαρή η ένωση **S161** (63 mg, 45% από την **S158**) ως άχρωμο στερεό.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C,	δ 8.61 (bd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2 H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2 H), 6.39 (dd, <i>J</i> = 10.1, 3.9 Hz, 1 H), 6.02 (dd, <i>J</i> = 10.1,
------------------------------------	--

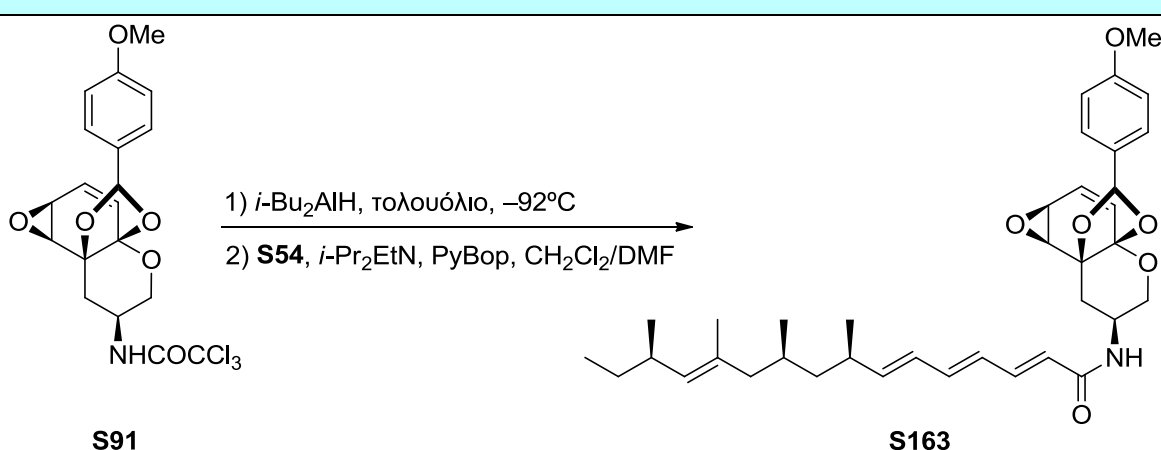
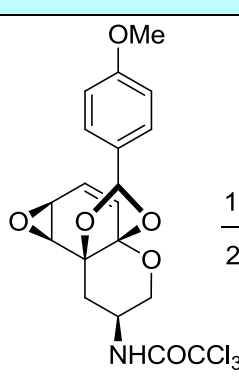
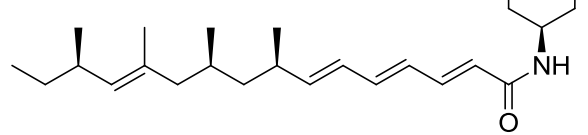
CDCl ₃	1.7 Hz, 1 H), 4.59 (AB _q , $J = 10.4$ Hz, $J = 80$ Hz, 2 H), 4.11–4.07 (m, 1 H), 3.97 (dt, $J = 12.3$, 2.5 Hz, 1 H), 3.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.64 (dd, $J = 12.3$, 2.6 Hz, 1 H), 3.43 (dt, $J = 3.9$, 1.8 Hz, 1 H), 3.32 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 2.11 (dt, $J = 14.7$, 2.3 Hz, 1 H), 1.73 (ddd, $J = 14.7$, 4.7, 2.4 Hz, 1 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 161.5, 159.2, 133.3, 131.3, 129.9, 129.5, 113.7, 96.2, 70.8, 65.4, 65.2, 58.0, 55.2, 48.0.

Δικετάλη (S91).					
 Ar: <i>p</i>-MeOC₆H₄					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
65%	C ₁₉ H ₁₈ Cl ₃ NO ₆	462.71	484.00919 [M+Na ⁺]	-70.4 (c = 5.61, διχλωρομεθάνιο)	484.00903 [M+Na ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Διάλυμα της ένωσης **S161** (11 mg, 0.24 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (12 mL) αναδεύεται και προστίθεται DDQ (82 mg, 0.36 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 24 h και ακολουθεί εξουδετέρωση με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (12 mL) και ασκορβικό οξύ (65 mg, 0.37 mmol). Ακολουθεί εκχύλιση με AcOEt (2 × 15 mL) και οι οργανικές φάσεις εκπλένονται διαδοχικά με νερό, κορεσμένο διάλυμα NaCl (2 × 10 mL), ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης AcOEt:εξάνιο 3:7 οπότε προκύπτει το τελικό προϊόν **S91** ως λευκό στερεό (47.5 mg, 65% με βάση το αρχικό που καταναλώθηκε).

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 8.61 (bd, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2 H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2 H), 6.58 (dd, <i>J</i> = 10.0, 3.8 Hz, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 6.07 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H), 4.16 (dt, <i>J</i> = 12.5, 2.3 Hz, 1 H), 4.03–3.99 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.58 (dt, <i>J</i> = 3.5, 1.3 Hz, 1 H), 3.53 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1 H), 3.47 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1 H), 2.51 (dt, <i>J</i> = 15.3, 2.1 Hz, 1 H), 1.82 (dd, <i>J</i> = 15.3, 4.5 Hz, 1 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 161.4, 160.9, 133.1, 130.9, 129.0, 127.7, 113.9, 101.8, 99.5, 92.5, 78.1, 64.9, 57.2, 55.3, 49.0, 44.3, 31.0.

3.1.2 Ολοκλήρωση της σύνθεσης της σκυφοστατίνης.

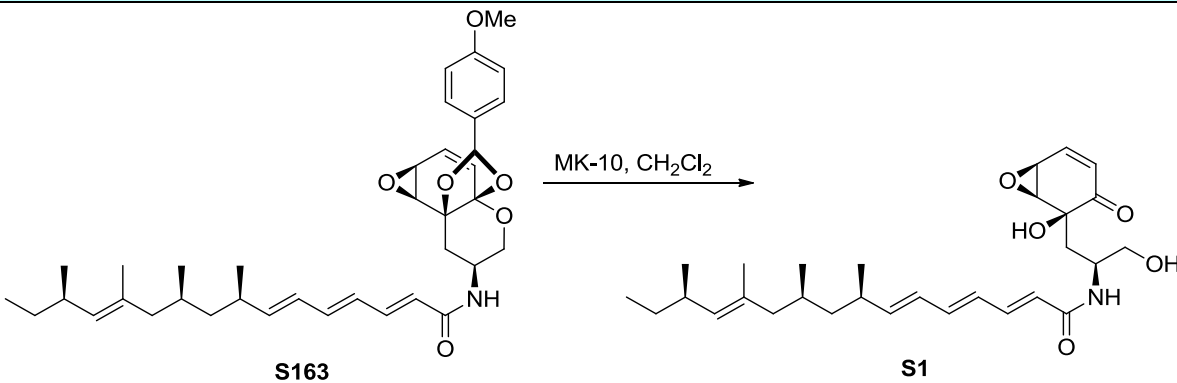
Ολικώς προστατευμένη σκυφοστατίνη (S163).					
  S91  S163					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
65%	C ₃₇ H ₄₉ NO ₆	603.79	626.3458 [M+Na ⁺]	-70.6 (c = 1.26, διχλωρομεθάνιο)	626.3465 [M+Na ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Διάλυμα του τριχλωροακεταμιδίου **S91** (15 mg, 32 μmol) σε διαλύτη τολουόλιο (3 mL) ψύχεται στους -92°C και ακολουθεί προσθήκη στάγδην *i*-Bu₂AlH (διάλυμα 0.1 N σε τολουόλιο, 600 μL, 60 μmol). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 10 min και η αντίδραση διακόπτεται με προσεχτική προσθήκη παγωμένης ακετόνης (2 mL). Ακολουθεί προσθήκη στερεού Na₂SO₄·10 H₂O και ανάδευση του μείγματος για 30 min. Στη συνέχεια το μείγμα αφήνεται να θερμανθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και τα αιωρούμενα στερεά διηθούνται και επλένονται με CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). Ακολουθεί συμπύκνωση των εκπλυμάτων υπό μειωμένη πίεση οπότε προκύπτει η αμίνη **S162** η οποία χρησιμοποιείται ως έχει.

Διάλυμα που περιέχει την αμίνη **S162** και το οξύ **S54** (16 mg, 53 μmol) σε μείγμα διαλυτών διχλωρομεθανίου (2 mL) και DMF (0.2 mL) ψύχεται στους 0°C και προστίθενται διαδοχικά *i*-Pr₂EtN (30 μL, 172 μmol) και PyBop (31 mg, 60 μmol). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 0°C για 3 h και στη συνέχεια αφήνεται να θερμανθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Μετά από 8 h το μείγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε νερό (10 mL) και εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνονται με Na₂SO₄ και

συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 1:1 οπότε προκύπτει καθαρή η **S163** (13 mg, 0.022 mmol).

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 7.62–7.59 (m, 2 H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 14.8, 12.3 Hz, 1 H), 6.95–6.91 (m, 2 H), 6.59 (bd, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 10.0, 3.8 Hz, 1 H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 14.9, 10.7 Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 6.21 (dd, <i>J</i> = 14.8, 11.2 Hz, 1 H), 6.09 (dd, <i>J</i> = 15.2, 10.7 Hz, 1 H), 6.05 (dd, <i>J</i> = 10.0, 1.7 Hz, 1 H), 5.83 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1 H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 15.1, 8.4 Hz, 1 H), 4.84 (dd, <i>J</i> = 9.4, 1.1 Hz, 1 H), 4.18–4.14 (m, 1 H), 4.08 (ddd, <i>J</i> = 12.2, 2.5, 2.2 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.55 (dt, <i>J</i> = 3.9, 1.7 Hz, 1 H), 3.50 (dd, <i>J</i> = 12.2, 1.6 Hz, 1 H), 3.47 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1 H), 2.40 (dt, <i>J</i> = 15.3, 2.4 Hz, 1 H), 2.37–2.29 (m, 1 H), 2.27–2.18 (m, 1 H), 1.88 (dd, <i>J</i> = 13.1, 7.1 Hz, 1 H), 1.81–1.73 (m, 2 H), 1.60–1.49 (m, 1 H), 1.52 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3 H), 1.35–1.13 (m, 3 H), 1.04–0.97 (m, 1 H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H), 0.83 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3 H), 0.80 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 165.7, 160.8, 145.6, 141.6, 140.5, 133.0, 132.7, 132.1, 131.4, 129.0, 128.2, 127.7, 122.2, 113.8, 101.7, 99.4, 78.3, 66.0, 57.6, 55.3, 49.1, 48.3, 44.0, 41.9, 34.9, 34.1, 31.7, 30.5, 28.2, 21.4, 21.0, 19.5, 16.1, 12.0.

σκυφοστατίνη (S1).					
 S163 S1					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
64%	C ₂₉ H ₄₃ NO ₅	485.66	508.3039 [M+Na ⁺]	+61.0 (c = 0.48, MeOH)	508.3043 [M+Na ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της **S163** (11 mg, 18 μmol) σε διαλύτη CH₂Cl₂ (9 mL) προστίθεται μοντμοριλονίτης K-10 (27 mg) και το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 15 min και στη συνέχεια διηθείται. Τα στερεά εκπλένονται με ακετόνη (4 × 5 mL) και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών CH₂Cl₂/MeOH 10/1 οπότε προκύπτει καθαρή η σκυφοστατίνη (**S1**) (1.6 mg) και μείγμα της **S1** με την **S163** (6.6 mg). Πραγματοποίηση της παραπάνω διαδικασίας στο μείγμα αυτό έδωσε ακόμα 1.6 mg **S1**. Τα φασματογραφικά δεδομένα της ένωσης ήταν σε συμφωνία με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.²⁹

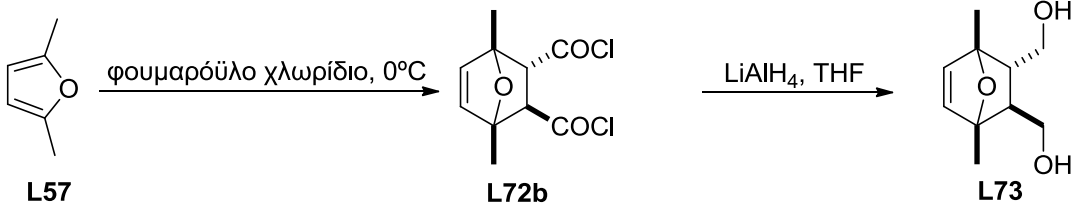
¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 7.18–7.11 (m, 2 H), 6.53 (dd, J = 14.6, 10.6 Hz, 1 H), 6.26 (dd, J = 14.7, 11.1 Hz, 1 H), 6.15 (dd, J = 15.1, 10.7 Hz, 1 H), 6.08 (dd, J = 9.9, 1.6 Hz, 1 H), 5.90 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 5.71 (dd, J = 15.1, 8.6 Hz, 1 H), 4.85–4.82 (m, 1 H), 4.08–4.02 (m, 1 H), 3.67 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 3.59 (dt, J = 3.9, 1.6 Hz, 1 H), 3.52 (dd, J = 11.0, 5.1 Hz, 1 H), 3.45 (dd, J = 11.0, 5.9 Hz, 1 H), 2.41–2.22 (m, 2 H), 2.09 (dd, J = 14.7, 3.4 Hz, 1 H), 1.93–1.85 (m, 2 H), 1.80 (dd, J = 13.3, 7.2 Hz, 1 H), 1.63–1.55 (m, 1 H), 1.54 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 1.41–1.31 (m, 2 H), 1.26–1.14 (m, 1 H), 1.06–0.96 (m, 1 H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).
--	---

¹³C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 199.6, 168.6, 146.2, 145.9, 142.5, 141.5, 134.3, 133.6, 132.1, 130.0, 129.5, 123.8, 77.6, 65.6, 58.3, 49.9, 49.4, 48.0, 45.3, 39.9, 36.3, 35.5, 31.7, 29.6, 22.0, 21.6, 20.0, 16.4, 12.6.
IR (film)	3294, 2959, 2925, 1685, 1648, 1609, 1542, 1458, 1376, 1272, 1087, 1004 cm ⁻¹ .

3.2 Πειραματικό μέρος δεύτερου κεφαλαίου.

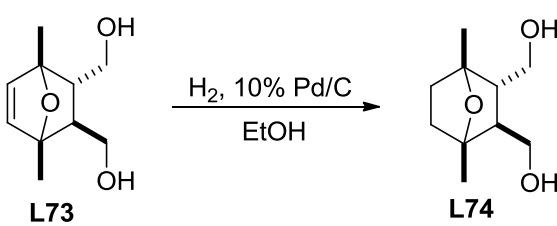
Γενικά όλες οι αντιδράσεις έλαβαν χώρα υπό αργό σε άνυδρες συνθήκες, χρησιμοποιώντας προσφάτως αποσταγμένους άνυδρους διαλύτες. Όλες οι θερμοκρασίες μετρήθηκαν εξωτερικά και όλες οι αντιδράσεις αναδεύτηκαν μαγνητικά χρησιμοποιώντας ράβδους ανάδευσης teflon. Οι αντιδράσεις που απαιτούσαν άνυδρες συνθήκες πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας υαλικά σκεύη τα οποία είχαν προηγουμένως ξηραθεί σε φούρνο (120°C, 24 h) ή με φλόγα υπό κενό. Οι αποδόσεις αναφέρονται σε χρωματογραφικά και φασματογραφικά καθαρές ουσίες εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά. Όλα τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν από την Aldrich Chemical Co. Inc και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περεταίρω καθαρισμό. Όλες οι αντιδράσεις παρακολουθήθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) χρησιμοποιώντας πλακίδια E. Merck (60F-254) των 0.25 mm. Για τη χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιήθηκε silica E. Merck (60, μέγεθος σωματιδίων 0.040-0.063 mm). Για τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού χρησιμοποιήθηκε φασματογράφος Bruker AM-250 ή Bruker Advance DRX-500 ανάλογα με την περίπτωση. Οι πυρηνικές μετατοπίσεις μετρήθηκαν σε μέρη στο εκατομμύριο (δ) με διαλύτη αναφοράς τον αντίστοιχο δευτεριωμένο διαλύτη που χρησιμοποιήθηκε στο εκάστοτε πείραμα. Οι πολλαπλότητα των κορυφών αναφέρεται ως μονή (s), διπλή (d), τριπλή (t), ή πολλαπλή (m). Πλατιές ή μη ξεκάθαρες κορυφές αναφέρονται ως "br" ή "obs" αντίστοιχα. Οι αντιστοιχίσεις των κορυφών στα αντίστοιχα πρωτόνια έγιναν με βάση δισδιάστατα ομοπυρηνικά και ετεροπυρηνικά φάσματα. Η χρωματογραφία μάζας πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας όργανο Agilent (ESI-TOF). Οι γωνίες στροφής μετρήθηκαν με όργανο Perkin-Elmer 241.

3.2.1 Σύνθεση αναλόγων της λαουρενοδιτερπενόλης.

((1 <i>R</i> [*] ,2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>S</i> [*])-1,4-διμεθυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επτ-5-εν-2,3-διϋλο)διμεθανόλη (L73).					
					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
44%	C ₁₀ H ₁₆ O ₃	184.23	184.11	-	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε ποσότητα της ένωσης **L57** (2 mL, 19 mmol) προστίθεται φουμαρόϋλο χλωρίδιο (2.1 mL, 19 mmol) στους 0°C και το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται να αναδεύεται για 12 h σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη LiAlH₄ (3.0 g, 79 mmol) και το διάλυμα που προκύπτει αφήνεται υπό ανάδευση για 3 h στους 0°C και για 15 h στους 20°C. Το μείγμα της αντίδρασης εξουδετερώνεται με προσθήκη NaOH 20% (12 mL) και ακολουθεί προσθήκη H₂O (12 mL). Το ίζημα που προκύπτει εκπλένεται με AcOEt και ακολουθεί συμπύκνωση του εκπλύματος υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών αρχικά εξάνιο:AcOEt 5:5, στη συνέχεια 3:7 και τέλος με AcOEt οπότε προκύπτει καθαρή η διόλη **L73** ως λευκό άμορφο στερεό (1.50 g, 8.36 mmol).

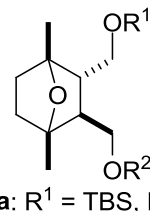
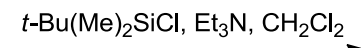
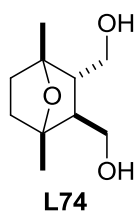
¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 6.15 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 6.01 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 3.75 (dd, <i>J</i> = 9.7, 5.1 Hz, 1 H), 3.53 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 10.1, 5.3 Hz, 1 H), 3.39 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H), 3.01 (t, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1 H), 1.78 (dt, <i>J</i> = 9.3, 4.5 Hz, 1 H), 1.57–1.52 (m, 2 H), 1.49 (s, 3 H), 1.46 (dd, <i>J</i> = 9.3, 4.6 Hz, 1 H), 1.38 (s, 3 H).
--	--

((1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *)-1,4-διμεθυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επταν-2,3-διυλο)διμεθανόλη (L74).					
					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
95%	C ₁₀ H ₁₈ O ₃	186.25	186.13	-	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε φιάλη που περιέχει διάλυμα της ένωσης **L73** (1.8 g, 9.7 mmol) σε EtOH (200 mL) προστίθεται προσεχτικά και υπό αργό καταλύτης Pd/C 10% και στη συνέχεια το μείγμα απαερώνεται και προσαρμόζεται μπαλόνι με H₂. Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται να αναδεύεται για 20 min και ακολουθεί διήθηση με γη διατόμων, συμπύκνωση του υπολείμματος υπό μειωμένη πίεση και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 7:3 οπότε προκύπτει καθαρή η διόλη **L74** ως άμορφο λευκό στερεό (1.7 g, 9.2 mmol).

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 3.77 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.3 Hz, 1 H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.5 Hz, 1 H), 3.44 (dd, <i>J</i> = 19.9, 10.0 Hz, 1 H), 3.35 (dd, <i>J</i> = 20.4, 10.7 Hz, 1 H), 3.25 (s, 2 H), 1.87–1.79 (m, 1 H), 1.77–1.66 (m, 2 H), 1.61 (dd, <i>J</i> = 20.5, 13.2 Hz, 2 H), 1.55–1.48 (m, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 84.4, 63.7, 63.4, 57.1, 54.7, 39.6, 32.5, 29.7, 20.6, 17.9.

((1*S*^{*},2*S*^{*},3*S*^{*},4*R*^{*})-3-(((*tert*-βουτυλοδιμεθυλοσιλιλο)οξυ)μεθυλο)-1,4-διμεθυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επταν-2-υλο)μεθανόλη (L75a, L75b).



L75a: R¹ = TBS, R² = H

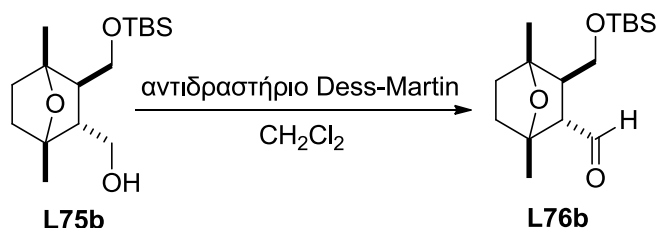
L75b: R¹ = H, R² = TBS

Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
82% συνολική	C ₁₆ H ₃₂ O ₃ Si	300.51	300.21	-	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της διόλης **L74** (393 mg, 2.10 mmol) προστίθενται διαδοχικά Et₃N (0.600 mL, 4.3 mmol) και TBDMSiCl (317 mg, 2.10 mmol) σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο (1 mL). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 3 h, αραιώνεται με AcOEt (5 mL), εκχυλίζεται με NH₄Cl (2 × 20 mL) και NaHCO₃ (2 × 10 mL), εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (2 × 10 mL) και συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 8:2 οπότε προκύπτουν καθαρές οι ενώσεις **L75b** (211 mg, 0.70 mmol) και **L75a** (305 mg, 1.00 mmol) ως άχρωμα λάδια.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	L75b: δ 3.78 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.9 Hz, 1 H), 3.63 (dd, <i>J</i> = 9.8, 3.8 Hz, 1 H), 3.40 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H), 3.30 (dd, <i>J</i> = 10.8, 8.9 Hz, 1 H), 1.73 (m, 4 H), 1.66–1.56 (m, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 0.91–0.89 (s, 9 H), 0.88 (m, 1 H), 0.09 (s, 6 H). L75a: δ 3.64 (dd, <i>J</i> = 9.7, 4.8 Hz, 2 H), 3.47 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 3.36 (t, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1 H), 1.81–1.75 (m, 1 H), 1.74–1.67 (m, 1 H), 1.64–1.54 (m, 3 H), 1.48 (dd, <i>J</i> = 12.4, 7.4 Hz, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.86 (m, 1 H), 0.06 (s, 6 H).
--	--

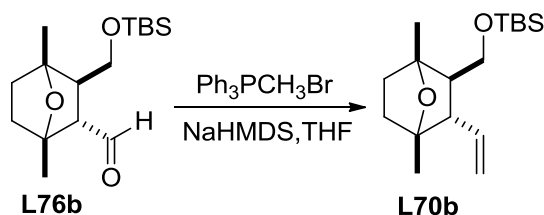
(1*S*^{*},2*S*^{*},3*R*^{*},4*R*^{*})-3-(((*tert*-βουτυλοδιμεθυλοσιλιλο)οξυ)μεθυλο)-1,4-διμεθυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επταν-2-καρβαλδεΰδη (L76b).



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
85%	C ₁₆ H ₃₀ O ₃ Si	298.49	298.20	-	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της **L75b** (170 mg, 0.57 mmol) σε DCM (3 mL) προστίθεται ποσότητα αντιδραστήριου Dess Martin (264 mg, 0.62 mmol) και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 h. Ακολουθεί προσθήκη NaHCO₃ (5 mL) και ένυδρο θειοθειικό νάτριο (170 mg) και το μείγμα εκχυλίζεται με Et₂O (2 × 10 mL), εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (2 × 10 mL) και συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 9:1 οπότε προκύπτει καθαρή η αλδεΰδη **L76b** (145 mg, 0.48 mmol) ως άχρωμο λάδι.

***tert*-βουτυλο(((1*R**,2*R**,3*S**,4*S**)-1,4-διμεθυλο-3-βινυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επταν-2-υλο)μεθοξυ)διμεθυλοσιλάνιο(L70b).**

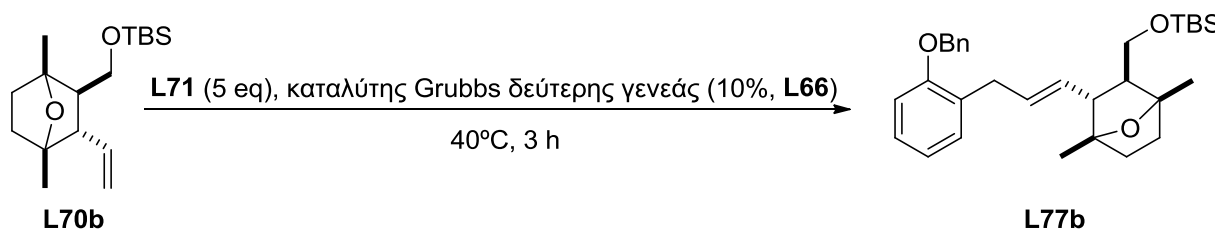


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
90%	C ₁₇ H ₃₂ O ₂ Si	296.52	296.22	-	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα Ph₃PCH₂Br (193 mg, 0.54 mmol) και NaHMDS (1 M σε THF, 2.7 mL) προστίθεται στάγδην η αλδεΐδη **L76b** (110 mg, 0.36 mmol) στους 0°C και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 h. Ακολουθεί προσθήκη H₂O και το μείγμα εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 10 mL), εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (2 × 10 mL) και συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Ακολουθούν αζεοτροπίες του υπολείμματος με βενζόλιο και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 9:1 οπότε προκύπτει καθαρή η ένωση **L70b** (96 mg, 32 mmol) ως υποκίτρινο λάδι.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 5.74–5.67 (m, 1 H), 5.1–5.01 (m, 2 H), 3.60–3.56 (m, 1 H), 3.28–3.24 (m, 1 H), 1.85–1.79 (m, 2 H), 1.71–1.67 (m, 1 H), 1.61–1.54 (m, 2 H), 1.4–1.38 (m, 1 H), 1.36 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 0.84 (s, 9 H), –0.01 (s, 6 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 137.8, 116.6, 85.3, 84.7, 64.1, 57.8, 54.6, 39.5, 32.1, 25.8 (3C), 19.8, 18.3, 18.1, –5.5.

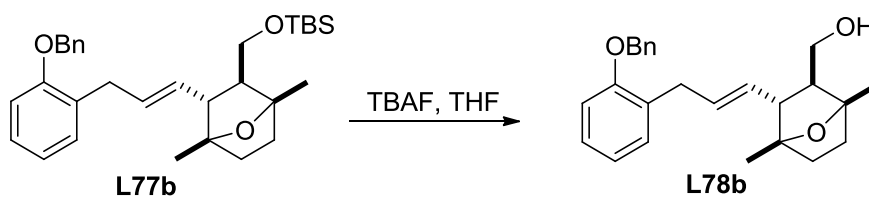
(((1*S,2*S**,3*R**,4*R**)-3-((*E*)-3-(2-(βενζυλοξυ)φαινυλο)προπ-1-εν-1-υλο)-1,4-διμεθυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επταν-2-υλο)μεθοξυ)(*tert*-βουτυλο)διμεθυλοσιλάνιο (L77b).**

 L70b $\xrightarrow[40^{\circ}\text{C}, 3\text{ h}]{\text{L71 (5 eq), καταλύτης Grubbs δεύτερης γενεάς (10\%, L66)}}$ L77b					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
52%	C ₃₁ H ₄₄ O ₃ Si	492.8	492.3	-	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει την **L71** (230 mg, 1.02 mmol) προστίθεται η ένωση **L70b** (150 mg, 0.51 mmol) και ακολουθεί προσθήκη καταλύτη Grubbs δεύτερης γενεάς (62 mg, 0.07 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 18 h και ακολουθεί καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης του υπολείμματος αρχικά με βενζόλιο και στη συνέχεια με σύστημα έκλουσης εξάνιο:AcOEt αρχικά 98:2 και στη συνέχεια 95:5 οπότε προκύπτει καθαρή η **L77b** (127 mg, 26 mmol) ως άχρωμο λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.35–7.30 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.17 (dd, J = 15.7, 7.7 Hz, 2 H), 6.92 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 5.69–5.61 (m, 1 H), 5.42 (dd, J = 15.0, 8.3 Hz, 1 H), 5.08 (s, 1 H), 3.58 (t, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.43 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.28 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 1 H), 1.81 (dd, J = 15.9, 9.8 Hz, 2 H), 1.66 (dd, J = 13.6, 5.4 Hz, 1 H), 1.59–1.52 (m, 2 H), 1.38 (s, 3 H), 1.28 (d, J = 8.0 Hz, 3 H), 1.26 (s, 1 H), 0.85 (s, 9 H), -0.00 (d, J = 4.0 Hz, 6 H).
--	---

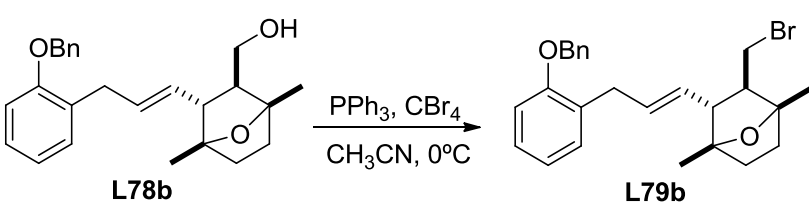
((1S*,2S*,3R*,4R*)-3-((E)-3-(2-(βενζυλοξυ)φαινυλο)προπ-1-εν-1-υλο)-1,4-διμεθυλο-7-οξαδίκυκλο[2.2.1]επταν-2-υλο)μεθανόλη (L78b).



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
99%	C ₂₅ H ₃₀ O ₃	378.50	378.22	-	-

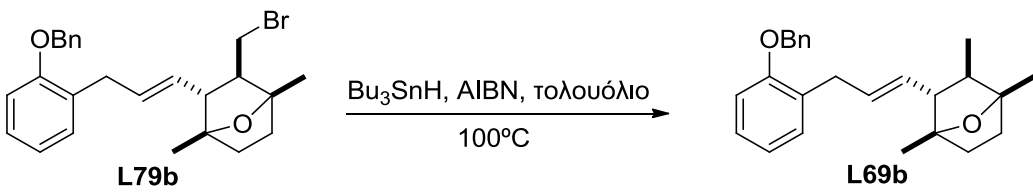
Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της **L77b** (60 mg, 0.12 mmol) σε THF (2 mL) προστίθεται TBAF (180 μ l, 0.18 mmol) και το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 1 h. Ακολουθεί προσθήκη NH_4Cl (15 mL), εκχύλιση με AcOEt (3×20 mL), έκπλυση με κορεσμένο διάλυμα NaCl (3×20 mL) και συμπύκνωση υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 7:3 οπότε προκύπτει καθαρή η **L78b** (45 mg, 0.118 mmol) ως άχρωμο λάδι.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 7.52–6.91 (σειρά κορυφών που αντιστοιχεί στα αρωματικά πρωτόνια της βένζυλο ομάδας και του φαινολικού δακτυλίου), 5.74 (dt, <i>J</i> = 14.1, 7.3 Hz, 1 H), 5.46 (dd, <i>J</i> = 15.1, 8.5 Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.60–3.56 (m, 2 H), 3.48 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 H), 2.21–2.15 (m, 1 H), 1.91–1.83 (m, 2 H), 1.69–1.56 (m, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.45 (m, 1 H), 1.35 (s, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 156.3, 137.3, 131.1, 130.5, 129.6, 129.2, 128.4, 128.3, 127.7, 127.2, 127.0, 120.7, 111.6, 86.0, 84.8, 69.8, 63.6, 55.8, 54.4, 39.1, 33.3, 32.2, 19.7, 18.1.

(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-2-((<i>E</i>)-3-(2-(βενζυλοξυ)φαινυλο)προπ-1-εν-1-υλο)-3-(βρωμομεθυλο)-1,4-διμεθυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επτάνιο (L79b).					
					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
88%	C ₂₅ H ₂₉ BrO ₂	441.4	440.1	-	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της **L78b** (155 mg, 0.41 mmol) και PPh₃ (161 mg, 0.62 mmol) σε διαλύτη ακετονιτρίλιο (12 mL) προστίθεται CBr₄ (190 mg, 0.58 mmol) και το μείγμα που προκύπτει αφήνεται υπό ανάδευση για 18 h. Ακολουθεί καθαρισμός του μείγματος με χρωματογραφία στήλης αρχικά με εξάνιο και στη συνέχεια με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 9:1 οπότε προκύπτει καθαρή η ένωση **L79b** (159 mg, 0.36 mmol) ως άχρωμο λάδι.

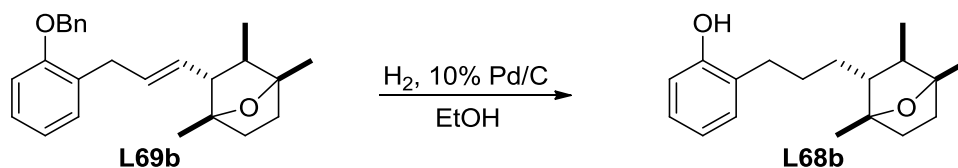
¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 7.52–6.91 (σειρά κορυφών που αντιστοιχεί στα αρωματικά πρωτόνια της βένζυλο ομάδας και του φαινολικού δακτυλίου), 5.49–5.44 (m, 1 H), 5.30 (dd, <i>J</i> = 15.1, 8.5 Hz, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 3.39–3.21 (m, 4 H), 1.91–1.86 (m, 2 H), 1.77–1.72 (m, 1 H), 1.58–1.53 (m, 1 H), 1.48–1.42 (m, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.26–1.11 (m, 1 H), 1.09 (s, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 156.3, 137.4, 132.7, 129.7, 129.6, 128.4, 127.7, 127.1, 127.0, 120.7, 111.6, 85.4, 85.3, 69.8, 59.3, 57.9, 53.1, 38.6, 33.1, 32.8, 31.6, 27.7, 21.3, 19.0.

(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-2-((<i>E</i>)-3-(2-(βενζυλοξυ)φαινυλο)προπ-1-εν-1-υλο)-1,3,4-τριμεθυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επτάνιο (L69b).					
					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
96%	C ₂₅ H ₃₀ O ₂	362.5	362.2	-	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της **L79b** (103 mg, 0.23 mmol) σε τουλουόλιο (12 mL) προστίθεται Bu₃SnH (74 μL, 0.25 mmol) και καταλυτική ποσότητα AIBN στους 100°C και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 18 h. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης αρχικά με εξάνιο και στη συνέχεια με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 9:1 οπότε προκύπτει καθαρή η **L69b** (80 mg, 22 mmol) ως άχρωμο λάδι.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 7.64–6.83 (σειρά κορυφών που αντιστοιχούν στα αρωματικά πρωτόνια του βενζυλικού και του φαινολικού δακτυλίου, 9H), 5.71–5.63 (m, 1 H), 5.42 (dd, <i>J</i> = 15.1, 8.7 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 3.46 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 H), 1.89–1.78 (m, 2 H), 1.65 (dd, <i>J</i> = 14.2, 4.1 Hz, 1 H), 1.60 (dd, <i>J</i> = 12.1, 4.5 Hz, 1 H), 1.56–1.49 (m, 2 H), 1.46–1.40 (m, 1 H), 1.41–1.33 (m, 2 H), 1.31 (s, 3 H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 137.4, 131.0, 130.4, 129.6, 128.5, 127.7, 127.2, 127.1, 120.8, 111.6, 85.8, 84.8, 69.8, 62.4, 47.6, 39.3, 33.3, 32.1, 31.2, 28.3, 20.0, 17.9, 17.5, 17.3, 13.6.

2-(3-((1*R,2*R**,3*R**,4*S**)-1,3,4-τριμεθυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επταν-2-υλο)προπυλο)φαινόλη (L68b).**



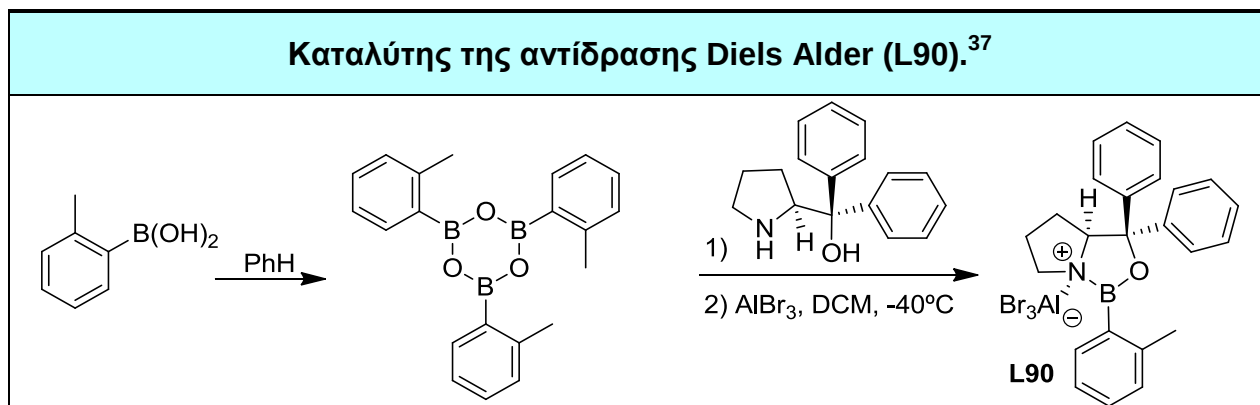
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
92%	C ₁₈ H ₂₆ O ₂	274.4	297.18305 [M+Na ⁺]		297.18227 [M+Na ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Σε φιάλη που περιέχει την **L69b** (73 mg, 0.2 mmol) σε διαλύτη EtOH (20 mL) προστίθεται προσεχτικά και υπό αργό καταλύτης Pd/C 10% και στη συνέχεια το μείγμα απαερώνεται και προσαρμόζεται μπαλόνι με H₂. Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 12 h και διηθείται με γη διατόμων. Το υπόλειμμα συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση και ακολουθεί καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 9:1 οπότε προκύπτει καθαρή η **L68b** (50 mg, 0.18 mmol) ως άχρωμο λάδι. Η ίδια ακριβώς πορεία ακολουθήθηκε ξεκινώντας από την **L69a** για να προκύψει η ένωση **L68a**.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	(L68b) δ 7.11 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1 H), 7.07 (bdd, <i>J</i> = 7.9, 7.4 Hz, 1 H), 6.85 (bdd, <i>J</i> = 7.9, 7.9 Hz, 1 H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 5.66 (bs, 1 H), 2.69–2.59 (m, 2 H), 1.89–1.84 (m, 1 H), 1.76–1.59 (m, 3 H), 1.55–1.50 (m, 1 H), 1.48–1.31 (m, 4 H), 1.37 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.28–1.25 (m, 1 H), 0.93 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H). (L68a) δ 7.10 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1 H), 7.07 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 7.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.85 (ddd, <i>J</i> = 7.4, 7.4, 1.0 Hz, 1 H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.4 Hz, 1 H), 5.34 (bs, 1 H), 2.66–2.56 (m, 2 H), 1.93–1.88 (m, 1 H), 1.73–1.64 (m, 1 H), 1.63–1.38 (μία σειρά πολλαπλών κορυφών, 6 H), 1.34 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.24–1.17 (m, 2 H), 1.00 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	(L68b) δ 153.9, 130.1, 128.6, 126.9, 120.3, 115.2, 86.1, 85.1, 57.8, 48.6, 39.0, 32.0, 30.5, 29.7, 29.2, 20.6, 19.1, 18.0. (L68a) δ 153.6, 130.1, 128.7, 127.0, 120.5, 115.2, 86.2, 85.1, 54.5, 50.5, 39.5, 33.0, 31.3, 30.4, 27.2, 19.9, 18.4, 16.4.

3.2.2 Δοκιμές σύνθεσης της λαουρενοδιτερπενόλης μέσω αντίδρασης OCM.

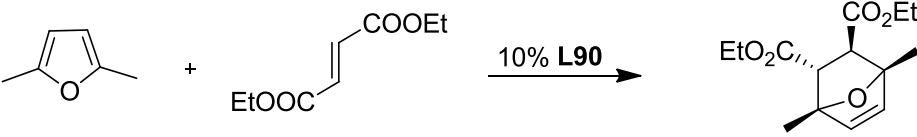
3.2.2.1 Σύνθεση δεξιού μέρους.



Μέθοδος παρασκευής: Ποσότητα τολουολοβορονικού οξέως (0.25 gr, 1.97 mmol) διαλύεται σε βενζόλιο (10 mL) και προσαρμόζεται πάνω στη φιάλη παγίδα με κόσκινα. Ακολουθεί βρασμός υπό αναρροή για 30 min και το βενζόλιο που έχει αποσταξει απομακρύνεται και προστίθεται καινούριο. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται άλλες δύο φορές και το μείγμα συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση και υπό ατμόσφαιρα αργού. Το τελικό προϊόν (0.233 g, 0.66 mmol) ελέγχεται με IR, το οποίο ήταν σύμφωνο με τη βιβλιογραφία,³⁷ και χρησιμοποιείται ως έχει στην επόμενη αντίδραση.

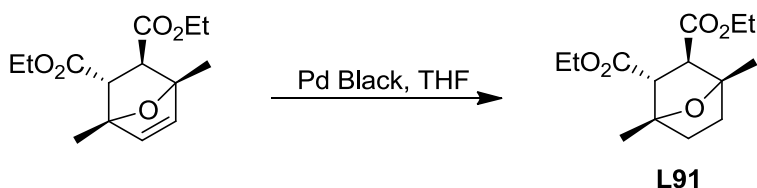
Σε φιάλη που περιέχει το βοράνιο που παρασκευάστηκε προηγουμένως (0.233 g, 0.66 mmol) προσαρμόζεται παγίδα και αεροψυκτήρας και ακολουθεί προσθήκη ξηρού τολουολίου (28 mL) και θέρμανση υπό αναρροή για 40 min. Στη συνέχεια το μείγμα αφήνεται να κρυώσει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, προστίθεται η (S)-διφαινυλο(πυρολιδιν-2-υλο)μεθανόλη (0.5 g, 1.97 mmol) και το μείγμα θερμαίνεται για 3 h υπό αναρροή. Ακολουθούν τρεις αζεοτροπίες με τολουόλιο και το μείγμα συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει διαλύεται σε τολουόλιο (7.88 mL).

Ποσότητα του διαλύματος που παρασκευάστηκε προηγουμένως (0.25 mL, 0.25 M) συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση και το υπόλειμμα που προκύπτει διαλύεται σε DCM (0.5 mL). Ακολουθεί στάγδην προσθήκη AlBr_3 (0.050 mL, 0.050 mmol) και το διάλυμα της ένωσης **L90** που προκύπτει χρησιμοποιείται ως έχει για την επόμενη αντίδραση.

(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-διεθυλο-1,4-διμεθυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επτ-5-εν-2,3-δικαρβοξυλικός εστέρας.					
					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
-	C ₁₄ H ₂₀ O ₅	268.31	268.13	-	-

Μέθοδος παρασκευής: Το διάλυμα του καταλύτη **L90** που παρασκευάστηκε προηγουμένως ψύχεται στους -78°C και προστίθενται διαδοχικά διμέθυλο φουράνιο (1.67 mL, 15.6 mmol) και φουμαρικός διεθυλεστέρας (0.502 mL, 3.125 mmol). Το μείγμα θερμαίνεται στους -40°C και ακολουθεί ανάδευση για 2 h. Η αντίδραση διακόπτεται με προσθήκη NaHCO₃ (0.2 mL) και θερμαίνεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Ακολουθεί προσθήκη νερού (5 mL) και το μείγμα εκχυλίζεται με Et₂O (2 × 10 mL). Οι οργανικές στοιβάδες εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση οπότε προκύπτει η ολεφίνη (936 mg) η οποία χρησιμοποιείται χωρίς να καθαριστεί για την επόμενη αντίδραση για να αποφευχθεί η διάσπαση της ένωσης λόγω ανάστροφης αντίδρασης Diels Alder.

(1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-2-((*E*)-3-(2-(βενζυλοξυ)φαινυλο)προπ-1-εν-1-υλο)-1,3,4-τριμεθυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επτάνιο (L91).



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
	C ₁₄ H ₂₂ O ₅	270.32	270.15	-	-

Μέθοδος παρασκευής: Το αλκένιο που παρασκευάστηκε προηγουμένως (936 mg) διαλύεται σε THF (50 mL). Το μείγμα της αντίδρασης απαερώνεται, προστίθεται υπό αργό μικρή ποσότητα καταλύτη, αναδεύεται για 30 min, ακολουθεί διήθηση με γη διατόμων για να απομακρυνθεί ο καταλύτης και συμπύκνωση υπό μειωμένη πίεση οπότε προκύπτει ο διεστέρας **L91** (736 mg), μολυσμένος με μικρή ποσότητα φουμαρικού διαιθυλεστέρα, ο οποίος χρησιμοποιείται χωρίς περεταίρω καθαρισμό στην επόμενη αντίδραση.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 4.28–4.16 (m, 2 H), 4.13 (m, 2 H), 3.30 (dd, <i>J</i> = 5.4, 2.1 Hz, 1 H), 3.18 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1 H), 1.87–1.73 (m, 2 H), 1.73–1.66 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.60–1.49 (m, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.27 (m, 6 H).
--	---

L91

L92a: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Et}$
L92b: $R^1 = \text{Et}, R^2 = \text{H}$

L93a

L93b

Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
74% για την L93a (από L91) 13% για την L93b (από L91)	$C_{12}H_{20}O_4$	228.2848	228.1362 [M+Na ⁺]	L93a +31 (c = 0.98, ακετόνη) L93b +2.12 (c = 1.18, ακετόνη)	L93a 251.1256 [M+Na ⁺] L93b 251.1259 [M+Na ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Αναδευόμενο διάλυμα της ένωσης **L91** (0.44 g, 1.60 mmol) σε αιθανόλη (9 mL) ψύχεται στους 0°C και προστίθεται σταδιακά σε αυτό διάλυμα LiOH (90 mg, 2.0 mmol) σε νερό (3 mL). Το μείγμα αναδεύεται για 18 h στους 0°C και στη συνέχεια προστίθεται σε παγωμένο υδατικό διάλυμα HCl 1.0 M (10 mL) και εκχυλίζεται με EtOAc (3 × 10 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται διαδοχικά με νερό (3 × 10 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (7:3 εξάνιο:AcOEt + 2% AcOH) οπότε απομονώνεται μείγμα των μονοαιθυλεστέρων **L92a** και **L92b** (0.37g) σαν κίτρινο λάδι.

Σε παγωμένο διάλειμμα των μονοεστέρων (0.37g, 1.5 mmol) σε THF προστίθεται διάλειμμα BH₃·THF 1M σε THF (2.5 mL, 2.5 mmol) και το μείγμα αναδεύεται στους 0°C για 24 h. Στη συνέχεια προστίθεται EtOH (10 mL) στάγδην και το μείγμα θερμαίνεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Ακολουθεί συμπύκνωση υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (7:3 έως 8:2 εξάνιο:AcOEt) οπότε προκύπτουν κατά σειρά έκλουσης οι ενώσεις **L93b** (46.8 mg, 0.20 mmol, 13% απόδοση από την **L91**) και **L93a** (272 mg, 1.19 mmol, 74% απόδοση από την **L91**). Οι δομές των δύο αυτών αλκολών αποσαφηνίστηκαν μετά από εξέταση των μετατοπίσεων των πρωτονίων στους άνθρακες C(2) και C(3) για τα δύο ισομερή και λαμβάνοντας υπόψη

ότι το *exo*-πρωτόνιο αναμένεται να αποροφά σε χαμηλότερα πεδία από το αντίστοιχο *endo*-πρωτόνιο.¹⁴¹

¹H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl₃	L93b δ 4.22–4.08 (m, 2 H), 3.66–3.60 (m, 1 H), 3.56–3.50 (m, 1 H), 2.66–2.62 (m, 1 H), 2.41 (dd, <i>J</i> = 10.9, 5.4 Hz 1 H), 2.12–2.05 (br s, 1 H), 1.80–1.71 (m, 2 H), 1.65–1.46 (m, 2 H), 1.56 9s, 3 H), 1.40 (s, 3H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H). L93a δ 4.21–4.12 (m, 1 H), 4.11–4.05 (m, 1 H), 3.70–3.54 (m, 2 H), 2.53–2.45 (m, 1H), 2.37–2.31 (m, 1H), 2.26–1.94 (br, m, 1 H), 1.89–1.80 (m, 1 H), 1.68–1.58 (m, 2 H), 1.55–1.44 (m, 1 H), 1.48 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 3 H), 1.37 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3 H), 1.24 (d t, <i>J</i> = 7.1, 3.7 Hz, 3 H).
¹³C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl₃	L93b δ 172.5, 85.3, 85.0, 63.6, 60.9, 57.5, 51.2, 38.5, 33.7, 20.9, 17.9, 14.2. L93a δ 173.5, 85.3, 84.9, 62.9, 60.6, 57.0, 54.6, 39.6, 32.1, 20.8, 18.8, 14.2.

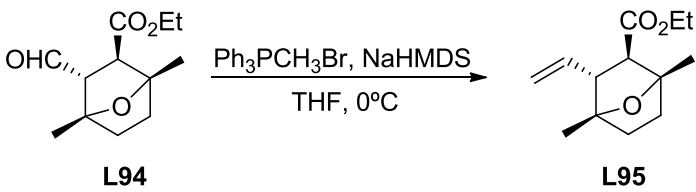
(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-αιθυλο-3-φορμυλο-1,4-διμεθυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επταν-2-καρβοξυλικός εστέρας (L94).



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
95%	C ₁₂ H ₁₈ O ₄	226.27	226.12	-	-

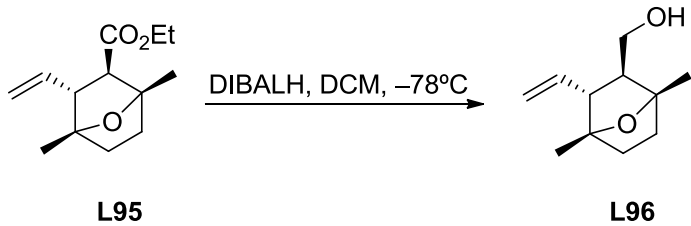
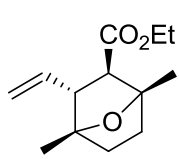
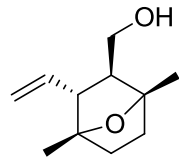
Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της **L93a** (174 mg, 0.76 mmol) σε DCM (5 mL) προστίθεται αντιδραστήριο Dess-Martin (645 mg, 1.52 mmol) και το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 1 h. Ακολουθεί προσθήκη NaHCO₃ (20 mL) και θειοθειικό νάτριο (1 g), το μείγμα εκχυλίζεται με Et₂O (2 × 10 mL), εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (2 × 10 mL) και συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 9:1 οπότε προκύπτει καθαρή η αλδεϋδη **L94** (163 mg, 0.72 mmol) ως άχρωμο λάδι.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 9.74 (s, 1 H), 4.30–4.05 (m, 2 H), 3.46–3.36 (m, 1 H), 3.26–3.04 (m, 1 H), 1.99–1.89 (m, 1 H), 1.89–1.83 (m, 1 H), 1.77–1.70 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.33–1.25 (m, 3 H).
--	--

(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-αιθυλο-1,4-διμεθυλο-3-βινυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επταν-2-καρβοξυλικός εστέρας (L95).					
 <chem>CCOC(=O)[C@H]1[C@@H](C)[C@H](C)[C@H](C)[C@H]1C=O >> CCOC(=O)[C@H]1[C@@H](C)[C@H](C)[C@H](C)[C@H]1C=C</chem> L94 L95					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
92%	C ₁₃ H ₂₀ O ₃	224.30	224.14	-	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα Ph₃PCH₂Br (1.03 g, 2.88 mmol) και NaHMDS (2.8 mL, 2.8 mmol) σε THF (5 mL) προστίθεται στάγδην η αλδεϋδη **L94** (163 mg, 0.72 mmol) στους 0°C και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 h. Ακολουθεί προσθήκη H₂O (20 mL) και το μείγμα εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 10 mL), εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (2 × 10 mL) και συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Ακολουθούν αζεοτροπίες του υπολείμματος με βενζόλιο και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 9:1 οπότε προκύπτει καθαρή η ένωση **L95** (149 mg, 0.66 mmol) ως άχρωμο λάδι.

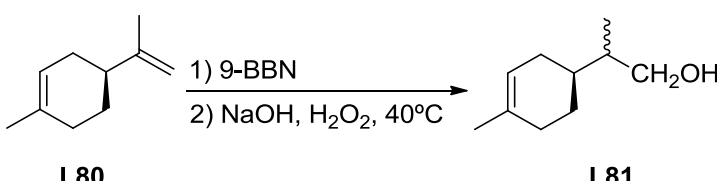
¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 5.70 (ddd, <i>J</i> = 17.1, 10.3, 8.0 Hz, 1 H), 5.18–5.07 (m, 2 H), 4.33–3.96 (m, 2 H), 2.89 (dd, <i>J</i> = 6.6 Hz, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1 H), 2.49 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1 H), 1.97–1.77 (m, 1 H), 1.76–1.57 (m, 2 H), 1.53–1.48 (m, 1 H) 1.42 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.25 (dd, <i>J</i> = 9.1, 5.1 Hz, 3 H).
--	--

((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1,4-διμεθυλο-3-βινυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επταν-2-υλο)μεθανόλη (L96).					
  L95 $\xrightarrow{\text{DIBALH, DCM, } -78^{\circ}\text{C}}$  L96					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
98%	C ₁₁ H ₁₈ O ₂	182.26	182.13	-7 ($c = 1.37$, ακετόνη)	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της **L95** (149 mg, 0.66 mmol) σε DCM (14 mL) στους -78°C προστίθεται DIBALH (2.32 mL, 2.32 mmol) και το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 30 min. Ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου διαλύματος τρυγικού νατρίου, το μείγμα εκχυλίζεται με AcOEt (2×10 mL) και συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt αρχικά 8:2 και στη συνέχεια 7:3 οπότε προκύπτει καθαρή η **L96** (118 mg, 0.65 mmol) ως άχρωμο λάδι.

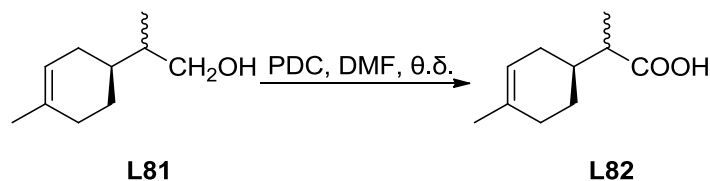
¹H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 5.75 (ddd, $J = 17.1, 10.1, 8.5$ Hz, 1 H), 5.16–5.05 (m, 2 H), 3.63–3.56 (m, 3 H), 2.19 (dd, $J = 9.0, 3.4$ Hz, 1 H), 1.94–1.83 (m, 2 H), 1.78 (s, 1 H), 1.73 (dd, $J = 10.6, 5.3$ Hz, 1 H), 1.68–1.57 (m, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H).
¹³C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 137.7, 117, 86.0, 85.0, 63.7, 57.0, 54.0, 39.1, 32.3, 19.7, 18.1.

3.2.2.2 Σύνθεση αριστερού μέρους.

(R)-2-((S)-4-μεθυλοκυκλοεξ-3-εν-1-υλο)προπαν-1-όλη (L81).¹³⁶					
 L80 L81					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α]_D²³	m/z (HR-ESI-TOF)
64%	C ₁₀ H ₁₈ O	154.25	154.14	-	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε ποσότητα 9-BBN (136 mL, 67.6 mmol) προστίθεται στάγδην (S)-λεμονένιο (8.4 mL, 52 mmol) στους 0°C. Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 3 h και στη συνέχεια προστίθενται διαδοχικά NaOH (17 mL, 3 M) και H₂O₂ (16.8 mL). Το μείγμα θερμαίνεται στους 40°C για 2 h και ακολουθούν εκχυλίσσεις με Et₂O (3 × 10 mL). Οι οργανικές φάσεις συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση και το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 95:5. Τα κλάσματα που περιέχουν την **L81** συλλέγονται και αποστάζονται οπότε προκύπτει καθαρό το προϊόν **L81** (5.1 g, 33.3 mmol, b.p.: 98°C) ως άχρωμο λάδι. Τα φασματογραφικά δεδομένα της ένωσης ήταν σε συμφωνία με τα βιβλιογραφικώς αναφερόμενα.¹³⁶

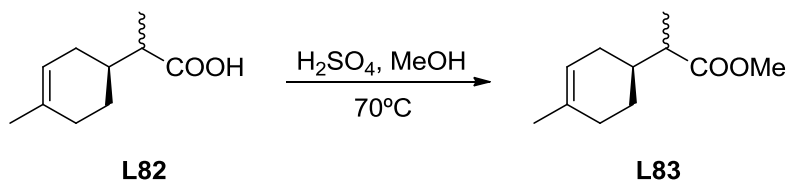
(R)-2-((S)-4-μεθυλοκυκλοεξ-3-εν-1-υλο)προπανοϊκό οξύ (L82).¹³⁶



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
35%	C ₁₀ H ₁₆ O ₂	168.23	168.12	-	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της ένωσης **L81** (8.55 g, 55.1 mmol) σε DMF (85 mL) προστίθεται PDC (52 g, 139 mmol). Το μείγμα ψύχεται στους 0°C και αφήνεται υπό ανάδευση για 2 h. Ακολουθεί προσθήκη H₂O (850 mL), το μείγμα διηθείται και το στερεό που προκύπτει εκπλένεται επανειλημμένα με AcOEt μέχρι να αποσπαστεί όλο το προϊόν από το στερεό. Ακολουθούν εκπλύσεις με Na₂CO₃ 0.5 M (2 × 150 mL) και το διάλυμα οξινίζεται σε pH=5. Ακολουθεί συμπύκνωση υπό μειωμένη πίεση και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 9:1 οπότε προκύπτει καθαρή η **L82** (3.24 g, 19.3 mmol) ως άχρωμο λάδι. Τα φασματογραφικά δεδομένα της ένωσης ήταν σε συμφωνία με τα βιβλιογραφικώς αναφερόμενα.¹³⁶

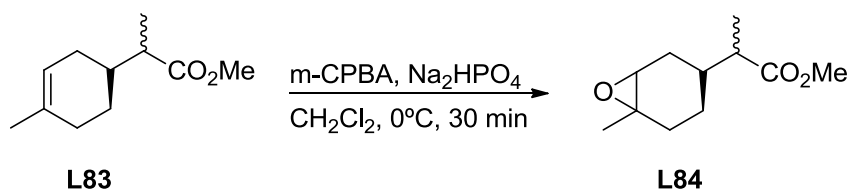
(R)-μεθυλο-2-((S)-4-μεθυλοκυκλοεξ-3-εν-1-υλο)προπανοϊκός εστέρας (L83).¹³⁶



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
93%	C ₁₁ H ₁₈ O ₂	182.26	182.13	-	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της ένωσης **L82** (314 mg, 1.86 mmol) σε μεθανόλη (8 mL) προστίθεται στάγδην H₂SO₄ (8 μL) και το διάλυμα αναδεύεται στους 70°C για 3 h. Ακολουθεί προσθήκη νερού (15 mL) και το μείγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με Et₂O (3 × 10 mL), εκπλένεται με NaHCO₃ (3 × 5 mL), κορεσμένο διάλυμα NaCl (3 × 5 mL) και συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 95:5 οπότε προκύπτει μείγμα διαστερεοϊσομερών της **L83** (315 mg, 1.72 mmol) ως άχρωμο λάδι.¹³⁶

2-((3*R*)-6-μεθυλο-7-οξαδικυκλο[4.1.0]επταν-3-υλο)προπανοϊκός μεθυλεστέρας (L84).



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
86%	C ₁₁ H ₁₈ O ₃	198.2588	221.1154 [M+Na ⁺]	-	221.2149 [M+Na ⁺]

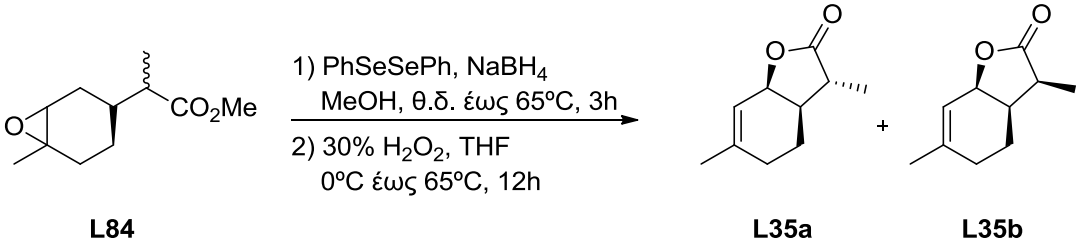
Μέθοδος παρασκευής: Σε αναδευόμενο διάλυμα του εστέρα **L83** (6.9 g, 38 mmol) στους 0°C σε διχλωρομεθάνιο (300mL) προστίθενται διαδοχικά Na₂HPO₄ (16 g, 114 mmol) και *m*-CPBA (9.8 g, 57 mmol). Το μείγμα αναδεύεται στους 0°C για 30 min και στη συνέχεια η αντίδραση διακόπτεται με προσθήκη 0.3 M υδατικού διαλύματος Na₂S₂O₃ (200 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο (3 × 50 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (3 × 100 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (100 mL), ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης του υπολείμματος με σύστημα εξάνιο:AcOEt 8:2 δίνει μείγμα των εποξειδίων **L84** (6.5 g, 33 mmol, 86% απόδοση) ως λάδι.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 3.59 (br s, 3 H), σειρά σημάτων στα 2.93 (br d, <i>J</i> = 6 Hz), 2.89 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz) και 2.87 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz) οι οποίες αντιστοιχούν σε 1 πρωτόνιο, 2.25–1.28 (m, 7 H), 1.23 (br, s, 3 H), 1.21–0.88 (m, 4 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 176.2, 176.1, 176.0, 60.1, 60.0, 58.8, 58.7, 57.4, 57.3, 57.1, 57.0, 51.2, 51.2, 44.5, 44.1, 43.9, 43.5, 35.8, 35.5, 32.3, 32.2, 30.3, 28.4, 28.9, 28.7, 28.6, 28.3, 27.3, 25.5, 24.2, 24.1, 24.0, 23.7, 22.8, 21.9, 14.0, 14.0, 13.8, 13.5.

(3R,3aR,7aS)-3,6-διμεθυλο-3,3a,4,5-τετραϋδροβενζοφουραν-2(7aH)-όνη (L35a)

και

(3S,3aR,7aS)- 3,6-διμεθυλο-3,3a,4,5-τετραϋδροβενζοφουραν-2(7aH)-όνη (L35b)

 L84 L35a L35b					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α]_D²³	m/z (HR-ESI-TOF)
45% συνολική (από την L84)	C ₁₀ H ₁₄ O ₂	166.217	189.0891 [M+Na ⁺]	L35a +12.5 (c = 1.07, ακετόνη) L35b -50.6 (c = 0.68, ακετόνη).	L35a 189.0885 [M+Na ⁺] L35b 189.0883 [M+Na ⁺]

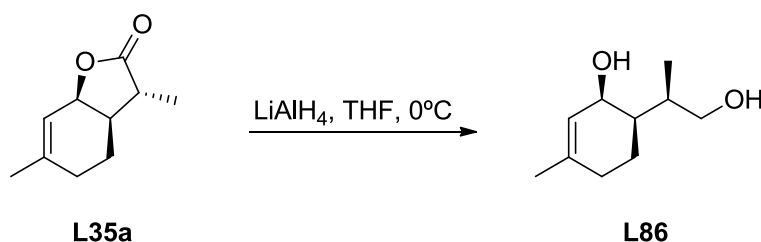
Μέθοδος παρασκευής: Σε διφαινυλοδισεληνίδιο (5.9 g, 19 mmol) προστίθεται ξηρή και απαερωμένη μεθανόλη (120 mL). Στη συνέχεια προστίθεται NaBH₄ (1.5 g, 40 mmol) σε μικρές δόσεις και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Μετά τον αποχρωματισμό του κίτρινου διαλύματος που δημιουργείται αρχικά προστίθεται στάγδην διάλυμα των εποξειδίων **L84** (6.3 g, 32 mmol) σε ξηρή και απαερωμένη μεθανόλη. Το μείγμα αναδεύεται αρχικά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 30 min και στη συνέχεια υπό αναρροή για 2.5 h. Το μείγμα της αντίδρασης εξουδετερώνεται προσεχτικά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος με 1 M υδατικού διαλύματος HCl (100 mL) και η υδατική φάση εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 × 100 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (100 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (100 mL), ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα διαλύεται σε εξάνιο:AcOEt 7:3 και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης στο ίδιο σύστημα διαλυτών. Ακολουθεί συμπύκνωση υπό κενό οπότε προκύπτει μείγμα σεληνοαιθέρων (10.7 g) το οποίο χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Σε αναδευόμενο διάλυμα του παραπάνω λαδιού στους 0°C προστίθενται στάγδην 30%

H₂O₂ (35 mL, 309 mmol). Μετά την ολοκλήρωση της προσθήκης το μείγμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και στη συνέχεια θερμαίνεται υπό αναρροή για 10 h. Ακολουθεί προσθήκη νερού (500 mL) και το μείγμα εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 100mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (3 × 100mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (100 mL), ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης του υπολείμματος με σύστημα έκλουσης εξάνιο:AcOEt 9:1 δίνει μείγμα των λακτονών **L35a** και **L35b**. Το μείγμα είναι άχρωμο λάδι το οποίο στερεοποιείται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 9:1 οπότε προκύπτει καθαρή η **L35a** (1.2 g, 7.2 mmol, 23% απόδοση από την **L84**) ως άχρωμο λάδι το οποίο στερεοποιείται κατά την παραμονή και η **L35b** (1.1 g, 6.6 mmol, 22% απόδοση από την **L84**) ως άμορφο λευκό στερεό.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	L35a δ 5.48 9 (br s, 1 H), 4.89–4.84 (m, 1 H), 2.43–2.34 (m, 1 H), 2.28–2.19 (m, 1 H), 2.06–1.87 (m, 2 H), 1.85–1.76 (m, 1 H), 1.75–1.65 (m, 1 H), 1.71 9s, 3 H), 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). L35b δ 5.65 (br s, 1 H), 4.64–4.58 (m, 1 H), 2.92–2.83 (m, 1 H), 2.38–2.28 (m, 1 H), 2.05–1.91 (m, 2 H), 1.77 (s, 3 H), 1.71–1.63 (m, 1H), 1.24–1.10 (obs m, 1 H), 1.18 (d, J = 7.3 Hz, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	L35a δ 179.6, 140.7, 118.7, 75.4, 40.2, 37.5, 25.9, 23.6, 22.2, 13.9. L35b δ 179.2, 144.4, 117.4, 75.1, 40.6, 38.2, 29.3, 24.1, 20.1, 9.7.

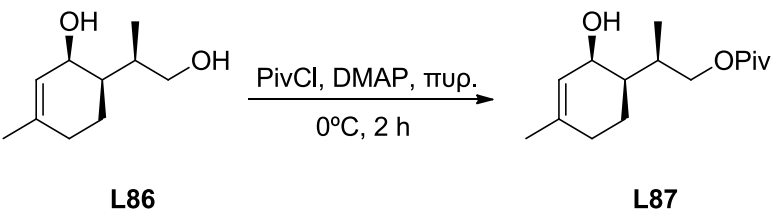
(1*S*,6*R*)-6-((*R*)-1-υδροπροπαν-2-υλο)-3-μεθυλοκυκλοεξ-2-ενόλη (L86).



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
85%	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	170.2487	193.1204 [M+Na ⁺]	−167 (c = 1.82, ακετόνη).	193.1200 [M+Na ⁺]

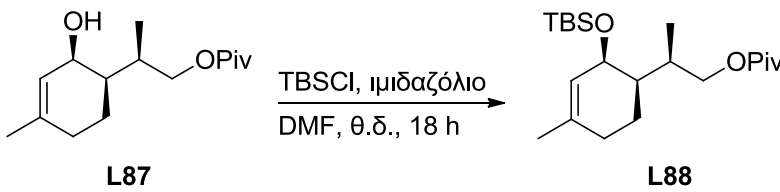
Μέθοδος παρασκευής: Παγωμένο διάλυμα της **L35a** (170 mg, 1.03 mmol) σε THF (1.5 mL) προστίθεται στάγδην σε στερεό ξηρό LAH (114 mg, 2.06 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 0°C για 3 h και στη συνέχεια προστίθενται διαδοχικά H₂O (0.1 mL), διάλυμα NaOH 15% (0.1 mL) και H₂O (0.3 mL). Ακολουθεί διήθηση του στερεού, εκχύλιση του διαλύματος με AcOEt (10 mL) και έκπλυση της οργανικής φάσης με κορεσμένο διάλυμα NaCl (5 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με H₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 7:3 οπότε προκύπτει καθαρό το τελικό προϊόν **L86** (140 mg, 0.83 mmol) ως λευκό στερεό.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 5.68 (br s, 1 H), 4.28 (br s, 1 H), 3.65 (dd, J = 10.6, 3.1 Hz, 1 H), 3.57 (dd, J = 10.6, 6.4 Hz, 1 H), 3.35–2.80 (br s, 2 H), 1.92–1.72 (m, 3 H), 1.70–1.59 (obs m, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 1.53–1.45 (m, 1 H), 1.23–1.15 (m, 1 H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 124.3, 66.0, 64.7, 44.5, 37.5, 31.7, 23.4, 22.0, 16.1.

(R)-2-((1R,2S)-2-υδροξυ-4-μεθυλοκυκλοεξ-3-εν-1-υλο)προπυλο πιβαλοϊκός εστέρας (L87).					
 L86 L87					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α]_D²³	m/z (HR-ESI-TOF)
87%	C ₁₅ H ₂₆ O ₃	254.3651	254.1882	-12.4 (c = 1.04, ακετόνη)	277.1776

Μέθοδος παρασκευής: Σε παγωμένο διάλυμα της αλκοόλης **L86** (183 mg, 1.09 mmol) σε πυριδίνη (10 mL) προστίθεται PivCl (158 mg, 1.31 mmol). Στη συνέχεια προστίθεται καταλυτική ποσότητα DMAP και το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 0°C για 2 h. Ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου διαλύματος NaHCO₃ (10 mL) το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 20 min και εκχυλίζεται με Et₂O (10 mL), εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (5 mL) και συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Ακολουθεί καθαρισμός του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 95:5 οπότε προκύπτει καθαρό το τελικό προϊόν **L87** (240 mg, 0.94 mmol) ως άχρωμο λάδι το οποίο στερεοποιείται με την παραμονή.

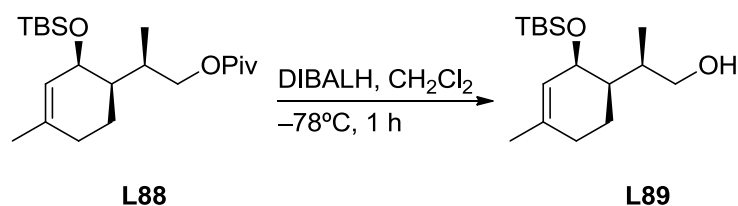
¹H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 5.59 (br d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1 H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 10.9, 3.9 Hz, 1 H), 4.09 (br, s, 1 H), 3.99 (dd, <i>J</i> = 10.9, 6.4 Hz, 1 H), 2.04–1.85 9m, 3 H), 1.72–1.62 (obs m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.42 (dddd, <i>J</i> = 12.9, 12.8, 12.8, 5.9 Hz, 1 H), 1.32–1.21 (m, 1 H), 1.18 (s, 9 H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H).
¹³C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 178.7, 139.5, 123.3, 67.8, 41.7, 38.8, 33.5, 31.2, 27.2, 23.3, 20.4, 15.6.

(–)-(R)-2-[(1R,2S)-2-[(1,1-διμεθυλοαιθυλο)διμεθυσιλολοξυ]-4-μεθυλοκυκλοεξ-3-ενυλο]προπυλο-2,2-διμεθυλο προπανοϊκός εστέρας (L88).					
 L87 L88					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
94%	C ₂₁ H ₄₀ O ₃ Si	368.626	391.2644 [M+Na ⁺]	–108 (c = 0.97, ακετόνη).	391.2641 [M+Na ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της ένωσης **L87** (240 mg, 0.94 mmol) σε DMF (2 mL) προστίθενται TBSCl (142 mL, 0.94 mmol) και ιμιδαζόλιο (192 mg, 2.82 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση 18 h και διακόπτεται με προσθήκη MeOH (5 mL). Ακολουθεί εκχύλιση με Et₂O (10 mL), εκπλύση της οργανικής φάσης με NH₄Cl (2 × 10 mL), NaHCO₃ (5 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (5 mL). Η οργανική φάση συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 95:5 οπότε προκύπτει καθαρό το τελικό προϊόν **L88** (320 mg, 0.87 mmol) ως άχρωμο λάδι.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 5.48 (m, 1 H), 4.11 (dd, J = 10.6, 3.7 Hz, 1 H), 4.10 (obs m, 1 H), 3.99 (dd, J = 10.6, 6.8 Hz, 1 H), 2.02–1.85 (m, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 1.63–1.49 (m, 2 H), 1.28–1.23 (m, 1 H), 1.19 (s, 9 H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.06 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 179.1, 138.4, 124.4, 68.1, 66.3, 42.2, 39.3, 33.7, 31.7, 27.6, 26.3, 23.7, 20.6, 18.6, 15.7, –2.7, –4.1.

(-)-(R)-2-[(1R,2S)-2-[(1,1-διμεθυλοαιθυλο)διμεθυλοσιλιλοξυ]-4-μεθυλοκυκλοεξ-3-ενυλο]προπαν-1-όλη (L89).

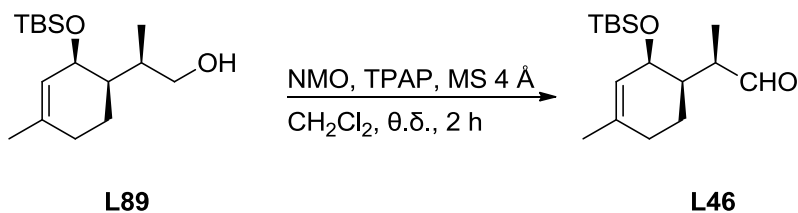


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσότο- πικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI- TOF)
92%	C ₁₆ H ₃₂ O ₂ Si	284.5096	307.2069 [M+Na ⁺]	-146 (c = 0.16, ακετόνη).	307.2062 [M+Na ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλειμμα της ένωσης **L88** (79 mg, 0.21 mmol) σε DCM (12 mL) στους -78°C προστίθεται DIBALH (0.46 mL, 0.46 mmol) και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 10 min. Ακολουθεί προσθήκη AcOEt (1 mL), το μείγμα αφήνεται να θερμανθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 30 min και στη συνέχεια διαλύεται σε Et₂O. Στη συνέχεια προστίθεται τριγικό νάτριο και το μείγμα εκχυλίζεται με Et₂O (3 × 10 mL), εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (5 mL) και ξηραίνεται με Na₂SO₄. Ακολουθεί συμπύκνωση υπό μειωμένη πίεση και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 95:5 οπότε προκύπτει καθαρό το τελικό προϊόν **L89** (55 mg, 0.19 mmol) ως άχρωμο λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 5.54-5.48 (m, 1 H), 4.24–4.18 (m, 1 H), 3.54–3.47 (m, 2 H), 1.84–1.59 (m, 4 H), 1.53 (s, 3 H), 1.50–1.43 (m, 1 H), 1.34–1.25 (m, 1 H), 1.17 (br s, 1 H), 0.99 (obs d, 3 H), 0.98 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H).
¹³C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 138.1, 124.7, 67.2, 66.2, 42.1, 36.5, 31.4, 26.2, 23.3, 20.7, 18.5, 15.3, –2.9, –4.2.

(-)-(R)-2-[(1R,2S)-2-[(1,1-διμεθυλοαιθυλο)διμεθυλοσιλιλοξυ]-4-μεθυλοκυκλοεξ-3-ενυλο]προπανάλη (L46).

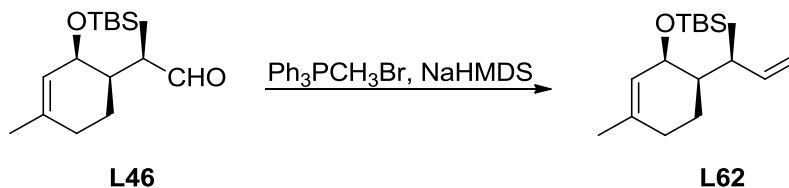


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
99%	C ₁₆ H ₃₀ O ₂ Si	282.4937	305.1913 [M+Na ⁺]	−101 (c = 0.50, ακετόνη).	305.1906 [M+Na ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλειμμα της ένωσης **L89** (55 mg, 0.19 mmol) σε DCM (2 mL) προστίθεται NMO (34 mg, 0.29 mmol) και κόσκινα και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 20 min. Ακολουθεί προσθήκη καταλυτικής ποσότητας TPAP και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 2 h. Στη συνέχεια το μείγμα της αντίδρασης διηθείται από στήλη πακεταρισμένη με γέλη σιλικόνης χρησιμοποιώντας DCM ως διαλύτη και συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο:Et₂O 97:3 οπότε προκύπτει καθαρό το τελικό προϊόν **L46** (53 mg, 0.18 mmol) ως άχρωμο λάδι.

^1H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl_3	δ 9.75 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 5.43–5.38 (m, 1 H), 4.26–4.22 (m, 1 H), 2.49 (dq, J = 7.1, 7.1, 1.9 Hz, 1 H), 2.01–1.88 (m, 2 H), 1.87–1.75 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.63–1.57 (m, 1 H), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H).
^{13}C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl_3	δ 204.9, 137.4, 124.1, 66.9, 4.4, 42.0, 29.8, 26.0, 23.2, 21.5, 18.2, 12.2, –3.7, –4.3.

(-)-(R)-2-[(1R,2S)-2-[(1,1-διμεθυλοαιθυλο)διμεθυλοσιλιλοξυ]-4-μεθυλοκυκλοεξ-3-ενυλο]προπένιο (L62).



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
90%	C ₁₇ H ₃₂ OSi	280.52	280.22	-150 (c = 0.64, ακετόνη).	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (390 mg, 1.09 mmol) και NaHMDS (1.03 mL, 1.03 mmol) προστίθεται στάγδην η αλδεΐδη **L46** (154 mg, 0.54 mmol) στους 0°C και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 h. Ακολουθεί προσθήκη H_2O (9 mL) και το μείγμα εκχυλίζεται με Et_2O (3×10 mL), εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (2×10 mL) και συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση. Ακολουθούν αζεοτροπίες του υπολείμματος με βενζόλιο και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με εξάνιο οπότε προκύπτει καθαρή η ένωση **L62** (137 mg, 0.47 mmol) ως άχρωμο λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 5.93–5.70 (m, 1 H), 4.99 (t, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1 H), 4.94 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 2.29 (dd, <i>J</i> = 14.6, 7.3 Hz, 1 H), 1.94 (dt, <i>J</i> = 24.0, 17.3 Hz, 2 H), 1.65 (s, 2 H), 1.60–1.50 (m, 2 H), 1.26 (s, 1 H), 1.10 (dd, <i>J</i> = 25.4, 16.4 Hz, 1 H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.86 (m, 1 H), 0.03 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 6 H).
¹³C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 144.3, 124.7, 112.9, 66.0, 45.6, 37.9, 31.5, 26.2, 23.39, 19.9, 18.0, −3.1, −4.3.

3.2.3 Σύνθεση λαουρενοδιτερπενόλης.

3.2.3.1 Σύνθεση δεξιού μέρους.

(–)-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1,4-διμεθυλο-3-(υδροξυμεθυλο)-7-οξα-δικυκλο[2.2.1]επταν-2-υλο)μεθοξυ)(<i>tert</i> -βούτυλο)διμεθυλο σιλάνιο (L105).					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
90% από την L93a	C ₁₆ H ₃₂ O ₃ Si	300.509	323.2018 [M+Na ⁺]	–7.4 (c = 0.07, ακετόνη).	323.2014 [M+Na ⁺]

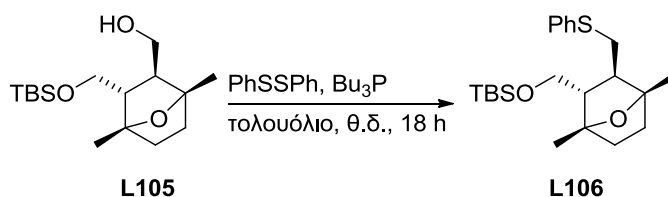
Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της ένωσης **L93a** (272 mg, 1.19 mmol) σε DMF (1.5 mL) προστίθενται διαδοχικά ιμιδαζόλιο (0.18 g, 2.6 mmol) και TBSCl (0.27 g, 1.8 mmol). Το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 24 h και στη συνέχεια προστίθεται νερό (15 mL). Το μείγμα εκχυλίζεται με Et₂O και οι οργανικές φάσεις εκπλένονται διαδοχικά με νερό (2 × 10 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL) και στη συνέχεια ξηραίνονται υπό Na₂SO₄. Ακολουθεί συμπύκνωση υπό κενό και το υπόλειμμα που προκύπτει (ένωση **L104** μολυσμένη με μικρή ποσότητα TBSOH όπως προέκυψε από το ¹H NMR) χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στο επόμενο βήμα.

Η ένωση **L104** διαλύεται σε THF (5 mL) και, μετά από ψύξη του διαλύματος στους –78°C, προστίθεται στάγδην διάλυμα 1.0 M DIBAL σε THF (6.0 mL, 6.0 mmol). Το μείγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 4 h και στη συνέχεια διαλύεται με αργή προσθήκη EtOAc (20 mL). Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 30 min μέχρι να φτάσει σε θερμοκρασία 0°C και στη συνέχεια προστίθεται Rochelle salt (15 mL). Το μείγμα αφήνεται υπό ισχυρή ανάδευση για 45 min μέχρι να διαχωριστούν πλήρως οι δύο φάσεις και στη συνέχεια εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 10 mL). Οι οργανικές φάσεις

εκπλένονται διαδοχικά με νερό (2×10 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL) και στη συνέχεια ξηραίνονται υπό Na_2SO_4 . Ακολουθεί συμπύκνωση υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (9:1 εξάνιο:AcOEt) οπότε προκύπτει η αλκοόλη **L105** (322 mg, 1.07 mmol) ως άχρωμο λάδι.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 3.62–3.56 (m, 2 H), 3.45 (dd, $J = 9.4, 9.2$ Hz, 1 H), 3.31 (dd, $J = 9.5, 9.2$ Hz, 1 H), 3.09–2.80 (br s, 1 H), 1.76–1.63 (m, 2 H), 1.60–1.48 (m, 3 H), 1.48–1.39 (m, 1 H), 1.37 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 0.83 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 84.3, 84.2, 64.1, 63.9, 56.2, 54.0, 39.3, 32.4, 25.8, 20.9, 18.1, 17.9, –5.7.

**(–)-(((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-1,4-διμεθυλο-3-((φαινυλοθειο)μεθυλο)-7-οξα-
δικυκλο[2.2.1]επταν-2-υλο)μεθοξυ)(*tert*-βουτυλο)διμεθυλο σιλάνιο (L106).**

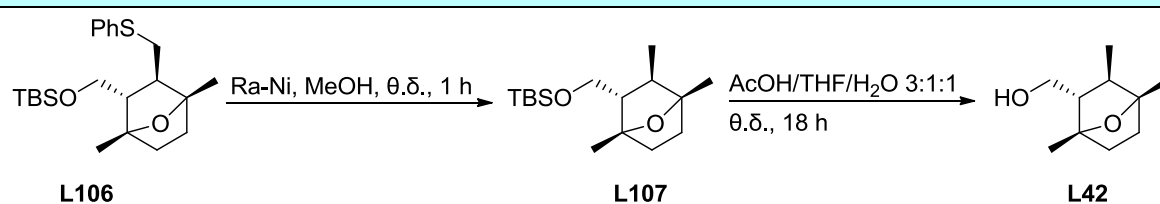


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτο- πικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI- TOF)
95%	C ₂₂ H ₃₆ O ₂ SSi	392.6705	415.2103 [M+Na ⁺]	–43.5 (c = 1.65, ακετόνη).	415.2111 [M+Na ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα της αλκοόλης **L105** (257.1 mg, 0.855 mmol) και διφαινυλο δισουλφιδίου (384 mg, 1.76 mmol) σε τολουόλιο (5 mL) προστίθεται *n*-Bu₃P (0.40 mL, 1.60 mmol) και το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 18 h. Το προϊόν της αντίδρασης καθαρίζεται απευθείας με χρωματογραφία στήλης αρχικά με εξάνιο και στη συνέχεια με 5-10% εξάνιο:AcOEt οπότε προκύπτει καθαρός ο θειοαιθέρας **L106** (320.5 mg, 0.816 mmol) ως λάδι.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 7.34–7.24 (m, 4 H), 7.19–7.14 (m, 1 H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 10.5, 4.9 Hz, 1 H), 3.47 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H), 3.21 (dd, <i>J</i> = 12.1, 4.8 Hz, 1 H), 2.76 (dd, <i>J</i> = 11.6, 10.8 Hz, 1 H). 2.02–1.94 (m, 1 H), 1.86–1.79 (m, 1 H), 1.68–1.58 (m, 1 H), 1.58–1.44 (m, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 137.0, 128.9, 128.6, 125.7, 86.0, 84.5, 64.0, 57.4, 48.9, 39.1, 37.4, 32.2, 25.9, 21.9, 18.6, 18.2, –5.4, –5.5.

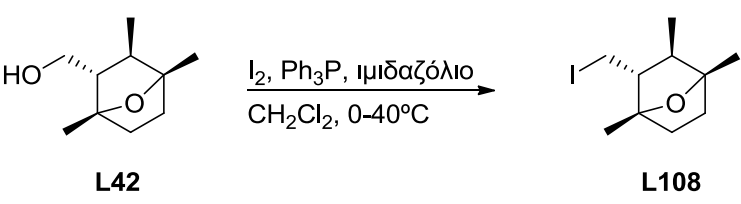
((1R,2S,3R,4S)-1,3,4-τριμεθυλο-7-οξαδικυκλο[2.2.1]επταν-2-υλο)μεθανόλη (L42).



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (ESI+)
89% από την L106	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	170.2487	153.13 [M-H ₂ O+H ⁺]	-2.3 (c = 2.78, ακετόνη).	153.08 [M-H ₂ O+H ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Γαλάκτωμα ενεργού καταλύτη Raney 2800 σε νερό (4 mL) εκπλένεται διαδοχικά με νερό (3 × 10 mL) και μεθανόλη (3 × 10 mL). Σε εναιώρημα του καταλύτη σε μεθανόλη (2 mL) προστίθεται διάλυμα του θειοαιθέρα **L106** (316.7 mg, 0.807 mmol) σε μεθανόλη (2 mL). Το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 1 h και στη συνέχεια διηθείται με ένα μικρό στρώμα γης διατόμων. Το διήθημα συμπυκνώνεται υπό μειωμένη πίεση και το λάδι που προκύπτει διαλύεται σε AcOH/THF/H₂O (3:1:1, 10mL) και αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 18 h. Ακολουθεί έκχυση σε νερό (15 mL) και εκχύλιση με EtOAc (3 × 10mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται διαδοχικά με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ (2 × 10mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνονται υπό Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης του υπολείμματος με σύστημα έκλουσης 1:1 εξάνιο:AcOEt δίνει την αλκοόλη **L42** (122.2 mg, 0.718 mmol) σαν ένα άμορφο λευκό στερεό.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 3.71 (dd, J = 10.7, 7.1 Hz, 1 H), 3.61 (dd, J = 10.7, 7.9 Hz, 1 H), 1.85–1.77 (m, 1 H), 1.76 (Br s, 1 H), 1.65–1.57 (m, 1 H), 1.56–1.46 (m, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.42–1.35 (m, 1 H), 1.28 (s, 3 H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 84.8, 84.7, 64.2, 60.1, 46.0, 39.0, 32.2, 21.5, 18.7, 17.9.

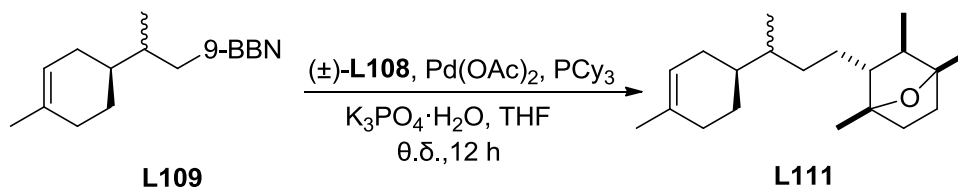
(–)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-(ιωδομεθυλο)-1,3,4-τριμεθυλο-7-οξα-δικυκλο[2.2.1]επτάνιο (L108).					
 L42 L108					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
92%	C ₁₀ H ₁₇ OI	280.1459	280.0324	–42.5 (c = 3.12, ακετόνη)	-

Μέθοδος παρασκευής: Σε διάλυμα τριφαινυλο φωσφίνης (477 mg, 1.82 mmol) και ιμιδαζολίου (302 mg, 4.44 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (5 mL) προστίθεται σε μία δόση και υπό έντονη ανάδευση ιώδιο (427 mg, 1.68 mmol) στους 0°C. Το διάλυμα αφήνεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 40 min και στη συνέχεια επαναψύχεται στους 0°C και προστίθεται σταγόνην διάλυμα της αλκοόλης **L42** (86.6 mg, 0.509 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (2 mL). Μετά την ολοκλήρωση της προσθήκης το μείγμα αφήνεται να θερμανθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και στη συνέχεια θερμαίνεται στους 40°C για 6 h. Στο στερεό που προκύπτει προστίθεται εξάνιο και το γαλάκτωμα που δημιουργείται εκλούεται με εξάνιο από στήλη με τον ίδιο διαλύτη μέχρι να απομακρυνθεί η περίσσεια τριφαινυλο φωσφίνης. Ακολουθεί έκλουση με σύστημα 5% AcOEt σε εξάνιο οπότε προκύπτει το ιωδίδιο **L108** (131.1 mg, 0.468 mmol) ως λευκό στερεό.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 3.15 (dd, <i>J</i> = 13.6, 9.7 Hz, 1 H), 3.13 (dd, <i>J</i> = 17.5, 9.7 Hz, 1 H), 1.85–1.76 (m, 2 H), 1.64 (ddd, <i>J</i> = 12.4, 4.1 Hz, 1 H), 1.59–1.53 (m, 1 H), 1.51–1.39 (m, 2 H), 1.41 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 85.7, 84.9, 60.1, 50.4, 38.5, 31.6, 20.7, 18.5, 18.1, 5.9.

3.2.3.2 Μελέτες της αλκυλο-άλκυλο σύζευξης.

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-1,2,4-τριμεθυλο-3-(3-((*S*)-4-μεθυλοκυκλοεξ-3-ένυλο)βουτυλο)-7-οξα-δικοκυκλο[2.2.1]επτάνιο (**L111**).

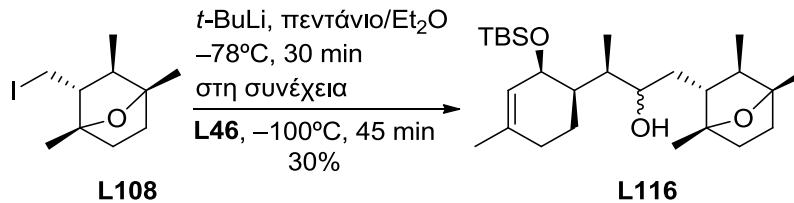


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (ESI+)
22%	C ₂₀ H ₃₄ O	290.5	291.25 [M+H ⁺]	-	291.25 [M+H ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Αναδευόμενο διάλυμα 9-BBN (0.5 M) σε THF (3.0 mL, 1.5 mmol) ψύχεται στους 0°C και στη συνέχεια προστίθεται στάγδην (*S*)-λεμονένιο (0.2 mL, 1.2 mmol). Το μείγμα αναδεύεται αρχικά στους 0°C και στη συνέχεια σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 3 h οπότε προκύπτει το βοράνιο **L109** το οποίο χρησιμοποιείται ως έχει στις αντιδράσεις σύζευξης. Σε ξεχωριστή σφαιρική φιάλη προστίθεται το ρακεμικό ιωδίδιο **L108** (20.8 mg, 74.2 μmol) και ένυδρο φωσφορικό κάλιο (77 mg, 334 μmol). Στη συνέχεια απομακρύνεται το οξυγόνο, το μείγμα απομονώνεται υπό αργό και προστίθεται THF (1.5 mL). Ακολουθεί ανάδευση στους 0°C για 15 min υπό συνεχή προσθήκη αργού. Στη συνέχεια προστίθενται στάγδην 0.2 mL του διαλύματος του βορανίου **L109** που παρασκευάστηκε προηγουμένως. Μετά από ανάδευση στους 0°C για 1 h το κίτρινο μείγμα που προκύπτει αφήνεται να θερμανθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και η ανάδευση συνεχίζεται για 12 h. Το πορτοκαλί-καφέ μείγμα που προκύπτει αποχύνεται σε νερό (5 mL), εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 5 mL) και οι οργανικές φάσεις συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Το καφέ στερεό υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών 2% AcOEt σε εξάνιο οπότε προκύπτει το προϊόν σύζευξης **L111** (4.7 mg, 25 μmol) ως μείγμα διαστερεοϊσομερών.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	δ 5.39 (s, 1 H), 2.05–1.47 (m, 8 H), 1.64 (s, 3 H), 1.47–1.09 (m, 10 H), 1.36 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), σειρά κορυφών στα 0.92 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz), 0.86 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz) και 0.85 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz) οι οποίες αντιστοιχούν σε 6 πρωτόνια.
--	---

3.2.3.3 Τελική σύνθεση.

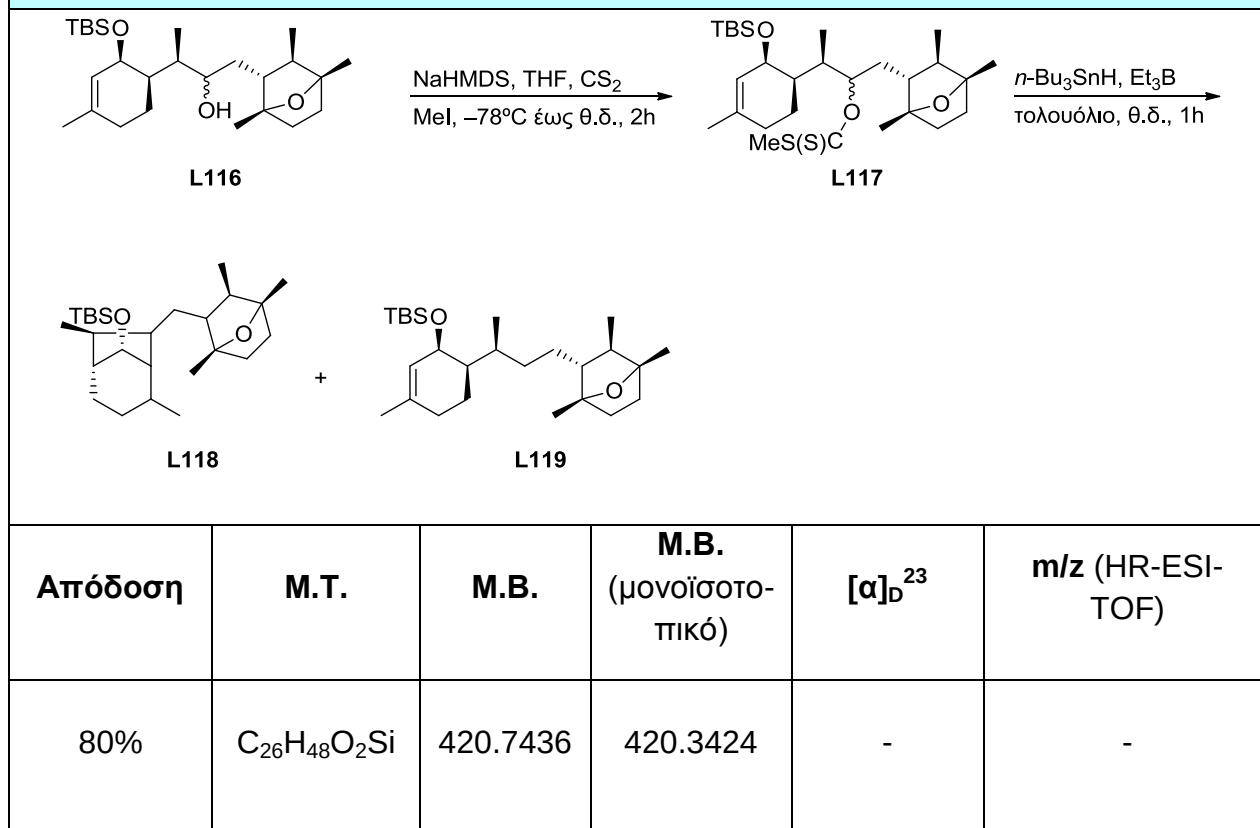
(1<i>S</i>,6<i>R</i>)-1-[(1,1-διμεθυλοαιθυλοδιμεθυλοσιλιλοξυ]-3-μεθυλο-6-((2<i>R</i>)-3-υδροξυ-4-((1<i>R</i>,2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-1,3,4-τριμεθυλο-7-οξα-δικυκλο[2.2.1]επταν-2-υλο)βουταν-2-υλο)-κυκλοεξ-2-ένιο (L116).					
 L108 L116					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²³	m/z (HR-ESI-TOF)
30%	C ₂₅ H ₄₈ O ₃ Si	436.743	459.3270 [M+Na ⁺]	-	L116a 459.3264 [M+Na ⁺] L116b 459.3264 [M+Na ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Σε αναδευόμενο διάλυμα του ιωδιδίου **L108** (240.0 mg, 0.857 mmol) σε πεντάνιο:διαιθυλαιθέρα (3:4, 70 mL) στους –78°C προστίθεται διάλυμα *t*-BuLi (1.6 M σε πεντάνιο, 1.2 mL, 1.9 mmol). Το μείγμα αναδεύεται για 30 min σε αυτή τη θερμοκρασία και στη συνέχεια προστίθεται Et₂O (20 mL). Το διάλυμα ψύχεται στους –100°C και ακολουθεί προσθήκη διαλύματος της αλδεΐδης **L46** (122.0 mg, 0.432 mmol) σε διαιθυλαιθέρα (20 mL). Το μείγμα αναδεύεται στους –100°C για 45 min και στη συνέχεια προστίθεται μεθανόλη (1 mL). Το μείγμα αφήνεται να θερμανθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO₃ (100 mL). Οι δύο στοιβάδες διαχωρίζονται και η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 × 50 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελατωμένη πίεση. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης του υπολείμματος με σύστημα έκλουσης εξάνιο:AcOEt 9:1 έως 7:3 οπότε προκύπτουν κατά σειρά έκλουσης η αρχική αλδεΐδη **L46** (54.9 mg, 0.194 mmol, 45%) και οι αλκοόλες **L116** (56.6 mg, 0.130 mmol). Ένα μικρό κομμάτι των αλκοολών καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα

διαλυτών εξάνιο:AcOEt 9:1 οπότε προκύπτουν οι αλκοόλες **L116a** και **L116b**.

¹H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl₃	L116a: δ 5.54–5.50 (m, 1 H), 4.31–4.27 (m, 1 H), 3.90–3.84 (m, 1 H), 2.64–2.54 (br s, 1 H), 2.05–1.89 (m, 2 H), 1.89–1.77 (m, 1 H), 1.76–1.60 (m, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 1.60–1.35 (m, 7 H), 1.35 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.29–1.21 (m, 1 H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H), 0.93 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H). L116b: δ 5.52–5.46 (m, 1 H), 4.10–4.04 (m, 1 H), 3.86 (br d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 2.02–1.86 (m, 2 H), 1.84–1.74 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.66–1.52 (m, 4 H), 1.52–1.15 (m, 7 H), 1.37 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H), 0.92 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H).
¹³C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl₃	L116a: δ 138.4, 124.2, 85.8, 84.9, 70.9, 66.7, 56.3, 48.7, 43.1, 39.0, 39.1, 38.9, 37.5, 32.2, 31.3, 26.1, 23.3, 21.4, 20.5, 18.7, 18.2, 10.6, –3.2, –3.9. L116b: δ 138.4, 124.1, 85.7, 84.8, 71.2, 66.5, 53.7, 48.6, 42.2, 40.3, 39.1, 33.8, 32.3, 31.4, 26.0, 23.4, 20.9, 20.2, 19.5, 18.1, 11.9, –3.2, –4.5.

((1*S*,6*R*)-1-[(1,1-διμεθυλοαιθυλο)διμεθυλοσιλιλοξυ]-3-μεθυλο-6-((2*S*)-4-((1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-1,3,4-τριμεθυλο-7-οξα-δικυκλο[2.2.1]επταν-2-υλο)βουταν-2-υλο)κυκλοεξ-2-ένιο (L119).



Μέθοδος παρασκευής: Το μείγμα των αλκοολών **L116** (15.1 mg, 34.5 μmol) διαλύεται σε THF (0.5 mL) και προστίθεται σε αυτό διάλυμα NaHMDS 1M σε THF (0.35 mL, 0.35 mmol) στους -78°C . Το μείγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 30 min και στη συνέχεια προστίθεται CS_2 (0.42 mL, 7.03 mmol). Το μείγμα αφήνεται 1.5 h να θερμανθεί στους -20°C και ακολουθεί προσθήκη MeI (50 μL , 0.8 mmol). Μετά από 15 min το μείγμα αποχύνεται σε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO_3 (5 mL) και εκχυλίζεται με Et_2O (3×10 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνονται υπό Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης του υπολείματος αρχικά με 100% εξάνιο και στη συνέχεια με σύστημα διαλυτών 7:3 εξάνιο:AcOEt οπότε προκύπτει μείγμα των ξανθογονικών εστέρων **L117** ως κίτρινο λάδι το οποίο χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στην επόμενη αντίδραση.

Το μείγμα των ξανθατών που προέκυψε από την παραπάνω αντίδραση διαλύεται σε τολουόλιο (2 mL) και προστίθενται, υπό ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, διαδοχικά $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (0.1 mL, 0.4 mmol) και διάλυμα Et_3B 1.0 M σε εξάνιο (0.02 mL,

0.02 mmol). Το μείγμα αναδεύεται για 1 h και στη συνέχεια διαλύεται σε Et₂O (10 mL), αποχύνεται σε υδατικό διάλυμα NaOH (10 mL) και εκχυλίζεται με Et₂O (2 × 10 mL). Οι οργανικές φάσεις εκπλένονται διαδοχικά με νερό (2 × 10 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνονται υπό Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό μειωμένη πίεση. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης του υπολείματος αρχικά με εξάνιο και στη συνέχεια με σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 95:5 οπότε προκύπτει μείγμα του προϊόντος **L119** και του παραπροϊόντος **L118** (11.6 mg, 27.6 mmol) ως λάδι.

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	L119: δ 5.49 (br d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2 H), 4.16–4.12 (m, 2 H), 3.59–3.57 (m, 1 H), 2.14–2.04 (m, 1 H), 2.01–1.80 (m, 7 H), 1.78–1.69 (m, 2 H), 1.66 (s, 6 H), 1.64–1.46 (m, 15 H), 1.46–1.12 (m, 24 H), 1.36 (s, 3 H), 1.34 (s, 6 H), 1.29 (s, 3 H), 1.28 (s, 6 H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H), 1.02 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3 H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6 H), 0.91 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 0.86 (s, 18 H), 0.05 (s, 6 H), 0.03 (s, 6 H), 0.02 (s, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	L119: δ 139.8, 123.8, 85.8, 84.7, 65.3, 58.3, 48.9, 44.2, 39.1, 33.5, 33.3, 32.2, 31.6, 29.1, 23.4, 20.7, 20.5, 19.3, 18.1, 17.2.

(-)-λαουρενοδιτερπενόλη (L1).					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	m/z (HR-ESI-TOF)
77%	C ₂₀ H ₃₄ O ₂	306.4828	L1 289.2531 [M-H ₂ O+H ⁺] L120 307.2637 [M+H ⁺]	L1 86.7 (c = 0.15, CHCl ₃)	L1 289.2526 [M-H ₂ O+H ⁺] L120 307.2629 [M+H ⁺]

Μέθοδος παρασκευής: Σε θερμοκρασία περιβάλλοντος προστίθεται διάλυμα TBAF 1M σε THF (1 mL, 1 mmol) σε μείγμα των ενώσεων **L118** και **L119** (8.2 mg, 19.5 μmol). Η φιάλη σφραγίζεται και το διάλυμα αναδεύεται για 16 h στους 40°C. Το υπόλειμμα που προκύπτει διαλύεται σε CH₂Cl₂ (5 mL) και προστίθεται γέλη σιλικόνης. Οι διαλύτες απομακρύνονται υπό μειωμένη πίεση και το στερεό που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης 10% έως 30% οξικό αιθυλεστέρα σε εξάνιο οπότε προκύπτει μείγμα των ενώσεων **L1** και **L120** (4.6 mg, 15.0 μmol). Μετά από διαδοχικούς καθαρισμούς του μείγματος αυτού με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών 2% *i*-PrOH σε εξάνιο προκύπτει καθαρή η (-)-λαουρενοδιτερπενόλη (**L1**) (1.5 mg).

¹ H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl ₃	L1: δ 5.64 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1 H), 4.12 (br s, 1 H), 2.06–1.91 (m, 2 H), 1.86 (ddd, <i>J</i> = 12.4, 9.1, 3.9 Hz, 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.65–1.49 (m, 6 H), 1.45–1.10 (m, 7 H), 1.36 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.02 (br d, 1 H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H), 0.93 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H). L120: δ 4.73 (s, 1 H), 2.12–2.03 (m, 1 H), 2.01–1.94 (m, 1 H), 1.94–1.85 (m, 1 H), 1.84–1.68 (m, 2 H), 1.68–1.15 (m, 13 H), 1.37 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H), 1.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H).
¹³ C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl ₃	L1 δ 139.8, 123.8, 85.8, 84.7, 65.3, 58.3, 48.9, 44.2, 39.1, 33.5, 33.3, 32.2, 31.6, 29.1, 23.4, 20.7, 20.5, 19.3, 18.1, 17.2. L120: δ 85.5, 56.2, 50.8, 49.3, 48.8, 48.5, 42.5, 39.6, 37.5, 32.7, 31.4, 27.3, 22.8, 22.1, 21.1, 20.0, 18.6.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Delgado, A. et al. Inhibitors of sphingolipid metabolism enzymes. *Biochim. Biophys. Acta*. **2006**, 1758, 1957–1977.
2. Reynolds, C.P., Maurer, B.J., Kolesnick, R.N. Ceramide synthesis and metabolism as a target for cancer therapy. *Cancer Lett.* **2004**, 206, 169–180.
3. Unger, R.H., Orci, L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **2000**, 24 (Suppl 4), S28–S32.
4. Auge, N., Negre-Salvayre, A., Salvayre, R., Levade, T. Sphingomyelin metabolites in vascular cell signaling and atherogenesis. *Prog. Lipid Res.* **2000**, 39, 207–229.
5. Hanada, K. Serine palmitoyltransferase, a key enzyme of sphingolipid metabolism. *Biochim. Biophys. Acta*. **2003**, 1632, 16–30.
6. Michel, C., van Echten-Deckert, G., Rother, J., Sandhoff, K., Wang, E., Merrill Jr., A.H. Characterization of ceramide synthesis. A dihydroceramide desaturase introduces the 4,5-trans-double bond of sphingosine at the level of dihydroceramide. *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 22432–22437.
7. Huitema, K., van den Dikkenberg, J., Brouwers, J.F., Holthuis, J.C. Identification of a family of animal sphingomyelin synthases. *EMBO J.* **2004**, 23, 33–44.
8. Yamaoka, S., Miyaji, M., Kitano, T., Umehara, H., Okazaki, T. Expression Cloning of a Human cDNA Restoring Sphingomyelin Synthesis and Cell Growth in Sphingomyelin Synthase-defective Lymphoid Cells. *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 18688–18693.
9. Yang, Z., Jean-Baptiste, G., Khoury, C., Greenwood, M.T. The mouse sphingomyelin synthase 1 (SMS1) gene is alternatively spliced to yield multiple transcripts and proteins. *Gene*. **2005**, 363, 123–132.
10. Kolodny, E.H. Niemann–Pick disease. *Curr. Opin. Hematol.* **2000**, 7, 48–52.
11. Tabas, I. Secretory sphingomyelinase. *Chem. Phys. Lipids*. **1999**, 102, 123–130.
12. Schissel, S.L., Jiang, X., Tweedie-Hardman, J., Jeong, T., Camejo, E.H., Najib, J., Rapp, J.H., Williams, K.J., Tabas, I. Secretory sphingomyelinase, a product of the acid sphingomyelinase gene, can hydrolyze atherogenic lipoproteins at neutral pH. Implications for atherosclerotic lesion development. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 2738–2746.
13. Claus, R.A., Bunck, A.C., Bockmeyer, C.L., Brunkhorst, F.M., Losche, W., Kinscherf, R., Deigner, H.P. Role of increased sphingomyelinase activity in apoptosis and organ failure of patients with severe sepsis. *FASEB J.* **2005**, 19, 1719–1721.

- 14.** Hostetler, K.Y., Yazaki, P.J. The subcellular localization of neutral sphingomyelinase in rat liver. *J. Lipid Res.* **1979**, *20*, 456–463.
- 15.** Okazaki, T., Bielawska, A., Domae, N., Bell, R.M., Hannun, Y.A. Characteristics and partial purification of a novel cytosolic, magnesium-independent, neutral sphingomyelinase activated in the early signal transduction of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃-induced HL-60 cell differentiation. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 4070–4077.
- 16.** Nyberg, L., Duan, R.D., Axelson, J., Nilsson, A. Identification of an alkaline sphingomyelinase activity in human bile. *Biochim. Biophys. Acta.* **1996**, *1300*, 42–48.
- 17.** Hurwitz, R., Ferlinz, K., Sandhoff, K. The tricyclic antidepressant desipramine causes proteolytic degradation of lysosomal sphingomyelinase in human fibroblasts. *Biol. Chem. Hoppe Seyler.* **1994**, *375*, 447–450.
- 18.** Jaffrezou, J.P., Herbert, J.M., Levade, T., Gau, M.N., Chatelain, P. G.J. Reversal of Multidrug Resistance by Calcium Channel Blocker SR33557 without Photoaffinity Labeling of P-glycoprotein. *Biol. Chem.* **1991**, *266*, 19858–19864.
- 19.** Deigner, H.P., Claus, R., Bonaterra, G.A., Gehrke, C., Bibak, N., Blaess, M., Cantz, M., Metz, J., Kinscherf, R. Ceramide induces aSMase expression: implications for oxLDL-induced apoptosis. *FASEB J.* **2001**, *15*, 807–814.
- 20.** Amtmann, E., Zoller, M., Schilling, G. Neutral sphingomyelinase inhibiting guanidines prevent herpes simplex virus-1 replication. *Drugs Exp. Clin. Res.* **2000**, *26*, 7–65.
- 21.** Luberto, C., Hassler, D.F., Signorelli, P., Okamoto, Y., Sawai, H., Boros, E., Hazen-Martin, D.J., Obeid, L.M., Hannun, Y.A., Smith, G.K. Inhibition of Tumor Necrosis Factor-induced Cell Death in MCF7 by a Novel Inhibitor of Neutral Sphingomyelinase. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 41128–41139.
- 22.** Nara, F., Tanaka, M., Hosoya, T., Suzuki-Konagai, K., Ogita, T. Scyphostatin, a neutral sphingomyelinase inhibitor from a discomycete, *Trichopeziza mollissima*: taxonomy of the producing organism, fermentation, isolation, and physico-chemical properties. *J. Antibiot. (Tokyo).* **1999**, *52*, 525–530.
- 23.** Nara, F., Tanaka, M., Masuda-Inoue, S., Yamasato, Y., Doi-Yoshioka, H., Suzuki-Konagai, K., Kumakura, S., Ogita, T. Biological activities of scyphostatin, a neutral sphingomyelinase inhibitor from a discomycete. *Trichopeziza mollissima*. *J. Antibiot. (Tokyo).* **1999**, *52*, 531–535.

24. Tanaka, M., Nara, F., Yamasato, Y., Masuda-Inoue, S., Doi-Yoshioka, H., Kumakura, S., Enokita, R., Ogita, T. Macquarimicin A inhibits membranebound neutral sphingomyelinase from rat brain. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1999**, 52, 670–673.
25. Uchida, R., Tomoda, H., Dong, Y., Omura, S. Alutenusin, a specific neutral sphingomyelinase inhibitor, produced by *Penicillium*. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1999**, 52, 572–574.
26. Uchida, R., Tomoda, H., Arai, M., Omura, S. Chlorogentisylquinone, a new neutral sphingomyelinase inhibitor, produced by a marine fungus. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2001**, 54, 882–889.
27. Arenz, C., Thutewohl, M., Block, O., Waldmann, H., Altenbach, H.J., Giannis, A. Manumycin A and its analogues are irreversible inhibitors of neutral sphingomyelinase *ChemBioChem*. **2001**, 2, 141–143.
28. Okudaira, C., Ikeda, Y., Kondo, S., Furuya, S., Hirabayashi, Y., Koyano, T., Saito, Y., Umezawa, K. Inhibition of acidic sphingomyelinase by xanthone compounds isolated from *Garcinia speciosa*. *J. Enzyme Inhib.* **2000**, 15, 129–138.
29. Tanaka, M., Nara, F., Suzuki-Konagai, K., Hosoya, T., Ogita, T. Structural elucidation of scyphostatin, an inhibitor of membrane bound neutral sphingomyelinase. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7871–7872.
30. Lister, M. D., Crawford-Redick, C. L., Loomis, C. R. Characterization of the neutral pH-optimum sphingomyelinase from rat brain: Inhibition by copper II and ganglioside GM3. *Biochim. Biophys. Acta* **1993**, 1165, 314–320.
31. Wang, E., Norred, W. P., Bacon, C. W., Riley, R. T., Merrill, A. H. Inhibition of sphingolipid biosynthesis by fumonisins. Implications for diseases associated with *Fusarium moniliforme*. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 14486–14490.
32. Ohtani, I., Kusumi, T., Kashman, Y., Kakisawa, H. High-field FT NMR application of Mosher's method. The absolute configurations of marine terpenoids. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4092–4096.
33. Saito, S., Tanaka, N., Fujimoto, K., Kogen, H. Absolute Configuration of Scyphostatin. *Org. Lett.* **2000**, 2, 505–506.
34. Mori, K., Kuwahara, S. Synthesis of both the enantiomers of lardolure, the aggregation pheromone of the acarid mite, *lardoglyphus kono*. *Tetrahedron*. **1986**, 42, 5539–5544.
35. (α) Ungnade, H. E., Nightingale, D. V. The Effect of Bases on the Hydrogenation of Alkylphenols in the Presence of Raney Nickel. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1218–

1220. (β) Mori, K., Kuwahara, S. Stereochemistry of lardolure : The aggregation pheromone of the acarid mite, *lardoglyphus konoii*. *Tetrahedron*. **1986**, 42, 5545–5550.

36. Arenz, C., Giannis, A. Synthesis of the First Selective Irreversible Inhibitor of Neutral Sphingomyelinase. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1440–1442.

37. Block, O., Klein, G., Altenbach, H.J., Brauer, D.J. New stereoselective route to the epoxyquinol core of manumycin-type natural products. Synthesis of enantiopure (+)-bromoxone, (–)-LL-C10037 alpha, and (+)-KT 8110. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 716–721.

38. Pitsinos, E.N., Wascholowski, V., Karaliota, S., Rigou, C., Couladouros, E.A., Giannis, A. Synthesis and evaluation of three novel scyphostatin analogues as neutral sphingomyelinase inhibitors. *ChemBioChem*. **2003**, 4, 1223–1225.

39. Claus, R.A., Wustholz, A., Muller, S., Bockmeyer, C.L., Riedel, N.H., Kinscherf, R., Deigner, H.P. Synthesis and antiapoptotic activity of a novel analogue of the neutral sphingomyelinase inhibitor scyphostatin. *ChemBioChem*. **2005**, 6, 726–737.

40. Wascholowski, V., Giannis, A. Sphingolactones: selective and irreversible inhibitors of neutral sphingomyelinase. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 827–830.

41. Hoyer, T. R., Tennakoon, M. A. Synthesis (and Alternative Proof of Configuration) of the Scyphostatin C(1')–C(20') Trienoyl Fragment. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1481–1483.

42. α) Lin, G., Xu, W. A convergent and stereoselective synthesis of the sex pheromone of *Macrocentrus grandii*. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5907–5912. β) P. F., Gerzon, K., Flynn, E.H., Sigal, M. V., Weaver, O., Quarck, U. C., Chauvette, R. R., Monahan, R. Erythromycin. X.¹ Structure of Erythromycin. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 6062–6070.

43. (α) Okukado, N., Negishi, E.-I. One-step conversion of terminal acetylenes into terminally functionalized (E)-3-methyl-2-alkenes via zirconium-catalyzed carboalumination. A simple and selective route to terpenoids. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 2357–2360. (β) Negishi, E.-I. Bimetallic catalytic systems containing Ti, Zr, Ni, and Pd. Their applications to selective organic syntheses. *Pure. Appl. Chem.* **1981**, 53, 2333–2356.

44. (α) Kinoshita, M., Takami, H., Taniguchi, M., Tamai, T. An Enantiospecific Synthesis of the C(21)–C(37) Segment of the Aglycon of Amphotericin B. *Bull. Chem.Soc. Jpn.* **1987**, 60, 2151–2161. (β) Berube, G., Deslongchamps, P. Synthesis and transannular Diels–Alder reaction of a 13-membered macrocyclic triene having a tetrasubstituted enol ether as dienophile. *Can. J.Chem.* **1990**, 68, 404–411.

45. McAllister, G. D., Taylor, R. J. K. An improved synthesis of the scyphostatin side-chain. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2551–2554.

46. Barth, S., Effenberger, F. Lipase-catalyzed resolution of racemic 2-alkyl substituted 1-alkanols. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1993**, 4, 823–833.
47. Ramirez, F., Desai, N. B., McKelvie, N. A New Synthesis of 1,1-Dibromoolefins via Phosphine-Dibromomethylenes. The Reaction of Triphenylphosphine with Carbon Tetrabromide. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1745–1747.
48. Lipshutz, B. H., Keil, R., Ellsworth, E. L. A new method for the in situ generation of $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ (Schwartz' Reagent). *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7257–7260.
49. (α) Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Negishi, E., Ed., Wiley-Interscience: New York, **2002**, Vol. I, Part III, 215–1119, (β) Benowitz, A. B., Fidanze, S., Small, P. L. C., Kishi, Y. Stereochemistry of the Core Structure of the Mycolactones. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5128–5129, (γ) Smith, A. B., III, Qiu, Y., Jones, D. R., Kobayashi, K. Total Synthesis of (–)-Discodermolide. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12011–12012.
50. Takagi, R., Tsuyumine, S., Nishitani, H., Miyanaga, W., Ohkata K. Stereoselective Synthesis of the Hydrophobic Side Chain of Scyphostatin. *Aust. J. Chem.* **2004**, 57, 439–447.
51. α) Kitahara, T., Shimizu, H. Synthesis of a Glycosidic Precursor of Isomeric Marmelo Oxides, Volatile Components of Quince Fruit, *Cydonia oblonga*. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 551–554 β) Organ, M.G., Bilokin, Y. V., Bratovanov, S. Approach toward the Total Synthesis of Orevactaene. 2. Convergent and Stereoselective Synthesis of the C(18)–C(31) Domain of Orevactaene. Evidence for the Relative Configuration of the Side Chain. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5176–5183.
52. Corey, E. J., Fuchs, P. L. A synthetic method for formyl→ethynyl conversion ($\text{RCHO} \rightarrow \text{RCCH}$ or RCCR'). *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769–3772.
53. Tan, Z., Negishi, E. An Efficient and General Method for the Synthesis of α,ω -Difunctional Reduced Polypropionates by Zr-Catalyzed Asymmetric Carboalumination: Synthesis of the Scyphostatin Side Chain. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2911–2914.
54. Negishi, E., Valente, L. F., Kobayashi, M. Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of homoallylic or homopropargylic organozincs with alkenyl halides as a new selective route to 1,5-dienes and 1,5-enynes. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3298–3299,
55. Gagneur, S., J. L. Montchamp, J. L., Negishi, E. Ethylzincation of Monosubstituted Alkenes Catalyzed by $\text{EtMgBr}-\text{Cl}_2\text{ZrCp}_2$ and Palladium-Catalyzed Cross Coupling of the Resultant Diisoalkylzinc Derivatives. *Organometallics*. **2000**, 19, 2417–2419, c) Negishi, E., Gagneur S. in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic*

Synthesis (Ed.: E. Negishi), Wiley-Interscience, New York. **2002**, chapter III.2.11.1, 597–618.

56. Omura, K., Swern, D. Oxidation of alcohols by “activated” dimethyl sulfoxide. a preparative, steric and mechanistic study. *Tetrahedron*. **1978**, 34, 1651–1660.

57. Kranenburg, M., van der Burgt, Y. E. M., Kamer, P. C. J., van Leeuwen, P. W. N. W., Goubitz, K., Fraanje, J. New Diphosphine Ligands Based on Heterocyclic Aromatics Inducing Very High Regioselectivity in Rhodium-Catalyzed Hydroformylation: Effect of the Bite Angle. *Organometallics*. **1995**, 14, 3081–3089.

58. Murray, L. M., O'Brien, P., Taylor, R. J. K. Stereoselective Reactions of a (–)-Quinic Acid-Derived Enone: Application to the Synthesis of the Core of Scyphostatin. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1943–1946.

59. Barros, M. T., Maycock, C. D., Ventura, M. R. Approaches to the Synthesis of (+)- and (–)-Epibatidine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **2001**, 166–173.

60. Ley, S. V., Baeschlin, D. K., Dixon, D. J., Foster, A. C., Ince, S. J., Priepke, H. W. M., Reynolds, D. J. 1,2-Diacetals: A New Opportunity for Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 53–80.

61. Hense, A., Ley, S. V., Osborn, H. M. I., Owen, D. R., Poisson, J.-F., Warriner, S. L., Wesson, K. E. Direct preparation of diacetals from 1,2 diketones and their use as 1,2-diol protecting groups. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1997**, 2023–2032.

62. (α) Matthews, R. S., Girgenti, S. J., Folkers, E. A. The stereochemistry of enolate alkylation: angular substituent effects. *J. Chem. Soc. D., Chem. Commun.* **1970**, 708–709. (β) House, H. O., Umen, M. J. Chemistry of carbanions. XXIV. Comparison of stereochemistry in alkylation and the Michael reaction. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1000–1003. (γ) Skaddan, M. B., Wust, Katzenellenbogen, J. A. Synthesis and Binding Affinities of Novel Re-Containing 7α-Substituted Estradiol Complexes: Models for Breast Cancer Imaging Agents. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8108–8121.

63. Pitsinos, E. N., Cruz, A. Short and Efficient Route to the Fully Functionalized Polar Core of Scyphostatin. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2245–2248.

64. Mendelson, W. L., Holmes, M., Dougherty, J. The Regioselective 4-Benzoylation of 2,4-Dihydroxybenzaldehyde. *Synth. Comm.* **1996**, 26, 593–601.

65. Kita, Y., Tohma, H., Kikuchi, K., Inagaki, M., Yakura, T. Hypervalent iodine oxidation of N-acyltyramines: synthesis of quinol ethers, spirohexadienones, and hexahydroindol-6-ones. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 435–438.

66. Wipf, P., Kim, Y. π -Facial Selectivity in Nucleophilic Additions to 4,4-Disubstituted Dienones: Experimental Support for Electrostatic Control. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11678–11688.
67. Runcie, K. A., Taylor, R. J. K. A Short and Efficient Route to Novel Scyphostatin Analogues. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3237–3239.
68. Wascholowski, V., Giannis, A., Pitsinos, E. N. Influence of the Scyphostatin Side Chain on the Mode of Inhibition of Neutral Sphingomyelinase. *ChemMedChem.* **2006**, *1*, 718–721.
69. Pitsinos, E. N., Moutsos, V. I., Vageli, O. Synthesis of enantiopure (S)-7-hydroxy-3-amino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran en route to (+)-scyphostatin. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1523–1526.
70. Inoue, M., Yokota, W., Muruges, M. G., Izuhara, T., Katoh, T. Total Synthesis of (+)-Scyphostatin, a Potent and Specific Inhibitor of Neutral Sphingomyelinase. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4207–4209.
71. Ballou, C. E. A. New Synthesis of D-Erythrose Derivatives from D-Arabinose. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 165–166.
72. Schwab, P., France, M. B., Ziller, J. W., Grubbs, R. H. Eine Reihe definierter Metathesekatalysatoren. Synthese von und Reaktionen mit $[\text{RuCl}_2(=\text{CHR}')(\text{PR}_3)_2]$. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181.
73. Roush, W. R., Palkowitz, A. D., Ando, K. Acyclic diastereoselective synthesis using tartrate ester-modified crotylboronates. Double asymmetric reactions with α -methyl chiral aldehydes and synthesis of the C(19)-C(29) segment of rifamycin S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348–6359.
74. Smith III, A. B., Beauchamp, T. J., LaMarche, M. J., Kaufman, M. D., Qiu, Y., Arimoto, H., Jones, D. R., Kobayashi, K. Evolution of a Gram-Scale Synthesis of (+)-Discodermolide. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654–8664.
75. Sakaitani, M., Ohfun, Y. Syntheses and reactions of silyl carbamates. 1. Chemoselective transformation of amino protecting groups via tert-butyldimethylsilyl carbamates. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870–876.
76. Takagi, R., Miyanaga, W., Tojo, K., Tsuyumine, S., Ohkata, K. Stereoselective Total Synthesis of (+)-Scyphostatin via a π -Facially Selective Diels–Alder Reaction. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4117–4125.
77. Wipf, P., Kim, Y. Studies on the synthesis of Stemon alkaloids, stereoselective preparation of the hydroindole ring system by oxidative cyclization of tyrosine. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5477–5480.

- 78.** (α) Takagi, R., Miyanaga, W., Tamura, Y., Kojima, S., Ohkata, K. π-Facial Selectivity in Diels-Alder Reactions of Cross-conjugated Ketones Bearing an Oxa-spiro-ring with Sterically Undemanding Dienes. *Heterocycles* **2003**, *60*, 785–790. (β) Ohkata, K., Tamura, Y., Brandon, B. S., Takagi, R., Miyanaga, W., Kojima, S., Paquette, L. A. Stereoselectivity Control by Oxaspiro Rings during Diels–Alder Cycloadditions to Cross-Conjugated Cyclohexadienones: The Syn Oxygen Phenomenon. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16783–16792.
- 79.** Molander, G. A., Hahn, G. Lanthanides in organic synthesis. 4. Reduction of .alpha.,.beta.-epoxy ketones with samarium diiodide. A route to chiral, nonracemic aldols. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2596–2599.
- 80.** Kobayashi, S., Takahashi, Y., Komano, K., Alizadeh, B. H., Kawada, Y., Oishi, T., Tanaka, S., Ogasawara, Y., Sasaki, S., Hirama, M. Stereocontrolled synthesis of the ABCDE ring moiety of ciguatoxin CTX3C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8375–8396.
- 81.** Fujioka, H., Sawama, Y., Kotoku, N., Ohnaka, T., Okitsu, T., Murata, N., Kubo, O., Ruichuan, L., Kita, Y. Concise Asymmetric Total Synthesis of Scyphostatin, a Potent Inhibitor of Neutral Sphingomyelinase. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10225–10238.
- 82.** Still, W. C. Stannylation/destannylation. Preparation of .alpha.-alkoxy organolithium reagents and synthesis of dendrolasin via a carbinyll carbanion equivalent. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481–1487.
- 83.** Lal, B., Pramanik, B. N., Manhas, M. S., Bose, A. K. Diphenylphosphoryl azide a novel reagent for the stereospecific synthesis of azides from alcohols. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1977–1980.
- 84.** Sharpless, K. B., Michaelson, R. C. High stereo- and regioselectivities in the transition metal catalyzed epoxidations of olefinic alcohols by tert-butyl hydroperoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136–6137.
- 85.** α) Mukaiyama, T., Matsuo, J. A New and One-Pot Synthesis of α,β-Unsaturated Ketones by Dehydrogenation of Various Ketones with N-tert-Butyl Phenylsulfinimidoyl Chloride. *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 1250–1251, β) Mukaiyama, T., Matsuo, J., Yanagisawa, M. A New and Efficient Method for Oxidation of Various Alcohols by Using N-tert-Butyl Phenylsulfinimidoyl Chloride. *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 1072–1075.
- 86.** Barton, D. H. R., Magnus, P. D., Streckert, G., Zurr, D. Deprotection of masked steroidal alcohols by hydride transfer. *Chem. Commun.* **1971**, *18*, 1109–1110.
- 87.** Van Horn, D. E., Negishi, E. Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysts. Controlled carbometalation. Reaction of acetylenes with organoalane-

zirconocene dichloride complexes as a route to stereo- and regio-defined trisubstituted olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252–2254.

88. Kondakov, D. Y., Negishi, E. Zirconium-catalyzed enantioselective methylalumination of monosubstituted alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10771–10772.

89. Erker, G., Aulback, M., Knickmeier, M., Wingbermuhle, D., Kruger, C., Nolte, M., Werner, S. The role of torsional isomers of planarly chiral nonbridged bis(indenyl)metal type complexes in stereoselective propene polymerization. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4590–4601.

90. Kondakov, D. Y., Negishi, E. Zirconium-Catalyzed Enantioselective Alkylalumination of Monosubstituted Alkenes Proceeding via Noncyclic Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1577–1578.

91. Wipf, P., Ribe, S. Water/MAO Acceleration of the Zirconocene-Catalyzed Asymmetric Methylalumination of α -Olefins. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1713–1716.

92. Huo, S., Shi, J., Negishi, E. A New Protocol for the Enantioselective Synthesis of Methyl-Substituted Alkanols and Their Derivatives through a Hydroalumination/Zirconium-Catalyzed Alkylalumination Tandem Process. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2141–2143.

93. Green, R., Taylor, P. J. M., Bull, S. D., James, T. D., Mahon, M. F., Merritt, A. T. A practical synthesis of enantiopure (S)-4-(4-hydroxybenzyl)-oxazolidin-2-one. *Tetr. Asym.*, **2003**, *14*, 2619–2623.

94. Goodwin, S., Witkop, B. Quinol Intermediates in the Oxidation of Phenols and Their Rearrangements. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 179–185.

95. Luche, J. L. Lanthanides in organic chemistry. 1. Selective 1,2 reductions of conjugated ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227.

96. Weir, E.K., López-Barneo, J., Buckler, K. J., Archer, S. L. Mechanisms of Disease: Acute Oxygen-Sensing Mechanisms. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 2042–2055.

97. Manalo, D.J., Rowan, A., Lavoie, T. et al. *Blood*. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. **2005**, *105*, 659–669.

98. Mole, D.R., Blancher, C., Copley, R.R. et al. Genome-wide Association of Hypoxia-inducible Factor (HIF)-1 α and HIF-2 α DNA Binding with Expression Profiling of Hypoxia-inducible Transcripts. *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 16767–16775.

99. Xia, X., Lemieux, M. E., Li, W. et al. Integrative analysis of HIF binding and transactivation reveals its role in maintaining histone methylation homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 4260–4265.

- 100.** Semenza, G. L. Oxygen homeostasis. *Wiley. Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* **2010**, 2, 336–361.
- 101.** Wang, G. L., Jiang, B. H., Rue, E. A., Semenza, G. L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1995**, 92, 5510–5514.
- 102.** Kaelin, W. G. Jr., Ratcliffe, P. J. Oxygen Sensing by Metazoans: The Central Role of the HIF Hydroxylase Pathway. *Mol. Cell.* **2008**, 30, 393–402.
- 103.** Semenza, G. L. G. L. Mechanisms of Disease: Oxygen Sensing, Homeostasis, and Disease. *M.D.N Engl. J. Med.* **2011**, 365, 537–547.
- 104.** Folkman, J. Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications. *N. Engl. J. Med.* **1971**, 285, 1182–1186.
- 105.** Vaupel, P., Mayer, A., Heckel, M. Tumor Hypoxia and Malignant Progression. *Enzymol.* **2004**, 381, 335–354.
- 106.** Semenza, G. L. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. *Oncogene.* **2010**, 29, 625–634.
- 107.** Liao, D., Johnson, R. S. Hypoxia: A key regulator of angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* **2007**, 26, 281–290.
- 108.** Bindra, R. S., Crosby, M. E., Glazer, P. M. Regulation of DNA repair in hypoxic cancer cells. *Cancer Metastasis Rev.* **2007**, 26, 249–260.
- 109.** Gillies, R. J., Gatenby, R. A. Hypoxia and adaptive landscapes in the evolution of carcinogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* **2007**, 26, 311–317.
- 110.** Kim, J.W., Gao, P., Dang, C. V. Effects of hypoxia on tumor metabolism. *Cancer Metastasis Rev.* **2007**, 26, 291–298.
- 111.** Swietach, P., Vaughan-Jones, R. D., Harris, A. L. Regulation of tumor pH and the role of carbonic anhydrase 9. *Cancer Metastasis Rev.* **2007**, 26, 299–310.
- 112.** Chan, D.A., Giaccia, A. J. Hypoxia, gene expression, and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* **2007**, 2, 333–339.
- 113.** Sullivan, R., Graham, C. H. Hypoxia-driven selection of the metastatic phenotype. *Cancer Metastasis Rev.* **2007**, 26, 319–331.
- 114.** Moeller, B.J., Richardson, R. A. Hypoxia and radiotherapy: opportunities for improved outcomes in cancer treatment. *Cancer Metastasis Rev.* **2007**, 26, 241–248.
- 115.** Barnhart, B. C., Simon, M. C. Metastasis and stem cell pathways. *Cancer Metastasis Rev.* **2007**, 26, 261–271.
- 116.** Melillo, G. Targeting hypoxia cell signaling for cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev.* **2007**, 26, 341–352.

- 117.** Zhang, H., Qian, D. Z., Tan Y. S. et al. Digoxin and other cardiac glycosides inhibit HIF-1 α synthesis and block tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 19579–19586.
- 118.** Nagle, D. G., Zhou, Y. D. Natural Product-Based Inhibitors of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Curr. Drugs Targets.* **2006**, *7*, 355–369.
- 119.** Dai, J., Fishback, J. A., Zhou, Y. D., Nagle, D. G. Sodwanone and Yardenone Triterpenes from a South African Species of the Marine Sponge *Axinella* Inhibit Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) Activation in Both Breast and Prostate Tumor Cells. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1715–1720.
- 120.** Hodges, T. W., Hossain, C. F., Kim, Y. P., Zhou, Y. D., Nagle, D. G. Molecular-Targeted Antitumor Agents: The *Saururus cernuus* Dineolignans Manassantin B and 4-O-Demethylmanassantin B Are Potent Inhibitors of Hypoxia-Activated HIF-1. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 767–771.
- 121.** Mohammed, K. A., Hossain, C. F., Zhang, L., Bruick, R. K., Zhou, Y.-D., Nagle, D. G. Laurenditerpenol, a New Diterpene from the Tropical Marine Alga *Laurencia intricata* that Potently Inhibits HIF-1 Mediated Hypoxic Signaling in Breast Tumor Cells. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2002–2007.
- 122.** Zhou, Y. D., Kim, Y. P., Mohammed, K. A., Jones, D. K., Muhammad, I., Dunbar D. C. et al. Terpenoid Tetrahydroisoquinoline Alkaloids Emetine, Klugine, and Isocephaeline Inhibit the Activation of Hypoxia-Inducible Factor-1 in Breast Tumor Cells. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 947–950.
- 123.** Choi, H., Chun, Y. S., Kim, S. W., Kim, M. S., Park, J. W. Curcumin Inhibits Hypoxia-Inducible Factor-1 by Degrading Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator: A Mechanism of Tumor Growth Inhibition. *Mol. Pharmacol.* **2006**, *70*, 1664–1671.
- 124.** Lin, S., Tsai, S. C., Lee, C. C., Wang, B. W., Liou, J. Y., Shyu, K. G. Berberine Inhibits HIF-1 α Expression via Enhanced Proteolysis. *Mol. Pharmacol.* **2004**, *66*, 612–619.
- 125.** Li, M. H., Miao, Z. H., Tan, W. F., Yue, J. M., Zhang, C., Lin, L. P. et al. Pseudolaric Acid B Inhibits Angiogenesis and Reduces Hypoxia-Inducible Factor 1 α by Promoting Proteasome-Mediated Degradation. *Clinical Cancer Research.* **2004**, *10*, 8266–8274.

- 126.** Cai, X. F., Jin, X., Lee, D., Yang, Y. T., Lee, K., Hong, Y. S. et al. Phenanthroquinolizidine Alkaloids from the Roots of *Boehmeria pannosa* Potently Inhibit Hypoxia-Inducible Factor-1 in AGS Human Gastric Cancer Cells. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1095–1097.
- 127.** Zhang, Q., Tang, X., Lu, Q. Y., Zhang, Z. F.; Brown, J., Le, A.D. Resveratrol inhibits hypoxia-induced accumulation of hypoxia-inducible factor-1 α and VEGF expression in human tongue squamous cell carcinoma and hepatoma cells. *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 1465–1474.
- 128.** Ohtani, I., Kusumi, T., Kashman, Y., Kakisawa, H. High-field FT NMR application of Mosher's method. The absolute configurations of marine terpenoids. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4902–4906.
- 129.** Chittiboyina, A. G., Kumar, G. M., Carvalho, P. B., Liu, Y., Zhou, Y.-D., Nagle, D. G., Avery, M. A. Total Synthesis and Absolute Configuration of Laurenditerpenol: A Hypoxia Inducible Factor-1 Activation Inhibitor. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6299–6302.
- 130.** (α) Jung, M. E., Im, G. Y. J. Convergent total synthesis of the racemic HIF-1 inhibitor laurenditerpenol. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4962–4964. (β) Jung, M. E., Im, G. Y. J. Total Synthesis of Racemic Laurenditerpenol, an HIF-1 Inhibitor. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8739–8753.
- 131.** (α) Baudin, J. B., Hareau, G., Julia, S. A., Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 336–357, (β) Baudin, J. B., Hareau, G., Julia, S. A., Lorne, R., Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 856–878, (γ) Bellingham, R., Jarowicki, K., Kocienski, P., Martin, V. Synthetic Approaches to Rapamycin: Synthesis of a C(10)-C(26) Fragment via a One-Pot Julia Olefination Reaction. *Synthesis*. **1996**, 285–296.
- 132.** Mukherjee, S. Scopton, A. P., Corey, E. Enantioselective Pathway for the Synthesis of Laurenditerpenol. *J. Org. Lett.* **2010**, *12*, 1836–1838.
- 133.** (α) Ryu, D. H., Corey, E. J. Triflimide Activation of a Chiral Oxazaborolidine Leads to a More General Catalytic System for Enantioselective Diels–Alder Addition. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388–6390. (β) Brown, M. K., Corey, E. Catalytic Enantioselective Formation of Chiral-Bridged Dienes Which Are Themselves Ligands for Enantioselective Catalysis. *J. Org. Lett.* **2010**, *12*, 172–175.
- 134.** (α) Payette, J. N., Yamamoto, H. Nitrosobenzene-Mediated C–C Bond Cleavage Reactions and Spectral Observation of an Oxazetidin-4-one Ring System. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12276–12278. (β) Li, P., Payette, J. N., Yamamoto, H. Enantioselective Route to Platensimycin: An Intramolecular Robinson Annulation Approach. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9534–9535.

- 135.** Liu, D., Canales, E., Corey, E. J. Chiral Oxazaborolidine–Aluminum Bromide Complexes Are Unusually Powerful and Effective Catalysts for Enantioselective Diels–Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1498–1499.
- 136.** Guth, H. Determination of the Configuration of "wine lactone". *Helv. Chim. Acta.* **1996**, *79*, 1559–1571.
- 137.** Για πρόσφατες ανασκοπήσεις για την αντίδραση ολεφινικής μετάθεσης βλέπε: α) Trnka, T. M., Grubbs, R. H. The Development of L_2X_2RuCHR Olefin Metathesis Catalysts: An Organometallic Success Story *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29, β) Forstner, A. Olefin Metathesis and Beyond. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043, γ) Roy, R., Das, S. K. Recent applications of olefin metathesis and related reactions in carbohydrate chemistry. *Chem. Commun.* **2000**, *7*, 519–529, δ) Philips, A. J., Abell, A. D. Ring-Closing Metathesis of Nitrogen-Containing Compounds: Applications to Heterocycles, Alkaloids, and Peptidomimetics. *Aldrichimica Acta.* **1999**, *32*, 75–90, ε) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, *1*, 371–388, στ) Grubbs, R. H., Chang, S. Recent advances in olefin metathesis and its application in organic synthesis. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 4413–4450, ζ) Ivin, K. J. Some recent applications of olefin metathesis in organic synthesis: A review. *J. Mol. Catal. A.* **1998**, *133*, 1–16, η) Alkene Metathesis in Organic Synthesis (Ed.: Forstner, A.), Springer, Berlin, **1998**, θ) Randall, M. L. Snapper, M. L. Selective olefin metatheses—new tools for the organic chemist: A review, *J. Mol. Catal. A*, **1998**, *133*, 29–40, ι) Schuster, M., Blechert, S. Olefin Metathesis in Organic Chemistry, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2144, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036–2055.
- 138.** Για την πρώτη πρόταση του γενικώς αποδεκτού μηχανισμού βλέπε: Herisson J. L., Chauvin, Y. Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène. II. Télomérisation des oléfines cycliques en présence d'oléfines acycliques. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161–176.
- 139.** Grubbs, R. H. A General Model for Selectivity in Olefin Cross Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
- 140.** α) Hayashi, Y., Nakamura, M., Nakao, S., Inoue, T., Shoji, M. The $HfCl_4$ -Mediated Diels–Alder Reaction of Furan. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4079–4082. β) In analogy to: Paquette, L. A., Kravetz, T. M., Charumilind, P. The 1,7-cyclohexenonornbornadiene system. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 1789–1795.
- 141.** Ito, Y. N., Ariza, X., Beck, A. K., Boháč, A., Ganter, C., Gawley, R. E., Kühnle, F. N. M., Tuleja, J., Wang, Y. M., Seebach, D. Preparation and Structural Analysis of Several New $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanols (TADDOL's) and TADDOL

analogues, their evaluation as titanium ligands in the enantioselective addition of methyltitanium and diethylzinc reagents to benzaldehyde, and refinement of the mechanistic hypothesis. *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 2071–2110.

142. (α) Wang, G.L., Semenza, G.L. Desferrioxamine induces erythropoietin gene expression and hypoxia-inducible factor 1 DNA-binding activity: implications for models of hypoxia signal transduction. *Blood*. **1993**, 82, 3610–3615, (β) Salnikow, K., Su, W., Blagosklonny, M.V., Costa, M. Carcinogenic Metals Induce Hypoxia-inducible Factor-stimulated Transcription by Reactive Oxygen Species-independent Mechanism. *Cancer Res.* **2000**, 60, 3375–3378.

143. Για εναλλακτικές συνθέσεις της "*wine lactone*", βλέπε: (α) Bergner, E. J., Helmchen, G. Synthesis of Enantiomerically Pure (–)-"*wine lactone*" Based on a Palladium-Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3, 419–423, (β) Chavan, S. P., Kharul, R. K., Sharma, A. K., Chavan, S. P. An efficient and simple synthesis of (–)-"*wine lactone*". *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, 12, 2985–2988, (γ) Serra, S., Fuganti, C. Natural p-Menthene Monoterpenes: Synthesis of the Enantiomeric Forms of "*wine lactone*", Epi-"*wine lactone*", Dill Ether, and Epi-dill Ether Starting from a Common Intermediate. *Helv. Chim. Acta*. **2004**, 87, 2100–2109.

144. Sharpless, K. B., Lauer, R. F. Mild procedure for the conversion of epoxides to allylic alcohols. First organoselenium reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697–2699.

145. (α) Niwayama, S., Hiraga, Y. New *exo/endo* selectivity observed in monohydrolysis of dialkyl bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboxylates. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8567–8570. (β) Niwayama, S., Cho, H., Zabet-Moghaddam, M., Whittlesey, B. R. Remote *Exo/Endo* Selectivity in Selective Monohydrolysis of Dialkyl Bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate Derivatives. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3775–3780.

146. Debra J, wallace. Relay Ring-Closing Metathesis-A Strategy for Achieving Reactivity and Selectivity in Metathesis Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1912–1915.

147. Για προηγούμενες συνθετικές μελέτες από την ομάδα μας, βλέπε: Athinaios, N., Kazantzis, A., Putzker, K., Lewis, J., Pitsinos, E. N. Synthesis of Novel Laurenditerpenol Analogues and their Evaluation as HIF-1 Activation Inhibitors. *Lett. Org. Chem.* **2009**, 6, 269–271.

148. (α) Chemler, S. R., Trauner, D., Danishefsky, S. J. The B-Alkyl Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction: Development, Mechanistic Study, and Applications in Natural Product Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 4544–4568. (β) Jana, R., Pathak,

T. P., Sigman, M. S. Advances in Transition Metal (Pd,Ni,Fe)-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Using Alkyl-organometallics as Reaction Partners. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492.

149. Ranjan Jana, Tejas P. Pathak, and Matthew S. Sigman. Advances in Transition Metal (Pd,Ni,Fe)-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Using Alkyl-organometallics as Reaction Partners. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–149.

150. de Meijere, A., Diederich, F., Eds. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. 2nd Completely Revised and Enlarged ed., *Vol. 2*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**.

151. de Meijere, A., Diederich, F., Eds. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. 2nd Completely Revised and Enlarged ed., *Vol. 1*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**.

152. Diederich, F., Stang, P. J., Eds. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**.

153. Knochel, P., Leuser, H., Gong, L.-Z., Perrone, S., Kneisel, F. F. Functionalized Organozinc Compounds. *Chem. Organozinc Compd.* **2006**, *chapter 8*, 287–293.

154. Knochel, P., Leuser, H., Gong, L.-Z., Perrone, S., Kneisel, F. F. Polyfunctional zinc organometallics for organic synthesis. In *Handbook of Functionalized Organometallics: Applications in Synthesis*, Knochel, P., Ed. Wiley-VCH: Weinheim, Germany. **2005**, *Vol. 1*.

155. Fouquet, E., Herve, A. Polyfunctional tin organometallics for organic synthesis. In *Handbook of Functionalized Organometallics: Applications in Synthesis*, Knochel, P., Ed., Wiley-VCH: Weinheim, Germany. **2005**, *Vol. 1*.

156. Shimizu, M., Hiyama, T. Polyfunctional silicon organometallics for organic synthesis. In *Handbook of Functionalized Organometallics: Applications in Synthesis*, Knochel, P., Ed., Wiley-VCH: Weinheim, Germany. **2005**, *Vol. 1*.

157. Knochel, P., Krasovskiy, A., Sapountzis, I. Polyfunctional magnesium organometallics for organic synthesis. In *Handbook of Functionalized Organometallics: Applications in Synthesis*, Knochel, P., Ed., Wiley-VCH: Weinheim, Germany. **2005**, *Vol. 1*.

158. Knochel, P., Ila, H., Korn, T. J., Baron, O. Functionalized organoborane derivatives in organic synthesis. In *Handbook of Functionalized Organometallics: Applications in Synthesis*. Knochel, P., Ed., Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**, *Vol. 1*.

159. Knochel, P., Kopp, F. Introduction. In *Handbook of Functionalized Organometallics: Applications in Synthesis*, Knochel, P., Ed., Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**; *Vol. 1*.

- 160.** Stephenson, G. R. Polyfunctional electrophilic multihaptoorganometallics for organic synthesis. In *Handbook of Functionalized Organometallics: Applications in Synthesis*. Knochel, P., Ed., Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**, Vol. 2.
- 161.** Rilatt, I., Jackson, R. F. W. Kinetic Studies on the Stability and Reactivity of β -Amino Alkylzinc Iodides Derived from Amino Acids. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8694–8704.
- 162.** Zou, G., Reddy, Y. K., Falck, J. R. Ag(I)-promoted Suzuki–Miyaura cross-couplings of n-alkylboronic acids. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7213–7215.
- 163.** Frisch, A. C., Beller, M. Catalysts for Cross-Coupling Reactions with Non-activated Alkyl Halides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 674–688.
- 164.** Tsuji, J. Palladium in Organic Synthesis. *Topics in Organometallic Chemistry*, Vol. 14, Springer: Berlin, **2005**.
- 165.** Netherton, M. R., Fu, G. C. Nickel-Catalyzed Cross-Couplings of Unactivated Alkyl Halides and Pseudohalides with Organometallic Compounds. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1525–1532.
- 166.** Cardenas, D. Towards Efficient and Wide-Scope Metal-Catalyzed Alkyl–Alkyl Cross-Coupling Reactions. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 3018–3020.
- 167.** Cardenas, D. Advances in Functional-Group-Tolerant Metal-Catalyzed Alkyl–Alkyl Cross-Coupling Reactions. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 384–387.
- 168.** Netherton, M. R., Fu, G. C. Suzuki Cross-Couplings of Alkyl Tosylates that Possess β Hydrogen Atoms: Synthetic and Mechanistic Studies. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3910–3912.
- 169.** Anderson, T. J., Jones, G. D., Vicic, D. A. Evidence for a Ni^{I} Active Species in the Catalytic Cross-Coupling of Alkyl Electrophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8100–8101.
- 170.** Negishi, E. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley: New York, **2002**.
- 171.** Miyaura, N. Ed. Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide. *Topics in Current Chemistry*, Vol. 219, Springer: Berlin, **2002**.
- 172.** Suzuki, A. Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147–168.
- 173.** Brown, H. C. *Organic Syntheses via Boranes*, Wiley: New York, **1975**.
- 174.** Kotha, S., Lahiri, K., Kashinath, D. Recent applications of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 9633–9695.

- 175.** Marshall, J. A., Johns, B. A. Total Synthesis of (+)-Discodermolide. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7885–7892.
- 176.** Soderquist, J. A., De Pomar, J. C. J. A versatile synthesis of 9-BBN derivatives from organometallic reagents and 9-(triisopropylsilyl)thio-9-borabicyclo[3.3.1]nonane. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3537–3539.
- 177.** Ishiyama, T., Abe, S., Miyaura, N., Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Alkyl-Alkyl Cross-Coupling Reaction of 9-Alkyl-9-BBN Derivatives with Iodoalkanes Possessing β -Hydrogens. *Chem. Lett.* **1992**, 21, 691–694.
- 178.** Netherton, M. R., Dai, C., Neuschuetz, K., Fu, G. C. Room-Temperature Alkyl-Alkyl Suzuki Cross-Coupling of Alkyl Bromides that Possess β Hydrogens. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10099–10100.
- 179.** Negishi, E., King, A. O., Okukado, N. Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 3. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821–1823.
- 180.** Negishi, E., Anastasia, L. Palladium-Catalyzed Alkynylation. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979–2018.
- 181.** Negishi, E., Bagheri, V., Chatterjee, S., Luo, F. T., Miller, J. A., Stoll, A. T. Palladium-catalyzed acylation of organozincs and other organometallics as a convenient route to ketones. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5181–5184.
- 182.** Negishi, E., Takahashi, T., Baba, S., Van Horn, D. E., Okukado, N. Nickel- or palladium-catalyzed cross coupling. 31. Palladium- or nickel-catalyzed reactions of alkenylmetals with unsaturated organic halides as a selective route to arylated alkenes and conjugated dienes: scope, limitations, and mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2393–2401.
- 183.** Baba, Y., Toshimitsu, A., Matsubara, S. Nickel-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Allyl- and Benzylzinc with Alkenyl Sulfides. *Synlett.* **2008**, 13, 2061–2063.
- 184.** Stadtmueller, H., Greve, B., Lennick, K., Chair, A., Knochel, P. Preparation of Secondary Alkyl and Benzylic Zinc Bromides Using Activated Zinc Metal Deposited on Titanium Oxide. *Synthesis.* **1995**, 1, 69–72.
- 185.** Chen, H. G., Hoechstetter, C., Knochel, P. Mixed copper, zinc 2-amino benzylic organometallics as efficient reagents for the synthesis of heterocycles. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4795–4798.
- 186.** Rottlander, M., Knochel, P. New multi-coupling benzylic zinc reagents for the preparation of flexible aromatic compounds. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1749–1752.

- 187.** Diez-Gonzalez, S., Marion, N., Nolan, S. P. N-Heterocyclic Carbenes in Late Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612–3676.
- 188.** Kantchev, E. A. B., O' Brien, C. J., Organ, M. G. Palladium Complexes of N-Heterocyclic Carbenes as Catalysts for Cross-Coupling Reactions—A Synthetic Chemist's Perspective. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768–2813.
- 189.** (α) Soderquist, J. A., Matos, K., Rane, A., Ramos, J. Alkynylboranes in the Suzuki-Miyaura coupling. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2401–2402. (β) Feurstner, A., Seidel, G. Palladium-catalyzed arylation of polar organometallics mediated by 9-methoxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonane: Suzuki reactions of extended scope. *Tetrahedron.* **1995**, *51*, 11165–11176.
- 190.** Saito, B., Fu, G. C. Alkyl–Alkyl Suzuki Cross-Couplings of Unactivated Secondary Alkyl Halides at Room Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9602–9603.
- 191.** Yang, C. T., Zhang, Z. Q., Liu, Y. C., Liu, L. Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Organoboron Compounds with Primary Alkyl Halides and Pseudohalides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3904–3907.
- 192.** Nozaki, K., Oshima, K., Utimoto, K. Facile reduction of dithiocarbonates with n-Bu₃SnH-Et₃B. Easy access to hydrocarbons from secondary alcohols. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6125–6126.

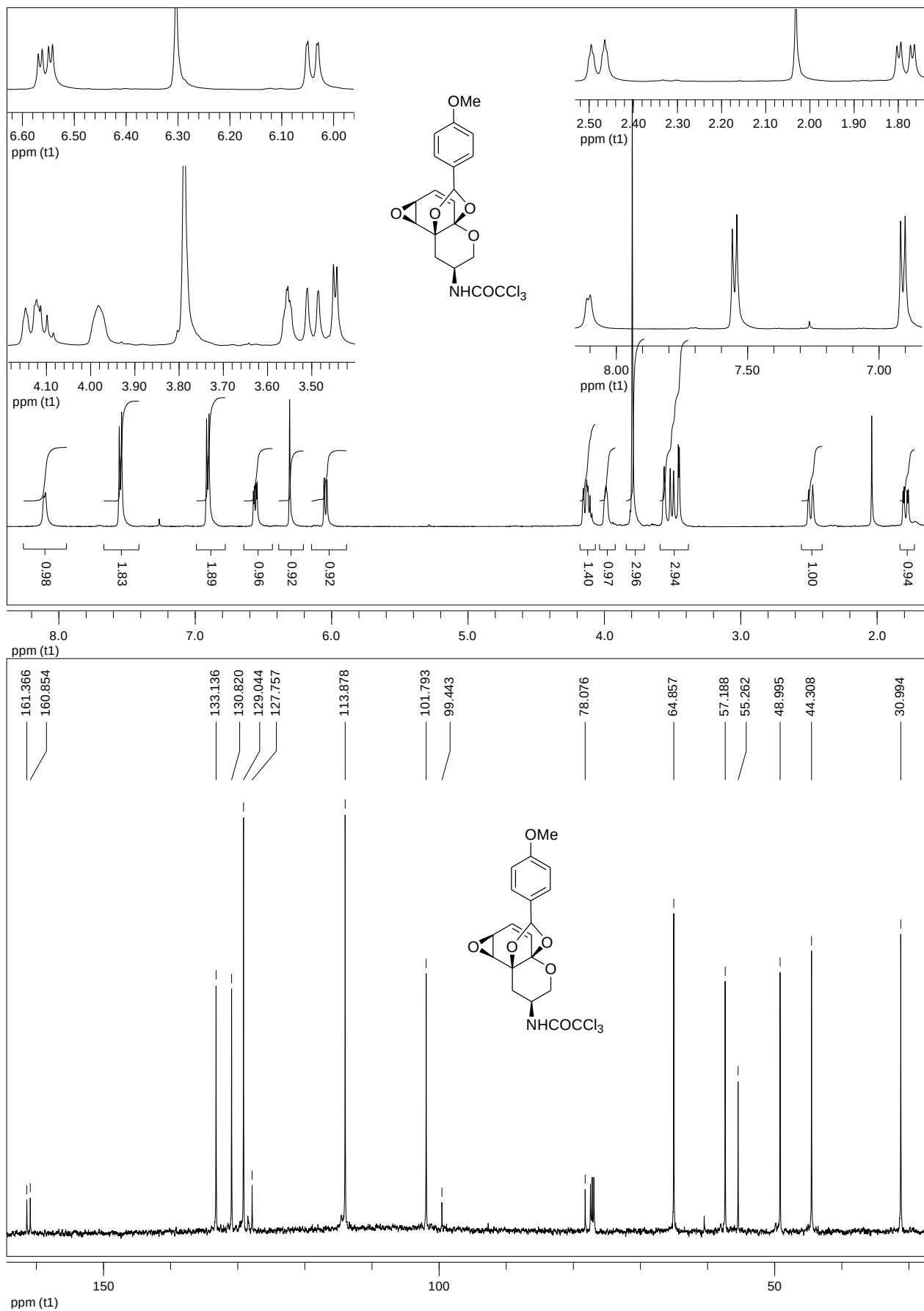
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.

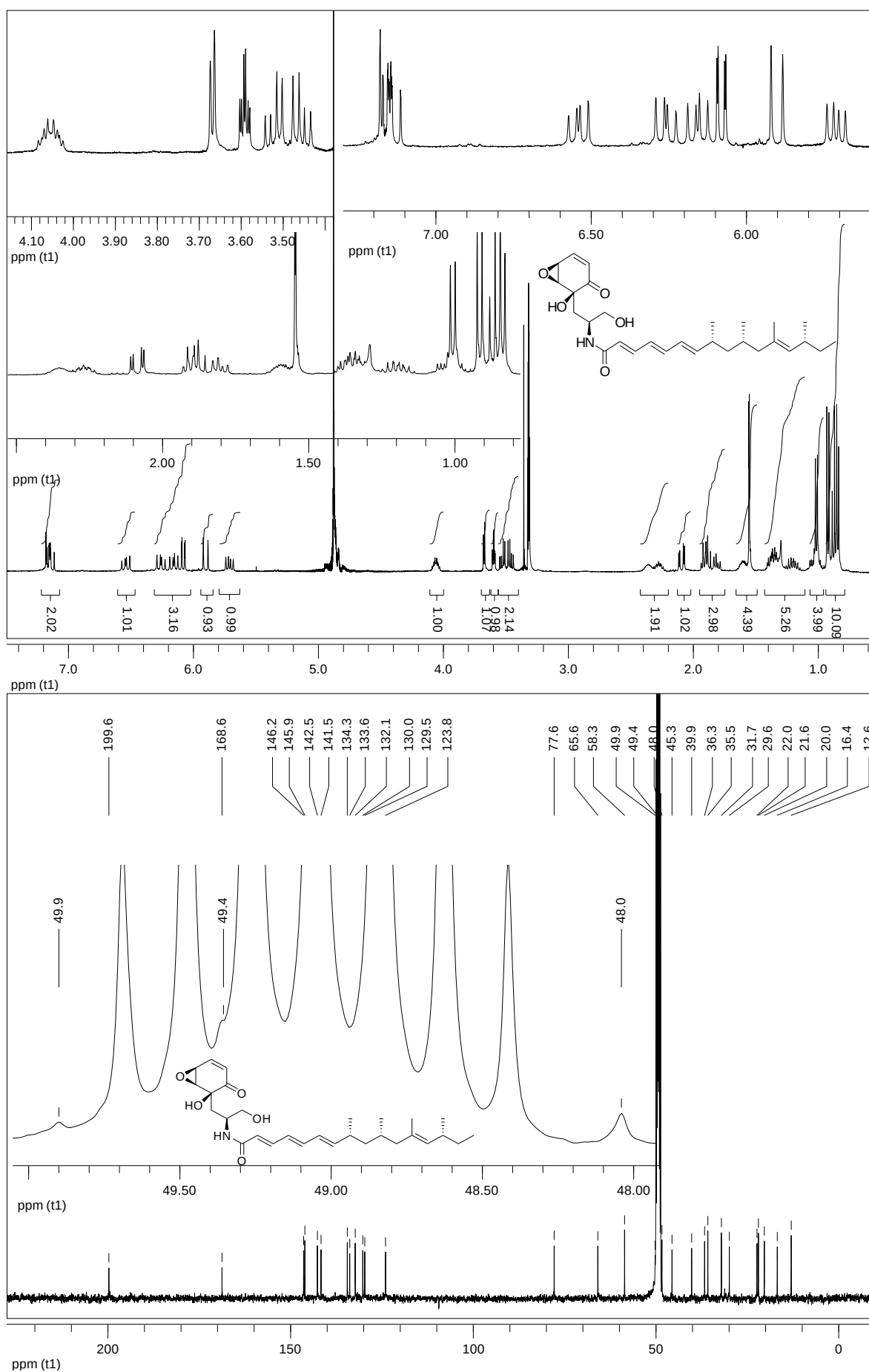
Ακρωνύμιο	Ξενόγλωσσος όρος	Ελληνικός Όρος
^{2,4} DMPMO	2,4-dinitrophenylhydrazine	2,4-δινιτροφαινυλοϋδραζίνη
9-BBN	9-Borabicyclo(3.3.1)nonane	9-βοραδίκυκλο(3.3.1)νονάνιο
Ac	acetyl	ακετυλο
A-SMase	acid sphingomyelinase	όξινη σφιγγομυελινάση
Cbz	carboxybenzyl	καρβοξυβένζυλο
Cer	ceramides	κεραμίδια
Cp	cyclopentadienyl complex	κυκλοπενταδιενυλικό σύστημα
CSA	camphorsulfonic acid	καμποροσουλφονικό οξύ
Cy	cyclohexyl	κυκλοεξυλο
DAG	diacyl-glycerol	διακυλογλυκερόλη
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	1,8-διαζοδίκυκλο[5.4.0]ανδεκ-7-ένιο
DCC	N,N'-dicyclohexylcarbodiimide	N,N'-δίκυκλοεθυλοκαρβοδιϊμίδιο
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-1,4-βενζοκινόνη
DEAD	diethyl azodicarboxylate	αζοδικαρβοξυλικός διαιθυλεστέρας
DFO	deferoxamine	δεφεροξαμίνη
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate	διίσοπρόπυλο αζοδικαρβοξυλικός εστέρας
DIBALH	diisobutylaluminium hydride	υδρίδιο διίσοβουτυλοαργιλίου
DMAP	4-dimethylaminopyridine	4-διμεθυλαμινοπυριδίνη
DMF	dimethylformamide	διμεθυλοφορμαμίδιο
DMP	Dess-Martin periodinane	αντιδραστήριο Dess Martin
DMSO	dimethyl sulfoxide	διμεθυλο σουλφοξειδίο

dpephos	(Oxydi-2,1-phenylene)bis(diphenylphosphine)	(οξυδι-2,1-φαινυλενο)δι(διφαινυλοφωσφινίνη)
DPPA	diphenylphosphoryl azide	αζίδιο του διφαινυλοφωσφορυλίου
Et	ethyl	αιθυλο
HMPA	hexamethylphosphoramide	εξαμεθυλοφωσφοραμίδιο
HOBT	hydroxybenzotriazole	υδροξυβενζοτριαζόλη
LAH	lithium aluminium hydride	υδρίδιο λιθίου αργιλίου
LDA	lithium diisopropylamide	διίσοπροπυλαμίδιο λιθίου
MAO	methylaluminoxane	μεθυλαργιλοξείδιο
mCPBA	3-chloroperoxybenzoic acid	3-χλωροϋπεροξυβενζοϊκό οξύ
Me	methyl	μεθυλο
Ms-	methanesulfonyl	μεθανοσουλφόνυλο
MTPA	methoxy(trifluoromethyl)phenylacetyl	μεθοξυ(τριφθορομεθυλο)φαινυλοακέτυλο
MTPA	α-methoxy-α-trifluoromethylphenylacetic acid	α-μεθοξυ-α-τριφθορομεθυλοφαινυλοξικό οξύ
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide	δι(τριμεθυλοσιλιλο)αμίδιο του νατρίου
NBS	N-bromosuccinimide	N-βρωμοσουκινιμίδιο
NIS	N-iodosuccinimide	N-ιωδοσουκινιμίδιο
NMI	4-methylimidazole	4-μεθυλοϊμιδαζόλιο
NMO	N-methylmorpholine-N-Oxide	N-οξείδιο της N-μεθυλομορφολίνης
PDC	pyridinium dichromate	διχρωμικό άλας της πυριδίνης
Ph	phenyl	φαινυλο
PIFA	[Bis(trifluoroacetoxy)]benzene	[δι(τριφθοροακετόξυ)]βενζόλιο
Piv-	pivaloyl-	πιβαλόυλο-

PMB	4-methoxybenzyl	4-μεθοξυβένζυλο
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate	<i>p</i> -τολουολοσουλφονικός εστέρας της πυριδίνης
PyBop	benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate	βενζοτρίαζολο-1-υλο-οξυτριπυρολιδινοφωσφονικός εξαφθοροφωσφονικός εστέρας
SM	sphingomyelin	σφιγγομυελίνη
SMS	sphingomyelin. Synthase	συνθάση της σφιγγομυελίνης
Sph	sphingosine	σφιγγοσίνη
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride	τετρα- <i>n</i> -βουτυλαμμωνιακό φθορίδιο
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl	<i>tert</i> -βουτυλοδιφαινυλοσίλιο
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide	<i>tert</i> -βουτυλο υδροϋπεροξειδιο
TBS ή TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl	<i>tert</i> -βουτυλοδιμεθυλοσίλιο
TES	triethylsilyl	τριαίθυλοσίλιο
TFA	trifluoroacetic acid	τριφθοροξικό οξύ
TfO-R	trifluoromethanesulfonate	τριφθορομεθανοσουλφονικός εστέρας
THF	tetrahydrofuran	τετραϋδροφουράνιο
TMEDA	tetramethylethylenediamine	τετραμεθυλοαιθυλενοδιαμίνη
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate	τετραπροπυλοαμμωνιακό υπερουθηνικό άλας
Ts	tosyl	τοσυλο
Zn-SMase	Zn ²⁺ -stimulated sphingomyelinase	Zn ²⁺ ενεργοποιούμενη σφιγγομυελινάση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι: ΦΑΣΜΑΤΑ ^1H NMR, ^{13}C NMR ΓΙΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.





ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ: ΦΑΣΜΑΤΑ ^1H NMR, ^{13}C NMR ΓΙΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.

