



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΚΑΣΣΑΝΙΚΑ ΦΟΥΡΑΝΟΔΙΤΕΡΠΕΝΙΑ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΦΥΤΩΝ:  
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΙΑΣ ΣΥΓΚΛΙΝΟΥΣΑΣ ΚΑΙ ΕΝΑΝΤΙΟΕΚΛΕΚΤΙΚΗΣ ΣΥΝΘΕΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ,  
ΟΛΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ (±)-ΣΟΥΚΟΥΤΙΝΙΡΑΝΙΟΥ C**

**ΕΙΡΗΝΗ ΤΖΟΥΜΑ**  
**ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ**

**Φεβρουάριος 2018**



# **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΚΑΣΣΑΝΙΚΑ ΦΟΥΡΑΝΟΔΙΤΕΡΠΕΝΙΑ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΦΥΤΩΝ:  
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΙΑΣ ΣΥΓΚΛΙΝΟΥΣΑΣ ΚΑΙ ΕΝΑΝΤΙΟΕΚΛΕΚΤΙΚΗΣ ΣΥΝΘΕΤΙΚΗΣ  
ΟΔΟΥ, ΟΛΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ (±)-ΣΟΥΚΟΥΤΙΡΑΝΙΟΥ C**

## **ΕΙΡΗΝΗ ΤΖΟΥΜΑ**

### **ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:**

**Αντώνης Κολοκούρης**, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ**

**Αντώνης Κολοκούρης**, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

**Εμμανουήλ Πιτσινός**, Διευθυντής Ερευνών ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»

**Βερονίκη Βιδάλη**, Ερευνήτρια Γ' ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Αντώνης Κολοκούρης**, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

**Εμμανουήλ Πιτσινός**, Διευθυντής Ερευνών ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»

**Βερονίκη Βιδάλη**, Ερευνήτρια Γ' ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»

**Παναγιώτης Μαράκος**, Καθηγητής ΕΚΠΑ

**Νικολαΐς Πουλή**, Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

**Ιωάννης Παπαναστασίου**, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

**Σέρκος Χαρουτουιάν**, Καθηγητής ΓΠΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: 22 Φεβρουαρίου 2018



Στους δικούς μου ανθρώπους, που είναι η δύναμή μου!

## Περίληψη

Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζεται η ανάπτυξη μιας ευέλικτης και συγκλίνουσας συνθετικής οδού προς φουρανοδιτερπενοειδή κασσανικού τύπου, τα οποία αποτελούν συστατικά παραδοσιακών φαρμακευτικών φυτών και μόρια οδηγούς για την ανάπτυξη νέων ενώσεων βιολογικού και φαρμακευτικού ενδιαφέροντος. Ο παραπάνω στόχος επιτεύχθηκε μέσω:

1. Της ανάπτυξης μιας μεθόδου παρασκευής ενός 1,3,3-τριύποκατεστημένου-2-βινυλοκυκλοεξενίου ως διένιο σε οπτικά καθαρή μορφή. Το παραπάνω δοκιμάστηκε μέσω 3 διαφορετικών πορειών, με την τρίτη πορεία προς το οπτικώς καθαρό χειρόμορφο διένιο να επιτυγχάνεται με > 99% εναντιομερική περίσσεια, σε 12 βήματα.
2. Της ανακάλυψης πρακτικών και ήπιων συνθηκών για την υλοποίηση της βασικής αντίδρασης Diels–Alder μεταξύ στερεοχημικά απαιτητικών διενίων και υποκατεστημένων κινονών, παραλαμβάνοντας προϊόντα κυκλοπροσθήκης, με υψηλή ενδο- και τοπο-εκλεκτικότητα.
3. Της μετατροπής των προϊόντων της αντίδρασης Diels–Alder στο βασικό ανθρακικό σκελετό των φουρανοδιτερπενίων κασσανικού τύπου.
4. Μετασχηματισμών από το βασικό ανθρακικό σκελετό στη ρακεμική ολική σύνθεση του (±)-Σουκουτινιρανίου C (6 στάδια).

Η ευελιξία της συγκλίνουσας πορείας που υλοποιήθηκε αναμένεται να ενθαρρύνει τη σύνθεση και τη μελέτη ποικιλίας σχετικών δομικών αναλόγων για τον καθορισμό λεπτομερέστερων σχέσεων δομής–δράσης.

**ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ:** Ολική Σύνθεση φυσικών προϊόντων. Φουρανοδιτερπενοειδή κασσανικού τύπου.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Κασσανικά Φουρανοδιτερπένια, Μονοπάτι Hedgehog, Σουκουτινιράνιο C.

## *Abstract*

This PhD study is referred to the development of a flexible and convergent synthetic pathway to furandipeperonoids of cassane type, which are components of traditional medicinal plants and guide molecules for the development of new compounds of biological and pharmaceutical interest. The above goal was achieved through:

1. The development of a method which prepares 1,3,3-trisubstituted-2-vinylcyclohexene as diene in optically pure form. The above was tested through 3 different paths, of which the third method led to the optically pure chiral diene with > 99% enantiomeric excess in 12 steps.
2. The discovery of practical and mild conditions for the accomplishment of the basic Diels-Alder reaction between sterically demanding dienes and substituted quinines, obtaining cycloaddition products with high *endo*- and *regio*-selectivity.
3. The conversion of the Diels-Alder reaction products into the basic carbonate skeleton of the furanodiperpenes of cassane type.
4. Transformations from the basic carbon skeleton to the racemic total synthesis of (±) - Sucutinirane C (6 steps).

The flexibility of the convergent method that has been implemented is expected to encourage the synthesis and study of a variety of relevant structural analogues to define more detailed structure-action relationships.

**SUBJECT AREA:** Total synthesis of physical products. Furanoditerpenes cassane type.

**KEYWORDS:** Cassane furanoditerpenoids, Hedgehog pathway, Sucutinirane C.





## *Ευχαριστίες*

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του ερευνητικού προγράμματος «3069-GliTerIn», ΕΣΠΑ 2007-2013, Επιχειρησιακό Πρόγραμμα Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση, Δράση Αριστεία II, συγχρηματοδοτούμενο από το Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο, την Ευρωπαϊκή Ένωση και Εθνικούς πόρους.

Η αγάπη μου για την Οργανική χημεία μετά τη λήψη του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης, με οδήγησε στο εργαστήριο Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων και Βιοοργανικής Χημείας του Ινστιτούτου Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», που αχολείται με τη μελέτη της ολικής σύνθεσης φυσικών προϊόντων με βιολογική δράση. Η σύνθεση αποδείχτηκε πολύπλευρη και απαιτητική, μα συνάμα ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα και δημιουργική. Είχα την τιμή και την ευκαιρία να συμμετέχω στην ομάδα του εργαστηρίου του Κ. Πιτσίνο, όπου από την πρώτη στιγμή εκτός από καλοδεχούμενη, ένιωσα και τη διάθεση του εργαστηρίου να με «μυήσει» στις προκλήσεις της οργανικής χημείας.

Οι ευχαριστίες μου ξεκινούν από τον καθηγητή μου, όπως τον θεωρώ, Δρ. Εμμανουήλ Πιτσίνο για την προσφορά των πολύπλευρων γνώσεων του είτε σε θεωρητικό επίπεδο είτε σε αυτές που απαιτεί το εργαστήριο. Σημαντική, επίσης, είναι η εξασφάλιση χρηματοδότησης για το πρώτο διάστημα της διατριβής μου, καθώς και η συμπαράσταση και κατανόησή του στο δεύτερο διάστημα της διατριβής λόγω οικονομικών δυσκολιών. Οι συμβουλές του και η υπομονή του κατά τη διάρκεια της συγγραφής αυτού του διδακτορικού ήταν καταλυτικές για την ολοκλήρωση του.

Ευχαριστώ τον αναπληρωτή καθηγητή, Δρ. Αντώνιο Κολοκούρη του τμήματος Φαρμακευτικής Χημείας του ΕΚΠΑ, καταρχάς για την ανάληψή του ως ακαδημαϊκού μου υπεύθυνου και κατά δεύτερον για τις απόψεις και συμβουλές του κατά τη διάρκεια της εργασίας.

Δεν θα μπορούσα να μην αναφέρω την ψυχολογική εμπύχωση από την ερευνήτρια Γ' του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», Δρ. Βερονίκη Βιδάλη προς το πρόσωπο μου, όταν ο Κ. Πιτσίνος απουσίαζε σε ερευνητική άδεια. Υπήρξε μια άξια εκπρόσωπός του στο εργαστήριο και δεν μπορώ να λησμονήσω τη βοήθειά της στην εκμάθηση της διαχείρισης των προβλημάτων στα διάφορα στάδια της σύνθεσης. Δεδομένης της δυσκολίας του αντικειμένου της εργασίας, αλλά και των οικονομικών προβλημάτων στο δεύτερο διάστημα της διατριβής, λύγισα αρκετές φορές. Όμως, την ευχαριστώ πολύ γιατί με δίδαξε να διαχειρίζομαι τους φόβους μου και να διατηρώ το πάθος μου για τη χημεία πιο ψηλά από τις δυσκολίες.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Άννα Καπέλα, υποψήφια διδάκτωρ επίσης και μέλος του εργαστηρίου που ήταν ο πρώτος 'συναδέλφος' που γνώρισα στο εργαστήριο. Έδειξε από την αρχή τον καλό της συναδελφικό χαρακτήρα για να με κατατοπίσει στους χώρους και στους κανόνες του εργαστηρίου. Στάθηκε και άριστη συνεργάτης όπου τη χρειάστηκα, αλλά και φίλη.

Επιπλέον, να μη ξεχάσω να ευχαριστήσω τον Δρ. Ιωάννη Μαυρίδη για την καλή συνεργασία μας στο πρώτο μέρος της διατριβής και την κατά καιρούς βοήθειά του στις απαιτητικές μεθόδους της σύνθεσης.

Η Δρ. Μαρία Χατζοπούλου και Δρ. Αντωνία Αντωνίου ήταν μέλη του ερευνητικού προγράμματος ΑΡΙΣΤΕΙΑ II στο πρώτο μέρος της διατριβής μου και τις ευχαριστώ για την καλή συνεργασία μας στο χώρο του εργαστηρίου αλλά και για τη στήριξη που είχαμε η μία στην άλλη.

Ευχαριστώ επίσης, τη Δρ. Αγγελική Παναγιωτοπούλου για την καθοδήγηση της, όταν τη χρειάστηκα στη λήψη φασμάτων δύο διαστάσεων στο όργανο του NMR.

Δεν ξεχνώ την πολυαγαπημένη μου αδερφή, Δήμητρα Τζούμα για τη ψυχολογική της υποστήριξη ως λάτρη των επιστημών, καθώς και για τη μερική γλωσσολογική επιμέλεια της παρούσας εργασίας ως μεταπτυχιακή γλωσσολόγος.

Και να μην ξεχάσω να ευχαριστήσω τον αρραβωνιαστικό μου, Δημήτριο Κουμπάρο που με στήριζε και ψυχολογικά και οικονομικά και με θαύμαζε πάντα, καθώς δεν ξεχνούσε να μου το δείχνει κάθε στιγμή.

Τέλος, να ευχαριστήσω τους πιο σημαντικούς ανθρώπους στη ζωή μου, τους γονείς μου που ποτέ δε μου αρνήθηκαν τη συνέχιση των σπουδών μου και πάντα επιθυμούσαν την εξέλιξή μου ως ανθρώπου αρχικά και μετά ως επιστήμονα. Τους ευχαριστώ, επιπροσθέτως, για την οικονομική υποστήριξη που μου παρείχαν όλα αυτά τα χρόνια και εύχομαι να είναι περήφανοι για τις προσπάθειές μου να επιτύχω ως χημικός-επιστήμονας.

Ειρήνη Τζούμα  
Αθήνα 2018

## Περιεχόμενα

Υπογραφές.....	iii
Αφιέρωση.....	v
Abstract.....	vii
Ευχαριστίες.....	ix
Περιεχόμενα.....	xi
Συνοπτικές Σημειώσεις.....	xiii
Κατάλογος Εικόνων.....	xv
Κατάλογος Σχημάτων.....	xvi
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Φυσικά Προϊόντα.....</b>	<b>2</b>
1.1.1 Κασσανικά Τερπενοειδή.....	2
<b>1.2 Σηματοδοτικό μονοπάτι Hedgehog (Hh).....</b>	<b>5</b>
1.2.1 Γενικά.....	5
1.2.2 Βιολογικός ρόλος.....	5
Έναρξη σηματοδότησης στο μονοπάτι του Hedgehog.....	5
Περιγραφή του μηχανισμού του μονοπατιού Hedgehog.....	6
1.2.3 Αναδρομή στην ανάπτυξη φαρμάκων για την αναστολή του μονοπατιού Hedgehog.....	6
<b>1.3 Αναδρομή στις συνθετικές μελέτες κασσανικών φουρανοδιτερπενοειδών.....</b>	<b>8</b>
1.3.1 Προγενέστερες μελέτες.....	8
1.3.2 Παράλληλες μελέτες.....	11
Σύνθεση αναλόγων της ταεπενίνης D από την ομάδα του Πιτσινού.....	11
Βιολογική αξιολόγηση των αναλόγων της ταεπενίνης D.....	13
Σύνθεση αναστολέων δεύτερης γενιάς από την ομάδα του Πιτσινού.....	14
Σύνθεση δύο ξεχωριστών τμημάτων της ταεπενίνης D από την ομάδα του Ishikawa.....	14
Σύνθεση της μπενθαμινίνης 1 από τις ομάδες των Chahboun και Alvarez-Manzaneda.....	16
<b>1.4 Βιβλιογραφία.....</b>	<b>19</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Αποτελέσματα και Σχόλια.....</b>	<b>25</b>
<b>2.1 Στόχος της παρούσας διατριβής.....</b>	<b>26</b>
<b>2.2 Ανάπτυξη μιας ευέλικτης και συγκλίνουσας συνθετικής οδού προς κασσανικά φουρανοδιτερπένια.....</b>	<b>27</b>
2.2.1 Στρατηγικός σχεδιασμός.....	27
<b>2.3 Υπόβαθρο – Προκλήσεις.....</b>	<b>29</b>
2.3.1 Εναντιοεκλεκτική αλλυλίωση.....	29
2.3.2 Κυκλοποιητική αναδιάταξη ενίνιου (Ring Closing EnYne Metathesis, RCEYM).....	29
2.3.3 Αντίδραση Diels–Alder (DA).....	30
<b>2.4 Αποτελέσματα.....</b>	<b>33</b>
2.4.1 Παρασκευή του διενόφιλου.....	33

2.4.2	Αντίδραση Diels–Alder (DA) μεταξύ διενίων της μορφής D και κινονών της μορφής E.....	35
	Ανάλυση φασμάτων NMR των προϊόντων DA.....	38
2.4.3	Μελέτες παρασκευής του ασύμμετρου διενίου D.....	39
	Οργανοκαταλυόμενη εναντιοεκλεκτική αλλυλίωση.....	39
	Κυκλοποιητική αναδιάταξη ενινίου.....	41
	Εναλλακτική προσέγγιση για την εναντιοεκλεκτική παρασκευή του ενδιαμέσου D1.....	43
	Επιτυχής εναντιοεκλεκτική σύνθεση του διενίου D.....	45
<b>2.5</b>	<b>Σύνθεση του βασικού σκελετού κασσανικών φουρανοδιτερπενοειδών.</b>	<b>51</b>
2.5.1	Ολική σύνθεση του (±)-Σουκουτινιρανίου C.....	51
2.5.2	Αντίδραση DA με δισυμμετρικά διένια. Δημιουργία χειρόμορφου ανθρακικού σκελετού. ....	54
<b>2.6</b>	<b>Συμπεράσματα–Προοπτικές</b>	<b>56</b>
<b>2.7</b>	<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>58</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Πειραματικό μέρος .....</b>		<b>65</b>
<b>3.1</b>	<b>Γενικά</b>	<b>66</b>
<b>3.2</b>	<b>Σύνθεση του διενόφιλου 108.</b>	<b>67</b>
3.2.1	Πειραματικές διαδικασίες προς το ενδιάμεσο 111.....	67
3.2.2	Πειραματικές διαδικασίες προς το εναλλακτικό ενδιάμεσο 111'. ....	71
3.2.3	Σύνθεση της κινόνης 110 από τα ενδιάμεσα 111 και 111'. ....	73
3.2.4	Σύνθεση του διενόφιλου 108.....	75
<b>3.3</b>	<b>Αντίδραση Diels–Alder (DA)</b>	<b>78</b>
3.3.1	Σύνθεση του 1,3,3-τριμεθυλο-2-βινυλοκυκλοεξανίου (117) ως το διένιο για τις Diels–Alder δοκιμές.....	78
3.3.2	Γενική πειραματική πορεία της αντίδρασης DA μεταξύ διενίων της μορφής D και κινονών της μορφής E. Δημιουργία βασικού κασσανικού σκελετού. ....	79
<b>3.4</b>	<b>Μελέτες παρασκευής του διενίου D.</b>	<b>91</b>
3.4.1	Οργανοκαταλυόμενη εναντιοεκλεκτική αλλυλίωση. ....	91
3.4.2	Εναλλακτική προσέγγιση για την εναντιοεκλεκτική παρασκευή του ενδιαμέσου D1. 102	
3.4.3	Επιτυχής εναντιοεκλεκτική σύνθεση του διενίου. ....	109
<b>3.5</b>	<b>Διερεύνηση τελικών σταδίων προς τον σκελετό φουρανοδιτερπενοειδών, κασσανικού τύπου.</b>	<b>121</b>
3.5.1	Ολική σύνθεση του (±)-Σουκουτινιρανίου C.....	121
3.5.2	Αντιδραση DA με δισυμμετρικά διένια, τύπου D. Δημιουργία χειρόμορφου ανθρακικού σκελετού. ....	141
<b>3.6</b>	<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>148</b>

Συντομεύσεις

Ακρωνύμιο	Ξενόγλωσσος όρος	Ελληνικός Όρος
Ac	acetyl	ακέτυλο
ΑΛΟ	–	Αλληλομετατροπές λειτουργικών ομάδων
BBC	Basal Cell Carcinoma	Καρκίνος του δέρματος
9-BBN	9-Borabicyclo(3.3.1)nonane	9-βοραδίκυκλο(3.3.1)νονάνιο
Cp	cyclopentadienyl complex	κυκλοπενταδιενυλικό σύστημα
CSA	camphorsulfonic acid	καμποροσουλφονικό οξύ
DA	Diels–Alder	
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene	1,5-διαζοδίκυκλο[4.3.0]νον-5-ένιο
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'-δικυκλοεθυλοκαρβοδιμίδιο
DCM	Dichloromethane	Διχλωρομεθάνιο
DIBALH	diisobutylaluminium hydride	υδρίδιο διϊσοβουτυλοαργιλίου
DMAP	4-dimethylaminopyridine	4-διμεθυλαμινοπυριδίνη
DMMM	Dimethyl-2-methyl-malonic ester	διμεθυλ-2-μεθυλ-μηλονικού εστέρα
DMF	dimethylformamide	διμεθυλοφορμαμίδιο
DMP	Dess-Martin periodinane	αντιδραστήριο Dess Martin
DMSO	dimethyl sulfoxide	διμεθυλο σουλφοξείδιο
ee	<i>Enantiomeric excess</i>	Εναντιομερική περίσσεια (ε.π.)
Et	ethyl	αίθυλο
FDA	Food and Drug Administration	Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων
Hh	Hedgehog pathway	Μονοπάτι Hedgehog (σκαντζόχοιρου)
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol	1,1,1,3,3,3-Εξαφθορο-2-προπανόλη
HMDS	bis(trimethylsilyl)amide	δι(τριμεθυλοσιλιλο)αμίδιο
LAH	lithium aluminium hydride	υδρίδιο λιθίου αργιλίου
LDA	lithium diisopropylamide	διϊσοπροπυλαμίδιο λιθίου
Me	methyl	μέθυλο
mCPBA	<i>meta</i> -Chloroperoxybenzoic acid	<i>μέτα</i> -χλώροπεροξυβενζοϊκό οξύ
Ms-	methanesulfonyl	μεθανοσουλφόνυλο
MTPA	methoxy(trifluoromethyl)phenylacetyl	μεθοξυ(τριφθορομεθυλο)φαινυλοακέτυλο
MTPI	Methyltriphenoxyphosphonium iodide	Μέθυλο-τριφαινόξυ-φωσφονικό ιωδίδιο
MVK	Methyl vinyl ketone	Μέθυλο-βίνυλο κετόνη
NBS	N-bromosuccinimide	N-βρωμοσουκινιμίδιο
<i>p</i> -	<i>Para</i> -	<i>Πάρα</i> -

PCC	Pyridinium chlorochromate	Χλωροχρωμικό πυριδίνιο
Ph	phenyl	φαίνυλο
PhNTf <sub>2</sub>	<i>N</i> -Phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide)	<i>N</i> -φαινυλ-δισ (τριφθορομεθανοσουλφονιμίδιο)
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate	<i>p</i> -τολουολοσουλφονικός εστέρας της πυριδίνης
PTT	Polytrimethylene terephthalate	Τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο
Py	pyridine	πυριδίνη
Red-Al	Sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminumhydride	Δις (2-μεθοξαιθοξυ) αλουμίδιο του νατρίου
RCEYM	Ring Closing EnYne Metathesis	Κυκλοποιητική αναδιάταξη ενινίου
SAR	structure–activity relationship	σχέση δομής-δραστικότητας
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride	τετρα- <i>n</i> -βουτυλαμμωνιακό φθορίδιο
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl	τριτ-βουτυλοδιφαινυλοσίλιο
TBS ή TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl	τριτ-βουτυλοδιμεθυλοσίλιο
<i>tert</i> -	tertiary	(τριτ-) τριτοταγές
TFA	trifluoroacetic acid	τριφθοροξικό οξύ
TFE	2,2,2–Trifluoroethanol	2,2,2–Τριφθορο-αιθανόλη
THF	tetrahydrofuran	τετραϋδροφουράνιο
TMSCl	Trimethylsilyl chloride	Τριμέθυλο-σίλυλο χλωρίδιο
TPAP	Tetrapropylammonium perruthenate	Περουθηνικό τετραπροπυλαμμώνιο
Ts	tosyl	τόσυλο
TsNHNH <sub>2</sub>	<i>p</i> -Toluenesulfonyl hydrazide	<i>p</i> -τολουολοσουλφονυλ υδραζίδιο

## Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1.1 Χαρακτηριστικά παραδείγματα φουρανοδιτερπενοειδών κασσανικού τύπου. ....	3
Εικόνα 1.2 Μηχανισμός του σηματοδοτικού μονοπατιού Hedgehog. <sup>35</sup> .....	6
Εικόνα 1.3 Δομή ταεπενίνης D και κάποιων αναστολέων του μονοπατιού Hedgehog. ....	7
Εικόνα 1.4 Δομή της ταξοδιόνης. ....	10
Εικόνα 1.5 Δομική αναλογία μεταξύ της ταεπενίνης D και του αβιετικού οξέος (56). ....	11
Εικόνα 1.6 Αναστολείς δεύτερης γενιάς από την ομάδα του Πιτσινού. ....	14
Εικόνα 1.7 Στρατηγική σύνθεσης του Ishikawa. <sup>57</sup> .....	15
Εικόνα 2.1. Χημική μετατόπιση των H-1ax, H-1eq, H-9, H-19 στο επιθυμητό προϊόν DA 130. .....	38
Εικόνα 2.2. Περιοχή του φάσματος NOESY του προϊόντος DA 130, που υποδεικνύει ενδο- διαμόρφωση. ....	39
Εικόνα 2.3. <sup>1</sup> H-NMR των ( <i>S</i> )-Mosher εστέρων που δείχνουν την εναντιομερική περίσσεια (ε.π.) της αλκοόλης 161. ....	43
Εικόνα 2.4 Διαστερομερή άλατα της ένωσης 168 με την χειρική αμίνη ( <i>R</i> )-1-φαινυλο- αιθυλαμίνη. ....	45
Εικόνα 2.5. <sup>1</sup> H-NMR της ένωσης 168 με την ( <i>R</i> )-φαινυλο-αιθαναμίνη που υποδεικνύει 0% ee. ....	45
Εικόνα 2.6 <sup>1</sup> H NMR του μίγματος των ενώσεων 170 / 180. ....	49
Εικόνα 2.7 Προϊόντα της αντίδρασης DA με χρήση διαλύτη HFIP. ....	57

## Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1.1 Βιοσύνθεση του σκελετού των διτερπενίων κασσανικού τύπου.....	2
Σχήμα 1.2 Σύνθεση του μεθυλεστέρα του βινχατοϊκού οξέος (11) σε ρακεμική μορφή.....	8
Σχήμα 1.3 Σύνθεση του μεθυλεστέρα του βουακαπενοϊκού οξέος (22) σε οπτικώς καθαρή μορφή.....	9
Σχήμα 1.5 Η σύνθεση του (-)-φυτοκασσανίου D (47). <sup>47b</sup> .....	10
Σχήμα 1.6 Σύνθεση του διτερπενοειδούς κασσανικού τύπου (55). .....	11
Σχήμα 1.7 Σύνθεση των 6-δεακετοξυ-14-διμεθυλο-παραγώγων της ταεπεενίνης. <sup>50</sup> .....	12
Σχήμα 1.8. Σύνθεση παραγώγων της Ταεπεενίνης (67–69) χωρίς μεθύλιο στη θέση C-14. <sup>50</sup> .....	13
Σχήμα 1.9. Κατασκευή του τεταρτοταγούς κέντρου άνθρακα στη θέση C-4.....	15
Σχήμα 1.10. Ρακεμική κατασκευή του βενζοφουρανικού δακτυλίου. <sup>57</sup> .....	16
Σχήμα 1.11 Εναντιοεκλεκτική σύνθεση της μπενθαμινίνης 1 (103). <sup>63</sup> .....	17
Σχήμα 2.1. Αντιθετική συνθετική ανάλυση της ταεπεενίνης D (107). .....	27
Σχήμα 2.2. Αντιθετική ανάλυση για την ολική σύνθεση του (±)-σουκουτινιρανίου C (114). .....	28
Σχήμα 2.3. Σχηματισμός α-αλκυλο-α-αλκυνολο εστέρων, Q* = χειρόμορφος καταλύτης μεταφοράς φάσης. ....	29
Σχήμα 2.4 Κυκλοποιητική αναδιάταξη ενινίου (RCEYM).....	29
Σχήμα 2.5. Μηχανισμός αντίδρασης αναδιάταξης ενινίου με τη χρήση μεταλλοκαρβενίων. <sup>14a</sup> ..	30
Σχήμα 2.6. Η αντίδραση Diels–Alder. ....	30
Σχήμα 2.7. Χαρακτηριστικά στερεοχημείας της αντίδρασης Diels–Alder.....	31
Σχήμα 2.8. Πιθανά προϊόντα των αντιδράσεων DA. <sup>8d</sup> .....	32
Σχήμα 2.9. Παρασκευή του ενδιαμέσου 111 με πρώτη ύλη τη ρεσορκινόλη 113.....	33
Σχήμα 2.10 Παρασκευή της φαινόλης 111'. .....	34
Σχήμα 2.11 Προσπάθεια οξείδωσης της φαινόλης 110 με χρήση άλατος Fremi.....	34
Σχήμα 2.12. Παρασκευή της κινόνης 110.....	34
Σχήμα 2.13. Αντιστρεπτή δέσμευση του οξυγόνου από τη σαλκομίνη. ....	34
Σχήμα 2.14. Αποδεκτός μηχανισμός της οξείδωσης των μονο-φαινολών υπό σαλκομίνη και O <sub>2</sub> . .....	34
Σχήμα 2.15. Παρασκευή του διενόφιλου 108. ....	35
Σχήμα 2.16 Παρασκευή του διενίου 117. ....	35
Σχήμα 2.17. Προσπάθειες DA μεταξύ των διενόφιλων 108, 108' και του διενίου 117. ....	38
Σχήμα 2.18. Παρασκευή του ενδιαμέσου 140. ....	39
Σχήμα 2.19. Παρασκευή του <i>rac</i> -143. ....	40
Σχήμα 2.20. Παρασκευή των ενδιαμέσων 143, 145 και 147. ....	40
Σχήμα 2.21. Γενικός καταλυτικός κύκλος της σύζευξης Suzuki–Miyaura. <sup>40b</sup> .....	41
Σχήμα 2.22. Προσπάθειες αναδιάταξης του ενινίου 147. ....	41
Σχήμα 2.23. Σύνθεση του βινυλοϊωδιδίου 154. ....	42
Σχήμα 2.24. Απόπειρα σύνθεσης του διενίου 148 μέσω αναδιάταξης ενινίου τύπου relay. ....	42
Σχήμα 2.25. Σύνθεση του εναλλακτικού διενίου ( <i>R</i> )-160.....	43
Σχήμα 2.26. Εναλλακτική εναντιοεκλεκτική συνθετική στρατηγική προς το ενδιάμεσο D1.....	44
Σχήμα 2.27. Παρασκευή του ενδιαμέσου D4'. .....	44
Σχήμα 2.28. Παρασκευή του ενδιαμέσου 168. ....	44
Σχήμα 2.29. Αναθεωρημένη στρατηγική για την εναντιοεκλεκτική σύνθεση του διενίου ( <i>S</i> )-160. .....	46
Σχήμα 2.30 Τρόποι μετατροπής της κετόνης 170 στο επιθυμητό διένιο ( <i>S</i> )-160. ....	46
Σχήμα 2.31. Σύνθεση της 3-αιθοξυ-6-μεθυλο-κυκλοεξ-2-ενόνης 175. ....	47



Σχήμα 2.32. Βιβλιογραφική παρασκευή της 3-αιθοξυ-6-μεθυλο-6-(υδροξυ-μεθυλο)-κυκλοεξ-2-εν-1-όνης 172. <sup>55</sup> .....	47
Σχήμα 2.33. Σύνθεση της ένωσης 172 με τη χρήση της αλκοόλης 177, αντί της φορμαλδεΰδης.48	
Σχήμα 2.34 Παρασκευή της (-)-(R)-3-αιθοξυ-6-μεθυλο-6-(υδροξυ-μεθυλο)-κυκλοεξ-2-εν-1-όνης 172. ....	48
Σχήμα 2.35 Υδρογόνωση της ένωσης (R)-172 και προστασία της αλκοόλης 178. ....	48
Σχήμα 2.36 Παρασκευή μίγματος κυκλοεξανονών 170/180. ....	48
Σχήμα 2.37 Παρασκευή του βινυλοϊωδιδίου 182. ....	50
Σχήμα 2.38 Ολοκλήρωση της εναντιοεκλεκτικής σύνθεσης του διενίου (S)-160. ....	50
Σχήμα 2.39. Μετατροπή της διϋδροκινόνης 130 στην υδροκινόνη 184. ....	51
Σχήμα 2.40. Προσπάθειες απευθείας αρωματοποίησης του δακτυλίου C.....	51
Σχήμα 2.41. Προσπάθεια αρωματοποίησης δακτυλίου C μετά από τοποεκλεκτική αναγωγή. <sup>8d</sup> .52	
Σχήμα 2.42. Σχηματισμός του μεθόξυ-προϊόντος 188 από το προϊόν DA 130.....	52
Σχήμα 2.43. Δημιουργία του φουρανοδιτερπενοειδούς σκελετού, κασσανικού τύπου.....	52
Σχήμα 2.44. Αναγωγή της ένωσης 189 και προσπάθεια αρωματοποίησης. ....	53
Σχήμα 2.45 Προϊόντα αφυδάτωσης της ένωσης 189. ....	53
Σχήμα 2.46 Μηχανισμός επιμερίωσης του πρωτονίου στη θέση C-9 με χρήση DBU.....	53
Σχήμα 2.47. Αφυδάτωση του φουρανοδιτερπενοειδούς σκελετού 189 και επιμερίωση του 193. 53	
Σχήμα 2.48. Αρωματοποίηση του βασικού σκελετού.....	54
Σχήμα 2.49. Ολοκλήρωση της σύνθεσης του <i>rac</i> -σουκουτινιρανίου C (114).....	54
Σχήμα 2.50 Εναντιοεκλεκτική σύνθεση του βασικού ανθρακικού σκελετού κασσανικών φουρανοδιτερπενίων. ....	55
Σχήμα 2.51. Η παρασκευή του ασύμμετρου διενίου (R)-160. ....	56
Σχήμα 2.52 Παρασκευή του ασύμμετρου διενίου (S)-160 με υψηλή <i>ee</i> .....	56
Σχήμα 2.53 Σύνθεση του σουκουτινιρανίου C (114) σε ρακεμική μορφή. ....	57
Σχήμα 2.54 Προοπτικές εναντιοεκλεκτικής σύνθεσης του σουκουτινιρανίου C και ακολούθως, της ταεπενίνης D.....	57

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1 Φυσικά Προϊόντα

Τα φυσικά προϊόντα διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων,<sup>1</sup> αλλά και στη βασική έρευνα στους τομείς της Συνθετικής Οργανικής Χημείας και της Φαρμακευτικής Χημείας.<sup>2</sup> Αποτελούν στόχους για ολική σύνθεση, πεδίο δοκιμής της αποτελεσματικότητας νέων μεθοδολογιών και πηγή έμπνευσης για το σχεδιασμό νέων βιοδραστικών μορίων. Επιπλέον, είναι πολύτιμα εργαλεία στον τομέα της Βιολογίας και της Ιατρικής.<sup>3</sup> Για αιώνες, η φύση εξυπηρετούσε τις βασικές ανάγκες των ανθρώπων, παρέχοντας φάρμακα για τη θεραπεία ευρέος φάσματος ασθενειών. Ειδικότερα, τα φυτά αποτέλεσαν βασικό παράγοντα στην ανάπτυξη περίπλοκων παραδοσιακών συστημάτων Ιατρικής. Αρχαία, τα οποία βρέθηκαν στη Μεσοποταμία και χρονολογούνται από το 2.600 π.Χ., αναφέρουν τη φαρμακευτική χρήση περίπου 1.000 παρασκευασμάτων φυτικής προέλευσης. Πολλά από αυτά χρησιμοποιούνται έως και σήμερα για τη θεραπεία ασθενειών, που εκτείνονται από το βήχα και τα κρυολογήματα έως τις παρασιτικές μολύνσεις και τις φλεγμονές.<sup>1b</sup>

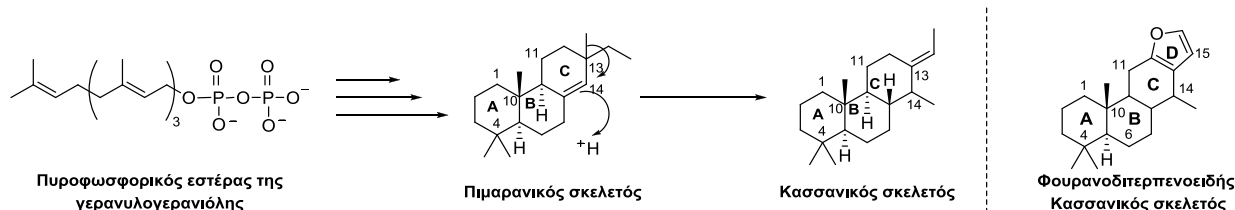
Μέχρι το 1990, περίπου το 80% των φαρμάκων ήταν είτε φυσικά προϊόντα είτε ανάλογά τους. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν οι παράγοντες ελέγχου λιπιδίων (π.χ., λοβαστατίνη και ανάλογα), τα αντιβιοτικά (π.χ., πενικιλίνη, τετρακυκλίνη, ερυθρομυκίνη), τα αντιπαρασιτικά (π.χ., αβερμεκτίνη), τα ανθελονοσιακά (π.χ., κινίνη, αρτεμισινίνη), τα ανοσοκατασταλτικά για μεταμοσχεύσεις οργάνων και τα αντικαρκινικά φάρμακα (π.χ., ταξόλη, ντοξορουμικίνη), τα οποία οδήγησαν στην ανανέωση και εξέλιξη της Ιατρικής.<sup>1a</sup>

### 1.1.1 Κασσανικά Τερπενοειδή

Τα τερπενοειδή ή ισοπρενοειδή αποτελούν μια μεγάλη κατηγορία φυσικών προϊόντων. Το 60% των γνωστών φυσικών προϊόντων ανήκουν στην κατηγορία των τερπενοειδών.<sup>4</sup>

Βιοσυνθετικά, συγκροτούνται από μονάδες ισοπρενίου ( $\text{C}_5$ ), οι οποίες μπορεί να συνδέονται μεταξύ τους με πολλούς συνδυασμούς. Τα περισσότερα τερπενοειδή έχουν πολυκυκλική δομή, ενώ διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το βασικό σκελετό. Τα τερπενοειδή, που παράγονται από τα φυτά, χρησιμοποιούνται ευρέως για τις αρωματικές τους ιδιότητες και εμφανίζουν σημαντική δράση ως θεραπευτικοί παράγοντες της παραδοσιακής Ιατρικής.<sup>4</sup>

Τα κασσανικά διτερπένια, όπως όλα τα διτερπένια, απαρτίζονται από τέσσερις μονάδες ισοπρενίου και, βιοσυνθετικά, προέρχονται από τον πυροφοσφορικό εστέρα της γερανυλογερανιόλης. Ο αρχικά σχηματιζόμενος πιμαρανικός σκελετός μετασχηματίζεται στον κασσανικό μέσω μετάθεσης της μεθυλο-ομάδας από τη θέση C-13 στη θέση C-14 (Σχήμα 1.1).<sup>5</sup> Ο σκελετός των φουρανοδιτερπενοειδών κασσανικού τύπου συγκροτείται από τρεις δακτυλίους κυκλοεξανίου και ένα δακτύλιο φουρανίου ή  $\alpha,\beta$ -βουτενολιδίου, χαρακτηρίζεται δε από την ύπαρξη ενός μεθυλίου στη θέση C-14 (Σχήμα 1.1).<sup>5,6,7</sup> Σχεδόν 120 ενώσεις αυτής της οικογένειας έχουν φυσική προέλευση, εκ των οποίων περίπου το 10% διαθέτει αρωματικό δακτύλιο C.<sup>7</sup>



Σχήμα 1.1 Βιοσύνθεση του σκελετού των διτερπενίων κασσανικού τύπου.

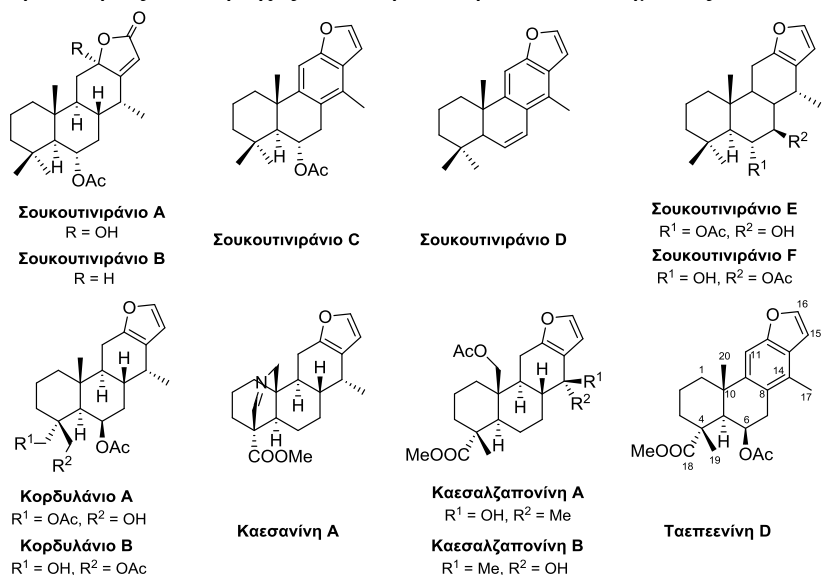
Τα φυσικά φουρανοδιτερπενοειδή κασσανικού τύπου παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων.<sup>5</sup> Μέλη αυτής της οικογένειας έχουν αναφερθεί ως χαρακτηριστικοί και

κύριοι μεταβολίτες φυτών του γένους *Caesalpinia*.<sup>6</sup> Επιπρόσθετα, πολυάριθμα φουρανοδιτερπένια (καθώς και σχετικά βουτενολίδια) κασσανικού τύπου (Εικόνα 1.1) έχουν απομονωθεί ως δραστικά συστατικά των παραδοσιακών φαρμακευτικών φυτών της οικογένειας *Leguminosae* (ή *Fabaceae*).<sup>5, 8</sup>

Διάφορα μέρη των φυτών που ανήκουν στην οικογένεια *Leguminosae*, έχουν χρησιμοποιηθεί ως παραδοσιακά φάρμακα για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών, όπως τα ρευματικά, ο πυρετός, η ελονοσία, καθώς και οι διάφοροι τύποι καρκίνων.<sup>5, 8a</sup> Το γένος *Fabaceae* απαντά ευρέως στις τροπικές και υποτροπικές περιοχές της Νοτιοανατολικής Ασίας, περιλαμβάνοντας περισσότερα από 100 είδη, εκ των οποίων περίπου 17 είδη βρίσκονται στη Λαϊκή Δημοκρατία της Κίνας.<sup>9</sup>

Τα **σουκουτινιράνια A–F**,<sup>8b,10</sup> τα **κορδυλάνια A–B**,<sup>8c</sup> η **καεσανίνη A**<sup>8d</sup> και οι **καεσαλζαπονίνες A και B**<sup>8e</sup> (Εικόνα 1.1) αποτελούν αντιπροσωπευτικά παραδείγματα φυσικών φουρανοδιτερπενοειδών κασσανικού τύπου.

Τα **σουκουτινιράνια A–F** έχουν απομονωθεί από τους σπόρους του φυτού *Bowdichia nitida*,<sup>8b</sup> το οποίο απαντά σε τροπικές περιοχές της Νότιας Αμερικής.<sup>11</sup> Οι σπόροι, οι οποίοι, εκτός των σουκουτινιρανίων, περιέχουν αλκαλοειδή, τριτερπένια, ισοφλαβονοειδή, βενζοφουράνια και βενζοπυράνια, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενειών σχετικών με τα ρευματικά, τον πυρετό ή τις διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος.<sup>12</sup>



**Εικόνα 1.1** Χαρακτηριστικά παραδείγματα φουρανοδιτερπενοειδών κασσανικού τύπου.

Τα **κορδυλάνια A, B** (Εικόνα 1.1) απομονώθηκαν από τον καρπό ενός φυτού που αναγνωρίστηκε ως *Cordyla madagascariensis* ssp. *Madagascariensis* και ανήκει στην οικογένεια *Fabaceae*. Το φυτό συλλέχθηκε στη Μαδαγασκάρη και το εκχύλισμά του έδειξε μέτρια αντιπολλαπλασιαστική δράση έναντι της κυτταρικής γραμμής του ανθρώπινου καρκίνου των ωοθηκών A2780, με τιμή IC<sub>50</sub> = 21 μg/mL.<sup>8c</sup>

Ο σκελετός της **καεσανίνης A** (Εικόνα 1.1) είναι ενδεχομένως ασυνήθιστος, όντας ένα διτερπένιο κασσανικού τύπου με μια γέφυρα αζώτου μεταξύ των ανθράκων C-19 και C-20. Μαζί με άλλες καεσανίνες, απομονώθηκε από ένα θαμνώδες δέντρο, το *Caesalpinia-sarpan* Linn. (*Leguminosae*) που εντοπίζεται στη νοτιοανατολική Ασία.<sup>8d</sup> Ο πυρήνας του κορμού του *C.-sarpan* περιέχει ποικίλους δομικούς τύπους φαινολικών συστατικών,<sup>13</sup> με διάφορες βιολογικές δράσεις, όπως η αναστολή της πρωτεϊνικής κινάσης C, η αντι-ηπατοτοξικότητα, η υπογλυκαιμική δραστηριότητα, καθώς και η αντιμικροβιακή, η αντιφλεγμονώδης και η αγγειοχαλαρωτική δράση.<sup>14</sup>

Δύο νέα φουρανοδιτερπενοειδή κασσανικού τύπου, η **καεσαλζαπονίνη Α** και η **καεσαλζαπονίνη Β** (Εικόνα 1.1), παραλήφθηκαν από τους σπόρους του *Caesalpinia decapetala* var. *Japonica* (*Leguminosae*, Ιαπωνική ονομασία: *jaketsuibara*).<sup>8e</sup> Αυτοί οι σπόροι έχουν χρησιμοποιηθεί ως αντιδιαρροϊκά φάρμακα και για τον ελονοσιακό πυρετό στην παραδοσιακή Ιατρική.<sup>15</sup>

Ωστόσο, το ενδιαφέρον μας σε αυτήν την κατηγορία των φυσικών προϊόντων πηγάζει από την αναγνώριση της **ταεπεερίνης D** (Εικόνα 1.1) ως ένα από τα συστατικά του φυτού *Acacia pennata*,<sup>8f</sup> με σημαντική κυτταροτοξικότητα κατά των καρκινικών κυττάρων του παγκρέατος και του προστάτη χωρίς τοξικότητα στα φυσιολογικά κύτταρα ( $IC_{50} = 3.2-3.4 \mu M$ ). Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι αναστέλλει το σηματοδοτικό μονοπάτι Hedgehog (Hh, Επικεφ. 1.2).<sup>8f</sup> Αρχικά, η ταεπεερίνη D απομονώθηκε από σπόρους και βλαστούς του φυτού *Caesalpinia crista* στην Ταϊλάνδη, τοπικά γνωστό ως «Taeree».<sup>6a</sup> Τα φύλλα και οι ρίζες του φυτού αυτού εμφανίζουν δράση κατά της ελονοσίας, ενώ παράλληλα χρησιμοποιούνται και ως παυσίπονα.

## 1.2 Σηματοδοτικό μονοπάτι Hedgehog (Hh)

### 1.2.1 Γενικά

Ένας από τους στόχους στην έρευνα της Χημικής Βιολογίας είναι η κατανόηση και ο έλεγχος των σηματοδοτικών μονοπατιών, τα οποία καθορίζουν την τύχη και τη δυνατότητα ανάπτυξης των βλαστικών κυττάρων.<sup>16</sup> Η στόχευση των θεμελιωδών μονοπατιών μοριακής σηματοδότησης που ελέγχουν την ανάπτυξη και τον θάνατο των κυττάρων, έχει προταθεί ως μια υποσχόμενη στρατηγική για την ανακάλυψη φαρμάκων.<sup>17</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το μονοπάτι του Hedgehog (Hh), το οποίο ανακαλύφθηκε το 1980 στη *Drosophila melanogaster* από τους Wieschaus και Nusslein-Vollhard.<sup>18</sup> Κατά τη διάρκεια ενός γονιδιακού ελέγχου του γενετικού υλικού της *Drosophila*, η οποία παρουσίαζε ανωμαλίες ανάπτυξης των φτερών της, το γονίδιο *Hh* θεωρήθηκε από τα πιο σημαντικά γονίδια που είναι υπεύθυνα για τις διαφορές ανάμεσα στα πρόσθια και οπίσθια τμήματα του σώματός της.<sup>19</sup> Το όνομα Hedgehog χρησιμοποιήθηκε γιατί η *Drosophila* που είχε μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό, παρουσίαζε αλλαγές στο τρίχωμά της με εμφάνιση κοντών τριχών, οι οποίες θύμιζαν το τρίχωμα του σκαντζόχοιρου (=hedgehog).<sup>18</sup> Επιπλέον, το γονίδιο *Hh* κωδικοποιεί μία εκκρινόμενη πρωτεΐνη που είναι αναγκαία για την ανάπτυξη των περισσότερων μεταζώων.<sup>19</sup>

### 1.2.2 Βιολογικός ρόλος

Το μονοπάτι Hh αποτελεί ένα κυτταρικό σηματοδοτικό μονοπάτι με εξαιρετικά σημαντική βιολογική σημασία, καθώς ρυθμίζει τη σωστή ανάπτυξη των εμβρυονικών κυττάρων, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της κυτταρικής διαφοροποίησης.<sup>20</sup> Στους ενήλικους οργανισμούς, το Hh είναι ενεργό για την ομοιόσταση και την αναγέννηση ιστών, όπως το δέρμα και τα οστά.<sup>21</sup> Η απενεργοποίηση του μονοπατιού κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης προκαλεί γενετικές ανωμαλίες,<sup>22</sup> ενώ η μη φυσιολογική ενεργοποίησή του σε ενήλικα άτομα είναι υπεύθυνη για την αυτο-ανανέωση των καρκινικών βλαστικών κυττάρων στο πολλαπλό μυέλωμα, καθώς επίσης και στη χρόνια μυελώδη λευχαιμία.<sup>23</sup> Αρκετοί άλλοι όγκοι, όπως ο καρκίνος του δέρματος,<sup>24</sup> του εγκεφάλου,<sup>25</sup> των πνευμόνων,<sup>26</sup> του παγκρέατος,<sup>27</sup> του πεπτικού συστήματος<sup>28</sup> και του προστάτη,<sup>29</sup> εξαρτώνται από τη σηματοδότηση του Hh.

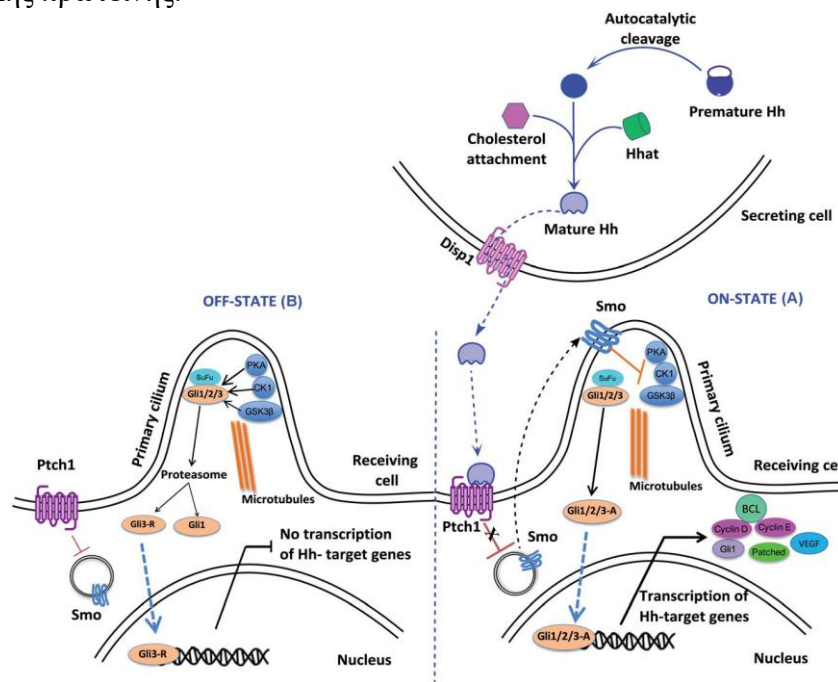
Ως συνέπεια, η αναστολή του μονοπατιού Hh έχει γίνει μια ελκυστική στρατηγική στην αντικαρκινική θεραπεία<sup>30</sup> και αρκετές σχετικές κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη.<sup>31</sup>

### *Έναρξη σηματοδότησης στο μονοπάτι του Hedgehog*

Οι βασικοί τρόποι λειτουργίας αυτού του μονοπατιού έχουν παραμείνει ίδιοι από τη μύγα έως τον άνθρωπο. Η έναρξη της σηματοδότησης πραγματοποιείται από τη στιγμή που παράγεται ο προσδέτης Hh από το αντίστοιχο κύτταρο. Στη συνέχεια, ο Hh παράγοντας προσδένεται στον υποδοχέα Patched 1 (Ptch) του κυττάρου όπου δρα, γεγονός που προκαλεί την ενεργοποίηση της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης Smoothed (Smo), που είναι ο μεταγωγέας του σήματος. Η λειτουργία της Smo είναι η μεταφορά του σήματος από την κυτταρική μεμβράνη στο κυτταρόπλασμα, ενεργοποιώντας τους μεταγραφικούς παράγοντες Ci/Gli, στους οποίους οφείλεται η μεταγραφή των γονιδίων-στόχων του μονοπατιού<sup>32</sup> (Εικόνα 1.2).

Κατά την έκκριση, οι προ-πρωτεΐνες Hh υφίστανται έναν αριθμό μέτα-μεταφραστικών τροποποιήσεων για να γίνουν πλήρως ενεργές. Αυτή η διαδικασία ωρίμανσης περιλαμβάνει μία αυτοκαταλυτική διάσπαση από το πρόδρομο μόριο και εν συνεχεία την πρόσδεση της χοληστερόλης ή ενός ενδογενούς στεροειδούς τμήματος στο C-καρβοξυ-τελικό άκρο.<sup>33</sup> Επιπλέον, πραγματοποιείται και μία αμιδική σύζευξη μεταξύ του παλμιτόϋλο-συνενζύμου A και του N-αμινο-τελικού άκρου της πρωτεΐνης Hh, η οποία παράγει τον πλήρως ενεργό προσδέτη

Hh στην πλασματική μεμβράνη.<sup>34</sup> Αυτές οι δύο προσθήκες των μορίων είναι αναγκαίες για να γίνει εφικτή η σηματοδότηση. Οι ώριμοι προσδέτες Hh εκκρίνονται με τη βοήθεια της Disp1, μιας μεμβρανικής πρωτεΐνης.<sup>35</sup>



Εικόνα 1.2 Μηχανισμός του σηματοδοτικού μονοπατιού Hedgehog.<sup>35</sup>

### Περιγραφή του μηχανισμού του μονοπατιού Hedgehog<sup>35</sup>

Κατά την απουσία προσδέτη (off-state), ο υποδοχέας του Hedgehog (Ptc 1) δρα κατασταλτικά στην πρωτεΐνη Smo, η οποία δεν εισέρχεται στη βλεφαρίδα (primary cilium). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να επιτρέπεται η φωσφορυλίωση των μεταγραφικών παραγόντων Ci/Gli από την πρωτεϊνική κινάση A (PKA), την κινάση της κασεΐνης 1 (CK1) και την κινάση της συνθάσης του γλυκογόνου 3 (GSK-3). Ακολούθως, οι φωσφορυλιωμένες πρωτεΐνες Ci/Gli υποβάλλονται σε ουβικιτινίωση και είτε αποικοδομούνται είτε κόβονται σε τμήματα, τα οποία δρουν ως καταστολείς. Συνεπώς, οι πρωτεΐνες Ci/Gli δεν εισέρχονται στον πυρήνα και έτσι αναστέλλεται η μεταγραφή των γονιδίων-στόχων του Hh.

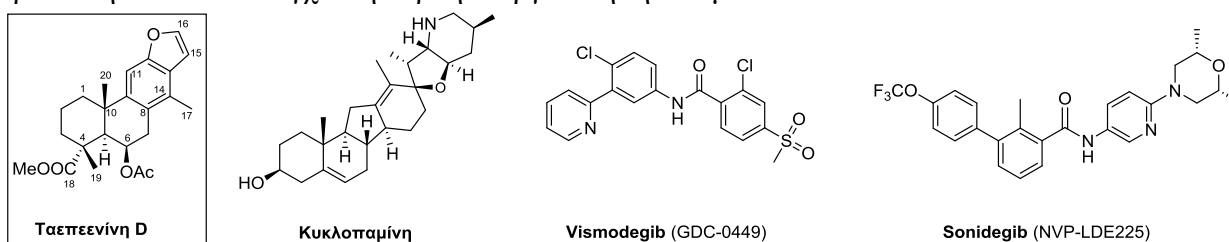
Η πρόσδεση του πολυπεπτιδίου Hedgehog (on-state) στον υποδοχέα Ptc 1 προκαλεί την απενεργοποίηση του τελευταίου με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της Smo. Η Smo απελευθερώνεται στη βλεφαρίδα και εμποδίζει τη φωσφορυλίωση και την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών Ci/Gli. Στη συνέχεια, οι Ci/Gli μετατοπίζονται στον πυρήνα και ενεργοποιούν τη μεταγραφή των γονιδίων-στόχων τους (Εικόνα 1.2). Η σηματοδότηση Hedgehog προωθεί τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, ενώ η υπερβολική ενεργοποίησή του οδηγεί σε διάφορους τύπους καρκίνου, όπως η μυελώδη λευχαιμία, ο καρκίνος του προστάτη ή του παγκρέατος.

### 1.2.3 Αναδρομή στην ανάπτυξη φαρμάκων για την αναστολή του μονοπατιού Hedgehog

Η **κυκλοπαμίνη** (Εικόνα 1.3) είναι ένα φυσικό αλκαλοειδές και αποτελεί το πρώτο μικρό μόριο, το οποίο βρέθηκε ότι αναστέλλει το μονοπάτι Hh ( $IC_{50} \approx 5 \mu M$ ).<sup>23, 36</sup> Έχει προσελκύσει την συνθετική έρευνα τόσο ως συνθετικός στόχος όσο και ως πρωτότυπο για το σχεδιασμό σχετικών αναλόγων.<sup>23, 36b, 37</sup> Αν και η κυκλοπαμίνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της πρωτεΐνης Smo, έχει σοβαρά μειονεκτήματα που δυσχεραίνουν την κλινική της εφαρμογή. Μεταξύ αυτών, είναι η μέτρια βιολογική δραστηριότητα και η χαμηλή μεταβολική της

σταθερότητα. Συγκεκριμένα, έχει πολύ χαμηλή υδατοδιαλυτότητα και η κατεργασία της σε pH < 2 ή με οξέα Lewis έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία αποσύνθεσή της. Για να ξεπεραστούν αυτά τα προβλήματα, οι έρευνες επικεντρώθηκαν στο σχεδιασμό και τη σύνθεση πιο σταθερών αναλόγων της κυκλοπαμίνης που διατηρούν τη βιολογική της δράση.<sup>36b</sup>

Την ανακάλυψη της κυκλοπαμίνης ακολούθησε η ταυτοποίηση αρκετών αναστολέων συνθετικής ή φυσικής προέλευσης.<sup>35,38,40</sup> Δύο από αυτούς τους αναστολείς, το **vismodegib** (Εικόνα 1.3, GDC-0449) και το **sonidegib** (Εικόνα 1.3, NVP-LDE225) έχουν εγκριθεί από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία του καρκινώματος των κυττάρων της βασικής επιδερμικής στιβάδας (καρκίνος του δέρματος) (BCC).<sup>39</sup> Οι αναστολείς αυτοί, όπως και η πλειοψηφία των αναστολέων μικρού μοριακού βάρους που αναστέλλουν το μονοπάτι Hh και βρίσκονται σήμερα σε κλινικές δοκιμές, στοχεύουν στη διαμεμβρανική πρωτεΐνη Smo που ελέγχει την ορθή ενεργοποίηση του μονοπατιού.<sup>30a,35,38, 40</sup>



**Εικόνα 1.3** Δομή ταεπεενίνης D και κάποιων αναστολέων του μονοπατιού Hedgehog.

Ωστόσο, σε διάφορους τύπους ανθρώπινων όγκων το μονοπάτι Hh είναι μόνιμα ενεργό, λόγω μεταλλάξεων που παρακάμπτουν την ενεργοποίηση της Smo.<sup>23</sup> Επιπλέον, οι έρευνες στο GDC-0449, έδειξαν ότι η μετάλλαξη ενός μόνο αμινοξέος της Smo δύναται να προκαλέσει ανθεκτικότητα, χωρίς να επηρεάζει τη σηματοδότηση του Hh.<sup>41</sup> Συνεπώς, είναι αναγκαίο να ανακαλυφθούν αναστολείς της Smo δεύτερης γενιάς, οι οποίοι να είναι σε θέση να ξεπερνούν την εμφάνιση δευτεροπαθούς ανθεκτικότητας και να στοχεύουν σηματοδοτικά μόρια μεταγενέστερα του υποδοχέα Smo. Η παρεμβολή στη λειτουργία του Gli, που είναι ο τελικός τελεστής στη σηματοδότηση μέσω Hh/Gli, ενδέχεται να είναι ένας καλός στόχος για την ανάπτυξη θεραπειών καρκίνων που προκαλούνται από μεταλλάξεις στις πρωτεΐνες Smo ή Ptch.<sup>42</sup>

Σύμφωνα με αυτή τη διαπίστωση, έλεγχος πλειάδας φυσικών προϊόντων οδήγησε πρόσφατα στην ανακάλυψη του φουρανοδιτερπενοειδούς κασσανικού τύπου, της **ταεπεενίνης D** (Εικόνα 1.1, Εικόνα 1.3), η οποία αναστέλλει τη μεταγραφή μέσω Gli (IC<sub>50</sub> = 1.6 μM) και έχει εκλεκτική τοξικότητα έναντι καρκινικών κυττάρων με αυξημένα επίπεδα Hh σηματοδότησης (IC<sub>50</sub> = 3.2–3.4 μM).<sup>8f</sup>

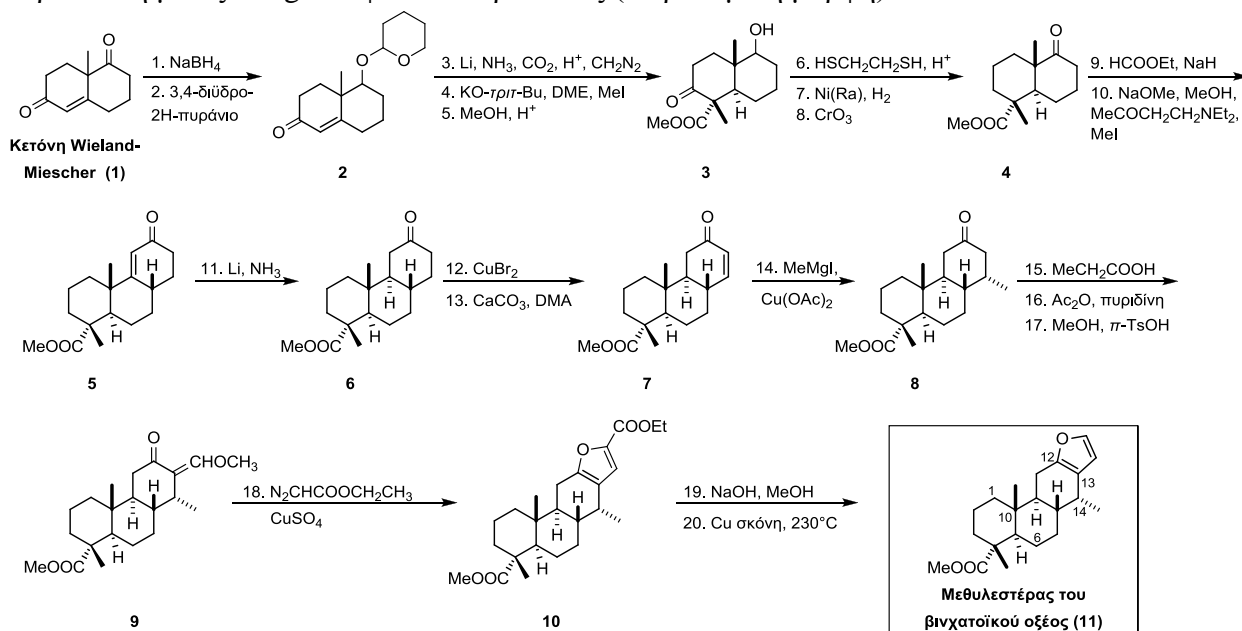


### 1.3 Αναδρομή στις συνθετικές μελέτες κασσανικών φουρανοδιτερπενοειδών

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα φουρανοδιτερπένια κασσανικού τύπου αποτελούν δραστικά συστατικά παραδοσιακών φαρμακευτικών φυτών. Το ενδιαφέρον των χημικών για τη βιολογική δράση αυτών των ενώσεων, κατηύθυνε τις προσπάθειες για την ολική σύνθεσή τους, ή ακόμα και για την παρασκευή αναλόγων τους. Με αυτόν τον τρόπο, εξελίσσεται η περαιτέρω βιολογική τους μελέτη και η πιθανή φαρμακευτική τους ανάπτυξη.

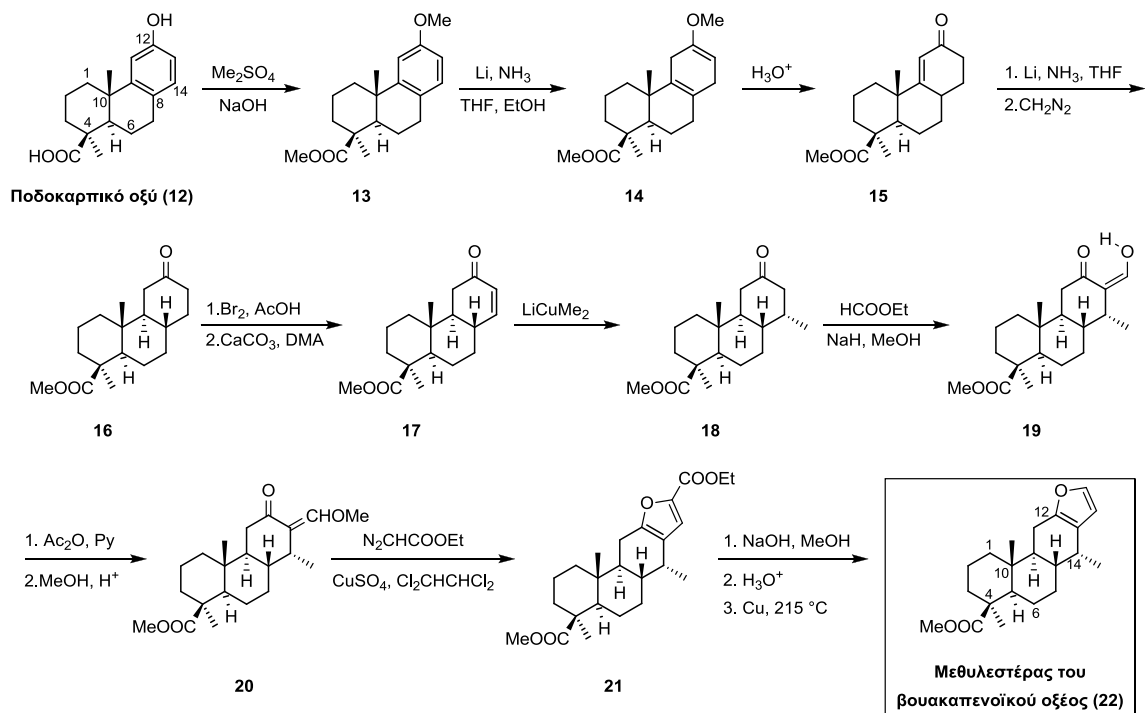
#### 1.3.1 Προγενέστερες μελέτες

Η πρώτη σύνθεση ενός κασσανικού φουρανοδιτερπενοειδούς, του μεθυλεστέρα του βινχατοϊκού οξέος (methyl vinhaticoate) (**11**, Σχήμα 1.2), δημοσιεύθηκε το 1967 από την ομάδα του Spencer.<sup>43</sup> Η σύνθεση αυτή χρησιμοποίησε ως πρώτη ύλη την κετόνη Wieland–Miescher (**1**) (σε ρακεμική μορφή), η οποία μέσω έντεκα χημικών σταδίων μετατράπηκε, με συνολική απόδοση 10%, στον τρικυκλικό κετο-εστέρα **6**. Εντούτοις, τα επόμενα χημικά βήματα (συνολικά εννέα) και ειδικότερα η εισαγωγή της μεθυλο-υποκατάστασης στη θέση C-14 αλλά και ο σχηματισμός του φουρανικού δακτυλίου παρουσίασαν σημαντικά προβλήματα (χαμηλή διαστερεοεκλεκτικότητα και χημική απόδοση, αντίστοιχα) με αποτέλεσμα να επιτευχθεί η παρασκευή μόλις 2 mg του φυσικού προϊόντος (σε ρακεμική μορφή).



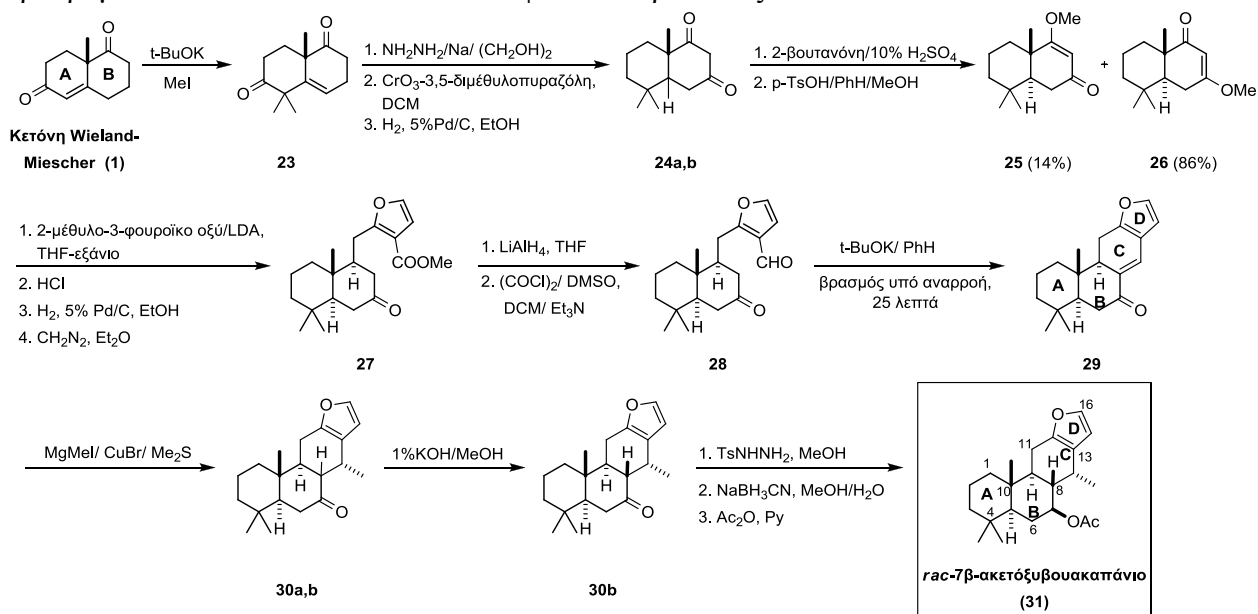
Σχήμα 1.2 Σύνθεση του μεθυλεστέρα του βινχατοϊκού οξέος (**11**) σε ρακεμική μορφή.

Στη συνέχεια, η χρήση του οπτικώς καθαρού ποδοκαρπικού οξέος (**12**) επέτρεψε στην ίδια ομάδα να παρασκευάσει, μέσω μιας παρόμοιας γραμμικής ακολουθίας δεκαπέντε χημικών σταδίων, τον μεθυλεστέρα του βουακαπενοϊκού οξέος (methyl vouacapenate) (**22**) σε οπτικώς καθαρή μορφή (Σχήμα 1.3).<sup>44</sup> Χρησιμοποιώντας μια διαφορετική προσέγγιση για τον σχηματισμό του φουρανικού δακτυλίου, η ομάδα του Shono παρουσίασε μια βελτιωμένη εκδοχή της σύνθεσης αυτής.<sup>45</sup> Ειδικότερα, η δημιουργία του φουρανικού δακτυλίου πραγματοποιήθηκε από ένα ενολικό ανιόν, προερχόμενο από συζυγή προσθήκη διμεθυλοβουτυρικού λιθίου στο παράγωγο κυκλοεξενόνης, και ακόλουθη κατεργασία με χλωροακετυλοχλωρίδιο. Τελικά, το κλείσιμο του δακτυλίου από μια βάση, οδήγησε στο φουρανικό τμήμα σε ένα μόλις στάδιο.<sup>45</sup>



**Σχήμα 1.3** Σύνθεση του μεθυλεστέρα του βουκαπενοϊκού οξέος (22) σε οπτικώς καθαρή μορφή.

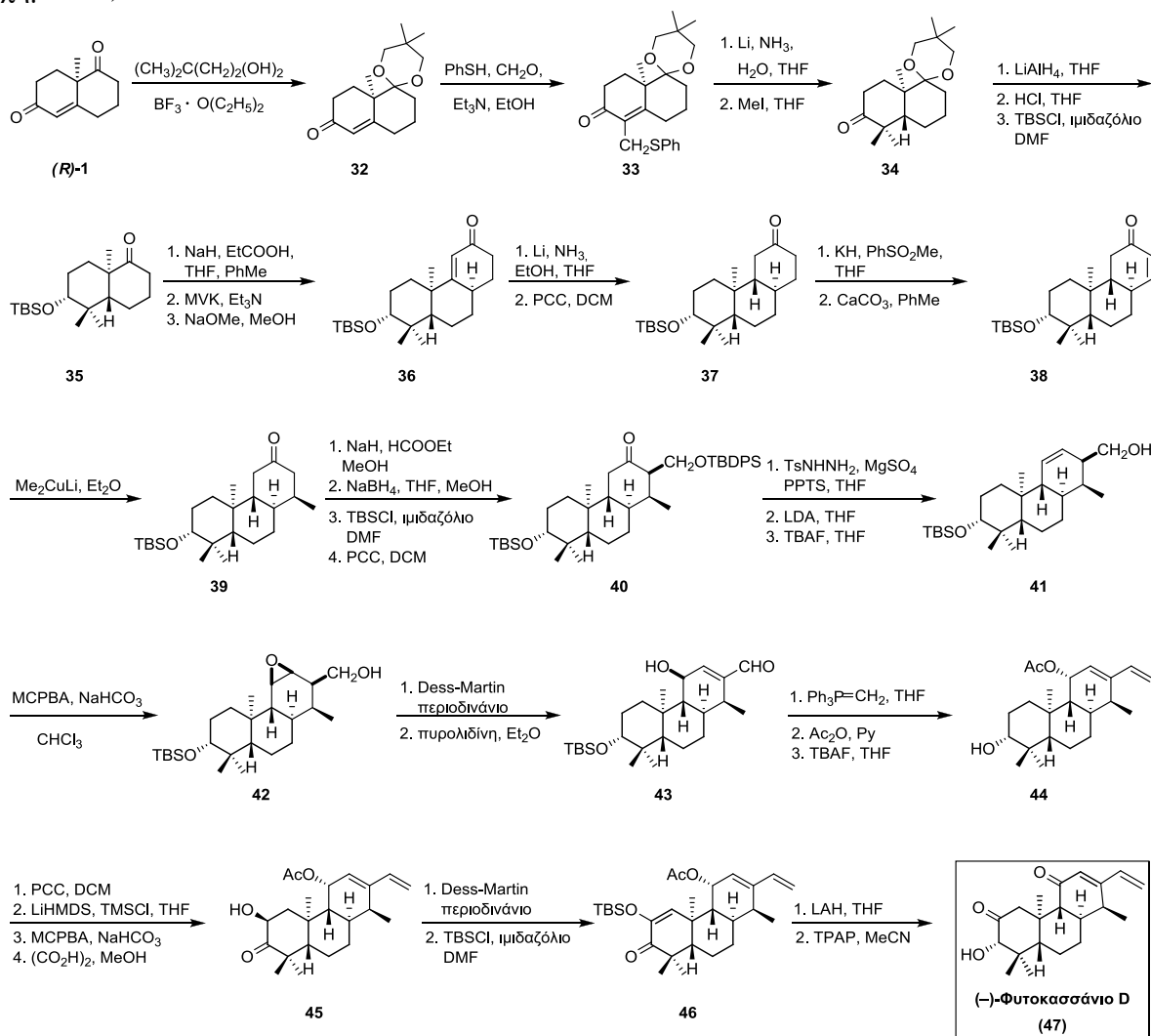
Στις παραπάνω προσεγγίσεις, ο φουρανικός δακτύλιος δημιουργείται πάνω σε ένα προκατασκευασμένο τρικυκλικό σύστημα (δηλαδή, προσεγγίσεις του τύπου ABC  $\rightarrow$  ABCD). Αργότερα, η ομάδα του Tada επέλεξε μια διαφορετική στρατηγική όπου ο δακτύλιος C σχηματίζεται παράλληλα με την εισαγωγή του φουρανικού δακτυλίου (προσέγγιση του τύπου AB + D  $\rightarrow$  ABCD) για την στερεοεκλεκτική σύνθεση του ( $\pm$ )-7 $\beta$ -ακετοξυβουκαπινίου (31, Σχήμα 1.4).<sup>46</sup> Και αυτή η σύνθεση βασίζεται στη χρήση της κετόνης Wieland–Miescher (1), ως πρόδρομου των δακτυλίων A και B του φυσικού προϊόντος.



**Σχήμα 1.4** Στερεοεκλεκτική σύνθεση του ( $\pm$ )-7 $\beta$ -ακετοξυβουκαπινίου (31).

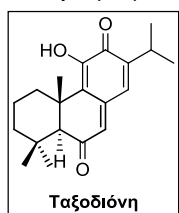
Το 2000, η ομάδα του Mori παρουσίασε τη σύνθεση του (-)-φυτοκασσανίου D (47, Σχήμα 1.5).<sup>47</sup> Και αυτή η σύνθεση χρησιμοποιεί ως πρώτη ύλη την κετόνη Wieland–Miescher (R)-1

(σε οπτικώς καθαρή μορφή) και βασίζεται στον μετασηματισμό της στο επιθυμητό φυσικό προϊόν, μέσω μιας γραμμικής ακολουθίας ανάλογης με αυτή που χρησιμοποίησε ο Spencer (Σχήμα 1.5).

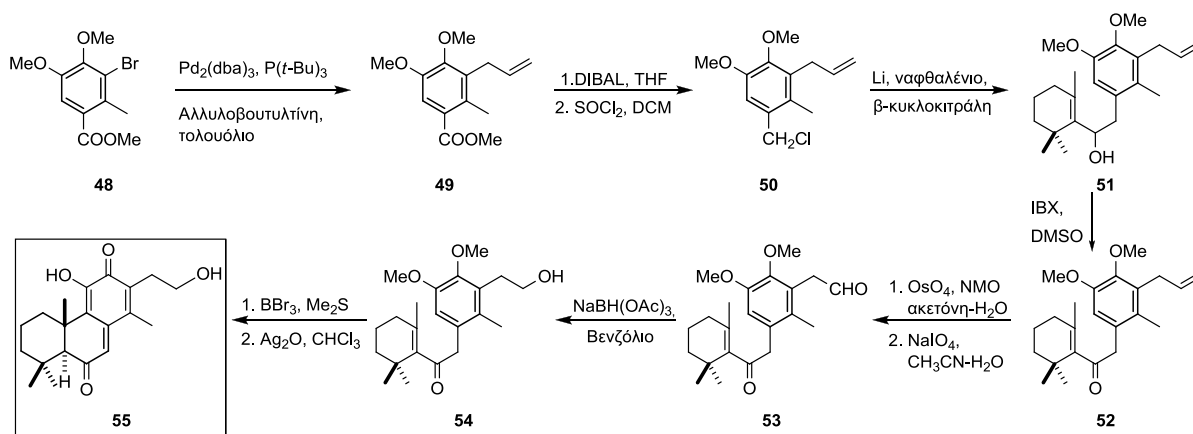


Σχήμα 1.5 Η σύνθεση του (-)-φυτοκασσάνιου D (47).<sup>47b</sup>

Πρόσφατα, το 2013, η ομάδα του Yang συνέθεσε ένα διτερπενοειδές κασσανικού τύπου (**55**, Σχήμα 1.6), το οποίο σχετίζεται με την ταξοδιόνη (Εικόνα 1.4).<sup>48</sup> Η συνθετική τους προσέγγιση βασίζεται σε μια ενδομοριακή αλκυλίωση Friedel–Crafts. Για αυτό το κρίσιμο στάδιο, αξιολογήθηκαν διάφορα οξέα, Brønsted και Lewis, χειρόμορφα και μη. Από αυτά, το  $\text{BBr}_3$  βρέθηκε να είναι το αντιδραστήριο με την καλύτερη απόδοση και διαστερεοεκλεκτικότητα, εντούτοις δεν ήταν δυνατή η εφαρμογή του για την εναντιοεκλεκτική σύνθεση του τελικού προϊόντος. Σαν αποτέλεσμα, το φυσικό προϊόν παρασκευάστηκε σε ρακεμική μορφή, με πρώτη ύλη το γνωστό παράγωγο του βρωμοβενζολίου (**48**).



Εικόνα 1.4 Δομή της ταξοδιόνης.



**Σχήμα 1.6** Σύνθεση του διτερπενοειδούς κασσανικού τύπου (**55**).

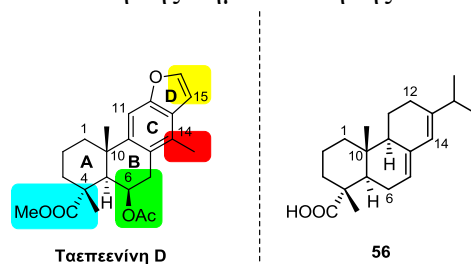
Συμπερασματικά, με εξαίρεση την προσέγγιση της ομάδας του Yang, όλες οι παραπάνω προσεγγίσεις είναι μη συγκλίνουσες. Αποτέλεσμα αυτού είναι η χαμηλή συνολική απόδοση και η δύσκολη τροποποίησή τους για την παρασκευή άλλων κασσανικών διτερπενοειδών και ειδικότερα για την παρασκευή κασσανικών φουρανοδιτερπενοειδών που, όπως η ταεπενίνη D, διαθέτουν έναν αρωματικό δακτύλιο C. Αν και η στρατηγική του Yang είναι συγκλίνουσα, η προσαρμογή της για την παρασκευή κασσανικών διτερπενοειδών με μη αρωματικό C δακτύλιο χρήζει διερεύνησης, που αποθαρρύνεται από την αδυναμία υλοποίησης μιας εναντιοεκλεκτικής εκδοχής της.

### 1.3.2 Παράλληλες μελέτες

Κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διατριβής, μια σειρά από σχετικές συνθετικές μελέτες εμφανίστηκαν στην βιβλιογραφία.

#### Σύνθεση αναλόγων της ταεπενίνης D από την ομάδα του Πιτσινού<sup>50</sup>

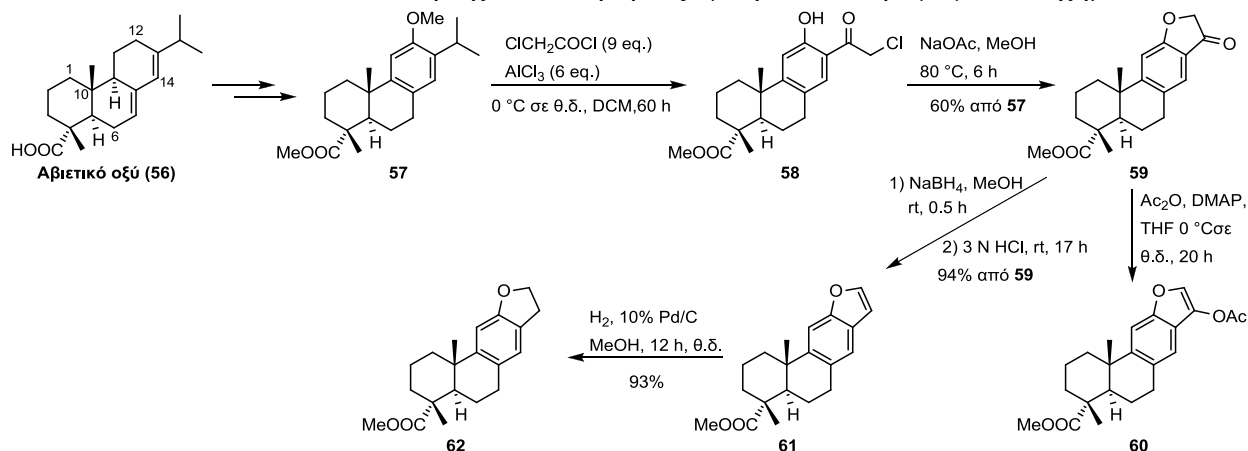
Παράλληλα με την προσπάθεια για την ανάπτυξη μιας συγκλίνουσας και εναντιοεκλεκτικής ολικής σύνθεσης της ταεπενίνης D, η ομάδα του Πιτσινού στόχευσε στην ανάπτυξη μίας σύντομης και αξιόπιστης μεθόδου για τη σύνθεση σχετικών παραγώγων (Εικόνα 1.5), τα οποία όμως δεν φέρουν υποκατάστατες στον άνθρακα C-14 (αρίθμηση ταεπενίνης). Ο σκοπός της σύνθεσης των παραγώγων ήταν να πραγματοποιηθεί μια συσχέτιση δομής – βιολογικής δράσης και να αναγνωριστούν τα βασικά δομικά χαρακτηριστικά της ταεπενίνης D που είναι απαραίτητα για την αναστολή της σηματοδότησης Hh.



**Εικόνα 1.5** Δομική αναλογία μεταξύ της ταεπενίνης D και του αβιετικού οξέος (**56**).

Η δομική αναλογία μεταξύ της ταεπενίνης D και του αβιετικού οξέος (Εικόνα 1.5, **56**), ενός άμεσα διαθέσιμου οξέος με μια πλούσια και καθιερωμένη χημεία,<sup>51</sup> οδήγησε στην εκμετάλλευσή του ως τη χειρόμορφη πρώτη ύλη. Βάσει βιβλιογραφίας,<sup>52</sup> το αβιετικό οξύ (**56**) μετασχηματίστηκε στο 12-μεθόξυ- δεϋδροαβιετικό παράγωγο **57** σε έξι στάδια. (Σχήμα 1.7) Στη συνέχεια, η άμεση μετατροπή του παραγώγου **57** στη φαινόλη **58** υπό συνθήκες Friedel–Crafts<sup>53</sup> πραγματοποιήθηκε επιτυχώς με περίσσεια αντιδραστηρίων και παρατεταμένο χρόνο αντίδρασης.

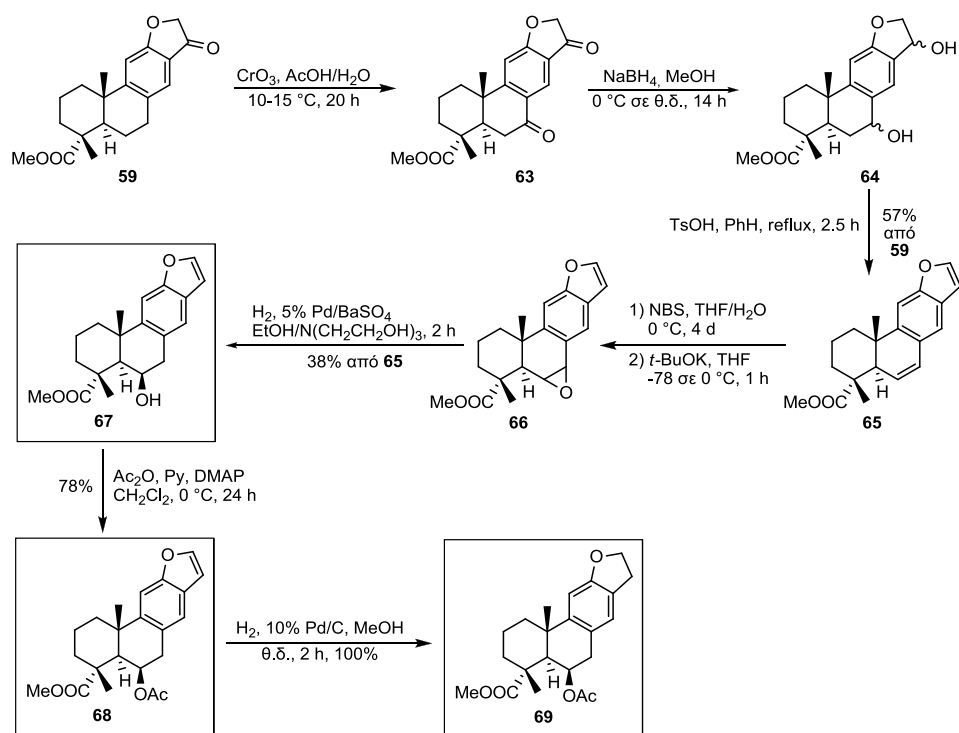
Η κατεργασία της φαινόλης **58**, με μια ήπια βάση, εξασφάλισε το βενζοφουρανικό παράγωγο **59**, το οποίο ακολούθως μετασχηματίστηκε είτε στο ακετόξυ-βενζοφουράνιο **60**, είτε μέσω αναγωγής και καταλύμενης με οξύ αφυδάτωσης, στο βενζοφουράνιο **61**. Η υδρογόνωση του τελευταίου σε 10% Pd / C παρείχε το διϋδροβενζοφουρανικό παράγωγο **62** (Σχήμα 1.7).



**Σχήμα 1.7** Σύνθεση των 6-δεακετόξυ-14-διμεθυλο-παραγώγων της ταεπενίνης.<sup>50</sup>

Για να παραληφθούν παράγωγα με λειτουργική ομάδα στον άνθρακα C-6, η βενζοφουρανόνη **59** υποβλήθηκε σε οξείδωση με χρωμικό οξύ και το παραγόμενο δι-κέτο παράγωγο **63** μετασχηματίστηκε στο βενζοφουράνιο **65** μέσω αναγωγής στις διόλες **64** και διπλή αφυδάτωση καταλύμενη με οξύ (Σχήμα 1.8).

Η εκλεκτική οξείδωση του **65** πραγματοποιήθηκε με τη χρήση NBS σε THF/H<sub>2</sub>O για να παραχθεί ένα μείγμα βρωμοϋδρινών. Η κατεργασία του μίγματος των ασταθών αυτών ενώσεων, με τριτ-βουτοξείδιο του καλίου σε χαμηλή θερμοκρασία, οδήγησε στο εποξείδιο **66**.<sup>54</sup> Η αστάθειά του, όμως, δεν επέτρεψε τον ενδελεγή καθαρισμό/χαρακτηρισμό του και επέβαλε την άμεση χρήση του στο επόμενο στάδιο. Έτσι, η εκλεκτική υδρογόνωσή του, παρουσία 5% Pd/BaSO<sub>4</sub> και τριαιθανολαμίνης,<sup>55</sup> οδήγησε στο 6-υδροξυ-παραίγωγο **67**. Το τελευταίο μετατράπηκε στη 14-απομεθυλωμένη-ταεπενίνη D (**68**), με κατεργασία με οξικό ανυδρίτη σε διάλυμα πυριδίνης, παρουσία καταλυτικής ποσότητας DMAP. Το αντίστοιχο διϋδροβενζοφουρανικό παράγωγο **69** παρήχθη κατά την υδρογόνωση του παραγώγου **68**, παρουσία 10% Pd/C.



**Σχήμα 1.8.** Σύνθεση παραγώγων της Ταεπεενίνης (**67–69**) χωρίς μεθύλιο στη θέση C-14.<sup>50</sup>

Οι ενώσεις **67–69** αποτελούν τα απομεθυλιωμένα στη θέση C-14 ανάλογα, ενώ η ένωση **69** την τροποποίηση της περιοχής D της ταεπεενίνης D (Σχήμα 1.8).

### Βιολογική αξιολόγηση των αναλόγων της ταεπεενίνης D

Η αξιολόγηση των παραγώγων **59–62** και **67–69**, σε διαφορετικές συγκεντρώσεις (50–1  $\mu\text{M}$ ), έγινε με τη χρήση μιας κυτταρικής μεθόδου γονιδίου αναφοράς της Gli-λουσιφεράσης, όπου ένας φορέας του Gli-εξαρτώμενου γονιδίου της λουσιφεράσης της πυγολαμπίδας έχει διαμολύνει σταθερά κατάλληλα κύτταρα (NIH 3T3). Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί ήδη με επιτυχία από τον Καθηγητή Α. Γιάννη, για την αξιολόγηση άλλων μικρών μορίων ως αναστολέων της μεταγραφής μέσω του Hh/Gli.<sup>37c,36a</sup>

Τα ανάλογα **67** και **68**, τα οποία στερούνται τη μεθυλο-υποκατάσταση στη θέση C-14, αλλά φέρουν, αντίστοιχα, μια υδροξυλική ομάδα (ομάδα δέκτης/δότης δεσμού υδρογόνου) ή μια ακετοξική ομάδα (ομάδα δέκτης δεσμού υδρογόνου) στην θέση C-6, παρεμποδίζουν τη μεταγραφή με τη μεσολάβηση του Gli. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε παρεμπόδιση της δράσης του μονοπατιού Hh παρουσία αναλόγων, τα οποία δεν φέρουν υποκαταστάτη στη θέση C-6, δηλαδή των ενώσεων **59–62** (Σχήμα 1.7), σε συγκεντρώσεις μέχρι και 50  $\mu\text{M}$ . Είναι αξιοσημείωτο ότι η ένωση **69** (σε συγκεντρώσεις μέχρι και 50  $\mu\text{M}$ ), η οποία φέρει μια ακετοξική ομάδα στη θέση C-6, δεν παρουσιάζει αναστολή, πιθανώς, λόγω της αναγωγής του φουρανικού δακτυλίου. Τα ανάλογα **67** και **68** παρουσιάζουν συγκρίσιμη δραστηριότητα με αυτή της κυκλοπαμίνης ( $\text{IC}_{50} \sim 16$  και  $13 \mu\text{M}$  αντίστοιχα για το **67** και το **68** vs.  $\text{IC}_{50} \sim 5 \mu\text{M}$  για την κυκλοπαμίνη).<sup>23, 36b</sup>

Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι, για τη διατήρηση της ικανότητας αναστολής της μεταγραφής με τη διαμεσολάβηση του Gli από ανάλογα της ταεπεενίνης D, δεν είναι απαραίτητη η ύπαρξη υποκατάστασης στη θέση C-14. Αντίθετα, είναι απαραίτητη η ύπαρξη μιας ομάδας δέκτη ή δότη δεσμού υδρογόνου στη θέση C-6, καθώς και η ύπαρξη ενός ανέπαφου αρωματικού συστήματος στην περιοχή D.

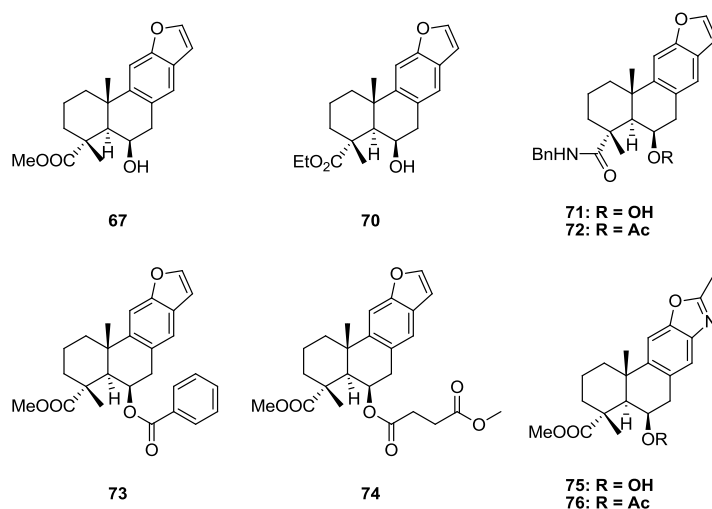
## Σύνθεση αναστολέων δεύτερης γενιάς από την ομάδα του Πιτσινού<sup>56</sup>

Δύο χρόνια αργότερα, στόχος της ομάδας ήταν η περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης δομής-δραστηριότητας (SAR) και ο εντοπισμός πιο ισχυρών αναστολέων μεταγραφής με τη μεσολάβηση του Gli. Για το σκοπό αυτό, με προσαρμογή της προηγούμενης συνθετικής πορείας παρασκευάστηκε μια νέα σειρά αναλόγων (**70–76**, Εικόνα 1.6).<sup>50</sup>

Η αξιολόγηση των αναλόγων δεύτερης γενιάς, έγινε με τη χρήση της κυτταρικής μεθόδου γονιδίου αναφοράς της Gli-λουσιφεράσης, όπως ακριβώς έγινε στην προηγούμενη σειρά αναλόγων.<sup>50</sup> Όλες οι ενώσεις εξετάστηκαν αρχικά σε δύο διαφορετικές συγκεντρώσεις (5  $\mu\text{M}$  και 25  $\mu\text{M}$ ), χρησιμοποιώντας την κυκλοπαμίνη (8  $\mu\text{M}$ ) ως θετικό μάρτυρα. Ακολούθως, οι τιμές  $\text{IC}_{50}$  υπολογίστηκαν για εκείνα τα ανάλογα που εμφάνισαν αναστολή, αξιολογώντας τη δραστηριότητά τους σε συγκεντρώσεις 0.05–50  $\mu\text{M}$ .

Η αντικατάσταση του μεθυλεστέρα από έναν αιθυλεστέρα (**67** έναντι **70**, Εικόνα 1.6) έχει ως αποτέλεσμα μία αξιοσημείωτη βελτίωση στην ανασταλτική ισχύ του μονοπατιού Hh ( $\text{IC}_{50}$  = 15.85  $\mu\text{M}$  έναντι 0.74  $\mu\text{M}$ , αντίστοιχα). Τα αμίδια, που φέρουν κοντές ή μακρύτερες αλκυλοαλυσίδες, δεν βρέθηκαν δραστικά. Είναι ενδιαφέρον ότι τα αντίστοιχα βενζυλαμίδια (**71** και **72**) εκδήλωσαν ελαφρώς βελτιωμένη ανασταλτική δραστηριότητα ( $\text{IC}_{50}$  = 5.38  $\mu\text{M}$  και 8.98  $\mu\text{M}$ , αντίστοιχα).

Η επίδραση της εισαγωγής αρωματικών έναντι μη διακλαδισμένων αλειφατικών τμημάτων στην ανασταλτική δραστηριότητα, ελέγχθηκε στα ανάλογα με τις διάφορες λειτουργικές ομάδες στη θέση C-6. Συνεπώς, φαίνεται ότι το βενζοϊκό ανάλογο **73** (Εικόνα 1.6) δεν παρουσιάζει αναστολή, ενώ το αλειφατικό παράγωγο **74** παρουσιάζει παρόμοια ανασταλτική δράση ( $\text{IC}_{50}$  = 12.34  $\mu\text{M}$ ) με τον σχετικό εστέρα **67** ( $\text{IC}_{50}$  = 12.53  $\mu\text{M}$ ).



**Εικόνα 1.6** Αναστολείς δεύτερης γενιάς από την ομάδα του Πιτσινού.

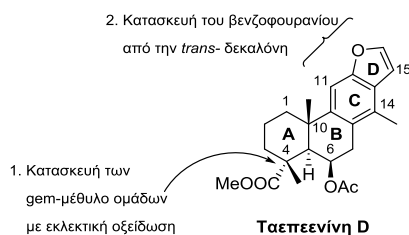
Είναι ενδιαφέρον ότι το παράγωγο οξαζολίου (**75**) επέδειξε σημαντική ανασταλτική ισχύ ( $\text{IC}_{50}$  = 0.64  $\mu\text{M}$ ), σε αντίθεση με την ακετυλιωμένη μορφή του (**76**) που δεν οδήγησε σε δράση έναντι του μονοπατιού Hh.<sup>56</sup>

*Οι παραπάνω μελέτες αν και επέτρεψαν τον καθορισμό κάποιων βασικών σχέσεων δομής-δράσης για την ταεπενίνη D, δεν επιτρέπουν την εισαγωγή υποκαταστατών στη θέση C-14 καθώς και την τροποποίηση της στεreoχημείας στη θέση C-4.*

## Σύνθεση δύο ξεχωριστών τμημάτων της ταεπενίνης D από την ομάδα του Ishikawa<sup>57</sup>

Το 2016, ο Ishikawa και η ομάδα του<sup>57</sup> πρότειναν μια εκλεκτική και σύντομη κατασκευή δύο τμημάτων της ταεπενίνης D. Αρχικά, παρουσίασαν μια εκλεκτική, μέσω ριζών, κατασκευή

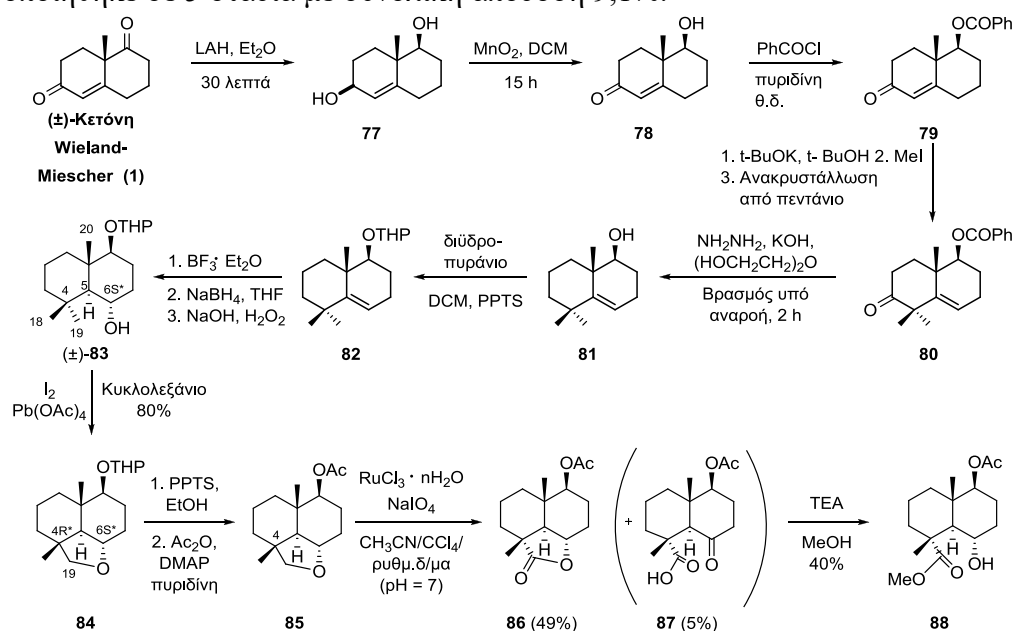
του τεταρτοταγούς στερεογονικού κέντρου άνθρακα στη θέση C-4. Δεύτερον, το βενζοφουρανικό τμήμα (δακτύλιοι C & D) της ταεπενίνης D (Εικόνα 1.7) κατασκευάστηκε σε 6 σύντομα βήματα από μία τριμεθυλο-δεκαλόνη.



**Εικόνα 1.7** Στρατηγική σύνθεσης του Ishikawa.<sup>57</sup>

Το τεταρτοταγές στερεογονικό κέντρο άνθρακα στη θέση C-4 της ταεπενίνης D κατασκευάστηκε εκλεκτικά, όπως φαίνεται στο Σχήμα 1.9. Με την αλκοόλη ( $\pm$ )-**83** (9 βήματα από την κετόνη Wieland-Miescher, (**1**)),<sup>58</sup> δοκιμάστηκε ο ενδομοριακός σχηματισμός αιθέρα με τη μεσολάβηση ιωδίου και οξικού μολύβδου (IV). Είναι γνωστό ότι ο σχηματισμός του κυκλικού αιθέρα, που προκαλείται από τη χρήση  $I_2$ -Pb(OAc)<sub>4</sub>, περιλαμβάνει τη δημιουργία μιας αλκόξυ-ρίζας ως ενδιάμεσο, την ιωδίωση της μέθυλο-ομάδας που βρίσκεται κοντά στην αλκόξυ ρίζα και τέλος την κυκλοποίηση προς τον αντίστοιχο κυκλικό αιθέρα.<sup>59</sup> Έτσι, η αντίδραση προχώρησε ομαλά και οδήγησε στον ισομερικά καθαρό αιθέρα **84**, με σχετική στερεοχημική διαμόρφωση 4*R*\*.

Στη συνέχεια, η ομάδα THP μετατράπηκε σε ακετυλο-ομάδα με όξινη αιθανόλυση, ακολουθούμενη από ακετυλίωση, για να δώσει το ακετόξυ παράγωγο **85**. Η εισαγωγή εστέρα στον άνθρακα C-19, πραγματοποιήθηκε με οξείδωση (RuCl<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O και NaIO<sub>4</sub>) της ένωσης **85**, για να παραχθούν η επιθυμητή λακτόνη **86** και το κετοκαρβοξυλικό οξύ **87**. Η αλκαλική μεθανόλυση της λακτόνης **86** παρείχε τον μεθυλεστέρα **88**. Η σύνθεση του εστέρα **88** πραγματοποιήθηκε σε 5 στάδια με συνολική απόδοση 9,1%.<sup>57</sup>

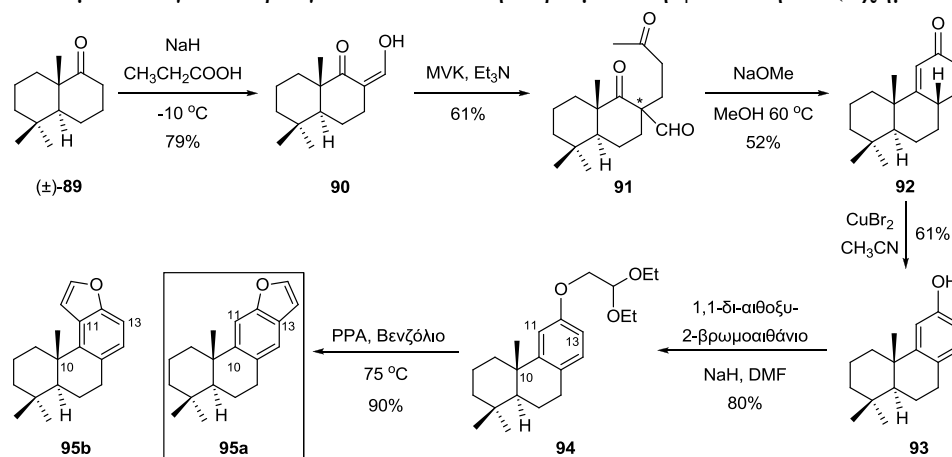


**Σχήμα 1.9.** Κατασκευή του τεταρτοταγούς κέντρου άνθρακα στη θέση C-4.

Για να κατασκευαστεί ο βενζοφουρανικός δακτύλιος της ταεπενίνης D, χρησιμοποιήθηκε αρχικά μυρμηγκικός αιθυλεστέρας για την υδροξυμεθυλενώση της κετόνης **89**,<sup>60</sup> σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.<sup>61</sup> Η αντίδραση Michael της ένωσης **90**, με τη μεθυλο-βινυλοκετόνη (MVK) παρουσία Et<sub>3</sub>N, οδήγησε στην φορμυλοδικετόνη **91**. Η ένωση **91** υποβλήθηκε σε ενδομοριακή



αλδολική αντίδραση, ακολουθούμενη από αφυδάτωση και αποφορμυλίωση με χρήση του NaOMe, για να σχηματίσει την ένωση **92**. Η τελευταία αντέδρασε περαιτέρω με CuBr<sub>2</sub> σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα για να δώσει την αρωματική φαινόλη **93** (Σχήμα 1.10).



**Σχήμα 1.10.** Ρακεμική κατασκευή του βενζοφουρανικού δακτυλίου.<sup>57</sup>

Στη συνέχεια, η αιθεροποίηση<sup>62</sup> της φαινόλης **93**, με 1,1-δι-αιθοξυ-2-βρωμοαιθάνιο, σχημάτισε την ένωση **94**, η οποία, με τη σειρά της, εκτέθηκε σε πολυφωσφορικό οξύ (PPA) για να παραληφθεί το μη εύκολα διαχωρίσιμο μίγμα βενζοφουρανίων **95a**, **95b** σε απόδοση 90% (**95a/95b** = 74:26). Τελικά, η ομάδα του Ishikawa απομόνωσε επιτυχώς τα βενζοφουράνια με προσεκτική υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC). Η τόποεκλεκτικότητα στη θέση C-13 έναντι της θέσης C-11, που παρατηρείται στον σχηματισμό του φουρανίου, πιθανόν να οφείλεται στη στερεοχημική παρεμπόδιση του ογκώδους μεθυλίου που υπάρχει ως υποκαταστάτης στη θέση C-10. Η διαδικασία των έξι σταδίων για την κατασκευή του τμήματος του βενζοφουρανίου έχει συνολική απόδοση 8,1%.<sup>57</sup>

Συνολικά, από τις συνθετικές πορείες της ομάδας του Ishikawa δεν παρασκευάστηκε η ταεπεινίνη *D* ή κάποιο ανάλογο μόριο με ολόκληρο τον ανθρακικό σκελετό, αλλά τα δύο τμήματα της (δακτύλιοι *AB* και *CD* αντίστοιχα) ξεχωριστά (βλέπε Εικόνα 1.7). Συγκρίνοντας την κατασκευή του βενζοφουρανικού δακτυλίου *CD* (Σχήμα 1.10) με την πορεία του Spencer (Σχήμα 1.2) ή του Mori (Σχήμα 1.5), παρατηρούμε ότι για την παρασκευή του δακτυλίου *C* στο προ-κατασκευασμένο δικυκλικό σύστημα *AB*, χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος και στις 3 περιπτώσεις. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε μυρμηγκικός αιθυλεστέρας για την υδροξυμεθυλένωση της εκάστοτε κετόνης, ακολουθούμενη από αλκυλίωση και τέλος ενδομοριακή αντίδραση και αποφορμυλίωση με χρήση μεθοξειδίου του νατρίου. **Ο Ishikawa όμως, δημιούργησε έναν ανθρακικό σκελετό χωρίς το επιθυμητό μεθύλιο στη θέση C-14.**

Τέλος, για την επίτευξη της παρασκευής της ταεπεινίνης *D*, εκτός από το πρόβλημα εισαγωγής του μεθυλίου στη θέση C-14, θα πρέπει η χημεία για τη δημιουργία του τμήματος *AB* να είναι συμβατή με την παρουσία του βενζοφουρανικού τμήματος *D*. Ειδικότερα, ο δακτύλιος του βενζοφουρανίου, σε ισχυρές οξειδωτικές συνθήκες (Σχήμα 1.9), πιθανότατα να μην παραμείνει σταθερός.

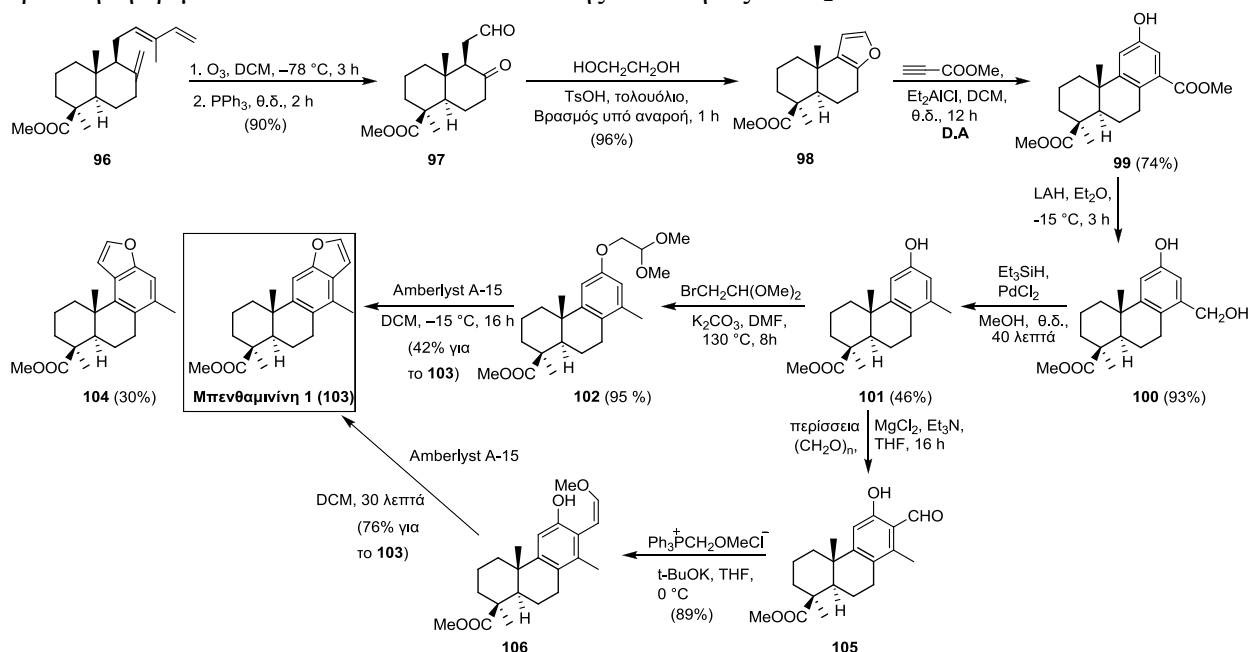
### Σύνθεση της μενθαμινίνης **1** από τις ομάδες των Chahboun και Alvarez-Manzaneda<sup>63</sup>

Το Νοέμβριο του 2016, οι ομάδες των Chahboun και Alvarez-Manzaneda ανέπτυξαν μια σύντομη πορεία προς τα αρωματικά κασσανικά διτερπένια από τα λαβδανικά τερπενοειδή (Σχήμα 1.11).<sup>63</sup> Στο βασικό στάδιο, ο αρωματικός δακτύλιος με την υποκατάσταση οξυγόνου στον άνθρακα C-12 και τη χαρακτηριστική λειτουργική ομάδα στη θέση C-14 των ενώσεων-στόχων παρασκευάζεται μέσω μιας αντίδρασης Diels–Alder / αρωματοποίησης ενός φουρανο-

σεσκιτερπένιου (**98**) και του προπιολικού μεθυλεστέρα (Σχήμα 1.11). Με αυτό το σημαντικό βήμα-κλειδί, επιτυγχάνεται η σύνθεση της δομής που είχε προταθεί για την **μπενθαμινίνη 1 (103)** από το μεθυλεστέρα του *trans*-κομμουνικού οξέος (**96**).

Αναλυτικότερα, η οζονόλυση του εστέρα **96**, που προέρχεται από το *trans*-κομμουνικό οξύ (λαβδανικό διτερπένιο, που βρίσκεται στα είδη *Juniperus* και *Cupressus*),<sup>64</sup> οδήγησε στην κετοαλδεΐδη **97**. Το φουρανο-σεσκιτερπένιο **98** παρήχθη από την κετοαλδεΐδη **97**, μετά από μία τροποποίηση της μεθόδου που αναφέρθηκε από τον Imamura,<sup>65</sup> που αφορά στη χρήση *p*-τολουολοσουλφονικού οξέος. Η χαμηλή απόδοση της αναφερόμενης κυκλοποίησης, που οφείλεται στην αστάθεια της κετοαλδεΐδης αυτού του τύπου, βελτιώνεται σημαντικά από την παρουσία της αιθυλενογλυκόλης (Σχήμα 1.11).

Ο υδροξυεστέρας **99**, με λειτουργική ομάδα στη θέση C-14, είναι μία κατάλληλη πρόδρομη ένωση για τη σύνθεση κασσανικών διτερπενίων. Για την παραλαβή της ένωσης **99**, δοκιμάστηκε η κυκλοπροσθήκη Diels–Alder του φουρανίου **98** με προπιολικό μεθυλεστέρα, παρουσία οξέος κατά Lewis. (1.5 eq Et<sub>2</sub>AlCl) και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Ο εστέρας **99** παρασκευάστηκε με απόδοση 74% (Σχήμα 1.11). Στη συνέχεια, ο υδροξυεστέρας **99** υπέστη αναγωγή με χρήση LiAlH<sub>4</sub> και τελικώς μετασχηματίστηκε στη μεθυλοφαινόλη **101**, με την προσθήκη τριμεθυλοσιλανίου και καταλυτικής ποσότητας PdCl<sub>2</sub>.



Σχήμα 1.11 Εναντιοεκλεκτική σύνθεση της **μπενθαμινίνης 1 (103)**.<sup>63</sup>

Η κατεργασία της φαινόλης **101** με το 2-βρωμο-1,1-διμεθοξυ-αιθάνιο κατηύθυνε την φαινοξυακετάλη **102**, η οποία μετά από επεξεργασία με οξύ οδήγησε στη **μπενθαμινίνη 1 (103)** και στο τοποϊσομερές της (**104**). Η σχετική αναλογία των δύο τοποϊσομερών εξαρτάται από το χρησιμοποιούμενο οξύ και από τις συνθήκες της αντίδρασης. Στην προκειμένη περίπτωση, η κυκλοποίηση της ακετάλης **102**, παρουσία κατιονικής ρητίνης στους -15 °C, έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα, σχηματίζοντας ένα μίγμα της επιθυμητής **μπενθαμινίνης 1 (103)** και του τοποϊσομερούς **104** (1.4: 1).

Για να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα της τοποεκλεκτικότητας, προτάθηκε μια εναλλακτική πορεία βασισμένη σε μια διαμοριακή ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση. Συγκεκριμένα, η φορμυλίωση της φαινόλης **101**, με τη χρήση παραφορμαλδεΐδης, οδήγησε στην επιθυμητή αλδεΐδη **105** ως το μοναδικό προϊόν. Τέλος, η αλδεΐδη **105** κατεργάστηκε με το μεθοξυτριφαινυλοφωσφινικό χλωρίδιο και παρήχθη ο αναμενόμενος ενολικός αιθέρας **106**, ο οποίος

μετά την κατεργασία με κατιονική ρητίνη μετατράπηκε στην επιθυμητή μενθαμινίνη 1 (**103**) ως το μοναδικό προϊόν, σε υψηλότερη απόδοση (76%).

Να σημειωθεί ότι τα φασματοσκοπικά χαρακτηριστικά της συνθετικής ένωσης **103** διαφέρουν από αυτά που αναφέρθηκαν για το φυσικό προϊόν μενθαμινίνη 1(**103**). Επιπλέον, ο μεθυλεστέρας του *trans*-κομμουνικού οξέος (**96**) δεν είναι εμπορικά διαθέσιμος και γενικώς δεν είναι μια εύκολα διαθέσιμη πρώτη ύλη, καθώς απαιτούνται συνεχόμενες χρωματογραφίες σε *Si gel*- $\text{AgNO}_3$  για να παραληφθούν μόνο 4.9 g (**96**) από 360 g κυπαρισσόμηλα.<sup>64</sup>

Η συγκεκριμένη πορεία, αν και είναι συγκλίνουσα, δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή της ταεπεενίνης *D*, διότι η μέθοδος ξεκινάει με αντίστροφη στεreoχημεία στον άνθρακα *C*-4 κι επιπροσθέτως, δεν είναι εύκολη η δημιουργία υποκατάστασης στη θέση *C*-6. Τέλος, να σημειωθεί ότι η πορεία αυτή θα ήταν δύσκολο να εφαρμοστεί στη δημιουργία κασσανικών φουρανοδιτερπενοειδών που δε διαθέτουν αρωματικό δακτύλιο *C*, εξαιτίας του βασικού σταδίου, της αντίδρασης *DA* μεταξύ του προπιονικού μεθυλεστέρα και της ένωσης **98** που οδηγεί απευθείας στον αρωματικό δακτύλιο του προϊόντος *DA* (**99**).

## 1.4 Βιβλιογραφία

1. (a) Li, J. W. H.; Vederas, J. C., Drug discovery and natural products: End of an era or an endless frontier? *Science* **2009**, 325 (5937), 161-165; (b) Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J., Impact of natural products on developing new anti-cancer agents. *Chemical Reviews* **2009**, 109 (7), 3012-3043; (c) Newman, D. J.; Cragg, G. M., Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *Journal of Natural Products* **2007**, 70 (3), 461-477.
2. K.C. Nicolaou, S. A. S., Classics in total synthesis II. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co Weinheim, Germany, 2003.
3. Altmann, K. H.; Buchner, J.; Kessler, H.; Diederich, F.; Kräutler, B.; Lippard, S. J.; Liskamp, R.; Müller, K.; Nolan, E. M.; Samori, B.; Schneider, G.; Schreiber, S. L.; Schwalbe, H.; Toniolo, C.; van Boeckel, C. A. A.; Waldmann, H.; Walsh, C. T., The state of the art of chemical biology. *ChemBioChem* **2009**, 10 (1), 16-29.
4. Jackson, M. B., Nature's chemicals. The natural products that shaped our world. *Annals of Botany* **2010**, 106 (6), vi-vii.
5. Maurya, R.; Ravi, M.; Singh, S.; Yadav, P. P., A review on cassane and norcassane diterpenes and their pharmacological studies. *Fitoterapia* **2012**, 83 (2), 272-280.
6. (a) Cheenpracha, S.; Srisuwan, R.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Chantrapromma, S.; Chantrapromma, K.; Fun, H. K.; Anjum, S.; Atta Ur, R., New diterpenoids from stems and roots of *Caesalpinia crista*. *Tetrahedron* **2005**, 61 (36), 8656-8662; (b) Nguyen, H. X.; Nguyen, N. T.; Dang, P. H.; Thi Ho, P.; Nguyen, M. T. T.; Van Can, M.; Dibwe, D. F.; Ueda, J.-y.; Awale, S., Cassane diterpenes from the seed kernels of *Caesalpinia sappan*. *Phytochemistry* **2016**, 122, 286-293.
7. (a) Bao, H.; Zhang, Q.; Ye, Y.; Lin, L., Naturally occurring furanoditerpenoids: distribution, chemistry and their pharmacological activities. *Phytochemistry Reviews* **2017**, 16 (2), 235-270; (b) Qiao, Y.; Xu, Q.; Hu, Z.; Li, X.-N.; Xiang, M.; Liu, J.; Huang, J.; Zhu, H.; Wang, J.; Luo, Z.; Xue, Y.; Zhang, Y., Diterpenoids of the Cassane Type from *Caesalpinia decapetala*. *Journal of Natural Products* **2016**, 79 (12), 3134-3142.
8. (a) Wu, M.; Wang, Y. F.; Zhang, M. L.; Huo, C. H.; Dong, M.; Shi, Q. W.; Kiyota, H., Chemical constituents of plants from the genus *caesalpinia*. *Chemistry and Biodiversity* **2011**, 8 (8), 1370-1399; (b) Matsuno, Y.; Deguchi, J.; Hosoya, T.; Hirasawa, Y.; Hirobe, C.; Shiro, M.; Morita, H., Sucutiniranes C-F, cassane-type diterpenes from *Bowdichia nitida*. *Journal of Natural Products* **2009**, 72 (5), 976-979; (c) Hou, Y.; Cao, S.; Brodie, P.; Miller, J. S.; Birkinshaw, C.; Ratovoson, F.; Rakotondrajaona, R.; Andriantsiferana, R.; Rasamison, V. E.; Kingston, D. G. I., Antiproliferative cassane diterpenoids of *Cordyla madagascariensis* ssp. *madagascariensis* from the Madagascar rainforest. *Journal of Natural Products* **2008**, 71 (1), 150-152; (d) Zhang, J.; Abdel-Mageed, W. M.; Liu, M.; Huang, P.; He, W.; Li, L.; Song, F.; Dai, H.; Liu, X.; Liang, J.; Zhang, L., Caesanines A-D, new cassane diterpenes with unprecedented N bridge from *Caesalpinia sappan*. *Organic Letters* **2013**, 15 (18), 4726-4729; (e) Kamikawa, S.; Ohta, E.; Ohta, S., Caesal japonins A and B: New Cassane-Type Furanoditerpenoids from the Seeds of *Caesalpinia decapetala* var. *Japonica*. *Helvetica Chimica Acta* **2015**, 98 (3), 336-342; (f) Rifai, Y.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M., Terpenoids and a flavonoid glycoside from *Acacia pennata* leaves as hedgehog/GLI-mediated transcriptional inhibitors. *Journal of Natural Products* **2010**, 73 (5), 995-997.
9. Xu, X.; Yuan, J.; Zhou, X.; Li, W.; Zhu, N.; Wu, H.; Li, P.; Sun, Z.; Yang, J.; Ma, G., Cassane diterpenes with oxygen bridge from the seeds of *Caesalpinia sappan*. *Fitoterapia* **2016**, 112, 205-210.
10. Matsuno, Y.; Deguchi, J.; Hirasawa, Y.; Ohyama, K.; Toyoda, H.; Hirobe, C.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Zaini, N. C.; Morita, H., Sucutiniranes A and B, new cassane-type diterpenes from *Bowdichia nitida*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18 (13), 3774-3777.
11. Hashimoto, G., *Illustrated Cyclopedia of Brazilian Medicinal Plants* **1996**.

12. (a) Torrenegra, R.; Escarria, S.; Bauereiss, P.; Achenbach, H., Homoomosanine, the major alkaloid of the bark from *Bowdichia virgiloides*. *Planta Medica* **1985**, *NO. 3*, 276-277; (b) Melo, F. N.; Navarro, V. R.; Da Silva, M. S.; Da-Cunha, E. V. L.; Barbosa-Filho, J. M.; Braz-Filho, R., Bowdenol, a new 2,3-dihydrobenzofuran constituent from *Bowdichia virgilioides*. *Natural Product Letters* **2001**, *15* (4), 261-266; (c) Brown, P. M.; Thomson, R. H.; Hausen, B. M.; Simatupang, M. H., Natürlich vorkommende Chinone, XXIV1) Über die Inhaltsstoffe von *Bowdichia nitida* Benth.: Erstmalige Isolierung eines Isoflavonchinons. *Justus Liebig's Annalen der Chemie* **1974**, *1974* (8), 1295-1300; (d) Barbosa-Filho, J. M.; Guedes Da Silva Almeida, J. R.; Carlos De Oliveira Costa, V.; Leitão Da-Cunha, E. V.; Sobral Da Silva, M.; Braz-Filho, R., Bowdichine, a new diaza-adamantane alkaloid from *Bowdichia virgilioides*. *Journal of Asian Natural Products Research* **2004**, *6* (1), 11-17.
13. (a) Cuong, T. D.; Hung, T. M.; Kim, J. C.; Kim, E. H.; Woo, M. H.; Choi, J. S.; Lee, J. H.; Min, B. S., Phenolic Compounds from *Caesalpinia sappan* Heartwood and Their Anti-inflammatory Activity. *Journal of Natural Products* **2012**, *75* (12), 2069-2075; (b) Min, B. S.; Cuong, T. D.; Hung, T. M.; Min, B. K.; Shin, B. S.; Woo, M. H., Compounds from the heartwood of *Caesalpinia sappan* and their anti-inflammatory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22* (24), 7436-7439.
14. (a) Safitri, R.; Tarigan, P.; Freisleben, H. J.; Rumampuk, R. J.; Murakami, A., Antioxidant activity in vitro of two aromatic compounds from *Caesalpinia sappan* L. *BioFactors* **2003**, *19* (1-2), 71-77; (b) Lim, M.-Y.; Jeon, J.-H.; Jeong, E.-Y.; Lee, C.-H.; Lee, H.-S., Antimicrobial activity of 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone isolated from *Caesalpinia sappan* toward intestinal bacteria. *Food Chemistry* **2007**, *100* (3), 1254-1258; (c) Bae, I.-K.; Min, H.-Y.; Han, A.-R.; Seo, E.-K.; Lee, S. K., Suppression of lipopolysaccharide-induced expression of inducible nitric oxide synthase by brazilin in RAW 264.7 macrophage cells. *European Journal of Pharmacology* **2005**, *513* (3), 237-242; (d) Ueda, H.; Kawanishi, K.; Moriyasu, M., Effects of ellagic acid and 2-(2,3,6-trihydroxy-4-carboxyphenyl)ellagic acid on sorbitol accumulation in vitro and in vivo. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **2004**, *27* (10), 1584-1587.
15. Namikoshi, M.; Nakata, H.; Nuno, M.; Ozawa, T.; Saitoh, T., Homoisoflavonoids and Related Compounds. III. Phenolic Constituents of *Caesalpinia japonica* SIEB. et ZUCC. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN* **1987**, *35* (9), 3568-3575.
16. Lyssiotis, C. A.; Lairson, L. L.; Boitano, A. E.; Wurdak, H.; Zhu, S.; Schultz, P. G., Chemical control of stem cell fate and developmental potential. *Angewandte Chemie - International Edition* **2011**, *50* (1), 200-242.
17. Fishman, M. C.; Porter, J. A., Pharmaceuticals: A new grammar for drug discovery. *Nature* **2005**, *437* (7058), 491-493.
18. Nusslein-Volhard, C.; Wieschaus, E., Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* **1980**, *287* (5785), 795-801.
19. Mohler, J.; Vani, K., Molecular organization and embryonic expression of the hedgehog gene involved in cell-cell communication in segmental patterning of *Drosophila*. *Development* **1992**, *115* (4), 957-71.
20. Briscoe, J.; Théron, P. P., The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease. *Nature reviews. Molecular cell biology* **2013**, *14* (7), 416-429.
21. Evangelista, M.; Tian, H.; de Sauvage, F. J., The Hedgehog Signaling Pathway in Cancer. *Clinical Cancer Research* **2006**, *12* (20), 5924-5928.
22. Incardona, J. P.; Gaffield, W.; Kapur, R. P.; Roelink, H., The teratogenic Veratrum alkaloid cyclopamine inhibits sonic hedgehog signal transduction. *Development* **1998**, *125* (18), 3553-3562.
23. Heretsch, P.; Tzagkaroulaki, L.; Giannis, A., Modulators of the hedgehog signaling pathway. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2010**, *18* (18), 6613-6624.
24. (a) Gailani, M. R.; Stahle-Backdahl, M.; Leffell, D. J.; Glynn, M.; Zaphiropoulos, P. G.; Pressman, C.; Uden, A. B.; Dean, M.; Brash, D. E.; Bale, A. E.; Toftgard, R., The role of the human homologue of *Drosophila* patched in sporadic basal cell carcinomas. *Nature Genetics*

- 1996**, *14* (1), 78-81; (b) Hahn, H.; Wicking, C.; Zaphiropoulos, P. G.; Gailani, M. R.; Shanley, S.; Chidambaram, A.; Vorechovsky, I.; Holmberg, E.; Uden, A. B.; Gillies, S.; Negus, K.; Smyth, I.; Pressman, C.; Leffell, D. J.; Gerrard, B.; Goldstein, A. M.; Dean, M.; Toftgard, R.; Chenevix-Trench, G.; Wainwright, B.; Bale, A. E., Mutations of the human homolog of drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* **1996**, *85* (6), 841-851.
25. (a) Zurawel, R. H.; Allen, C.; Chiappa, S.; Cato, W.; Biegel, J.; Cogen, P.; De Sauvage, F.; Raffel, C., Analysis of PTCH/SMO/SHH pathway genes in medulloblastoma. *Genes Chromosomes and Cancer* **2000**, *27* (1), 44-51; (b) Bar, E. E.; Chaudhry, A.; Lin, A.; Fan, X.; Schreck, K.; Matsui, W.; Piccirillo, S.; Vescovi, A. L.; DiMeco, F.; Olivi, A.; Eberhart, C. G., Cyclopamine-mediated Hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma. *Stem Cells* **2007**, *25* (10), 2524-2533.
26. (a) Watkins, D. N.; Berman, D. M.; Burkholder, S. G.; Wang, B.; Beachy, P. A.; Baylin, S. B., Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer. *Nature* **2003**, *422* (6929), 313-317; (b) Gialmanidis, I. P.; Bravou, V.; Amanetopoulou, S. G.; Varakis, J.; Kourea, H.; Papadaki, H., Overexpression of hedgehog pathway molecules and FOXM1 in non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer* **2009**, *66* (1), 64-74.
27. Dosch, J. S.; Pasca Di Magliano, M.; Simeone, D. M., Pancreatic cancer and hedgehog pathway signaling: New insights. *Pancreatology* **2010**, *10* (2-3), 151-157.
28. Berman, D. M.; Karhadkar, S. S.; Maitra, A.; De Oca, R. M.; Gerstenblith, M. R.; Briggs, K.; Parker, A. R.; Shimada, Y.; Eshleman, J. R.; Watkins, D. N.; Beachy, P. A., Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature* **2003**, *425* (6960), 846-851.
29. Gonnissen, A.; Isebaert, S.; Haustermans, K., Hedgehog signaling in prostate cancer and its therapeutic implication. *International Journal of Molecular Sciences* **2013**, *14* (7), 13979-14007.
30. (a) Peukert, S.; Miller-Moslin, K., Small-molecule inhibitors of the hedgehog signaling pathway as cancer therapeutics. *ChemMedChem* **2010**, *5* (4), 500-512; (b) Gupta, S.; Takebe, N.; Lorusso, P., Review: Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* **2010**, *2* (4), 237-250; (c) Yun, J. I.; Kim, H. R.; Park, H.; Kim, S. K.; Lee, J., Small molecule inhibitors of the hedgehog signaling pathway for the treatment of cancer. *Archives of Pharmacal Research* **2012**, *35* (8), 1317-1333.
31. Tran, P. V.; Lachke, S. A.; Stottmann, R. W., Toward a systems-level understanding of the Hedgehog signaling pathway: Defining the complex, robust, and fragile. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine* **2013**, *5* (1), 83-100.
32. Lee, J. J.; von Kessler, D. P.; Parks, S.; Beachy, P. A., Secretion and localized transcription suggest a role in positional signaling for products of the segmentation gene *hedgehog*. *Cell* **71** (1), 33-50.
33. Mann, R. K.; Beachy, P. A., Cholesterol modification of proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* **2000**, *1529* (1-3), 188-202.
34. Bellaïche, Y.; The, I.; Perrimon, N., Tout-velu is a Drosophila homologue of the putative tumour suppressor EXT-1 and is needed for Hh diffusion. *Nature* **1998**, *394* (6688), 85-88.
35. Trinh, T. N.; McLaughlin, E. A.; Gordon, C. P.; McCluskey, A., Hedgehog signalling pathway inhibitors as cancer suppressing agents. *MedChemComm* **2014**, *5* (2), 117-133.
36. (a) Talpale, J.; Chen, J. K.; Cooper, M. K.; Wang, B.; Mann, R. K.; Milenkovic, L.; Scott, M. P.; Beachy, P. A., Effects of oncogenic mutations in Smoothed and Patched can be reversed by cyclopamine. *Nature* **2000**, *406* (6799), 1005-1009; (b) Heretsch, P.; Tzagkaroulaki, L.; Giannis, A., Cyclopamine and hedgehog signaling: Chemistry, biology, medical perspectives. *Angewandte Chemie - International Edition* **2010**, *49* (20), 3418-3427.
37. (a) Isaacs, A. K.; Xiang, C.; Baubet, V.; Dahmane, N.; Winkler, J. D., Studies directed toward the elucidation of the pharmacophore of steroid-based sonic hedgehog signaling inhibitors. *Organic Letters* **2011**, *13* (19), 5140-5143; (b) Renoux, B.; Legigan, T.; Bensalma, S.; Chadéneau, C.; Muller, J. M.; Papot, S., A new cyclopamine glucuronide prodrug with improved

- kinetics of drug release. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2011**, *9* (24), 8459-8465; (c) Heretsch, P.; Büttner, A.; Tzagkaroulaki, L.; Zahn, S.; Kirchner, B.; Giannis, A., Exo-Cyclopamine - A stable and potent inhibitor of hedgehog-signaling. *Chemical Communications* **2011**, *47* (26), 7362-7364; (d) Oblak, E. Z.; G-Dayanandan, N.; Wright, D. L., Tandem metathesis reactions of oxabicyclo[2.2.1]heptenes: Studies on the spirocyclic core of cyclopamine. *Organic Letters* **2011**, *13* (9), 2433-2435; (e) Zhang, Z.; Baubet, V.; Ventocilla, C.; Xiang, C.; Dahmane, N.; Winkler, J. D., Stereoselective synthesis of F-ring saturated estrone-derived inhibitors of hedgehog signaling based on cyclopamine. *Organic Letters* **2011**, *13* (18), 4786-4789; (f) Goff, R. D.; Thorson, J. S., Enhancement of cyclopamine via conjugation with nonmetabolic sugars. *Organic Letters* **2012**, *14* (10), 2454-2457.
38. Mas, C.; Ruiz i Altaba, A., Small molecule modulation of HH-GLI signaling: Current leads, trials and tribulations. *Biochemical Pharmacology* **2010**, *80* (5), 712-723.
39. (a) Ruat, M.; Hoch, L.; Faure, H.; Rognan, D., Targeting of smoothened for therapeutic gain. *Trends in Pharmacological Sciences* **2014**, *35* (5), 237-246; (b) Banerjee, U.; Hadden, M. K., Recent advances in the design of Hedgehog pathway inhibitors for the treatment of malignancies. *Expert Opinion on Drug Discovery* **2014**, *9* (7), 751-771.
40. (a) Atwood, S. X.; Chang, A. L. S.; Oro, A. E., Hedgehog pathway inhibition and the race against tumor evolution. *Journal of Cell Biology* **2012**, *199* (2), 193-197; (b) Coni, S.; Infante, P.; Gulino, A., Control of stem cells and cancer stem cells by Hedgehog signaling: Pharmacologic clues from pathway dissection. *Biochemical Pharmacology* **2013**, *85* (5), 623-628.
41. Yauch, R. L.; Dijkgraaf, G. J. P.; Alicke, B.; Januário, T.; Ahn, C. P.; Holcomb, T.; Pujara, K.; Stinson, J.; Callahan, C. A.; Tang, T.; Bazan, J. F.; Kan, Z.; Seshagiri, S.; Hann, C. L.; Gould, S. E.; Low, J. A.; Rudin, C. M.; De Sauvage, F. J., Smoothened mutation confers resistance to a hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma. *Science* **2009**, *326* (5952), 572-574.
42. Hosoya, T.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M., Naturally occurring small-molecule inhibitors of Hedgehog/GLI-mediated transcription. *ChemBioChem* **2008**, *9* (7), 1082-1092.
43. Spencer, T. A.; Villarica, R. M.; Storm, D. L.; Weaver, T. D.; Friary, R. J.; Posler, J.; Shafer, P. R., Total synthesis of racemic methyl vinhaticoate. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, *89* (21), 5497-5499.
44. Spencer, T. A.; Smith, R. A. J.; Storm, D. L.; Villarica, R. M., Total synthesis of (±)-methyl vinhaticoate and (+)-methyl vouacapenate. *Journal of the American Chemical Society* **1971**, *93* (19), 4856-4864.
45. Shono, T.; Matsumura, Y.; Kashimura, S., New practical synthesis of 5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl and 5-hydroxycarbostyryl. *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46* (18), 3719-3719.
46. Wang, F.; Chiba, K.; Tada, M., Stereoselective Synthesis of (&plusmn;)-7&beta;-Acetoxylvouacapane. *Chemistry Letters* **1993**, *22* (12), 2117-2120.
47. (a) Yajima, A.; Mori, K., Absolute configuration of phytocassanes as proposed on the basis of the CD spectrum of synthetic (+)-2-deoxyphytocassane A. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41* (3), 351-354; (b) Yajima, A.; Mori, K., Synthesis and Absolute Configuration of (-)-Phytocassane D, a Diterpene Phytoalexin Isolated from the Rice Plant, *Oryza sativa*. *European Journal of Organic Chemistry* **2000**, *2000* (24), 4079-4091; (c) Yajima, A.; Mori, K.; Yabuta, G., Total synthesis of ent-cassa-12,15-diene, a putative precursor of rice phytoalexins, phytocassanes A-E. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (1), 167-169.
48. Huang, J.; Foyle, D.; Lin, X.; Yang, J., Total Synthesis and Biological Evaluation of an Antifungal Tricyclic o-Hydroxy-p-Quinone Methide Diterpenoid. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78* (18), 9166-9173.

49. Kim, J. K.; Kim, Y. H.; Nam, H. T.; Kim, B. T.; Heo, J.-N., Total Synthesis of Aristolactams via a One-Pot Suzuki–Miyaura Coupling/Aldol Condensation Cascade Reaction. *Organic Letters* **2008**, *10* (16), 3543-3546.
50. Chatzopoulou, M.; Antoniou, A.; Pitsinos, E. N.; Bantzi, M.; Koulocheri, S. D.; Haroutounian, S. A.; Giannis, A., A fast entry to furanoditerpenoid-based hedgehog signaling inhibitors: Identifying essential structural features. *Organic Letters* **2014**, *16* (12), 3344-3347.
51. Abad, A.; Agulló, C.; Arnó, M.; Domingo, L. R.; Zaragoza, R. J., CONVERSION OF RESIN ACIDS INTO STEROIDAL COMPOUNDS. A REVIEW. *Organic Preparations and Procedures International* **1991**, *23* (3), 321-356.
52. (a) Cambie, R.; Franich, R., Chemistry of the Podocarpaceae. XXIX. The preparation of 6-oxygenated derivatives of Abieta-8,11,13-trien-18-oic acid. *Australian Journal of Chemistry* **1971**, *24* (3), 571-582; (b) Cui, Y.-M.; Yasutomi, E.; Otani, Y.; Yoshinaga, T.; Ido, K.; Sawada, K.; Ohwada, T., Novel BK channel openers containing dehydroabietic acid skeleton: Structure–activity relationship for peripheral substituents on ring C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18* (19), 5201-5205.
53. (a) Pelletier, S. W.; Ichinohe, Y.; Herald, D. L., Transformation of the diterpene A/B ring juncture to the antipodal system. The synthesis of (-)-podocarpic acid from (+)-dehydroabietic acid. *Tetrahedron Letters* **1971**, *12* (44), 4179-4182; (b) Matsumoto, T.; Imai, S.; Yoshinari, T.; Tsuruta, K., The Synthesis of Ar-abietatrien-12,16-oxide and Its C-15 Epimer. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1987**, *60* (7), 2401-2407; (c) Burnell, R. H.; Dumont, N.; Théberge, N.; Desfossés, S., Diterpenes of *Azadirachta Indica*. Syntheses to Confirm Structure. *Synthetic Communications* **1992**, *22* (17), 2571-2578; (d) Baleizão, C.; Pires, N.; Gigante, B.; Marcelo Curto, M. J., Friedel–Crafts reactions in ionic liquids: the counter-ion effect on the dealkylation and acylation of methyl dehydroabietate. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (22), 4375-4377.
54. Fleming, M. J.; McManus, H. A.; Rudolph, A.; Chan, W. H.; Ruiz, J.; Dockendorff, C.; Lautens, M., Concise Enantioselective Total Syntheses of (+)-Homochelidonine, (+)-Chelamidine, (+)-Chelidonine, (+)-Chelamine and (+)-Norchelidonine by a PdII-Catalyzed Ring-Opening Strategy. *Chemistry – A European Journal* **2008**, *14* (7), 2112-2124.
55. Kende, A. S.; Rizzi, J. P., A regiospecific synthesis of (±)-decarbomethoxyaklavinone. *Tetrahedron Letters* **1981**, *22* (19), 1779-1782.
56. Antoniou, A.; Chatzopoulou, M.; Bantzi, M.; Athanassopoulos, C. M.; Giannis, A.; Pitsinos, E. N., Identification of Gli-mediated transcription inhibitors through synthesis and evaluation of taapeenin D analogues. *MedChemComm* **2016**, *7* (12), 2328-2331.
57. Nakazawa, Y.; Nagatomo, M.; Oikawa, T.; Oikawa, M.; Ishikawa, Y., Studies directed toward synthesis of taapeenin D: Construction of the C4 stereogenic center and the CD benzofuran rings. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57* (24), 2628-2630.
58. (a) Banerjee, A. K.; de Carrasco, M. C. S., Total synthesis of (+/-)-12-methoxyabieta-8,11,13-trien-6-one, a versatile intermediate for diterpene syntheses. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1986**, (0), 25-31; (b) Sondheimer, F.; Elad, D., Syntheses in the Terpene Series. III.1 A Synthesis of 4,4,9-Trimethyl-trans-decal-8-one. *Journal of the American Chemical Society* **1957**, *79* (20), 5542-5546.
59. Heusler, K.; Kalvoda, J., Intramolecular Free-Radical Reactions. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1964**, *3* (8), 525-538.
60. Hatzellis, K.; Pagona, G.; Spyros, A.; Demetzos, C.; Katerinopoulos, H. E., Correction of the Structure of a New Sesquiterpene from *Cistus creticus* ssp. *creticus*. *Journal of Natural Products* **2004**, *67* (12), 1996-2001.
61. Ushakov, D. B.; Raja, A.; Franke, R.; Sasse, F.; Maier, M.E., Total synthesis of (±)-moluccanic acid methyl ester. *Synlett* **2012**, *23* (9), 1358-1360.
62. Shimada, I.; Maeno, K.; Kondoh, Y.; Kaku, H.; Sugawara, K.; Kimura, Y.; Hatanaka, K.-i.; Naitou, Y.; Wanibuchi, F.; Sakamoto, S.; Tsukamoto, S.-i., Synthesis and structure–activity relationships of a series of benzazepine derivatives as 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16* (6), 3309-3320.



63. Mahdjour, S.; Harche-Kaid, M.; Haidour, A.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E., Short Route to Cassane-Type Diterpenoids: Synthesis of the Supposed Structure of Benthaminin 1. *Organic Letters* **2016**, *18* (22), 5964-5967.
64. de Pascual, J.; San Feliciano, A.; Miguel del Corral, J. M.; Barrero, A. F., Terpenoids from *Juniperus sabina*. *Phytochemistry* **1983**, *22* (1), 300-301.
65. Rosana A. Giacomini, P. C. M. d. L. M., Lúcia H. B. Baptistella and Paulo M. Imamura, Synthesis of ambergris odorant ent-ambrox *ARKIVOC* **2003**, (10), 314-322.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΧΟΛΙΑ**

## 2.1 Στόχος της παρούσας διατριβής

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα φουρανοδιτερπένια κασσανικού τύπου αποτελούν δραστικά συστατικά παραδοσιακών φαρμακευτικών φυτών. Ορισμένα από αυτά έχουν αποτελέσει στόχο ολικών συνθέσεων. Όμως η πλειονότητα των συνθέσεων αυτών είναι μη συγκλίνουσες πορείες, με αποτέλεσμα τη χαμηλή συνολική απόδοση. Επιπρόσθετα, δεν μπορούν να τροποποιηθούν εύκολα για την παρασκευή άλλων κασσανικών διτερπενοειδών και ειδικότερα για την παρασκευή κασσανικών φουρανοδιτερπενοειδών που διαθέτουν έναν αρωματικό δακτύλιο C.

Ο τρόπος δράσης, δηλαδή ο βιολογικός στόχος της **ταεπεερίνης D**, δεν είναι αποσαφηνισμένος και καμία προσπάθεια για τη σύνθεση αυτής δεν είχε αναφερθεί μέχρι την έναρξη της παρούσας διατριβής.

Για την διευκόλυνση της λεπτομερέστερης μελέτης της βιολογικής δράσης της **ταεπεερίνης D** και την ανακάλυψη σχετικών παραγώγων με παρόμοια ή πιθανώς ισχυρότερη ανασταλτική δράση, είναι επιθυμητή η ανάπτυξη μιας ολικής σύνθεσης της **ταεπεερίνης D**. Αυτή θα πρέπει, κατά προτίμηση, να βασίζεται σε μια συνοπτική, συγκλίνουσα και ευέλικτη στρατηγική, ώστε όχι μόνο να διασφαλίζει την, κατά το δυνατό, μέγιστη ολική απόδοση, αλλά παράλληλα να επιτρέπει την παρασκευή αναλόγων για τον καθορισμό σχέσεων δομής-δράσης (Structure Activity Relationship studies, SARs).

Η ανάπτυξη μιας τέτοιας συνθετικής οδού προς τα κασσανικά φουρανοδιτερπενοειδή γενικά και ειδικότερα προς την **ταεπεερίνη D** ήταν ο στόχος της παρούσας διατριβής με απώτερο σκοπό την ανακάλυψη νέων αναστολέων του Hh, είτε ως εργαλείων για τη βιολογική μελέτη αυτού του σηματοδοτικού μονοπατιού είτε ως μορίων οδηγών (lead compounds) για την ανάπτυξη νέων αντικαρκινικών φαρμάκων.

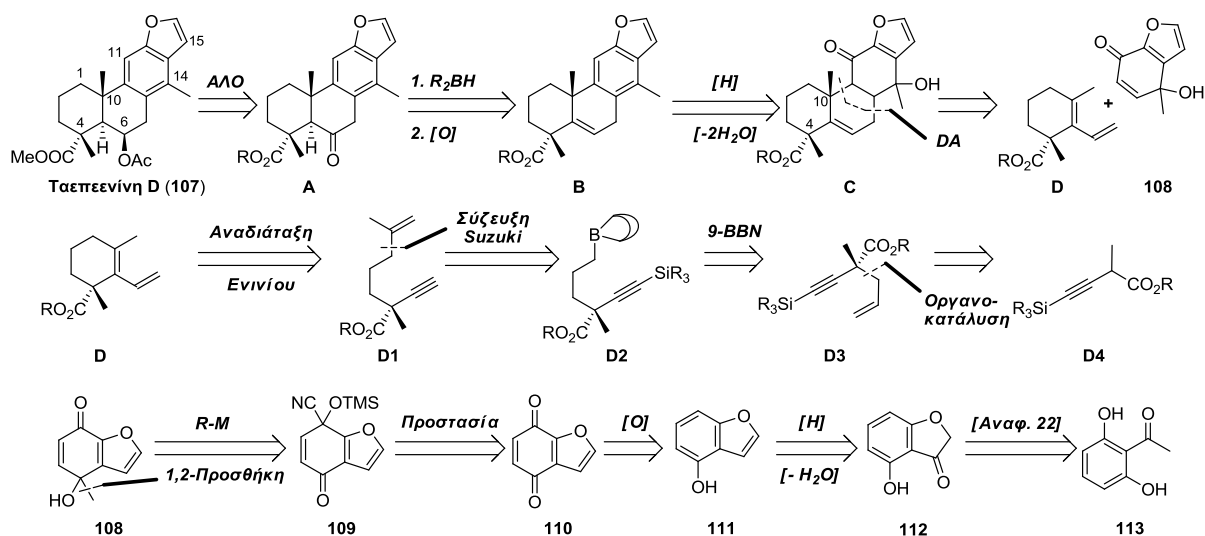
## 2.2 Ανάπτυξη μιας ευέλικτης και συγκλίνουσας συνθετικής οδού προς κασσανικά φουρανοδιτερπένια

### 2.2.1 Στρατηγικός σχεδιασμός

Τα φουρανοδιτερπένια κασσανικού τύπου αποτελούν δραστικά συστατικά παραδοσιακών φαρμακευτικών φυτών, παρουσιάζουν ποικιλία από ενδιαφέρουσες βιολογικές δράσεις και αποτελούν ελκυστικούς οδηγούς για την ανακάλυψη νέων ενώσεων φαρμακευτικού ενδιαφέροντος.<sup>1</sup> Η ολική σύνθεση οποιουδήποτε φυσικού προϊόντος επιτρέπει το μέγιστο δυνατό έλεγχο πάνω στη δομή του, αλλά είναι μια επίπονη και συχνά χρονοβόρα προσπάθεια. Η ανάπτυξη μιας ευέλικτης και συγκλίνουσας συνθετικής οδού προς αυτά τα φυσικά προϊόντα αποτελεί το στόχο της παρούσας διατριβής και αναμένεται να διευκολύνει την περαιτέρω βιολογική τους μελέτη και την πιθανή φαρμακευτική τους ανάπτυξη.

Μεταξύ των φυσικών προϊόντων αυτής της οικογένειας είναι η **ταεπενίνη D (107)** που παρουσιάζει ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα βιολογική δράση και αποτέλεσε τον απώτερο στόχο των προσπαθειών μας. Η στρατηγική σύνθεσης που επιλέχθηκε παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.1, όπου στάδια-κλειδιά αποτελούν τα εξής:

- η αντίδραση Diels–Alder (DA)<sup>2</sup> μεταξύ του διενίου **D** και του διενόφιλου **108** ή **110**,
- η αντίδραση αναδιάταξης σκελετού του ενινίου<sup>3,4</sup> **D1**,
- η σύζευξη Suzuki<sup>5</sup> του 2-βρωμοπροπ-1-ενίου με το παράγωγο **D2**,
- η εναντιοεκλεκτική οργανοκαταλυόμενη αλληλίωση του ενδιάμεσου **D4**,<sup>6</sup>
- η εκλεκτική τροποποίηση της κινόνης **110**.<sup>7</sup>



Σχήμα 2.1. Αντιθετική συνθετική ανάλυση της ταεπενίνης D (107).

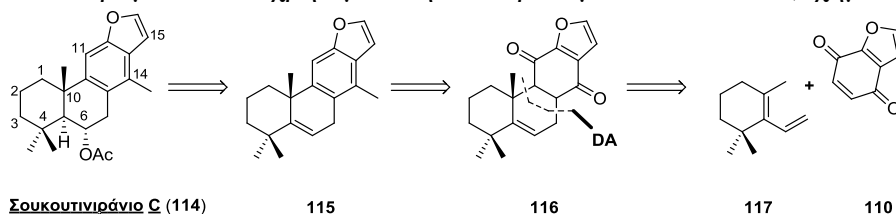
Σύμφωνα με την παραπάνω αντιθετική συνθετική ανάλυση (Σχήμα 2.1), οι αλληλομετατροπές των λειτουργικών ομάδων (ΑΛΟ) αναμένεται να οδηγήσουν στο φυσικό προϊόν από την κετόνη **A**. Ειδικότερα, η β-αξονική διαμόρφωση της ομάδας μεθυλίου στη θέση C-10 αναμένεται να κατευθύνει τη διαστεροεκλεκτική αναγωγή της κετόνης **A**. Το ενδιάμεσο **A** δύναται να προκύψει από την ολεφίνη **B**, πιθανότατα μέσω υδροβορίωσης από τη λιγότερο παρεμποδισμένη πλευρά του μορίου και οξείδωσης, στη συνέχεια, της προκύπτουσας αλκοόλης. Το αρωματοποιημένο ενδιάμεσο **B** θα μπορούσε να σχηματιστεί από αναγωγή και αφυδατική αρωματοποίηση του κομβικού συνθετικού ενδιάμεσου **C**.

Η κυκλοπροσθήκη **DA** μεταξύ του διενίου **D** και του διενόφιλου **108** είναι ουσιώδης για την επιτυχία του συνθετικού σχεδίου, καθώς συντελεί στη δημιουργία του βασικού ανθρακικού

σκελετού (**C**, Σχήμα 2.1) του στοχευμένου φυσικού προϊόντος. Εάν η κυκλοπροσθήκη μεταξύ του διενίου **D** και του διενόφιλου **108** αποδειχθεί ανεπιτυχής, πρόδρομες ενώσεις του **108** (**110** ή **109**) μπορούν να αξιολογηθούν ως διενόφιλα.

Αν και έχουν αναφερθεί κυκλοπροσθήκες μεταξύ παρόμοιων (ρακεμικών) διενόφιλων και διενίων,<sup>8</sup> αυτές απαιτούν τη χρήση οξέων κατά Lewis<sup>9</sup> και / ή εξαιρετικά υψηλών πιέσεων ή θερμοκρασιών. Στην προκειμένη περίπτωση η αντίδραση DA πρέπει, επιπλέον, να οδηγεί στο σχηματιζόμενο στερεοκέντρο στον άνθρακα C-10 με την απαιτούμενη διαστερεοεκλεκτικότητα, σε σχέση με το προϋπάρχον στον C-4 (αρίθμηση φυσικού προϊόντος). Παράλληλα, συνθετικές προκλήσεις αποτελούν τόσο η προτεινόμενη αντίδραση αναδιάταξης ενίνιου<sup>3,4</sup> όσο και η εναντιοεκλεκτική αλλυλίωση<sup>6</sup> του ενδιάμεσου **D4** (Επικεφ. 2.3.1, Επικεφ. 2.3.2 αντίστοιχα).

Προκειμένου να διερευνηθούν τόσο η κρίσιμη αντίδραση DA όσο και η μετέπειτα μετατροπή του προϊόντος της σε ενδιάμεσα των μορφών **B** και **A** (Σχήμα 2.1), παράλληλα με την προσπάθεια της ολικής σύνθεσης της ταεπεενίνης **D** (**107**), θα επιδιωχθεί η παρασκευή (σε λιγότερα στάδια) ενός άλλου φουρανοδιτερπενοειδούς κασσανικού τύπου, του σουκουτινιρανίου **C** (**114**, Σχήμα 2.2). Σε πρώτη προσέγγιση, για εξοικονόμηση πόρων και διευκόλυνση των πειραμάτων, θα χρησιμοποιηθεί το ρακεμικό διένιο **117** (Σχήμα 2.2).



**Σχήμα 2.2.** Αντιθετική ανάλυση για την ολική σύνθεση του ( $\pm$ )-σουκουτινιρανίου **C** (**114**).

Αξίζει να σημειωθεί ότι, όπως έδειξαν και οι διερευνητικές μελέτες σε σχετικά μοντέλα του Ishikawa και της ομάδας του<sup>10</sup> (Επικεφ. 1.3.2), η ολική σύνθεση του σουκουτινιρανίου **C** (**114**) μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική μέθοδο παρασκευής της ταεπεενίνης **D** (**107**), μέσω της διαστερεοεκλεκτικής οξείδωσης ενός εκ των δύο μέθυλο-ομάδων στη θέση C-4.

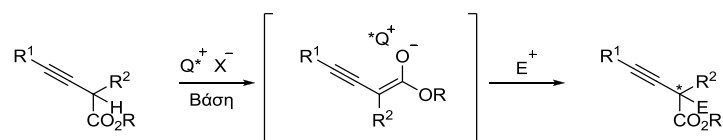
Οπότε, η έρευνα επικεντρώθηκε αρχικά:

- i. στη διερεύνηση της αντίδρασης DA μεταξύ του διενίου **117**<sup>11</sup> και της κινόνης **110**, με στόχο να παραχθεί το επιθυμητό τετρακυκλικό σύστημα **116** (Σχήμα 2.2).
- ii. στη μετατροπή του προϊόντος της αντίδρασης DA στον βασικό σκελετό των κασσανικών φουρανοδιτερπενίων (**115**).
- iii. στην παρασκευή του ( $\pm$ )-σουκουτινιρανίου **C** (**114**).

## 2.3 Υπόβαθρο – Προκλήσεις

### 2.3.1 Εναντιοεκλεκτική αλλυλίωση.

Σύμφωνα με την αντιθετική συνθετική ανάλυση που παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.1, η χειρομορφία της πορείας καθορίζεται από τη χειρομορφία του αλκινίου **D3**. Το αλκίνιο αυτό φέρει ένα τριτοταγές ασύμμετρο κέντρο. Αν και η σύνθεση τέτοιων μορίων αποτελεί πρόκληση, το 2009 η ομάδα του Καθ. Maruoka<sup>6</sup> παρουσίασε μια μέθοδο για την εναντιοεκλεκτική παρασκευή αλκινίων τα οποία φέρουν ένα τριτοταγές ασύμμετρο κέντρο σε  $\alpha$ -θέση, μέσω της αλκυλίωσης  $\alpha$ -αλκυλο- $\alpha$ -αλκινυλο-εστέρων με τη χρήση χειρόμορφου καταλύτη μεταφοράς φάσης (Σχήμα 2.3).<sup>6</sup>

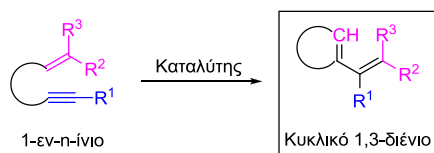


Σχήμα 2.3. Σχηματισμός  $\alpha$ -αλκυλο- $\alpha$ -αλκινυλο εστέρων,  
 $Q^*$  = χειρόμορφος καταλύτης μεταφοράς φάσης.

Η μέθοδος αυτή επιτρέπει τη σύζευξη αλκινίων της μορφής **D4** (Σχήμα 2.1) με ποικίλα βενζυλικά ή αλλυλικά βρωμίδια, οδηγώντας στον σχηματισμό των επιθυμητών προϊόντων αλκυλίωσης με καλές αποδόσεις (59–89%) και εναντιοεκλεκτικότητες (82–90 % ε.π.). Την μέθοδο αυτή σκοπεύαμε να εκμεταλλευτούμε για την εναντιοεκλεκτική παρασκευή του αλκινίου **D3** από το αλκίνιο **D4**, χρησιμοποιώντας το 1-βρωμο-προπ-2-ένιο (άλλυλο βρωμίδιο) ως αλκυλιωτικό. Σημειώνεται ότι το συγκεκριμένο βρωμίδιο δεν περιλαμβανόταν μεταξύ των αλκυλιωτικών που αναφέρονταν στην βιβλιογραφία<sup>6</sup> και επομένως η αποτελεσματικότητα (δηλ., χημική απόδοση και εναντιοεκλεκτικότητα) της μεθόδου στη συγκεκριμένη περίπτωση έπρεπε να διερευνηθεί.

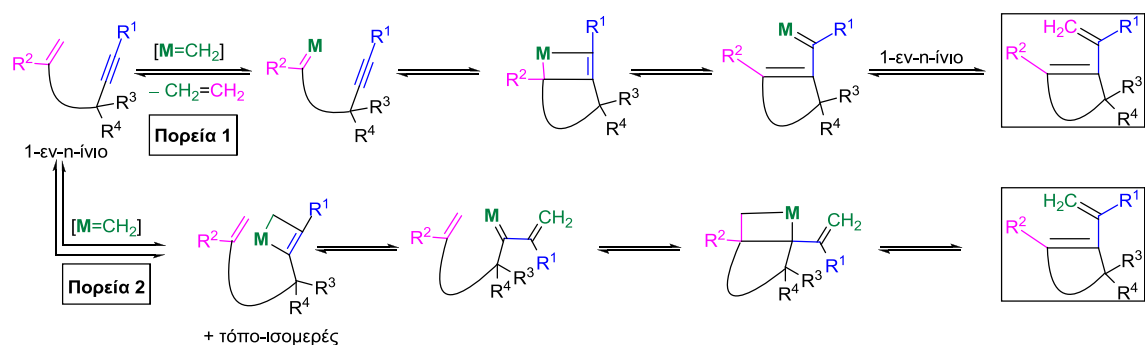
### 2.3.2 Κυκλοποιητική αναδιάταξη ενινίου (Ring Closing EnYne Metathesis, RCEYM).

Η κυκλοποιητική αναδιάταξη ενινίου (Ring Closing EnYne Metathesis, RCEYM) αποτελεί μια από τις πιο πρόσφατες προσθήκες στον τομέα των οργανικών αντιδράσεων (τα πρώτα παραδείγματα αναφέρθηκαν το 1985 από την ομάδα του Katz<sup>12</sup>). Κατά την αντίδραση αυτή, παρατηρείται η αναδιάταξη των ακόρεστων ατόμων άνθρακα ενός 1-εν- $n$ -ινίου προς τον ταυτόχρονο σχηματισμό ενός δακτυλίου (συνήθως πενταμελούς,  $n = 5$  ή εξαμελούς,  $n = 6$ ) και ενός 1,3-διενίου (Σχήμα 2.4).



Σχήμα 2.4 Κυκλοποιητική αναδιάταξη ενινίου (RCEYM).

Η αντίδραση μπορεί να επιτευχθεί με την χρήση αλάτων μετάλλων (όπως άλατα του Pd, του Pt, του Rh, του Ru, κ.α.)<sup>13</sup> ή μεταλλοκαρβενικών ενώσεων, ως καταλυτών.<sup>14</sup> Ο μηχανισμός της αντίδρασης διαφέρει ανάλογα με το ποια από τις δύο κατηγορίες καταλυτών χρησιμοποιείται. Στο Σχήμα 2.5 παρουσιάζεται ο μηχανισμός της αντίδρασης παρουσία καρβενικών καταλυτών, οι οποίοι είναι και οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι.



**Σχήμα 2.5.** Μηχανισμός αντίδρασης αναδιάταξης ενίνιου με τη χρήση μεταλλοκαρβενίων.<sup>14a</sup>

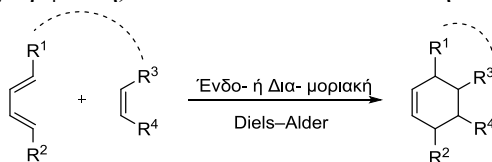
Δύο διαφορετικοί μηχανιστικοί οδοί μπορούν να λάβουν χώρα, ανάλογα με το αν το καρβένιο αντιδρά, αρχικά, με το αλκένιο ή το αλκίνιο (Σχήμα 2.5). Στην **Πορεία 1**, το αλκένιο σχηματίζει ένα μέταλλο-κυκλοβουτανικό ενδιάμεσο, το οποίο μετά από διαδοχικά ανοίγματα και κλεισίματα δακτυλίου οδηγεί στο τελικό προϊόν. Αντίθετα, στην **Πορεία 2** το μεταλλοκαρβένιο αντιδρά αρχικά με το αλκίνιο. Δύο διαφορετικά διένια δύνανται να σχηματιστούν από τα δύο πιθανά τοπο-ισομερικά μεταλλο-κυκλοβουτενικά ενδιάμεσα (Στο Σχήμα 2.5 φαίνεται μόνο το ένα).

Η αντίδραση χαρακτηρίζεται από οικονομία ατόμων (δηλ., ο αριθμός των ατόμων στα αντιδρώντα και τα προϊόντα είναι ο ίδιος) και ειδικά στην περίπτωση χρήσης καρβενικών καταλυτών, μπορεί να πραγματοποιηθεί παρουσία μεγάλης ποικιλίας λειτουργικών ομάδων (π.χ. αλκοόλες, αιθέρες, καρβοξυλικές ή καρβονυλικές ομάδες, κ.α.). Η χρησιμότητά της στην οργανική σύνθεση ενισχύεται από τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν τα 1,3-διένια, που προκύπτουν, ως αντιδρώντα σε αντιδράσεις Diels–Alder.<sup>2</sup>

Οι αντιδράσεις κυκλοποιητικής αναδιάταξης ενίνιου είναι ευαίσθητες σε φαινόμενα στερεοχημικής παρεμπόδισης και έχουν παρατηρηθεί προβλήματα στην περίπτωση που το ολεφινικό τμήμα του ενίνιου είναι 1,1-διϋποκατεστημένο ( $R^2 \neq H$ ) ή η προπαργυλική θέση του αλκινικού τμήματος είναι τετραϋποκατεστημένη ( $R^3, R^4 \neq H$ ). Παραδείγματα επιτυχημένης χρήσης της αντίδρασης με ενίνα, τα οποία συνδυάζουν ταυτόχρονα μια 1,1-διϋποκατεστημένη ολεφίνη με ένα αλκίνιο το οποίο φέρει τετραϋποκατεστημένη προπαργυλική θέση, είναι ελάχιστα στη βιβλιογραφία.<sup>15</sup>

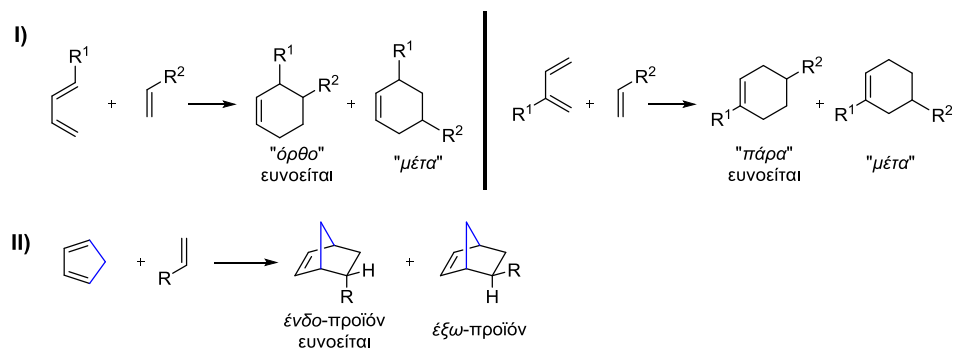
### 2.3.3 Αντίδραση Diels–Alder (DA).

Η αντίδραση Diels–Alder (DA) είναι αναμφισβήτητα μία από τις πιο ισχυρές αντιδράσεις στην συνθετική οργανική χημεία.<sup>16</sup> Αυτή η κυκλοπροσθήκη είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη για την κατασκευή ενός εξαμελούς δακτυλίου με στερεογονικά κέντρα και ελεγχόμενη τοπο-, διαστεreo- (ένδο- ή έξω- διαμόρφωση) και εναντιο-εκλεκτικότητα (Σχήμα 2.6).<sup>16</sup>



**Σχήμα 2.6.** Η αντίδραση Diels–Alder.

Η αντίδραση Diels–Alder έχει γενική εφαρμογή και τα χαρακτηριστικά που αφορούν την στερεοεκλεκτικότητα και την εκλεκτικότητα ως προς τη θέση, παρουσιάζονται σχηματικά (Σχήμα 2.7).



**Σχήμα 2.7.** Χαρακτηριστικά στερεοχημείας της αντίδρασης Diels–Alder.

Τα 1,3,3-τριυποκατεστημένα-2-βινυλοκυκλοεξένια, όπως τα διένια **D** (Σχήμα 2.1) ή **117** (Σχήμα 2.2), είναι στερεοχημικά απαιτητικά διένια, τα οποία δεν συμμετέχουν εύκολα σε διαμοριακές αντιδράσεις DA.<sup>8a-c, 17</sup> Βιβλιογραφικά, η κυκλοπροσθήκη [4+2] μεταξύ του 1,3,3-τριμεθυλο-2-βινυλοκυκλοεξενίου **117** (Πίνακας 2.1) και της μη υποκατεστημένης βενζοκινόνης **118** (Δοκιμές 1, 2, 3) επιτυγχάνεται σε χαμηλή θερμοκρασία υπό την παρουσία διαλύματος SnCl<sub>4</sub><sup>8d, 18</sup> σε διχλωρομεθάνιο ή παρουσία AlCl<sub>3</sub>.<sup>8e</sup> Αντίθετα, κυκλοπροσθήκες με υποκατεστημένες κινόνες (Πίνακας 2.1, δοκιμή 4) δεν απαιτούν τη χρήση ενός οξέος κατά Lewis, αλλά εξαιρετικά υψηλές πιέσεις (~12 kbar) και παρατεταμένους χρόνους αντίδρασης (5–14 ημέρες).<sup>18,8d, 9a, 19</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο υψηλές πιέσεις αντιστοιχούν στην πίεση που επικρατεί στο βαθύτερο σημείο των ωκεανών και δεν είναι εύκολο να επιτευχθούν εργαστηριακά.<sup>20</sup> Αυτό έχει ως συνέπεια ότι, αν και τέτοιες αντιδράσεις DA έχουν χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση τερπενίων,<sup>21</sup> η ευρεία εφαρμογή τους εμποδίζεται από το γεγονός ότι οι εξειδικευμένες συσκευές που απαιτούνται για την επίτευξη των προαπαιτούμενων εξαιρετικά υψηλών πιέσεων δεν είναι ευρέως διαθέσιμες.<sup>20</sup> Επιπλέον, θέματα ασφαλούς διεξαγωγής τους θέτουν περιορισμούς στην κλίμακα που μπορούν να υλοποιηθούν.

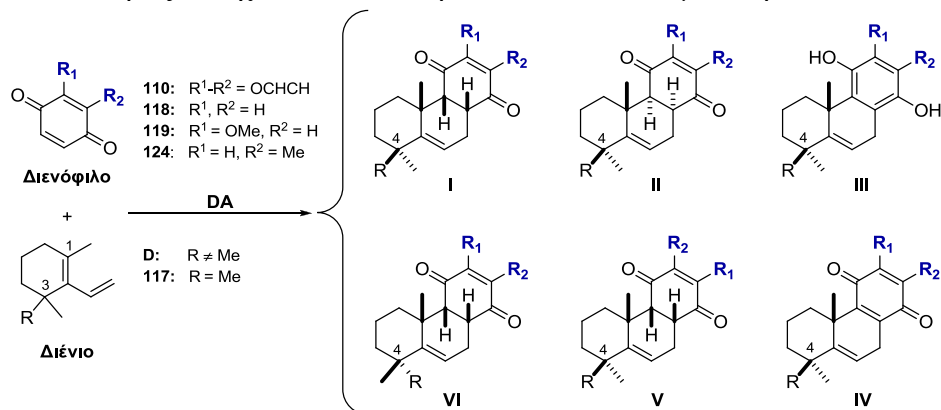
**Πίνακας 2.1.** Βιβλιογραφικές δοκιμές DA μεταξύ των κινονών **118**, **119** και του διενίου **117**.

DA	Διένιο	Διενόφιλο	Συνθήκες	Προϊόντα	Απόδοση
<b>1<sup>8d</sup></b>	 117 (0.3 eq)	 118 (1.0 eq)	SnCl <sub>4</sub> , 1 bar, DCM, Θ.δωματίου, 1 ώρα	 120	69% (βασισμένη στο διένιο)
<b>2<sup>8e</sup></b>	 117 (1.0 eq)	 118 (2.0 eq)	AlCl <sub>3</sub> , τολουόλιο, 0 °C, 24 ώρες	 120	80% (βασισμένη στο διένιο)
<b>3<sup>8d</sup></b>	 117 (2.0 eq)	 118 (1.0 eq)	ZnBr <sub>2</sub> , 12 kbar, DCM, Θ.δωματίου, 1 ώρα	 120      121	67% για <b>120</b> 8% για <b>121</b> (βασισμένη στο διενόφιλο)
<b>4<sup>8d</sup></b>	 117 (2.4 eq)	 119 (1.0 eq)	12 kbar, DCM, Θ.δωματίου, 14 ημέρες	 122      123	86% για <b>122</b> 10% για <b>123</b>

Επιπλέον, οι αντιδράσεις DA μεταξύ διενίων του τύπου **D** ή **117** και υποκατεστημένων βενζοκινονών, όπως η **110**, μπορούν δυνητικά να οδηγήσουν σε ένα πλήθος προϊόντων (Σχήμα



2.8). Εκτός από τα αναμενόμενα ενδο- και εξω-προϊόντα (Σχήμα 2.8, **I** και **II** αντίστοιχα), μπορεί να παρατηρηθεί επίσης ο σχηματισμός των αντίστοιχων υδροκινονών (**III**) και κινονών (**IV**).<sup>8d</sup> Στην περίπτωση των μη συμμετρικών υποκατεστημένων διενίων (Σχήμα 2.8, **D** όπου  $R \neq Me$ ) και των κινονών (**110**, **119**, **124** όπου  $R_1 \neq R_2$ ), δύναται να σχηματιστούν επιπλέον προϊόντα (Σχήμα 2.8, **V**, **VI**). Συνεπώς, το προφίλ μιας τέτοιας αντίδρασης, απουσία διαστεreo- και τοπο-εκλεκτικότητας ενδέχεται να είναι αρκετά δύσκολο να μελετηθεί.



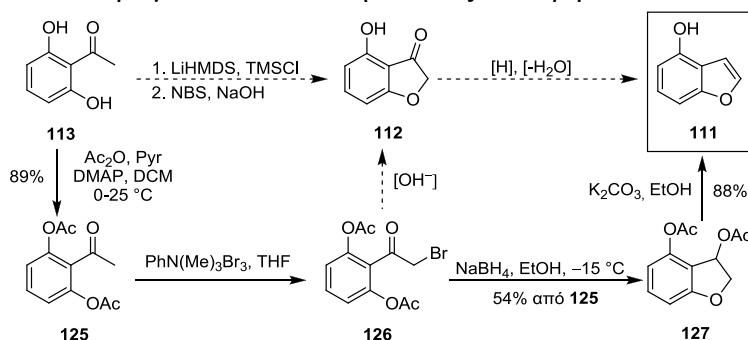
Σχήμα 2.8. Πιθανά προϊόντα των αντιδράσεων DA.<sup>8d</sup>

## 2.4 Αποτελέσματα

### 2.4.1 Παρασκευή του διενόφιλου.

Αρχικά, σύμφωνα με τον αρχικό σχεδιασμό, επιδιώχθηκε η παρασκευή του βενζοφουρανίου **111** μέσω της βενζοφουρανόνης **112** (Σχήμα 2.9). Συγκεκριμένα, δοκιμάστηκε η συλλίωση της εμπορικά διαθέσιμης 2,6-διϋδροξυακετοφαινόνης **113** με τη χρήση TMSCl/LiHMDS, ακολουθούμενη από προσθήκη *N*-βρωμο-ηλεκτριμίδιου (NBS), παρουσία βάσης (NaOH ή K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).<sup>22,23</sup> Όμως, υπό από αυτές τις συνθήκες δεν παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος **112**, αλλά πλήθος μη ταυτοποιήσιμων προϊόντων. Για την επίλυση αυτού του προβλήματος, η κατεργασία της 2,6-διϋδροξυακετοφαινόνης **113** με οξικό ανυδρίτη και πυριδίνη σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο, παρουσία καταλυτικής ποσότητας διμεθυλαμινοπυριδίνης (DMAP), οδήγησε στο παράγωγο **125**. Το τελευταίο βρωμιώθηκε εκλεκτικά με τη χρήση του τριμεθυλο-φαινυλοαμμωνιακού τριβρωμιδίου (PTT) για να παραληφθεί η βρωμοακετοφαινόνη **126**<sup>24</sup> (Σχήμα 2.9).

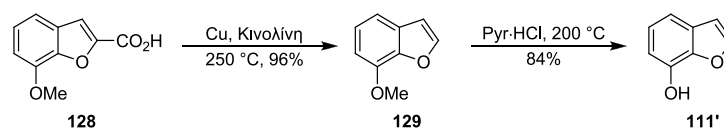
Το PTT είναι γνωστό αντιδραστήριο για την εκλεκτική α-βρωμίωση ακετοφαινόων, χωρίς να προσβάλλει τους αρωματικούς δακτυλίους.<sup>25</sup> Όταν το PTT διαλυθεί σε τετραϋδροφουράνιο (THF), μετατρέπεται σε μια πηγή ιόντων Br<sub>3</sub><sup>-</sup>, οι ιδιότητες των οποίων είναι διαφορετικές από εκείνες του ατόμου βρωμίου, που υπάρχει στο NBS. Συγκεκριμένα, είναι λιγότερο δραστικό συγκριτικά με το NBS προς αρωματικούς δακτυλίους και διπλούς δεσμούς, οι οποίοι τελικά δεν βρωμιώνονται, παρουσία PTT. Επιπλέον, η χρήση άνυδρου THF συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα αυτού του αντιδραστήριου, λόγω της σταθερότητας του Br<sub>3</sub><sup>-</sup> σε αυτόν το διαλύτη. Τέλος, το THF, ως βάση κατά Lewis, μπορεί να μετριάσει την οξύτητα του μίγματος της αντίδρασης αντιδρώντας με το παραγόμενο υδροβρωμικό οξύ, γεγονός που μπορεί να φανεί πολύ χρήσιμο εάν το υπόστρωμα είναι ευαίσθητο σε όξινο περιβάλλον.<sup>25a</sup>



Σχήμα 2.9. Παρασκευή του ενδιάμεσου **111** με πρώτη ύλη τη ρεσορκινόλη **113**.

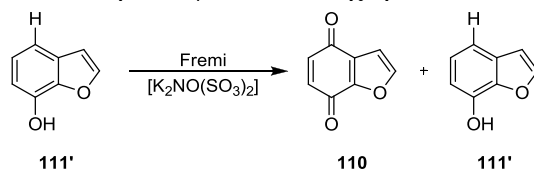
Οι προσπάθειες να επιτευχθεί η παρασκευή της βενζοφουρανόνης **112** απευθείας από το ενδιάμεσο **126** (κατεργασία με KOH, MeOH<sup>24b</sup> ή NaOAc, EtOH/H<sub>2</sub>O) δεν ήταν επιτυχείς, καθώς σχηματιζόταν πλήθος μη ταυτοποιήσιμων προϊόντων. Τελικά, η παρασκευή του επιθυμητού ενδιάμεσου **111** επετεύχθη με αναγωγή<sup>23</sup> της βρωμοακετοφαινόνης **126** και ακολούθως με κατεργασία του ενδιάμεσου **127** με ανθρακικό κάλιο σε αιθανόλη.

Αν και με την παραπάνω συνθετική πορεία επετεύχθη η παρασκευή της φαινόλης **111**, η συνολική χημική απόδοση (40%) κρίθηκε προβληματική και οδήγησε στον επανασχεδιασμό της προσέγγισης προς την επιθυμητή φουρανοβενζοκινόνη **110** (Σχήμα 2.1). Υπό αυτό το πρίσμα, αξίζει να σημειωθεί ότι η κινόνη **110** (Σχήμα 2.12) μπορεί θεωρητικά να προκύψει από την οξείδωση είτε της φαινόλης **111** είτε της ισομερούς φαινόλης **111'** (Σχήμα 2.10). Για αυτό το λόγο, η τελευταία παρασκευάστηκε με επιτυχία από το εμπορικά διαθέσιμο 7-μεθοξυβενζοφουρανο-2-καρβοξυλικό οξύ **128** μέσω αποκαρβοξυλίωσης προς τον αιθέρα **129** και, εν συνεχεία, αποπροστασίας της φαινολικής ομάδας<sup>26</sup> (Σχήμα 2.10).



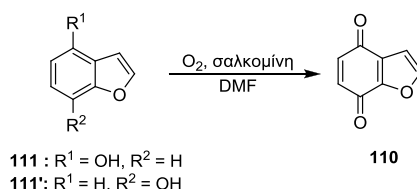
**Σχήμα 2.10** Παρασκευή της φαινόλης **111'**.

Η οξείδωση της φαινόλης **111'** προς την κινόνη **110** με χρήση άλατος του Fremi  $[K_2NO(SO_3)_2]$ <sup>27</sup> αποδείχθηκε προβληματική, καθώς οδήγησε σε ένα μίγμα πρώτης ύλης **111'** και επιθυμητού προϊόντος **110** που δεν ήταν εφικτό να διαχωρισθεί.



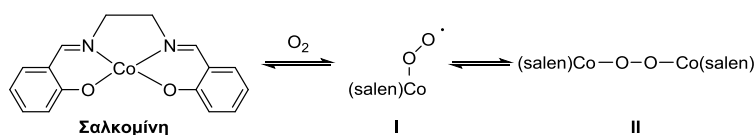
**Σχήμα 2.11** Προσπάθεια οξείδωσης της φαινόλης **110** με χρήση άλατος Fremi.

Αντίθετα, η οξείδωση με τη χρήση οξυγόνου παρουσία σαλκομίνης<sup>28</sup> (Σχήμα 2.12) ήταν αποτελεσματική, καθώς επέτρεψε την παρασκευή της επιθυμητής κινόνης **110** σε ικανοποιητική χημική απόδοση είτε με πρώτη ύλη την **111** (71%) είτε με την ισομερή της **111'** (79%).



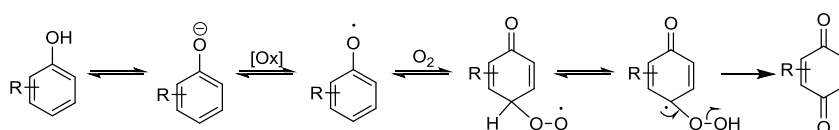
**Σχήμα 2.12.** Παρασκευή της κινόνης **110**.

Ένα ευρύ φάσμα οργανομεταλλικών συμπλόκων είναι γνωστό ότι δεσμεύουν αντιστρεπτά το οξυγόνο. Παραδείγματα τέτοιων υλικών είναι τα σύμπλοκα Co με βάσεις Schiff, όπως το δις-(σαλικυλιδενο)-αιθυλενοδιαμινο-κοβάλτιο ή αλλιώς σαλκομίνη  $[Co(salen)]$ .<sup>29</sup> Η αντιστρεπτή αντίδραση του  $Co(salen)$  με το οξυγόνο δίνει ένα μίγμα ισορροπίας του Co-σουπεροξο συμπλόκου **I** και του διμερούς υπεροξο-σμπλόκου **II** (Σχήμα 2.13).<sup>29</sup> Με αυτό τον τρόπο η σαλκομίνη δρα ως μεταφορέας οξυγόνου και είναι ένας ομογενής καταλύτης για την οξείδωση των φαινολών με μοριακό οξυγόνο.<sup>30</sup> Στις περισσότερες περιπτώσεις, η παρα-βενζοκινόνη είναι το κύριο προϊόν.



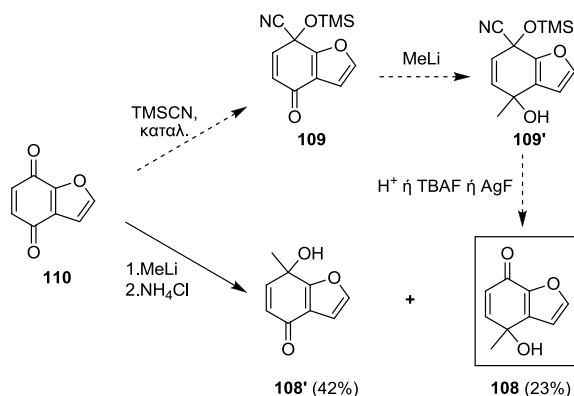
**Σχήμα 2.13.** Αντιστρεπτή δέσμευση του οξυγόνου από τη σαλκομίνη.

Σύμφωνα με το μηχανισμό που έχει προταθεί και είναι γενικά αποδεκτός για την αντίδραση αυτή,<sup>29</sup> αρχικά γίνεται οξείδωση του φαινολικού ανιόντος για να παραχθεί η φαινόξυ-ρίζα, η οποία στη συνέχεια αντιδρά με το μοριακό οξυγόνο για να σχηματίσει την παρα-υπεροξο-κυκλοεξαδιενόνη. Η τελευταία οδηγεί στο σχηματισμό της παρα-βενζοκινόνης (Σχήμα 2.14).



**Σχήμα 2.14.** Αποδεκτός μηχανισμός της οξείδωσης των μονο-φαινολών υπό σαλκομίνη και  $O_2$ .

Στη συνέχεια, εκμεταλλεόμενοι την αναμενόμενη διαφορετική δραστηριότητα των δύο κινονικών καρβονυλίων, επιδιώχθηκε η τοπο-εκλεκτική παρασκευή και απομόνωση του κινονικού παραγώγου **109** μέσω κατεργασίας της κινόνης **110** με κυανιούχο τριμεθυλοσιλάνιο (TMSCN) παρουσία κυανιούχου τετραβουτυλοαμμωνίου<sup>7,31</sup> ή τριφαινυλοφωσφίνης<sup>32</sup> ή συμπλόκου κυανιούχου καλίου με 18-crown-6<sup>33</sup> (Σχήμα 2.15). Οι προσπάθειες αυτές δεν οδήγησαν στην απομόνωση του επιθυμητού προϊόντος **109** αλλά στη δημιουργία μίγματος μη ταυτοποιήσιμων παραπροϊόντων.



Σχήμα 2.15. Παρασκευή του διενόφιλου **108**.

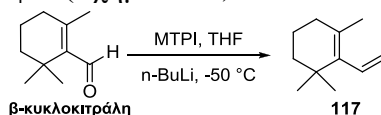
Λόγω της φύσης τους (κυανυδρίνες), τα ενδιάμεσα **109** και **109'** ενδέχεται να είναι ασταθή και μη απομονώσιμα. Ως εκ τούτου, επιδιώχθηκε η μετατροπή της κινόνης **110** στο διενόφιλο **108** χωρίς την απομόνωση των ενδιάμεσων αυτών. Συγκεκριμένα, στα ενδιάμεσα αυτά πραγματοποιήθηκε απευθείας προσθήκη διαλύματος μεθυλολιθίου<sup>31</sup> και εν συνεχεία αποπροστασία (υδρόλυση σε όξινες συνθήκες ή κατεργασία με φθοριούχο τετραβουτυλοαμμώνιο ή φθοριούχο άργυρο). Και αυτή η προσέγγιση όμως, δεν οδήγησε στο επιθυμητό προϊόν **108** αλλά στο σχηματισμό μίγματος πληθώρας παραπροϊόντων.

Η παρασκευή του επιθυμητού διενόφιλου **108** επετεύχθη τελικά, με απευθείας προσθήκη διαλύματος μεθυλολιθίου στην κινόνη **110** (Σχήμα 2.15), η οποία κατηύθυνε το σχηματισμό του διενόφιλου **108** (23%) και του ισομερούς του **108'** (42%).

Με διαθέσιμα πλέον τα διενόφιλα **110** και **108**, η προσοχή μας στράφηκε στη διερεύνηση της απαιτητικής αντίδρασης DA.

## 2.4.2 Αντίδραση Diels–Alder (DA) μεταξύ διενίων της μορφής D και κινονών της μορφής E.

Προκειμένου να διερευνηθεί η απαιτητική αντίδραση DA και λαμβάνοντας υπόψιν τις αναμενόμενες δυσκολίες στην παρασκευή του χειρόμορφου διενίου **D**, για εξοικονόμηση πόρων (χρόνος και αντιδραστήρια) και για διευκόλυνση των πειραμάτων, αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως διένιο το 2-βινυλο-1,3,3-τριμεθυλο-κυκλοεξένιο (**117**). Η παρασκευή του διενίου αυτού, από την β-κυκλοκιτράλη και το μεθυλο-τριφαινυλο-φωσφορικό ιώδιο, με ολεφινίωση Wittig, είναι εύκολη και γνωστή στη βιβλιογραφία (Σχήμα 2.16).<sup>11</sup>





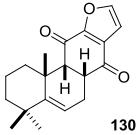


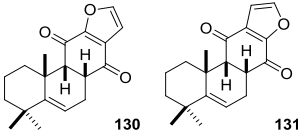
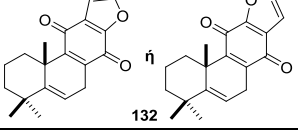


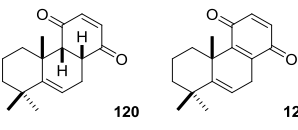


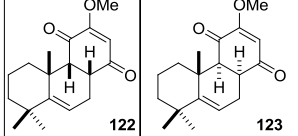


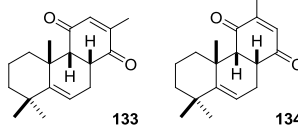

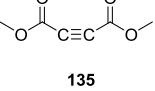
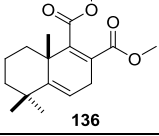


Σχήμα 2.16 Παρασκευή του διενίου **117**.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε μια σειρά από αντιδράσεις DA, μεταξύ του διενίου **117** και διαφορετικών κινονών (Πίνακας 2.2). Η παρατήρηση της [4+2] κυκλοπροσθήκης μεταξύ του διενίου **117** και της φουρανοβενζοκινόνης **110**, σε διάφορους διαλύτες και χρησιμοποιώντας

διαφορετικές μεθόδους δεν επετεύχθη. Συγκεκριμένα, κανένα προϊόν αντίδρασης DA δεν παρατηρήθηκε όταν τα αντιδρώντα **117** και **110** αναμίχθηκαν χωρίς διαλύτη ή σε διάλυμα τολουολίου ή μεθανόλης. Επιπλέον, κανένα προϊόν δεν παραλήφθηκε χρησιμοποιώντας μεθόδους που είχαν αναφερθεί στη βιβλιογραφία για αντίστοιχες αντιδράσεις μεταξύ του **117** και της βενζοκινόνης **118** (δηλ., παρουσία  $\text{SnCl}_4$ <sup>8d,18</sup>,  $\text{AlCl}_3$ ,<sup>8e</sup> ή  $\text{MeAlCl}_2$ <sup>8c</sup>, Πίνακας 2.1). Τέλος, η χρήση υπερήχων<sup>34</sup> και μικροκυμάτων<sup>35</sup> σε διαλύτες, όπως το οξικό οξύ και η μεθανόλη (συνθήκες οι οποίες είναι γνωστό ότι προάγουν αντιδράσεις DA) δεν οδήγησαν σε προϊόν κυκλοπροσθήκης μεταξύ του διενίου **117** και της κινόνης **110** (Δοκιμή 1, Πίνακας 2.2).

**Πίνακας 2.2.** Δοκιμές DA μεταξύ κινονών και του διενίου **117**.

DA	Διένιο (eq)	Διενόφιλο (eq, Συγκέντρωση)	Συνθήκες αντίδρασης	Προϊόντα	Απόδοση
1	 117	 110	1. Τολουόλιο 2. MeOH 3. Χωρίς δ/τη 4. Οξέα Lewis 5. Υπέρηχοι 6. Μικροκύματα	Μη παρατήρηση προϊόντος DA	
2	 117 (3.5 eq)	 110 (1.0, 0.1 M)	Μικροκύματα Μεθανόλη, 200 °C, 30 λεπτά	 130	5%
3	 117 (3.0)	 110 (1.0, 0.1 M)	θ.δ., HFIP, 4 ημέρες	 130 131  132	80% (130:131:132= 39:5:1)
4	 117 (3.0)	 118 (1.0, 0.1 M)	θ.δ., HFIP, 4 ημέρες	 120 121	18% για <b>120</b> 37% για <b>121</b>
5	 117 (3.0)	 119 (1.0, 0.2 M)	θ.δ., HFIP, 5 ημέρες	 122 123	64% για <b>122</b> Ίχνη για <b>123</b>
6	 117 (3.0)	 124 (1.0, 0.1 M)	θ.δ., HFIP, 14 ημέρες	 133 134	32% για <b>133</b> 4% για <b>134</b>
7	 117 (3.0)	 135 (1.0, 0.1 M)	θ.δ., HFIP, 12 ημέρες	 136	50%

**Παρατηρήσεις:** 1. Οι αντιδράσεις έλαβαν χώρα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και υπό ατμόσφαιρα αργού.  
2. Οι αποδόσεις είναι υπολογισμένες, σύμφωνα με το αντιδρών που είναι σε έλλειψη (διενόφιλο). Σε όλες τις αντιδράσεις παρατηρήθηκε πλήρης κατανάλωση των αρχικών (διενόφιλα).

Παρόλα αυτά, κατά την αντίδραση ενός μίγματος διενίου **117** και κινόνης **110**, με τη χρήση μικροκυμάτων και με διαλύτη μεθανόλη (200 °C, 30 λεπτά, σφραγισμένο δοχείο), παρατηρήθηκε ο σχηματισμός μιας νέας ένωσης σε πολύ μικρό ποσοστό. Η ανάλυση <sup>1</sup>H-NMR, ενός μερικώς καθαρισμένου δείγματος αυτής, υπέδειξε ότι αυτή ήταν προϊόν κυκλοπροσθήκης (Πίνακας 2.2, δοκιμή 2). Η παρατήρηση αυτή ενθάρρυνε την αξιολόγηση της εξαφθοροϊσοπροπανόλης (HFIP) ως διαλύτη της αντίδρασης DA. Είναι γνωστό ότι αυτή η αλκοόλη, λόγω της χαμηλής πυρηνοφιλικότητας και της υψηλής ικανότητάς της ως δότης δεσμών υδρογόνου, επιταχύνει μια ποικιλία μετασχηματισμών.<sup>36</sup> Αν και μεταξύ αυτών είναι και η αντίδραση DA, η χρήση της HFIP ως διαλύτη δεν είχε ποτέ αναφερθεί ως εναλλακτική στη χρήση υψηλών πιέσεων για την επίτευξη της αντίδρασης DA μεταξύ ανάλογων, στερεοχημικά απαιτητικών υποστρωμάτων.

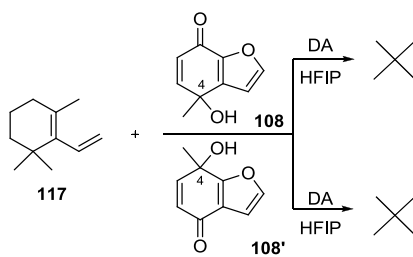
Με διαλύτη την HFIP, η αντίδραση DA μεταξύ του **117** και της **110** (δοκιμή 3) προχώρησε σε πολύ καλή απόδοση (80%), χωρίς τη χρήση αυξημένης πίεσης ή θερμοκρασίας. Παρείχε ένα μη διαχωρίσιμο μίγμα, αποτελούμενο από την φαινανθρο[3,2-*b*]-φουρανοδιόνη **130** και την φαινανθρο[2,3-*b*]-φουρανοδιόνη **131** μαζί με ίχνη ενός προϊόντος κινόνης **132** σε αναλογία 39: 5: 1. Παρόλα αυτά, όπως υπέδειξε η ανάλυση των φασμάτων NMR (βλέπε παρακάτω), η αντίδραση αυτή παρουσίασε αποκλειστικά *ένδο*-εκλεκτικότητα και πολύ υψηλή τοπο-εκλεκτικότητα.

Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν με την αντίδραση της βενζοκινόνης **118** (Πίνακας 2.2, δοκιμή 4), της μεθοξυ-βενζοκινόνης **119** (δοκιμή 5) ή της μεθυλο-βενζοκινόνης **124** (δοκιμή 6) με το διένιο **117**. Σε όλες τις περιπτώσεις, οι αποδόσεις των αντιδράσεων DA ήταν σχετικά ικανοποιητικές, εκτός από την περίπτωση όπου το διενόφιλο ήταν η μεθυλο-βενζοκινόνη **124** (δοκιμή 6). Όπως και κατά την αντίδραση μεταξύ του **117** και της **110**, οι παραπάνω αντιδράσεις εμφάνισαν εξάισια *ένδο*-εκλεκτικότητα και υψηλή τοπο-εκλεκτικότητα. Ένα *εξω*-κυκλοπροϊόν (**123**) (δοκιμή 5) ανιχνεύθηκε σε ίχνη, μόνο στην περίπτωση της μεθοξυ-βενζοκινόνης **119**. Στις παραπάνω συνθήκες, η αντίδραση του ακετυλενο-δικαρβοξυλικού διμεθυλεστέρα **135** ως διενόφιλο με το διένιο **117**, οδήγησε στο προϊόν DA **136** (Πίνακας 2.2, δοκιμή 7). Αντίθετα, καμία αντίδραση δεν επετεύχθη με το διμεθυλο-φουμαρικό εστέρα, τη ναφθοκινόνη ή τη χρωμόνη ως διενόφιλα.

Τα προηγούμενα αποτελέσματα είναι παρόμοια με αυτά των αντιδράσεων που πραγματοποίησε ο Engler και η ομάδα του το 1989, κάτω από συνθήκες υψηλής πίεσης.<sup>8d</sup>

Η θεαματική θετική επίδραση της χρήσης της HFIP ως διαλύτη για τις αντιδράσεις DA μεταξύ κινονών (**110**, **118**, **119**, **124**, Πίνακας 2.2) και του διενίου (**117**, Πίνακας 2.2), ενθάρρυνε την διερεύνηση της χρήση της τριφθοροαιθανόλης (TFE) ως εναλλακτικού διαλύτη της αντίδρασης. Όμως, η αντίδραση DA μεταξύ της κινόνης **110** (1.0 eq) και του διενίου **117** (3.0 eq) σε αυτόν τον διαλύτη (TFE, 0.1 M) οδήγησε σε σχηματισμό προϊόντων κυκλοπροσθήκης με πολύ μικρότερη ταχύτητα. Συγκεκριμένα, μετά από 10 ημέρες, παραλήφθηκαν τα προϊόντα DA **130:131** με απόδοση 37% και με παράλληλη ανάκτηση αμετάβλητης κινόνης **110** (40%). Τα παραπάνω αποτελέσματα καταδεικνύουν την υπεροχή της HFIP ως διαλύτη της αντίδρασης DA.

Τέλος, έλαβαν χώρα δοκιμές DA μεταξύ των διενόφιλων **108** και **108'** και του διενίου **117** σε HFIP, οι οποίες, όμως, δεν οδήγησαν στο σχηματισμό προϊόντων DA (Σχήμα 2.17) ακόμη και όταν το μίγμα της αντίδρασης θερμάνθηκε στους 100 °C (μικροκύματα, 1.5 ώρα, σφραγισμένο δοχείο). Αυτή η αποτυχία πιθανόν να οφείλεται στην αυξημένη στερεοχημική παρεμπόδιση στον άνθρακα C-4 των διενόφιλων **108** και **108'** σε συνδυασμό με την αυξημένη ηλεκτρονιακή πυκνότητα της ολεφίνης αυτών των υποστρωμάτων σε σύγκριση με το διενόφιλο **110**.

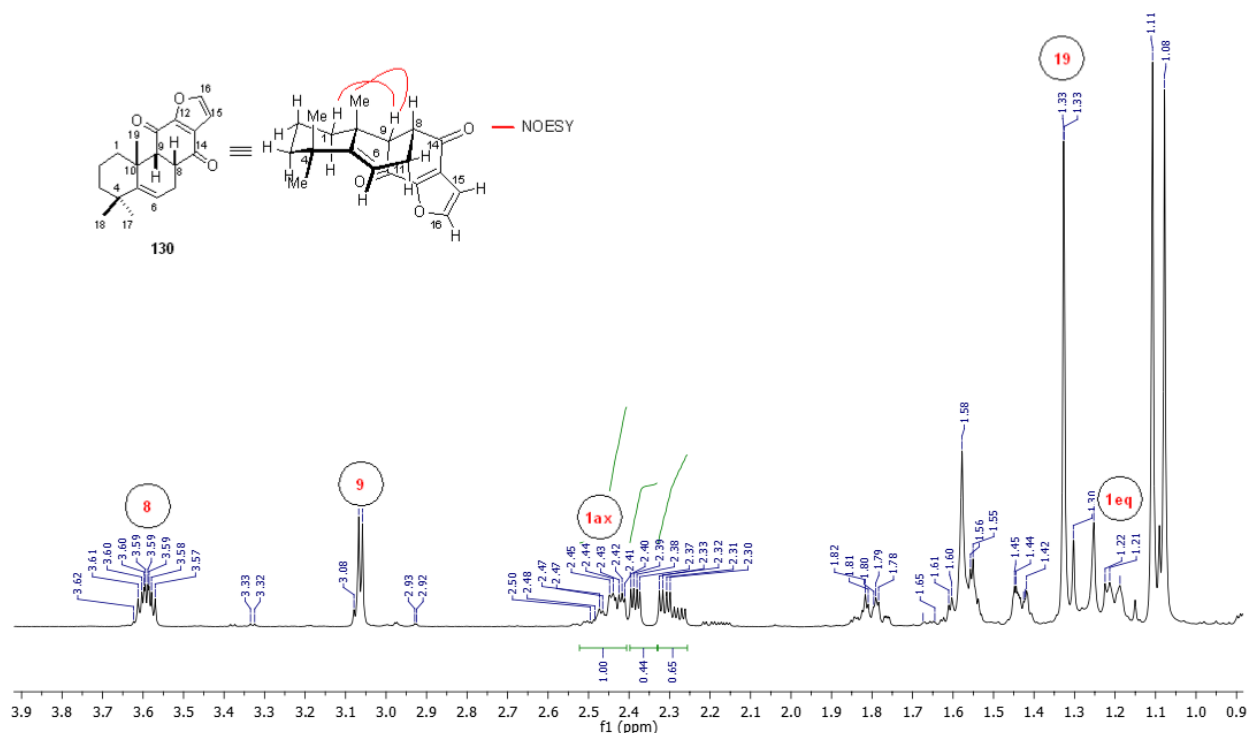


**Σχήμα 2.17.** Προσπάθειες DA μεταξύ των διενόφιλων **108**, **108'** και του διενίου **117**.

### Ανάλυση φασμάτων NMR των προϊόντων DA.

Οι δομές των παραπάνω προϊόντων DA (Πίνακας 2.2) προσδιορίστηκαν είτε με σύγκριση των δεδομένων NMR με αυτά της βιβλιογραφίας<sup>8d</sup> (Πίνακας 2.1, δοκιμές 1, 2, 3, 4) ή με βάση γενικά αποδεκτές ενδείξεις<sup>8d</sup> στα φάσματα <sup>1</sup>H-NMR. Επιπρόσθετα, η διάκριση των διαστερεοϊσομερών (ένδο- ή έξω-διαμόρφωση) έγινε με βάση την ανάλυση των φασμάτων NOESY (2D NMR). Τα τοπο-ισομερή διακρίνονται βάσει ανάλυσης των φασμάτων HSQC, HMBC.

Για παράδειγμα, στο προϊόν DA **130** οι ενδείξεις της ένδο-διαμόρφωσης περιλαμβάνουν: τη μετατόπιση\* στα 2.4 ppm του σήματος που αντιστοιχεί στο υδρογόνο H-1ax, λόγω της παραμαγνητικής του αποπροστασίας από την καρβονυλική ομάδα στη θέση C-11 και την απουσία συσχέτισης με το υδρογόνο H-9 (2.5-3.0 ppm) στο φάσμα NOESY (Εικόνα 2.1, Εικόνα 2.2).

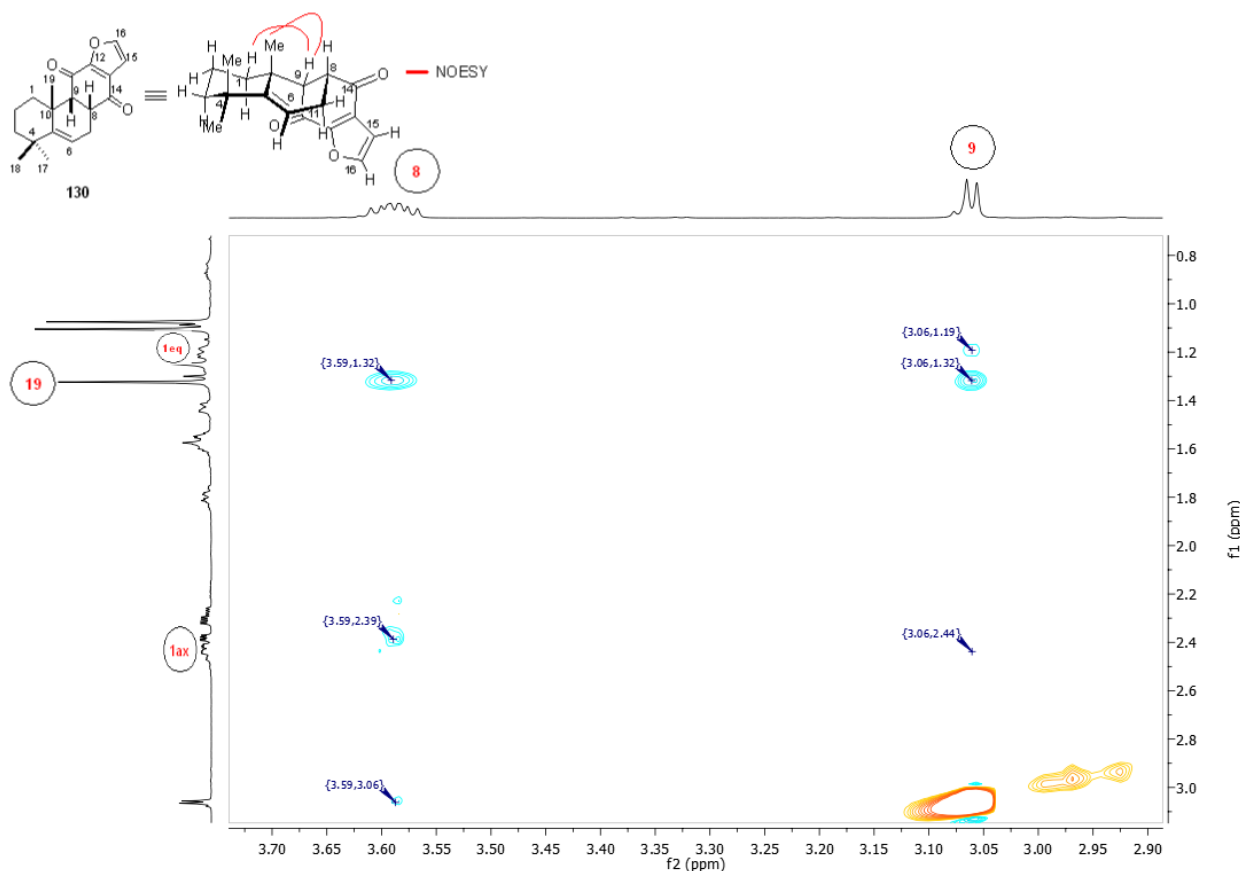


**Εικόνα 2.1.** Χημική μετατόπιση των H-1ax, H-1eq, H-9 και H-19 στο επιθυμητό προϊόν DA **130**.

Παράλληλα, το σήμα που αντιστοιχεί στο υδρογόνο H-1eq εμφανίζεται στα 1.2 ppm και στο φάσμα NOESY υπάρχει έντονη συσχέτιση με το υδρογόνο H-9 (Εικόνα 2.1, Εικόνα 2.2).

\* Η χημική μετατόπιση ( $\delta$ ) (μέρη στο εκατομμύριο (ppm)) περιγράφει τη θέση μιας κορυφής NMR σε σχέση με το σήμα που αφορά την κορυφή που αντιστοιχεί στα ίχνη ισοτοπομερούς με ένα άτομο δευτερίου λιγότερο ως προς τον χρησιμοποιηθέντα, κατά περίπτωση, πλήρως δευτεριωμένο διαλύτη.<sup>Κεφ.3-Αναφ.1</sup>

Επίσης, στο φάσμα NOESY, υπάρχει έντονη συσχέτιση μεταξύ του μεθυλίου CH<sub>3</sub>-10 (H-19) (1.32 ppm) και των H-9 και H-8 που αποτελεί σημαντική ένδειξη της ενδο-διαμόρφωσης στο διτερπένιο **130**.

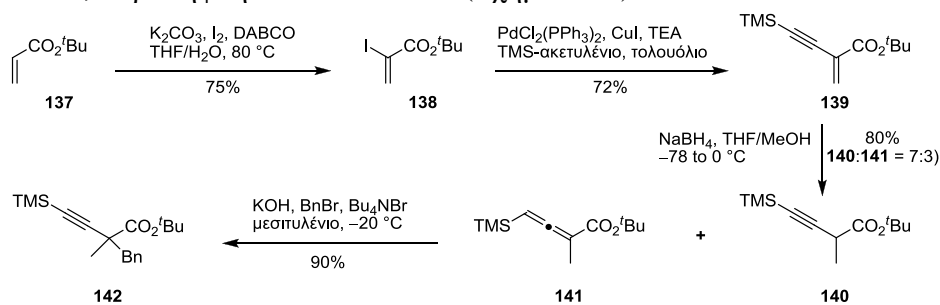


Εικόνα 2.2. Περιοχή του φάσματος NOESY του προϊόντος DA **130**, που υποδεικνύει ενδο-διαμόρφωση.

### 2.4.3 Μελέτες παρασκευής του ασύμμετρου διενίου D.

#### Οργανοκαταλυόμενη εναντιοεκλεκτική αλλυλίωση

Η σύνθεση ξεκίνησε από τον εμπορικά διαθέσιμο ακρυλικό *τριτ*-βουτυλεστέρα **137**, απο τον οποίον παρασκευάστηκε το ιωδίδιο **138**,<sup>6</sup> μέσω μιας αντίδρασης Morita–Baylis–Hillman<sup>37</sup> και εν συνεχεία, μέσω σύζευξης Sonogashira<sup>38</sup> του τελευταίου με το τριμεθυλοσιλλοακετυλένιο, παραλήφθηκε το ενίνιο **139** (Σχήμα 2.18).



Σχήμα 2.18. Παρασκευή του ενδιάμεσου **140**.

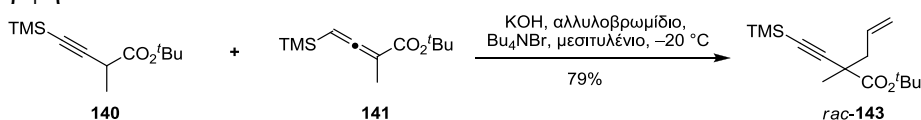
Η αναγωγή του ενίνιου **139** με τη χρήση NaBH<sub>4</sub> οδήγησε στο σχηματισμό μίγματος του αλκινίου **140** με το αλλένιο **141**, σε αναλογία 7:3, που ήταν δύσκολο να διαχωρισθεί. Σε κάθε



περίπτωση, ο σχηματισμός αυτού του μίγματος ήταν γνωστός από την βιβλιογραφία και δεν αναμενόταν να προκαλέσει προβλήματα στην υλοποίηση του αρχικού σχεδιασμού, καθώς θεωρητικά και τα δύο ισομερή αναμένονταν να οδηγήσουν στο ίδιο προϊόν αλκυλίωσης, κατά την κατεργασία με βάση και αντίδραση με ένα αλκυλιωτικό.<sup>6</sup>

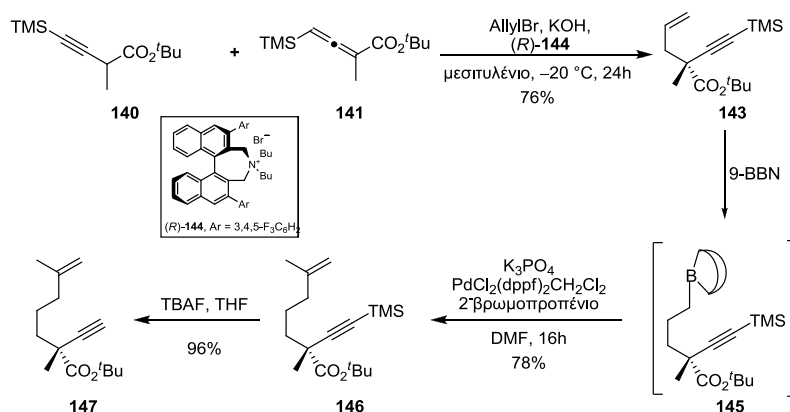
Όπως προαναφέρθηκε, αν και η εναντιοεκλεκτική αλκυλίωση των **140/141** με χρήση διαφόρων βενζυλικών ή αλλυλικών βρωμιδίων έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία,<sup>6</sup> η αλκυλίωσή τους (εναντιοεκλεκτική ή μη) με τη χρήση αλλυλοβρωμιδίου (3-βρωμοπροπένιου) ως αλκυλιωτικό δεν έχει αναφερθεί. Για το λόγο αυτό και προς επαλήθευση της υπόθεσης ότι διαχωρισμός του μίγματος **140/141** δεν ήταν απαραίτητος, διάλυμα του μίγματος αλκινίου/αλλενίου (**140/141**) σε μεσιτυλένιο υποβλήθηκε σε κατεργασία με υδροξείδιο του καλίου, παρουσία βενζυλοβρωμιδίου και καταλυτικής ποσότητας βρωμιούχου τετραβουτυλοαμμωνίου (= καταλύτης μεταφοράς φάσης). Το αναμενόμενο (±)-βενζυλοπαράγωγο **142** απομονώθηκε σε καλή απόδοση (90%), επιβεβαιώνοντας την παραπάνω υπόθεση (Σχήμα 2.18).

Στη συνέχεια, δοκιμάστηκε η χρήση του αλλυλοβρωμιδίου ως αλκυλιωτικού για την παρασκευή του επιθυμητού ενδιάμεσου **D3** (Σχήμα 2.1, σελ. 27). Συγκεκριμένα, διάλυμα μίγματος αλκινίου/αλλενίου (**140/141**, Σχήμα 2.19) σε μεσιτυλένιο υποβλήθηκε σε κατεργασία με υδροξείδιο του καλίου, παρουσία αλλυλοβρωμιδίου και καταλυτικής ποσότητας βρωμιούχου τετραβουτυλοαμμωνίου. Το επιθυμητό ενδιάμεσο **143** απομονώθηκε με καλή απόδοση (79%) σε ρακεμική μορφή.



Σχήμα 2.19. Παρασκευή του *rac*-**143**.

Η εναντιοεκλεκτική αλλυλίωση του μίγματος **140/141** προς το α-χειρόμορφο 1,5 ενίνο **143** δοκιμάστηκε, με βάση τη μεθοδολογία ασύμμετρης αλκυλίωσης με τον χειρόμορφο καταλύτη μεταφοράς φάσης *R*-**144**, που αναπτύχθηκε από την ομάδα του Maruoka<sup>6</sup> (Σχήμα 2.20).



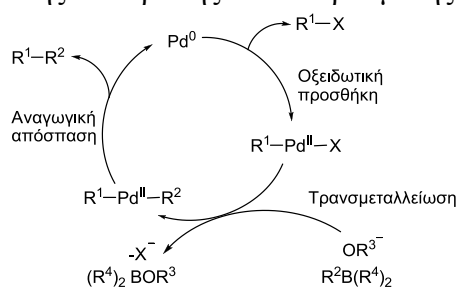
Σχήμα 2.20. Παρασκευή των ενδιάμεσων **143**, **145** και **147**.

Με τη χρήση του καταλύτη αυτού, παρασκευάστηκε ο χειρόμορφος αλκυνοεστέρας **143** σε καλή απόδοση (76%). Βάσει της βιβλιογραφίας,<sup>6</sup> του αποδόθηκε δυνητικά η (*R*)-στεreoχημεία. Ο προσδιορισμός της εναντιομερικής καθαρότητας του ενδιάμεσου **143** πραγματοποιήθηκε σε μεταγενέστερο στάδιο, μετά την μετατροπή του σε ένα πιο άκαμπτο παράγωγο (Σχήμα 2.25, σελ. 42).

Στη συνέχεια, η χημειοεκλεκτική υδροβορίωση του **143** με τη χρήση του 9-βοραδικυκλοεννεανίου (9-BBN)<sup>39</sup> οδήγησε στο σχηματισμό του αλκυλοβορανίου **145** (Σχήμα 2.20).

Το **145** χρησιμοποιήθηκε, χωρίς να απομονωθεί, ως αλκυλιωτικός παράγοντας σε μια αντίδραση σύζευξης Suzuki-Miyaura<sup>5,40</sup> με το 2-βρωμο-προπένιο, παρουσία  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  και  $\text{K}_3\text{PO}_4$ .

Όπως και σε άλλες αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης, ο καταλυτικός κύκλος της αντίδρασης Suzuki-Miyaura θεωρείται ότι περιλαμβάνει μια αλληλουχία, που αποτελείται από μια οξειδωτική προσθήκη, μια τρανσμεταλλείωση και μια αναγωγική απόσπαση (Σχήμα 2.21).<sup>41</sup> Η οξειδωτική προσθήκη αποτελεί το στάδιο που περιορίζει την ταχύτητα σε έναν καταλυτικό κύκλο διασταυρούμενης σύζευξης. Υπό κατάλληλες συνθήκες αντίδρασης, τα αλκενυλο-, αλκινυλο-, αλλυλο-, βενζυλο-, αρυλο- και τα αλκυλο-αλογονίδια μπορούν να συμμετέχουν στην αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης Suzuki-Miyaura. Τα αλογονίδια αρυλίου και 1-αλκενυλίου που ενεργοποιούνται από ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων είναι περισσότερο δραστικά στο στάδιο της οξειδωτικής προσθήκης, από εκείνα που φέρουν ομάδες δότες ηλεκτρονίων. Η φύση του οργανο-βωρανίου, του αλογονιδίου, του καταλύτη παλλαδίου και της βάσης επηρεάζουν το συνολικό ρυθμό της αντίδρασης διασταυρούμενης σύζευξης (Σχήμα 2.21).

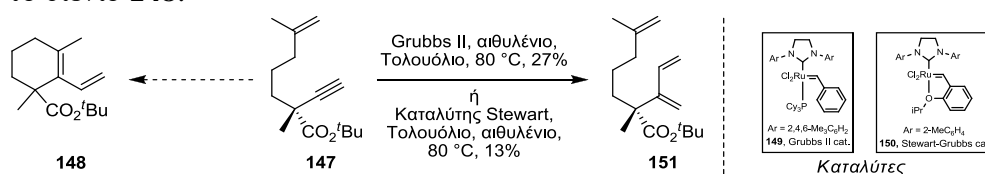


**Σχήμα 2.21.** Γενικός καταλυτικός κύκλος της σύζευξης Suzuki-Miyaura.<sup>40b</sup>

Η αποπροστασία του προϊόντος **146** (Σχήμα 2.20) της παραπάνω αντίδρασης, με χρήση του βρωμιούχου τετραβουτυλοαμμωνίου (TBAF), οδήγησε στο σχηματισμό του επιθυμητού 1,6-ενινίου **147** (απόδοση 62% για δύο στάδια).

### Κυκλοποιητική αναδιάταξη ενινίου

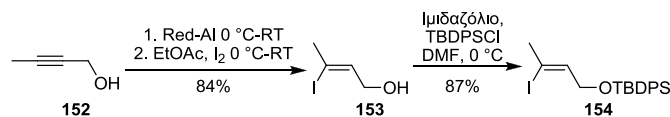
Στο σημείο αυτό, η απομάκρυνση της τριμεθυλοσιλυλο-προστατευτικής ομάδας του αλκινίου, εξασφάλισε την πρόδρομη ένωση **147** για την αντίδραση κυκλοποιητικής αναδιάταξης ενινίου (Σχήμα 2.22). Έγιναν πολλές προσπάθειες για την πραγματοποίηση αυτού του μετασχηματισμού, προκειμένου να παραληφθεί το διένιο **148** (Σχήμα 2.22). Οι απόπειρες αυτές περιλάμβαναν την χρήση διάφορων καταλυτών (τριφθορο-οξικό  $\text{Rh}(\text{II})$ ,<sup>3,4</sup> καταλύτης του Grubbs 1<sup>ης</sup> ή 2<sup>ης</sup> γενιάς (**149**), καταλύτης των Stewart-Grubbs (**150**)<sup>42</sup>, διαλυτών (διχλωρομεθάνιο, τολουόλιο, εξαφθοροβενζόλιο<sup>43</sup>) και πειραματικών συνθηκών (θερμοκρασία αντίδρασης, χρήση μικροκυμάτων,<sup>44</sup> υπό ατμόσφαιρα αιθυλενίου<sup>45</sup> ή αργού). Προϊόν αναδιάταξης ενινίου παρατηρήθηκε μόνο με τη χρήση καρβενικών καταλυτών Ru και ατμόσφαιρας αιθυλενίου (Σχήμα 2.22). Όμως το μόνο προϊόν που απομονώθηκε ήταν το τριένιο **151**, το οποίο προέκυψε από διαμοριακή αντίδραση μεταξύ του ενινίου **147** και του αιθυλενίου, και όχι το διένιο **148**.



**Σχήμα 2.22.** Προσπάθειες αναδιάταξης του ενινίου **147**.

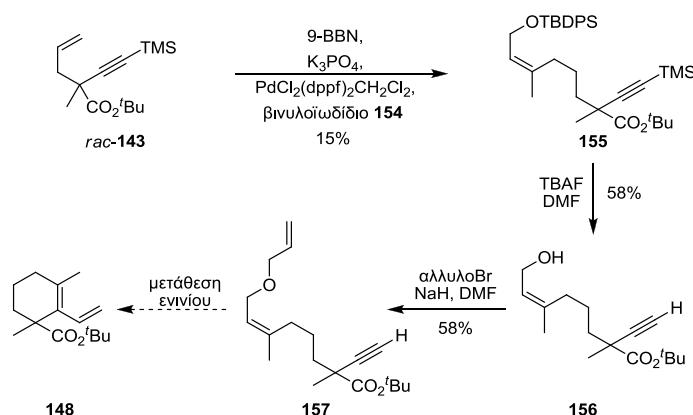
Εξετάζοντας το ενδεχόμενο το πρόβλημα να οφείλεται στην περιορισμένη δραστικότητα του διπλού δεσμού λόγω της διπλής 1,1-υποκατάστασης, πραγματοποιήθηκε η διερεύνηση μιας

εναλλακτικής πορείας, όπου θα επιδιωκόταν η λήψη του διενίου **148** μέσω μιας αντίδρασης αναδιάταξης ενινίου, τύπου relay.<sup>46</sup> Για το σκοπό αυτό, από το εμπορικά διαθέσιμο αλκίνιο **152** πραγματοποιήθηκε βάσει γνωστής βιβλιογραφικής πορείας η σύνθεση του βινυλοϊωδιδίου **154** (Σχήμα 2.23).<sup>47</sup>



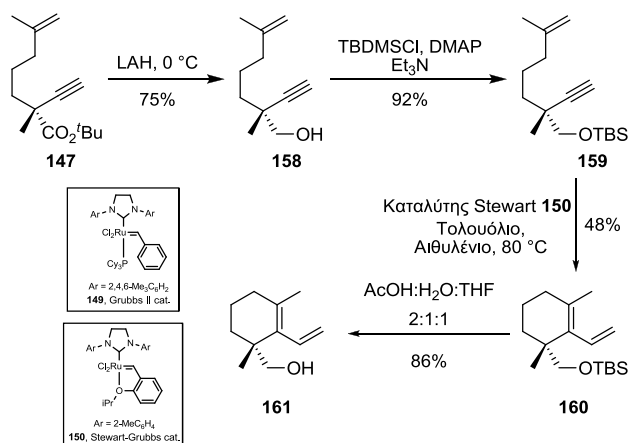
**Σχήμα 2.23.** Σύνθεση του βινυλοϊωδιδίου **154**.

Η σύζευξη του ιωδιδίου **154** με το αλκένιο **143** μέσω μιας αντίδρασης Suzuki οδήγησε στο αλκένιο **155** από το οποίο, αρχικά, απομακρύνθηκαν οι σιλυλοπροστατευτικές ομάδες, με χρήση TBAF, προς σχηματισμό της αλκοόλης **156**. Στη συνέχεια, η ελεύθερη αλκοόλη αντέδρασε με αλλυλοβρωμίδιο, παρουσία NaH προς τον αλλυλικό αιθέρα **157**. Στο σημείο αυτό επαναλήφθηκαν οι απόπειρες αναδιάταξης ενινίου χωρίς το επιθυμητό αποτέλεσμα (Σχήμα 2.24).



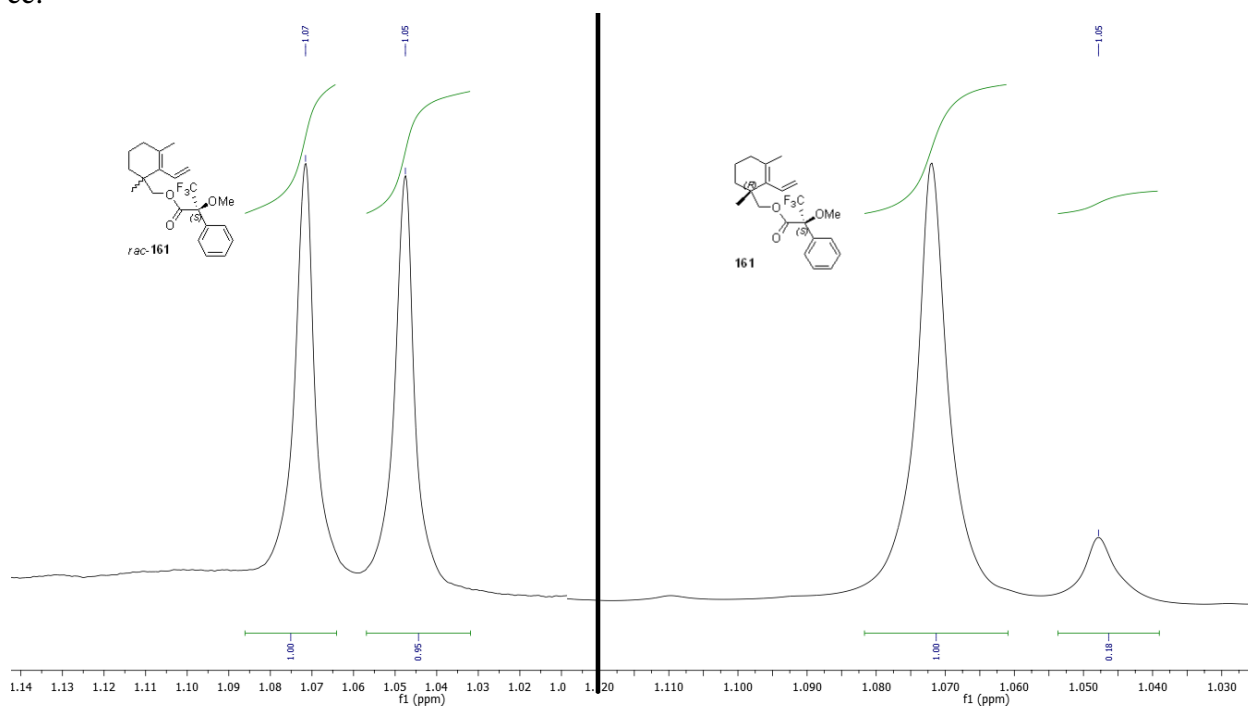
**Σχήμα 2.24.** Απόπειρα σύνθεσης του διενίου **148** μέσω αναδιάταξης ενινίου τύπου relay.

Επόμενο σημαντικό βήμα αποτέλεσε η διερεύνηση της πιθανής στεreoχημικής παρεμπόδισης της μετάθεσης ενινίου λόγω της υποκατάστασης του *τρι*-βουτυλεστέρα στο ενίνιο **147**. Για το σκοπό αυτό, η αναγωγή του εστέρα **147** με λίθιο αλουμίνιο υδρίδιο (LAH) και η προστασία της αλκοόλης **158**, που προέκυψε, με TBDMSCl οδήγησε στο ενίνιο **159** (Σχήμα 2.25). Από αυτό το λιγότερο παρεμποδισμένο ενίνιο με χρήση καταλύτη Grubbs δεύτερης γενιάς (**149**)<sup>48</sup>, παραλήφθηκαν μόνο ίχνη του επιθυμητού προϊόντος **160**. Ο λιγότερο στεreoχημικά παρεμποδισμένος καταλύτης Stewart– Grubbs (**150**)<sup>42c</sup> ήταν πολύ πιο αποτελεσματικός στην αναδιάταξη του ενινίου **159** προς το επιθυμητό διένιο **160**. Συγκεκριμένα, παρουσία αιθυλενίου, παραλήφθηκε το επιθυμητό ενδιάμεσο (*R*)-**160** (το οποίο είναι ανάλογο του διενίου **D**) με απόδοση 48%.



**Σχήμα 2.25.** Σύνθεση του εναλλακτικού διενίου (*R*)-**160**.

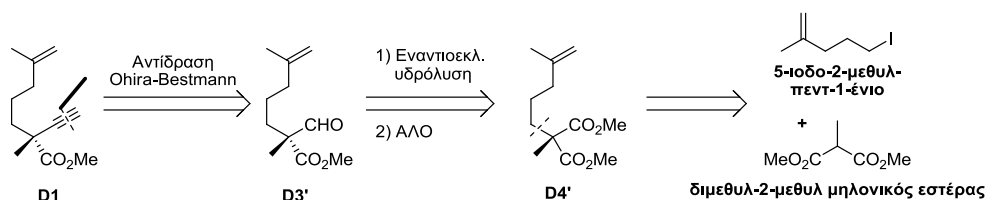
Με σκοπό τον προσδιορισμό της εναντιομερικής καθαρότητας του ενδιάμεσου **143**, έγινε απομάκρυνση της σιλλο-προστατευτικής ομάδας του **160**, με χρήση AcOH:H<sub>2</sub>O:THF (2:1:1). Με χρήση (*R*)-Mosher χλωριδίου, παρασκευάστηκαν οι αντίστοιχοι (*S*)-Mosher εστέρες τόσο της αλκοόλης **161** όσο και της *rac*-**161** (βλέπε Κεφ. 3, σελ. 177). Η σύγκριση των φασμάτων <sup>1</sup>H NMR των εστέρων αυτών (Εικόνα 2.3) υποδεικνύει ότι η αρχική αλλυλίωση επετεύχθη με 77% ee.



**Εικόνα 2.3.** <sup>1</sup>H-NMR των (*S*)-Mosher εστέρων που δείχνουν την εναντιομερική περίσσεια (ε.π.) της αλκοόλης **161**.

### Εναλλακτική προσέγγιση για την εναντιοεκλεκτική παρασκευή του ενδιάμεσου **D1**.

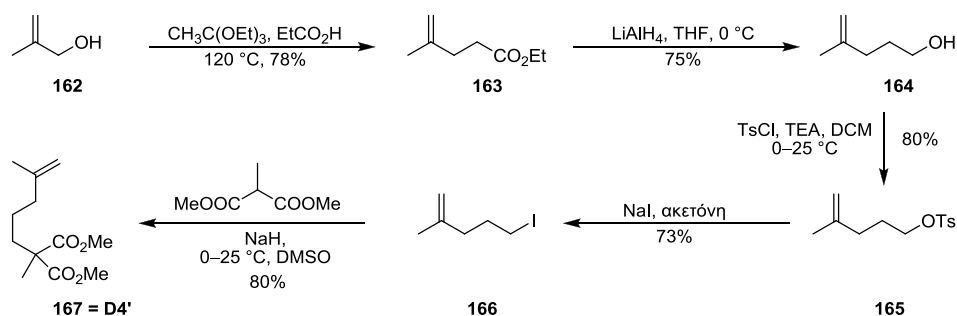
Καθώς η εναντιομερική περίσσεια που επιτεύχθηκε κατά την παρασκευή του ενδιάμεσου **147**, κάνοντας χρήση της μεθοδολογίας που είχε αναπτυχθεί από τον Καθ. Maruoka,<sup>6</sup> δεν κρίθηκε ικανοποιητική, δοκιμάστηκε μια εναλλακτική προσέγγιση για την εναντιοεκλεκτική παρασκευή του ενδιάμεσου αυτού. Αυτή βασίστηκε στην εναντιοεκλεκτική ενζυμική υδρόλυση του προχειρόμορφου διεστέρα **D4'** (Σχήμα 2.26).



**Σχήμα 2.26.** Εναλλακτική εναντιοεκλεκτική συνθετική στρατηγική προς το ενδιάμεσο **D1**.

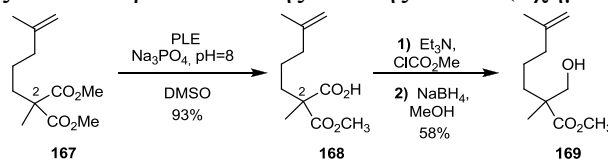
Η εστεράση από ήπαρ χοίρου (Pig Liver Esterase, PLE) είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο ένζυμο για την ασύμμετρη υδρόλυση εστέρων.<sup>49</sup> Παρόλο που αρχικά χρησιμοποιήθηκε για την ασύμμετρη υδρόλυση γλουταρικών εστέρων, η PLE υδρολύει τους 2-μεθυλο μηλονικούς εστέρες. Εφόσον το υπόστρωμα γίνεται αποδεκτό από το ένζυμο, η εναντιοεκλεκτικότητα του σταδίου της ενζυμικής υδρόλυσης εξαρτάται από την δομή του υποστρώματος. Έτσι, παραλαμβάνεται το (*S*)-εναντιομερές όταν ο αλκυλο-υποκαταστάτης αποτελείται από μικρή ομάδα ή το (*R*)-εναντιομερές, όταν αυτός είναι μεγάλη αλυσίδα ή ομάδα.<sup>50</sup> Να σημειωθεί ότι η προσέγγιση αυτή έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την εναντιοεκλεκτική σύνθεση μορίων με τριτοταγή στερεογονικά κέντρα, ξεκινώντας από ανάλογους διστέρες.<sup>51</sup>

Στα πλαίσια της παραπάνω εναλλακτικής προσέγγισης, ακολουθώντας μεθόδους της βιβλιογραφίας,<sup>52</sup> το ιωδιδίο **166** παρασκευάστηκε όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.27, με πρώτη ύλη την εμπορικά διαθέσιμη αλκοόλη **162**. Αντίδραση του ιωδιδίου **166** με το ανιόν του διμεθυλ-2-μεθυλ-μηλονικού εστέρα (DMMM) οδήγησε στο επιθυμητό προχειρόμορφο ενδιάμεσο **167** = **D4'**.



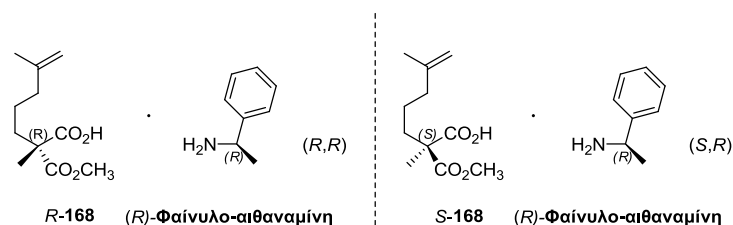
**Σχήμα 2.27.** Παρασκευή του ενδιαμέσου **D4'**.

Στη συνέχεια, διερευνήθηκε η ικανότητα της PLE να υδρολύσει στερεοεκλεκτικά μία από τις δύο εστερικές ομάδες στον άνθρακα C-2 της ένωσης **167**<sup>51c</sup> (Σχήμα 2.28).



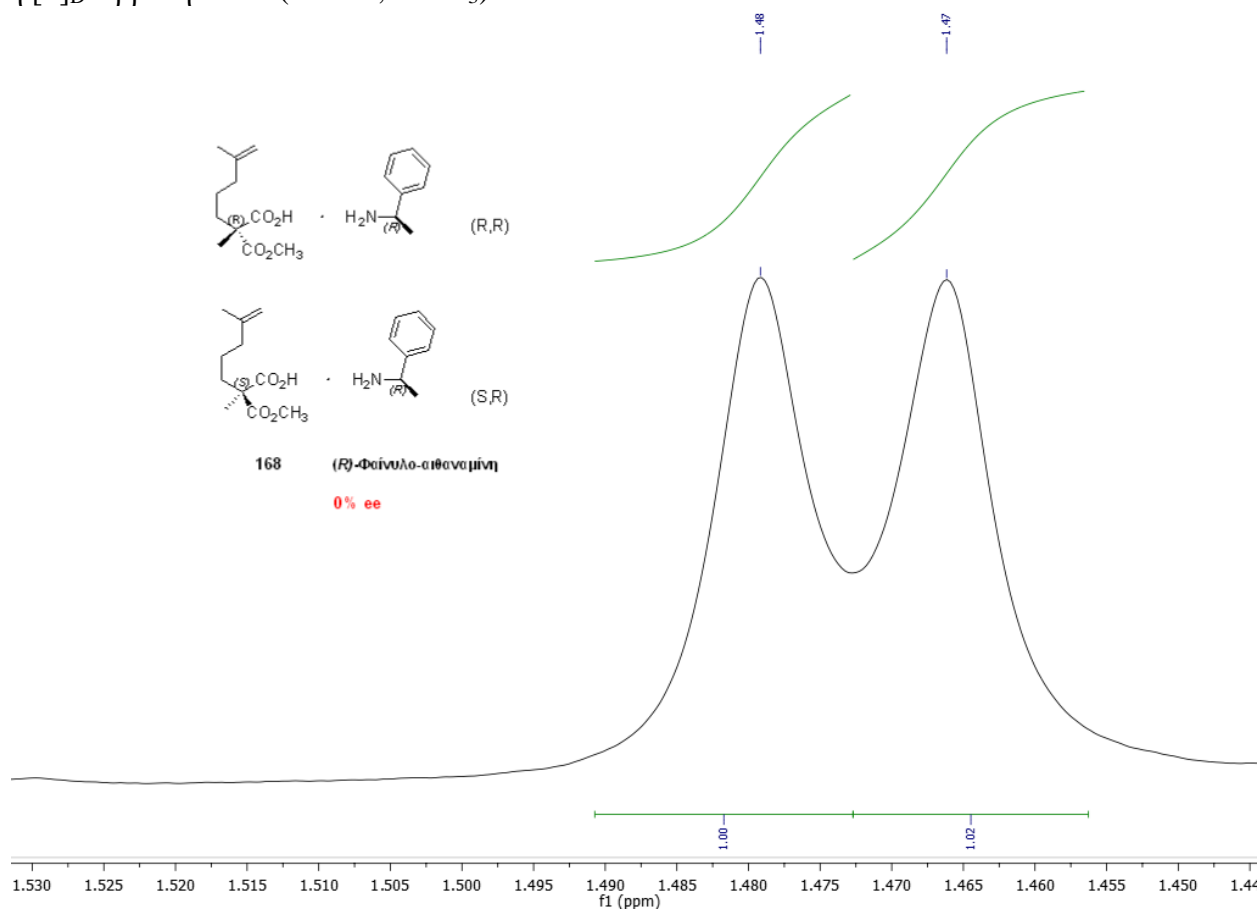
**Σχήμα 2.28.** Παρασκευή του ενδιαμέσου **168**.

Ο μονοεστέρας **168** παρελήφθη σε εξαιρετικά καλή απόδοση (93%). Η εναντιομερική περίσσεια της ένωσης **168** διερευνήθηκε με ανάλυση του φάσματος <sup>1</sup>H-NMR του άλατος αυτής με την (*R*)-1-φαίνυλο-αιθαναμίνη.<sup>51c</sup> Στην Εικόνα 2.4 παρουσιάζονται τα δύο διαστερομερή άλατα που ενδέχεται να σχηματιστούν.



**Εικόνα 2.4** Διαστερομερή άλατα της ένωσης **168** με την χειρική αμίνη ( $R$ )-1-φαινυλο-αιθυλαμίνη.

Βάσει του φάσματος  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **168** με την ( $R$ )-1-φαινυλο-αιθαναμίνη, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός ρακεμικού μίγματος της ένωσης **168**. Συγκεκριμένα, η παρουσία δύο κορυφών στα 1.47 ppm, οι οποίες αντιστοιχούν στο μεθύλιο του άνθρακα C-2 και οι οποίες είχαν πρακτικά το ίδιο εμβαδό, υπέδειξαν 0% ee εναντιομερική περίσσεια (Εικόνα 2.5). Επίσης, η  $[\alpha]_D^{25}$  βρέθηκε 0.0 ( $c = 2.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



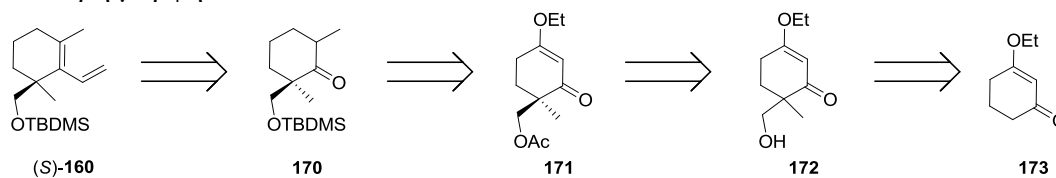
**Εικόνα 2.5.**  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **168** με την ( $R$ )-φαινυλο-αιθαναμίνη που υποδεικνύει 0% ee.

Καθώς το ενδιάμεσο **168** παραλήφθηκε ρακεμικό, η προσέγγιση αυτή κρίθηκε μη επιτυχής, (δεν παρατηρήθηκε εναντιοεκλεκτικότητα κατά την ενζυμική υδρόλυση του **167**). Αντίστοιχη αποτυχία εναντιοεκλεκτικής υδρόλυσης με τη χρήση του ενζύμου αυτού έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία.<sup>53</sup> Επιπλέον, η αλκοόλη **169**, που αποτελεί το επόμενο ενδιάμεσο προς την αλδεΐδη **D3'** (Σχήμα 2.28) παραλήφθηκε με όχι ικανοποιητική απόδοση.

### Επιτυχής εναντιοεκλεκτική σύνθεση του διενίου **D**

Με βάση την προσέγγιση που αναπτύξαμε προς τα φουρανοδιτερπένια κασσανικού τύπου, η ασυμμετρία του διενίου αποτελεί και το μοναδικό τρόπο επαγωγής της ασυμμετρίας στα προϊόντα-στόχους.

Η εναντιοεκλεκτικότητα που παρατηρήθηκε κατά τις παραπάνω προσπάθειες σύνθεσης του διενίου ήταν χαμηλή ή και ανύπαρκτη. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την χαμηλή συνολική απόδοση και το υψηλό κόστος, τόσο του χειρόμορφου καταλύτη μεταφοράς φάσης (που απαιτείται από την μεθοδολογία του Καθ. Maruoka<sup>6</sup>) όσο και του καταλύτη Stewart–Grubbs<sup>42c</sup> (που απαιτείται για την πραγματοποίηση της κυκλοποιητικής αναδιάταξης ενινίου), οδήγησε σε μια εκ βάθρων αναθεώρηση της στρατηγικής για τη σύνθεση του διενίου **D** σε οπτικά καθαρή μορφή.



**Σχήμα 2.29.** Αναθεωρημένη στρατηγική για την εναντιοεκλεκτική σύνθεση του διενίου (*S*)-**160**.

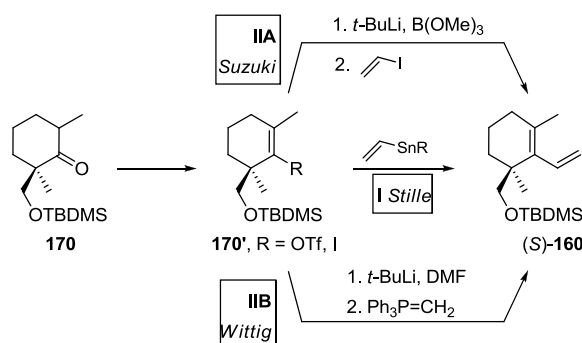
Στο Σχήμα 2.29 παρουσιάζεται η νέα στρατηγική μας προς το οπτικώς καθαρό χειρόμορφο διένιο (*S*)-**160**. Ο οξικός εστέρας **170** έχει παρασκευασθεί σε υψηλή οπτική καθαρότητα μέσω του ενζυμικού διαχωρισμού των εναντιομερών της αλκοόλης **171**.<sup>54</sup> Η κετόνη **170** θα μπορούσε να παρασκευασθεί από την ενόνη **171** μέσω σαπωνοποίησης του οξικού εστέρα,<sup>55</sup> υδρογόνωσης,<sup>54</sup> και  $\alpha$ -μεθυλίωσης.<sup>56</sup> Η ενζυμική ακετυλίωση της ένωσης **172** με χρήση *Amano Lipase* είναι ένας πιθανός τρόπος της παρασκευής της χειρόμορφης ενόνης **171**. Τέλος, η αλκοόλη **172** θα μπορούσε να προκύψει από τη C-μεθυλίωση της κετόνης **173**, ακολουθούμενη από χρήση αέριας φορμαλδεΐδης με διάλυμα LDA.

Θεωρητικά, βάσει βιβλιογραφίας,<sup>57</sup> η μετατροπή της κετόνης αυτής (**170**) στο επιθυμητό 1,3-διένιο (**160**) μπορεί να πραγματοποιηθεί με αξιοποίηση της σύζευξης κατά Stille<sup>58</sup> (Οδός **I**, Σχήμα 2.30) ή της σύζευξης Suzuki (Οδός **IIa**, Σχήμα 2.30) ή της ολεφινίωσης Wittig (Οδός **IIb**, Σχήμα 2.30).

Στην περίπτωση που επιλεγεί η πρώτη οδός, ο απαραίτητος τριφλικός εστέρας ενόλης μπορεί εύκολα να προέλθει από την κετόνη **170**.

Στην περίπτωση που επιλεγεί μία από τις οδούς **IIa** ή **IIb**, η κετόνη θα μπορούσε να μετατραπεί στο αντίστοιχο βινυλοϊωδίδιο,<sup>59</sup> το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή του αντίστοιχου οργανολιθιακού αντιδραστηρίου. Αυτό με τη σειρά του μπορεί να μετατραπεί είτε:

- στο αντίστοιχο οργανοβορονικό οξύ, το οποίο μέσω αντίδρασης Suzuki θα συζευχθεί με βινυλοϊωδίδιο,<sup>60</sup> είτε
- στην αντίστοιχη βινυλο-αλδεΐδη,<sup>61</sup> η οποία, εν συνεχεία, θα είναι το υπόστρωμα μιας αντίδρασης Wittig.



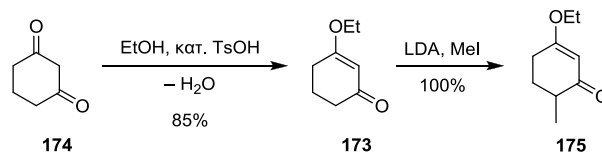
**Σχήμα 2.30** Τρόποι μετατροπής της κετόνης **170** στο επιθυμητό διένιο (*S*)-**160**.

Αν και η προσέγγιση Stille (Οδός I, Σχήμα 2.30) είναι θεωρητικά η πλέον σύντομη οδός, η ανάγκη χρήσης τοξικών οργανοκασιτερικών ενώσεων, η αναμενόμενη δυσκολία καθαρισμού του προϊόντος από τα αντίστοιχα παραπροϊόντα, αλλά κυρίως η γνωστή βιβλιογραφικά<sup>58a</sup> χαμηλή αποτελεσματικότητα της μεθόδου αυτής σε στερεοχημικά παραρροποδισμένα υποστρώματα την κάνει μη ελκυστική.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η αντίδραση Suzuki είναι πιο ανεκτική, από ότι η σύζευξη Stille, σε στερεοχημική παρεμπόδιση των σημείων σύζευξης.<sup>62</sup> Ο Keay και η ομάδα του<sup>63</sup> ξεπερνούν το πρόβλημα της δυσκολίας στην απομόνωση των οργανοβορικών ενδιάμεσων, χρησιμοποιώντας το βορονικό οξύ αμέσως μετά την παραγωγή του από το πρόδρομο μόριο αλκενολιθίου με B(OMe)<sub>3</sub>. Εντούτοις, το κόστος των απαιτούμενων καταλυτών Pd για την υλοποίηση της αντίδρασης Suzuki (IIA, Σχήμα 2.30) είναι ένας ανυπέρβλητος ανασταλτικός παράγοντας.

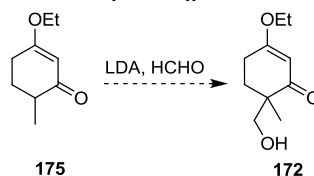
Η τρίτη εναλλακτική πορεία για την παρασκευή του 1,3-διενίου ((S)-160)) από την κετόνη 170 διεξάγεται μέσω ολεφινώσης Wittig μιας βινυλο-αλδεύδης, η οποία θα προκύψει με τη σειρά της όπως περιγράφεται παραπάνω (IIB, Σχήμα 2.30). Η συγκεκριμένη είναι, τελικά, η πιο ελκυστική πορεία, τόσο από πλευράς πιθανότητας επιτυχίας όσο και από άποψη κόστους αντιδραστηρίων.

Σύμφωνα με την παραπάνω στρατηγική και ακολουθώντας βιβλιογραφικές μεθόδους,<sup>64</sup> η μονοπροστασία της εμπορικά διαθέσιμης 1,3-κυκλοεξαδιόνης 174 οδήγησε στην 3-αιθοξυ-2-κυκλοεξεν-1-όνη 173, με τη χρήση του π-τολουολοσουλφονικού οξέος και με την παρεμβολή παγίδας Dean-Stark (Σχήμα 2.31). Στη συνέχεια, η στάγδην προσθήκη του μεθυλοϊωδιδίου στο στο μίγμα βουτυλολιθίου με διίσοπροπυλαμίνη οδήγησε στη C-μεθυλίωση της κετόνης 173 και παρείχε την 3-αιθοξυ-6-μεθυλο-κυκλοεξ-2-ενόνη 175, με απόδοση 100%.



**Σχήμα 2.31.** Σύνθεση της 3-αιθοξυ-6-μεθυλο-κυκλοεξ-2-ενόνης 175.

Για την υδροξυμεθυλίωση της ενόνης 175 προς την αλκοόλη 172 υπάρχει βιβλιογραφική μέθοδος, η οποία όμως απαιτεί την παραγωγή και χρήση αέριας φορμαλδεύδης,<sup>55</sup> ενός εξαιρετικά δραστικού και επικίνδυνου αντιδραστηρίου που δεν είναι εύχρηστο εργαστηριακά.

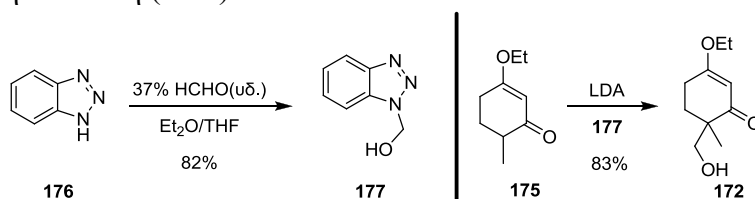


**Σχήμα 2.32.** Βιβλιογραφική παρασκευή της 3-αιθοξυ-6-μεθυλο-6-(υδροξυ-μεθυλο)-κυκλοεξ-2-εν-1-όνης 172.<sup>55</sup>

Για το λόγο αυτό, η μέθοδος τροποποιήθηκε κάνοντας χρήση της βενζοτριαζολομεθανόλης 177 (Σχήμα 2.33), ως πιο πρακτικού και ασφαλούς χημικού ισοδύναμου της αέριας φορμαλδεύδης.<sup>65</sup> Η βενζοτριαζολομεθανόλη 177 μπορεί να παρασκευασθεί εύκολα με αντίδραση του 1H-βενζοτριαζολίου 176 με 37% υδατικό διάλυμα φορμαλδεύδης. Το στερεό προϊόν που προκύπτει παραλαμβάνεται με διήθηση και ξήρανση υπό υψηλό κενό. Η βενζοτριαζολομεθανόλη 177 είναι σταθερή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς επιπλέον καθαρισμό στην επόμενη αντίδραση (Σχήμα 2.33).<sup>65b</sup> Συγκεκριμένα, σε πρόσφατα παρασκευασμένο διάλυμα LDA σε τετραϋδροφουράνιο προστέθηκε στάγδην διάλυμα της

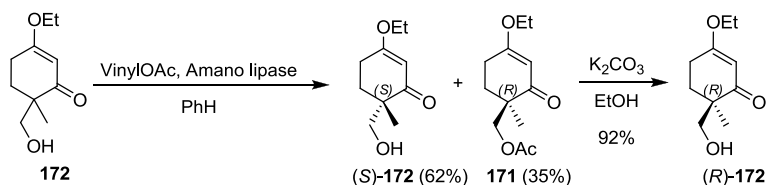


ενόνης **175** στον ίδιο διαλύτη. Μετά τη στάγδην προσθήκη της αλκοόλης **177** στο προηγούμενο μίγμα, απομονώθηκε η 3-αιθοξυ-6-μεθυλο-6-(υδροξυ-μεθυλο)-κυκλοεξ-2-εν-1-όνη **172** (Σχήμα 2.33) σε πολύ καλή απόδοση (83%).



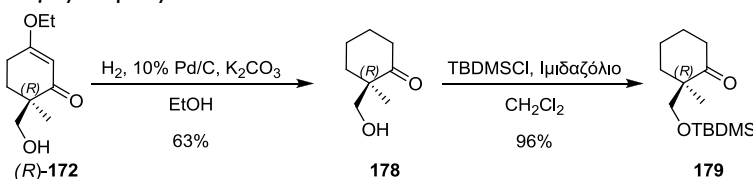
**Σχήμα 2.33.** Σύνθεση της ένωσης **172** με τη χρήση της αλκοόλης **177**, αντί της φορμαλδεΐδης.

Σε αυτό το σημείο, πραγματοποιήθηκε διαχωρισμός των εναντιομερών της ένωσης **172**, μέσω ενζυμικής ακετυλίωσης σύμφωνα με τους Majetich και Grove.<sup>55</sup> Η ρακεμική 3-αιθοξυ-6-μεθυλο-6-(υδροξυ-μεθυλο)-κυκλοεξ-2-εν-1-όνη **172** με τη χρήση οξικού βινυλεστέρα και Amano Λιπάσης AK (*Pseudomonas fluorescens*) μετατράπηκε σε μίγμα δύο ενώσεων: της (-)-(R)-3-αιθοξυ-6-(ακετοξυ-μεθυλο)-6-μεθυλο-κυκλοεξ-2-εν-1-όνης **171** και της (+)-(S)-3-αιθοξυ-6-μεθυλο-6-(υδροξυ-μεθυλο)-κυκλοεξ-2-εν-1-όνης **172**, με απόδοση 35% και 62% αντίστοιχα (Σχήμα 2.34).



**Σχήμα 2.34** Παρασκευή της (-)-(R)-3-αιθοξυ-6-μεθυλο-6-(υδροξυ-μεθυλο)-κυκλοεξ-2-εν-1-όνης **172**.

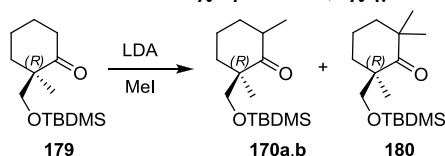
Στη συνέχεια, ο οξικός εστέρας **171** σαπωνοποιήθηκε προς την αλκοόλη (-)-(R)-**172**. Η επαναυποβολή της αλκοόλης αυτής σε ενζυμική ακετυλίωση, ο διαχωρισμός των προϊόντων και, τέλος η σαπωνοποίηση του οξικού εστέρα οδήγησε στην παραλαβή της (-)-(R)-3-αιθοξυ-6-μεθυλο-6-(υδροξυ-μεθυλο)-κυκλοεξ-2-εν-1-όνης **172** (Σχήμα 2.34) σε συνολική απόδοση 24% και με > 99% εναντιομερική περίσσεια.<sup>55</sup>



**Σχήμα 2.35** Υδρογόνωση της ένωσης (R)-**172** και προστασία της αλκοόλης **178**.

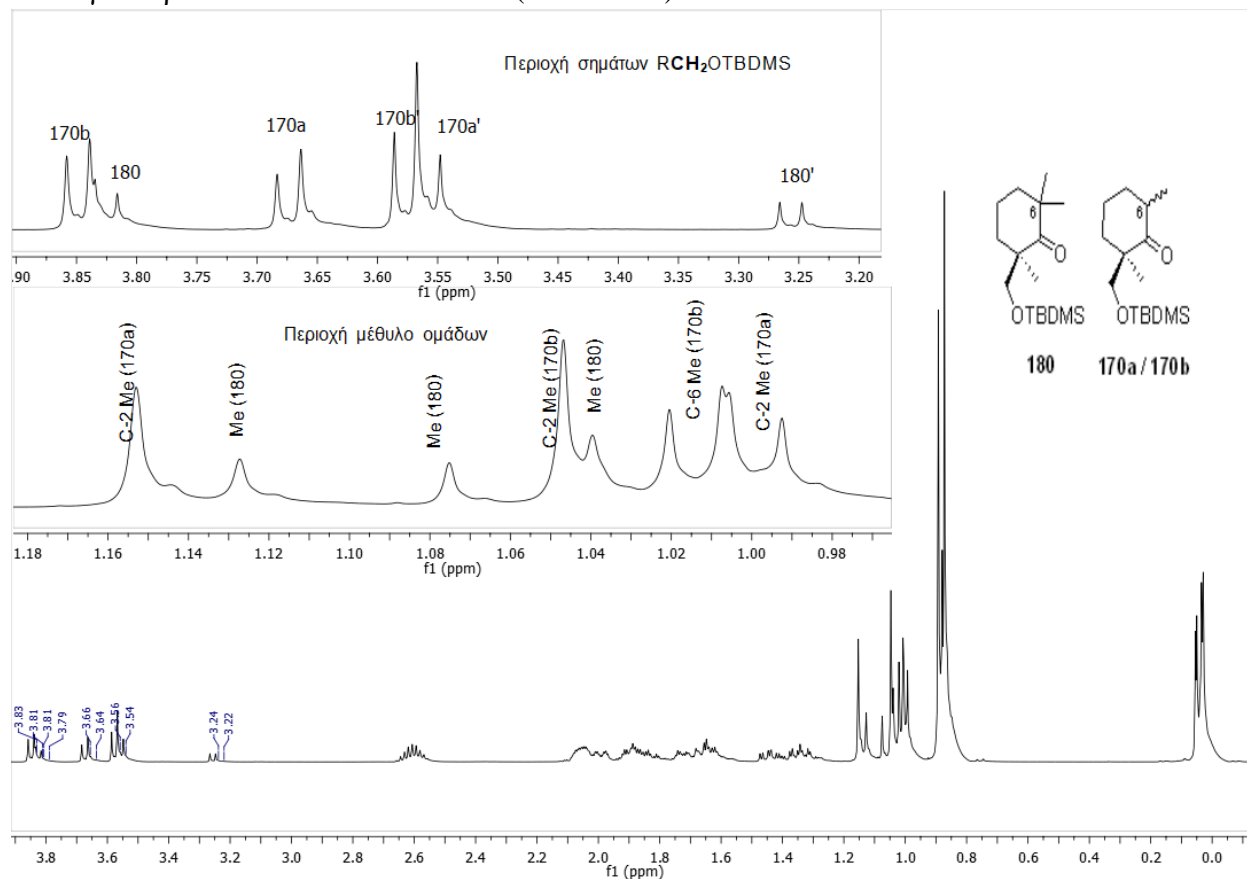
Η υδρογόνωση της ένωσης (-)-**172**, παρουσία 10% Pd/C και ανθρακικού καλίου σε αιθανόλη,<sup>54</sup> έδωσε την αλκοόλη **178** με απόδοση 63%. Η υδροξυ-ομάδα της ένωσης **178** προστατεύθηκε ως TBDPS αιθέρας, ώστε να παραληφθεί η κυκλοεξανόνη **179** (Σχήμα 2.35).

Στη συνέχεια, η C-μεθυλίωση<sup>56</sup> της κετόνης **179** οδήγησε σε ένα μίγμα τριών ενώσεων **170a,b** και **180** το οποίο ήταν δύσκολο να διαχωρισθεί (Σχήμα 2.36).



**Σχήμα 2.36** Παρασκευή μίγματος κυκλοεξανονών **170/180**.

Προσεκτική χρωματογραφία στήλης επέτρεψε τον μερικό διαχωρισμό του μίγματος σε δύο κλάσματα. Ανάλυση των φασμάτων  $^1\text{H}$  NMR έδειξε ότι το ένα κλάσμα ήταν ένα μίγμα των ενώσεων **180** και **170a** και το άλλο ένα μίγμα των ενώσεων **170a** και **170b**. Η συγκριτική ανάλυση των φασμάτων αυτών υπέδειξε ότι η ένωση **180** είναι το 2,6,6-τριμεθυλο-παράγωγο και οι ενώσεις **170a,b** είναι τα διαστερεοϊσομερή 2,6-διμεθυλο-παράγωγα στη θέση C-6. Η αναλογία του τριμεθυλο- με τα διμεθυλο-παράγωγα στο αρχικό μίγμα των προϊόντων είναι περίπου 1.0:7.4 [**180**/(**170a**+**170b**)], ενώ τα δύο διαστερεοϊσομερή διμεθυλο-παράγωγα έχουν αναλογία περίπου **170a**:**170b** = 1.3:1.0 (Εικόνα 2.6).



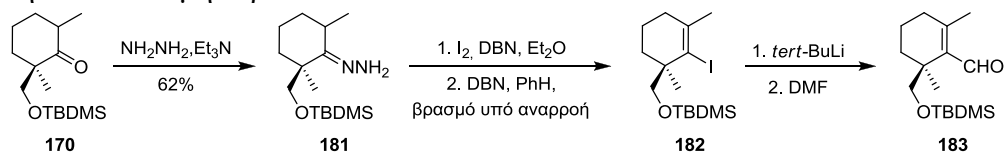
Εικόνα 2.6  $^1\text{H}$  NMR του μίγματος των ενώσεων **170** / **180**.

Όπως θα φανεί και παρακάτω, το μίγμα των προϊόντων απεδείχθη ότι δεν ήταν απαραίτητο να διαχωρισθεί και μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως είχε στο επόμενο βήμα.

Με το μίγμα των κυκλοεξανονών **170** / **180** να έχει παρασκευαστεί, διερευνήθηκε η δυνατότητα μετατροπής τους στα προαπαιτούμενα κυκλοεξενικά οργανολιθιακά παράγωγα. Τα τελευταία μπορούν να παρασκευαστούν εύκολα με την αντίδραση Shapiro,<sup>66</sup> ξεκινώντας από τις αντίστοιχες υδραζόνες. Όμως, είναι γνωστό στη βιβλιογραφία ότι οι υδραζόνες (τρισύλ-, τοσύλ- και μη υποκατεστημένη υδραζόνη) ανάλογων στερεοχημικά παρεμποδισμένων κυκλοεξανονών παρουσιάζουν μικρή δραστηριότητα υπό τις συνθήκες της αντίδρασης Shapiro.<sup>57</sup> Για αυτό το λόγο, χρησιμοποιήθηκε η δυνατότητα χρήσης των υδραζονών ως πρόδρομες των αλκένυλο ιωδιδίων.<sup>62, 68</sup> Αυτό μπορεί να οδηγήσει στη σύνθεση των παραγώγων κυκλοαλκενυλολιθίου, προερχόμενα από την ανταλλαγή ιωδίου-λιθίου.

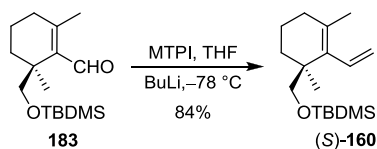
Με το παραπάνω σκεπτικό, στο μίγμα των κετονών **170a,b** και **180** προστέθηκε τριαιθυλαμίνη και μονοϋδρίτης της υδραζίνης. Υπό αυτές τις συνθήκες, μόνο οι λιγότερο στερεοχημικά παρεμποδισμένες κετόνες **170a,b** αντιδρούν, οδηγώντας σε ένα μίγμα διαστερεοϊσομερικών οξιμών **181** σε αναλογία ~2:1 (Σχήμα 2.37). Ακολούθως, οι υδραζόνες αυτές μετατράπηκαν στο βινυλοϊωδιδίο **182** με απόδοση 85% κάνοντας χρήση της μεθοδολογίας

του Barton.<sup>59, 61</sup> Συγκεκριμένα, διαζαδικυκλοεννεάνιο (DBN) και διάλυμα ιωδίου προστέθηκε στο μίγμα των υδραζονών **181**. Με κατεργασία του προϊόντος του σταδίου αυτού με DBN παραλήφθηκε το επιθυμητό βινυλοϊωδίδιο **182**.



**Σχήμα 2.37** Παρασκευή του βινυλοϊωδιδίου **182**.

Ανταλλαγή ιωδίου-λιθίου με τη χρήση διαλύματος τριτοταγούς βουτυλλοιθίου οδηγεί στο σχηματισμό το αντίστοιχου βινυλοοργανολιθιακού παραγώγου. Η αντίδραση αυτού με άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (Σχήμα 2.37) έδωσε την αλδεΐδη **183** με απόδοση 85%. Σε αυτό το σημείο πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση μεγαλύτερης ποσότητας βουτυλλοιθίου και/ή υψηλότερης θερμοκρασίας αντίδρασης οδηγεί στο σχηματισμό δύσκολα διαχωρίσιμων μιγμάτων προϊόντος και ισομερών αυτού. Σε αυτά τα μίγματα, ο διπλός δεσμός δεν είναι πλέον σε συζυγία με την φόρμυλο- ομάδα. Αυτή η ισομερίωση έχει παρατηρηθεί στη βιβλιογραφία με ανάλογα υποστρώματα και συνθήκες.<sup>68</sup>



**Σχήμα 2.38** Ολοκλήρωση της εναντιοεκλεκτικής σύνθεσης του διενίου (*S*)-**160**.

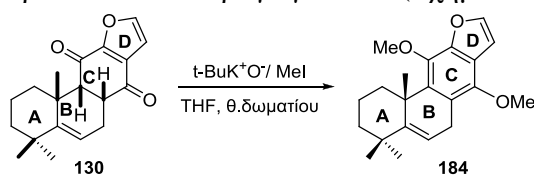
Τέλος, η ολεφινίωση κατά Wittig της αλδεΐδης **183** με προσθήκη βουτυλλοιθίου στο  $\text{Ph}_3\text{CH}_2\text{I}$  μέχρι να σχηματιστεί η  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ , ολοκλήρωσε την εναντιοεκλεκτική σύνθεση του διενίου (*S*)-**160** (Σχήμα 2.38).

## 2.5 Σύνθεση του βασικού σκελετού κασσανικών φουρανοδιτερπενοειδών.

Έχοντας διασφαλίσει πρακτικές και ήπιες συνθήκες για την πραγματοποίηση της καίριας αντίδρασης DA ήμασταν πλέον σε θέση να διερευνήσουμε την υλοποίηση των τελικών σταδίων της στρατηγικής μας προς τον βασικό σκελετό κασσανικών φουρανοδιτερπενοειδών. Για τον σκοπό αυτό, προς εξοικονόμηση πόρων, χρησιμοποιήθηκε αρχικά το μη χειρόμορφο διένιο **117**.

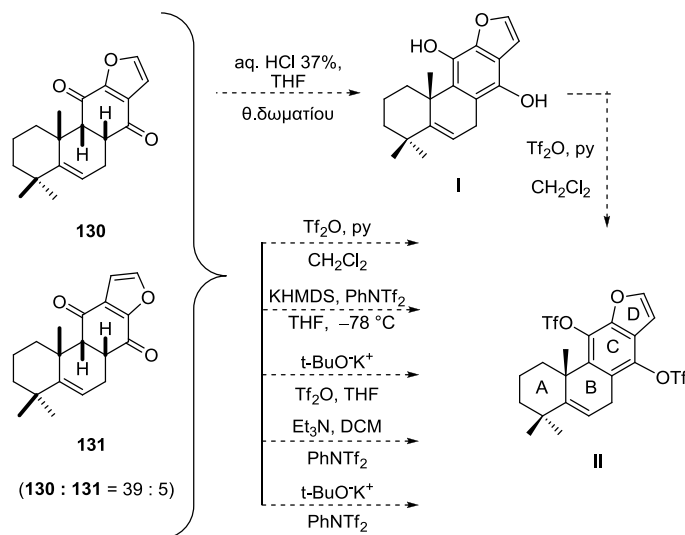
### 2.5.1 Ολική σύνθεση του (±)-Σουκουτινιρανίου C.

Στο μη διαχωρίσιμο μίγμα των ενώσεων **130:131**, που λαμβάνεται από την αντίδραση του 1,3,3-τριμέθυλο-2-βινυλοκυκλοεξενίου **117** και της φουρανοβενζοκινόνης **110** (Πίνακας 2.2, δοκιμή 2), πραγματοποιήθηκαν δοκιμές με σκοπό την διερεύνηση της χημείας τους και την αρωματοποίηση του δακτυλίου C. Η κατεργασία με *t*-BuOK/MeI σε THF οδήγησε στην απομόνωση του διμεθυλο-υδροκινονικού παραγώγου **184** (Σχήμα 2.39).<sup>8d</sup>



Σχήμα 2.39. Μετατροπή της διϋδροκινόνης **130** στην υδροκινόνη **184**.

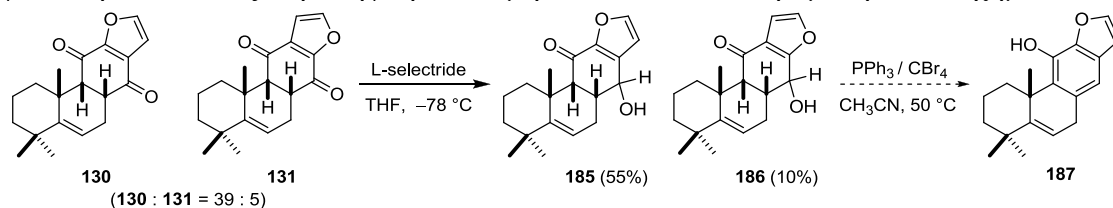
Η προσθήκη πυκνού υδατικού υδροχλωρίου<sup>8d</sup> και ανάδευση για 5 ώρες του μίγματος **130:131** και κατόπιν κατεργασία με τρίφθορο-μεθανοσουλφονικό ανυδρίτη και πυριδίνη<sup>69</sup> για 24 ώρες, δεν οδήγησε στο αναμενόμενο αρωματικό προϊόν **II** (Σχήμα 2.40). Το ίδιο αποτέλεσμα είχαν και μια σειρά εναλλακτικών μεθόδων που δοκιμάστηκαν για την παρασκευή αυτού του προϊόντος όπως: η απευθείας κατεργασία με πυριδίνη ή τριτ-βουτοξείδιο του καλίου<sup>8d</sup> και τριφλικό ανυδρίτη (Tf<sub>2</sub>O), η κατεργασία με εξαμεθυλοδισιλαζάνιο καλίου ή τριαιθυλαμίνη ή τριτ-βουτοξείδιο του καλίου και προσθήκη του *N*-φαινυλο-δισ (τριφθορομεθανο)σουλφονιμιδίου (PhNTf<sub>2</sub>).<sup>69</sup>



Σχήμα 2.40. Προσπάθειες απευθείας αρωματοποίησης του δακτυλίου C.

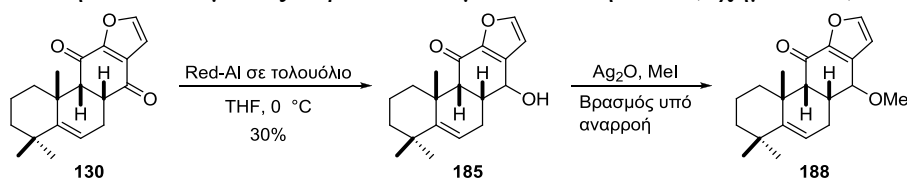
Οι δοκιμές για την επίτευξη της αρωματοποίησης του δακτυλίου C συνεχίστηκαν με τη μέθοδο που χρησιμοποίησε το 1989 ο Engler σε ανάλογο υπόστρωμα.<sup>8d</sup> Έτσι, με τοποεκλεκτική αναγωγή του μίγματος των προϊόντων DA **130 / 131** παρασκευάστηκαν επιτυχώς οι ενώσεις **185**

/ **186**. Όμως, στη συνέχεια δεν επετεύχθη η αφυδάτωση / αρωματοποίηση του δακτυλίου C προς την φαινόλη **187**, καθώς παραλήφθηκε ένα μη εύκολα ταυτοποιήσιμο προϊόν (Σχήμα 2.41).



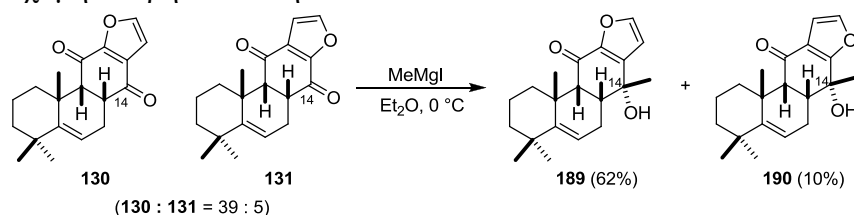
**Σχήμα 2.41.** Προσπάθεια αρωματοποίησης δακτυλίου C μετά από τοποεκλεκτική αναγωγή.<sup>8d</sup>

Στη συνέχεια, τοποεκλεκτική αναγωγή της λιγότερο παρεμποδισμένης κετόνης **130** πραγματοποιήθηκε και με χρήση του αντιδραστήριου δις-(2-μεθοξυ-αιθοξυ) αργιλιοϋδρίδιο του νατρίου (Red-Al, 70% σε τολουόλιο), παραλαμβάνοντας την ένωση **185** με χαμηλότερη όμως απόδοση σε σύγκριση με την αναγωγή με L-selectride (Σχήμα 2.42 και Σχήμα 2.41, αντίστοιχα). Η προσθήκη οξειδίου του αργύρου και μεθυλο-ιωδιδίου στην ένωση **185** οδηγεί, αντί στην επιθυμητή φαινόλη **187**, στο μεθόξυ προϊόν **188** με απόδοση 75% (Σχήμα 2.42).



**Σχήμα 2.42.** Σχηματισμός του μεθόξυ-προϊόντος **188** από το προϊόν DA **130**.

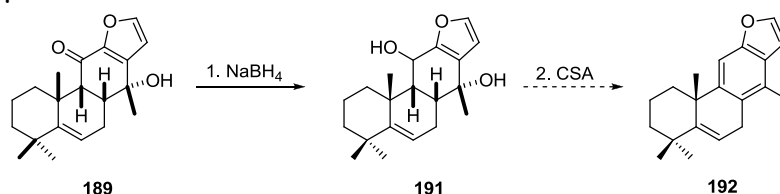
Τελικά, με σκοπό την εισαγωγή του μοναδικού ατόμου άνθρακα (C-14) που έλειπε για την σύνθεση του βασικού ανθρακικού σκελετού κασσανικών φουρανοδιτερπενοειδών,<sup>70</sup> πραγματοποιήθηκε προσθήκη MeMgI στο μη διαχωρίσιμο μίγμα **130/131**. Η προσθήκη οδηγεί σε δύο και μόνον προϊόντα, τις αλκοόλες **189** και **190**, εξασφαλίζοντας έτσι το βασικό διτερπενικό σκελετό. Οι αλκοόλες αυτές είναι εύκολα διαχωρίσιμες με χρωματογραφία στήλης και επιτρέπουν σε αυτό το στάδιο των διαχωρισμό των τοποϊσομερικών προϊόντων της αντίδρασης DA. Ανάλυση των φασμάτων NMR (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, COSY, NOESY, HSQC, HMBC) υπέδειξε ότι η προσθήκη λαμβάνει χώρα τοπο- και διαστερο-εκλεκτικά στην λιγότερο παρεμποδισμένη πλευρά πιο εκτεθειμένου καρβονυλίου (Σχήμα 2.43). Αξίζει να αναφερθεί ότι χρήση μέθυλολιθίου αντί του αντίστοιχου αντιδραστήριου Grignard οδηγεί στα ίδια προϊόντα, αλλά σε αρκετά χαμηλότερη απόδοση.



**Σχήμα 2.43.** Δημιουργία του φουρανοδιτερπενοειδούς σκελετού, κασσανικού τύπου.

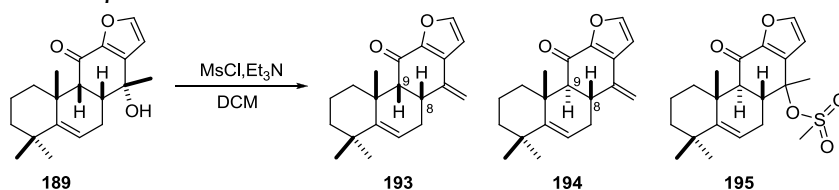
Έχοντας επιτύχει την παρασκευή της ένωσης **189** σε καθαρή μορφή, η αρωματοποίηση του διτερπενικού σκελετού αποτέλεσε κρίσιμο στάδιο για την ευόδωση των προσπαθειών μας. Αρχικά, βασιζόμενοι στον Engler,<sup>8d</sup> η προσθήκη CBr<sub>4</sub>/ PPh<sub>3</sub> σε ακετονιτρίλιο στην ένωση **189** οδήγησε σε ένα μίγμα προϊόντων. Ανάλυση του φάσματος <sup>1</sup>H-NMR υπέδειξε τη παρουσία ενός 1,1-δι-υποκατεστημένου εξωκυκλικού διπλού δεσμού. Σε μια δεύτερη δοκιμή, έγιναν ανεπιτυχείς προσπάθειες παρασκευής της *πάρα*-τολουολοσουλφονυλο-υδραζόνης της κετόνης αυτής, πιθανά λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης. Αναγωγή της κετόνης **189** με NaBH<sub>4</sub> οδήγησε μεν στη διόλη **191**, αλλά μετέπειτα προσπάθειες για την αφυδατική αρωματοποίησή

της δεν καρποφόρησαν (Σχήμα 2.44). Οι προσπάθειες αυτές περιλάμβαναν την κατεργασία με καμφορο-σουλφονικό οξύ (CSA) ή με  $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$ <sup>71</sup> ή με  $\text{Tf}_2\text{O}$  / πυριδίνη ή με  $\text{KHMDS}$  σε THF και στη συνέχεια με  $\text{PhNTf}_2$ .



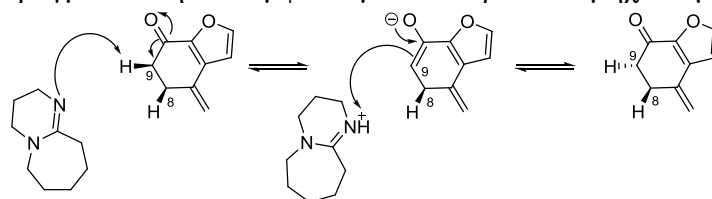
**Σχήμα 2.44.** Αναγωγή της ένωσης **189** και προσπάθεια αρωματοποίησης.

Τελικά, η αφυδάτωση της καρβινόλης **189** επετεύχθη με τη χρήση μεθανοσουλφονυλοχλωριδίου ( $\text{MsCl}$ ) παρουσία τριαιθυλαμίνης, οπότε και παραλήφθηκε η ένωση **193** με ικανοποιητική απόδοση (74%). Η συγκεκριμένη αφυδάτωση απαιτεί τη χρήση πρόσφατα απεσταγμένων και άνυδρων αντιδραστηρίων / διαλυτών και προσοχή στους χρόνους αντίδρασης γιατί σε αντίθετη περίπτωση παραλαμβάνεται μίγμα των ενώσεων **193:194** και της ένωσης **195** (Σχήμα 2.45). Επιπλέον, είναι απαραίτητος ο άμεσος καθαρισμός του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης, μετά την εκχύλιση της αντίδρασης με κορεσμένο υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου.



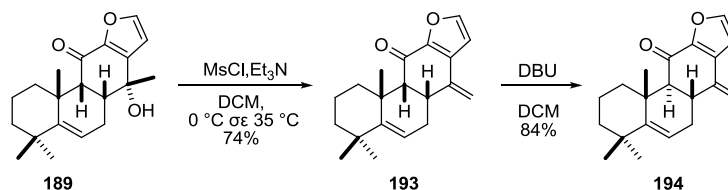
**Σχήμα 2.45** Προϊόντα αφυδάτωσης της ένωσης **189**.

Η στερεοχημική παρεμπόδιση της καρβονυλικής ομάδας εξακολουθεί και στην ένωση **193** να δημιουργεί προβλήματα στις προσπάθειες απομάκρυνσής της και αρωματοποίησης του δακτυλίου C. Η επιμερείωση στο πρωτόνιο στη θέση C-9 θα μπορούσε βοηθήσει στην αναγωγή της κετόνης **193**. Η επιμερείωση, με τη χρήση μιας ήπιας βάσης, όπως το διαζα-κυκλοενδεκένιο ( $\text{DBU}$ ),<sup>72</sup> μπορεί να πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τον παρακάτω μηχανισμό (Σχήμα 2.46).



**Σχήμα 2.46** Μηχανισμός επιμερείωσης του πρωτονίου στη θέση C-9 με χρήση  $\text{DBU}$ .

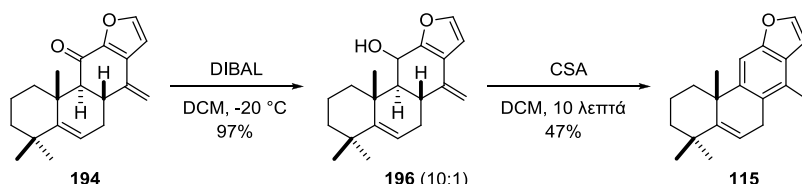
Συνεπώς, για να ξεπεραστούν τα παραπάνω προβλήματα πραγματοποιήθηκε επιμερίωση της ένωσης **193** προς την διαστεροϊσομερική ένωση **194** (Σχήμα 2.47) με τη χρήση του  $\text{DBU}$ . Η τελευταία προχώρησε με σχετικά καλή απόδοση (84%) ενώ παράλληλα ανακτάται και αμετάβλητη πρώτη ύλη **193** (10%) (Σχήμα 2.47).



**Σχήμα 2.47.** Αφυδάτωση του φουρανοδιτερπενοειδούς σκελετού **189** και επιμερίωση του **193**.

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι δεν παρατηρήθηκε επιμερίωση της κετόνης **189** κάτω από τις ίδιες συνθήκες.

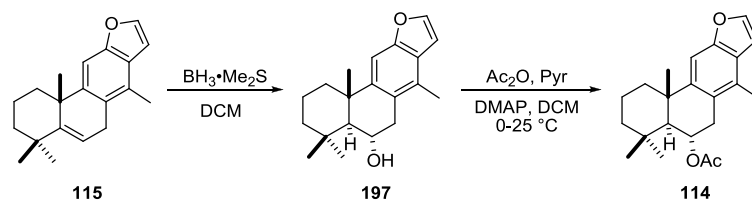
Οι δοκιμές αναγωγής του μοναδικού καρβονυλίου της ένωσης **194** πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση  $\text{NaBH}_4$  ή  $\text{LiBH}_4$  σε μεθανόλη, χωρίς όμως την εμφάνιση επιθυμητού προϊόντος. Τελικά, η αναγωγή με υδρίδιο δίσουβουτυλαλλουμινίου (DIBAL-H) σε διχλωρομεθάνιο, οδήγησε στο σχηματισμό ενός μίγματος διαστερεοϊσομερικών αλκοολών **196** (~10:1) (Σχήμα 2.48). Ο σχηματισμός μίγματος δεν επηρεάζει την επιτυχία του επόμενου βήματος καθώς, κατεργασία του μίγματος αλκοολών με κάμφορο-σουλφονικό οξύ (CSA) οδηγεί σε αφυδάτωση και ισομερίωση του εξωκυκλικού διπλού δεσμού προς το βενζοφουρανικό παράγωγο **115** (Σχήμα 2.48).



Σχήμα 2.48. Αρωματοποίηση του βασικού σκελετού.

Λόγω της κατώτερης των προσδοκιών μας απόδοσης της παραπάνω αρωματοποίησης, διερευνήθηκαν εναλλακτικές συνθήκες για την επίτευξη αυτής της μετατροπής: δοκιμάστηκε το PPTS, ως λιγότερο ισχυρό οξύ, η απόδοση όμως της αντίδρασης ήταν ακόμα χαμηλότερη σε σχέση με τη χρήση του CSA. Η κατεργασία της αλκοόλης **196** με  $\text{MsCl}$  παρουσία  $\text{Et}_3\text{N}$  οδήγησε σε ίχνη του προϊόντος **115**. Τέλος, η αλκοόλη **196** ανακτήθηκε αναλλοίωτη μετά από κατεργασία διαλύματος αυτής σε βενζόλιο με μοριακά κόσκινα (σκόνη)  $3\text{\AA}$ .<sup>73</sup> Συνεπώς, η χρήση του CSA αποτελεί προς το παρόν, την βέλτιστη μέθοδο για την αρωματοποίηση του ανθρακικού σκελετού.

Προϊόν υδροβορίωσης<sup>74</sup> του διτερπένιου **115** δεν παρατηρήθηκε με χρήση  $\text{THF}\cdot\text{BH}_3$  σε τετραϋδροφουράνιο. Αντίθετα, η προσθήκη διαλύματος  $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$  σε διχλωρομεθάνιο<sup>75</sup> στο διτερπένιο **115** οδήγησε στον διαστερεοεκλεκτικό σχηματισμό της αλκοόλης **197** (Σχήμα 2.49). Τέλος, με ακετυλίωση της αλκοόλης **197** επετεύχθη η ολοκλήρωση της σύνθεσης του ( $\pm$ )-σουκουτινιρανίου C (**114**).



Σχήμα 2.49. Ολοκλήρωση της σύνθεσης του *rac*-σουκουτινιρανίου C (**114**).

## 2.5.2 Αντίδραση DA με δισυμμετρικά διένια. Δημιουργία χειρόμορφου ανθρακικού σκελετού.

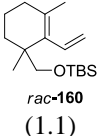
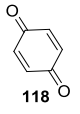
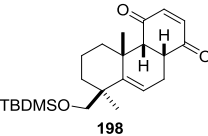
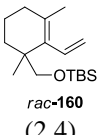
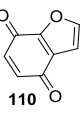
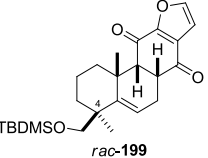
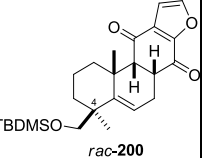
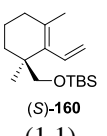
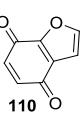
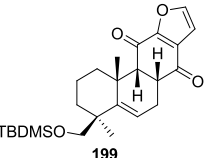
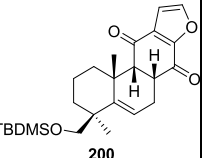
Μετά την ολοκλήρωση της σύνθεσης του φυσικού προϊόντος, *rac*-σουκουτινιρανίου C (**114**) η έρευνα επικεντρώθηκε στην εναντιοεκλεκτική σύνθεσή του. Η επίτευξη αυτού του στόχου, απαιτεί χειρόμορφο διένιο στο στάδιο της καίριας αντίδρασης DA.

Αρχικά, η αντίδραση DA με το δισυμμετρικό διένιο διερευνήθηκε χρησιμοποιώντας το ρακεμικό διένιο **160**. Η αντίδραση του στερεοχημικά απαιτητικού διενίου *rac*-**160** με τη βενζοκινόννη **118** (δοκιμή 1, Πίνακας 2.3) πραγματοποιήθηκε με χαμηλή απόδοση (28%), αλλά παρείχε αποκλειστικά το ενδο-κυκλοπροϊόν **198** ως μοναδικό διαστερεοϊσομερές. Η αντίδραση του *rac*-**160** με τη φουρανοβενζοκινόννη **110** (δοκιμή 2), οδήγησε στο επιθυμητό κύκλο-προϊόν **197**, με εξίσου υψηλή (ενδο- και διαστερεο-) εκλεκτικότητα και ικανοποιητική απόδοση (64%).

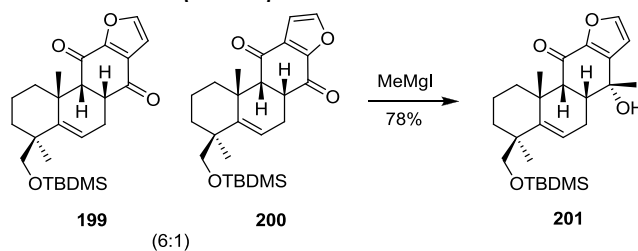
Η πλήρης διαστερεοεκλεκτικότητα που παρατηρήθηκε μπορεί να αποδοθεί στις στερεοχημικές απαιτήσεις των δύο υποκαταστατών C-4 που οδηγούν σε αποκλειστική ενδο-προσέγγιση του διενόφιλου από τη λιγότερο παρεμποδισμένη μεριά του διενίου.

Έχοντας επιβεβαιώσει την επιτυχία της αντίδρασης DA με το δισυμμετρικό διένιο σε ρακεμική μορφή, η έρευνα συνεχίστηκε με την πραγματοποίηση της αντίδρασης DA με το οπτικώς καθαρό διένιο. Ειδικότερα, τα επιθυμητά κύκλο-προϊόντα **199:200** (δοκιμή 3) παραλήφθηκαν ως μίγμα (~6:1) και σε ικανοποιητική απόδοση (72%).

**Πίνακας 2.3** Αντιδράσεις DA μεταξύ των διενίων *rac*-**160**, (*S*)-**160** και των κινονών **110** και **118**.

DA	Διένιο (eq)	Διενόφιλο (eq, Συγκέντρωση)	Συνθήκες αντίδρασης	Προϊόντα	Απόδοση
<b>1</b>	 <i>rac</i> - <b>160</b> (1.1)	 <b>118</b> (1.0, 0.1 M)	θ.δ., HFIP, 7 ημέρες	 <b>198</b>	28%
<b>2</b>	 <i>rac</i> - <b>160</b> (2.4)	 <b>110</b> (1.0, 0.1 M)	θ.δ., HFIP, 5 ημέρες	 <i>rac</i> - <b>199</b>  <i>rac</i> - <b>200</b>	64% ( <b>199:200</b> = 7:1)
<b>3</b>	 ( <i>S</i> )- <b>160</b> (1.1)	 <b>110</b> (1.0, 0.3 M)	θ.δ., HFIP, 10 ημέρες	 <b>199</b>  <b>200</b>	72% ( <b>199:200</b> = 6:1)

Τελικά, η διαστερεοεκλεκτική προσθήκη MeMgI στο μίγμα των χειρόμορφων προϊόντων της DA (**199/200**) οδήγησε στο σχηματισμό της αλκοόλης **201**, εξασφαλίζοντας το βασικό διτερπενικό σκελετό σε οπτικώς καθαρή μορφή (Σχήμα 2.50). Η καρβινόλη αυτή μπορεί, μέσω μετασχηματισμών ανάλογων αυτών που χρησιμοποιήθηκαν στην παραπάνω ρακεμική σύνθεση, να οδηγήσει στο οπτικώς καθαρό σουκουτινιράνιο C. Η υλοποίησή τους καθώς και η μετατροπή του σουκουτινιρανίου C σε ταπεενίνη D διερευνώνται.



**Σχήμα 2.50** Εναντιοεκλεκτική σύνθεση του βασικού ανθρακικού σκελετού κασσανικών φουρανοδιτερπενίων.

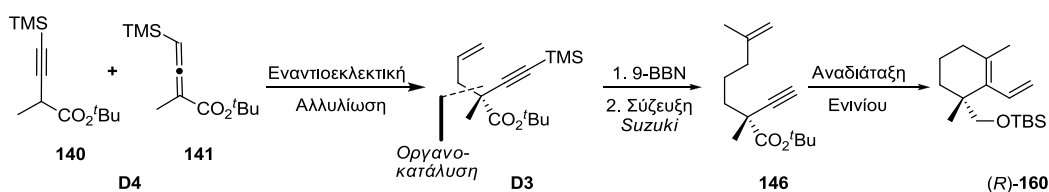


## 2.6 Συμπεράσματα–Προοπτικές

Στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η ανάπτυξη μιας ευέλικτης και συγκλίνουσας συνθετικής οδού προς φουρανοδιτερπενοειδή κασσανικού τύπου, τα οποία αποτελούν συστατικά παραδοσιακών φαρμακευτικών φυτών και μόρια–οδηγούς για την ανάπτυξη νέων ενώσεων βιολογικού και φαρμακευτικού ενδιαφέροντος.

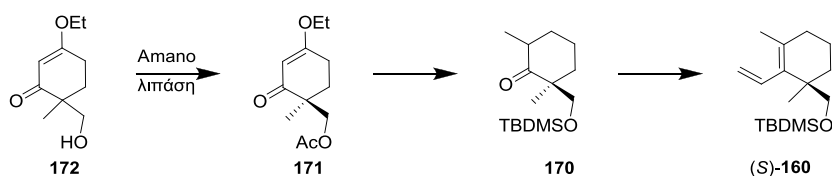
Συνοψίζοντας:

- Επιτεύχθηκε η εναντιοεκλεκτική αλλυλίωση του ενδιάμεσου **D4** προς το σχηματισμό του βουτυλεστέρα **D3** (Σχήμα 2.51). Πραγματοποιήθηκε η χημειοεκλεκτική υδροβορίωση του **D3** με χρήση του 9-BBN και με μια αντίδραση σύζευξης Suzuki-Miyaura, παραλήφθηκε η πρόδρομη ένωση **146**. Με την προσθήκη κατάλληλου καταλύτη Stewart, επιτεύχθηκε η αντίδραση αναδιάταξης σκελετού του ενινίου, παραλαμβάνοντας το χειρόμορφο διένιο (*R*)-**160** (το οποίο είναι ανάλογο του διενίου **D**, Σχήμα 2.1) με απόδοση 48%. Τέλος, η χρήση (*R*)-Mosher χλωριδίου στο αποπροστατευμένο διένιο **160**, απέδειξε ότι η αρχική αλλυλίωση επιτεύχθη με 77% ee (σελ.60, Εικόνα 2.3).



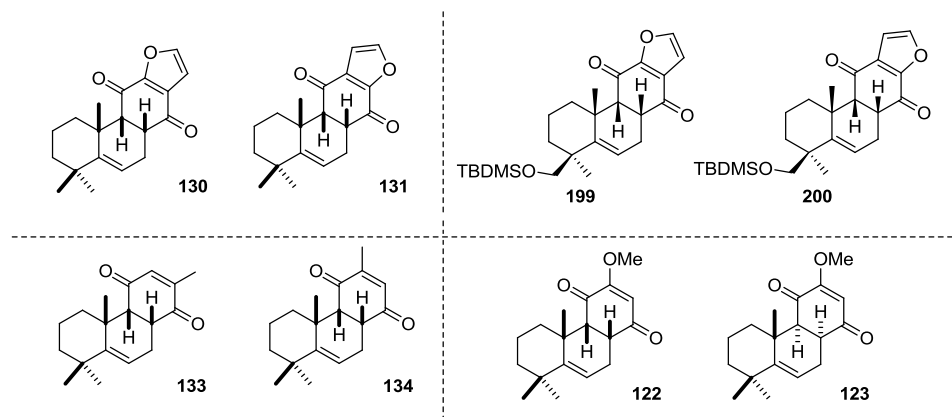
Σχήμα 2.51. Η παρασκευή του ασύμμετρου διενίου (*R*)-**160**.

- Η χαμηλή εναντιοεκλεκτικότητα που παρατηρήθηκε στη σύνθεση του διενίου (*R*)-**160**, σε συνδυασμό με την χαμηλή συνολική απόδοση και το υψηλό κόστος, οδήγησε σε 2 εναλλακτικές πορείες σύνθεσής του.
- Η δεύτερη εναλλακτική μέθοδος παρασκευής προς το οπτικώς καθαρό χειρόμορφο διένιο (*S*)-**160**, επιτεύχθηκε με > 99% εναντιομερική περίσσεια (Σχήμα 2.52). Η ενζυμική ακετυλίωση της ένωσης **172** με χρήση Amano Lipase οδήγησε στη χειρόμορφη ενόνη **171**, η οποία με τους κατάλληλους μετασχηματισμούς κατέληξε στο οπτικώς καθαρό διένιο (*S*)-**160**.



Σχήμα 2.52 Παρασκευή του ασύμμετρου διενίου (*S*)-**160** με υψηλή ee.

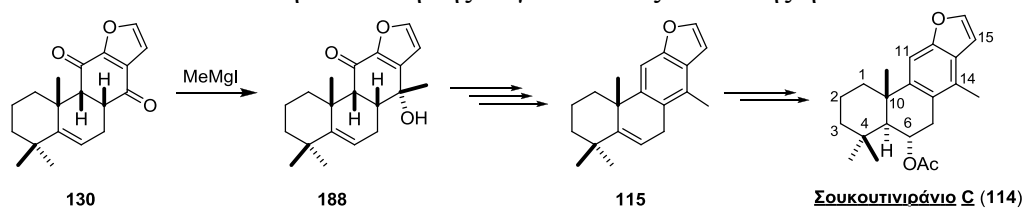
- Ανακαλύφθηκαν πρακτικές και ήπιες συνθήκες (διαλύτης HFIP) για την υλοποίηση της κείριας αντίδρασης Diels–Alder μεταξύ των στερεοχημικά απαιτητικών διενίων του τύπου **D** (**117**, **160**) και υποκατεστημένων κινονών (**110**, **119**, **124**) (Πίνακας 2.2, Πίνακας 2.3), παραλαμβάνοντας προϊόντα κυκλοπροσθήκης, με υψηλή ενδο- και τοπο- εκλεκτικότητα (Εικόνα 2.7).



**Εικόνα 2.7** Προϊόντα της αντίδρασης DA με χρήση διαλύτη HFIP.

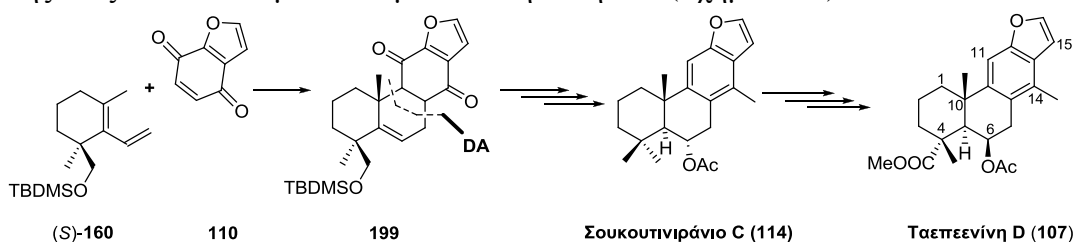
- Επιτεύχθηκε ο μετασχηματισμός των προϊόντων της αντίδρασης κυκλοπροσθήκης **130/131** στο βασικό ανθρακικό σκελετό των φουρανοδιτερπενίων κασσανικού τύπου (Σχήμα 2.53).

Με τον τρόπο αυτό, όπως έγινε φανερό και με την ολική σύνθεση του (±)-σουκουτινιρανίου C (**114**), επιτεύχθη ο στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής, δηλαδή η ανάπτυξη μιας ευέλικτης και συγκλίνουσας συνθετικής οδού προς φουρανοδιτερπενοειδή κασσανικού τύπου. Η συνολική απόδοση της συγκλίνουσας σύνθεσης ήταν 6 %.



**Σχήμα 2.53** Σύνθεση του σουκουτινιρανίου C (**114**) σε ρακεμική μορφή.

Τα παραπάνω αποτελέσματα αναμένεται να αποτελέσουν το θεμέλιο πάνω στο οποίο θα στηριχθούν οι συνεχιζόμενες προσπάθειες για την εναντιοεκλεκτική ολική σύνθεση τόσο του σουκουτινιρανίου C (**114**) όσο και της ταεπενίνης D (**107**), μέσω της διαστεροεκλεκτικής οξείδωσης ενός εκ των δύο μέθυλο-ομάδων στη θέση C-4 (Σχήμα 2.54).



**Σχήμα 2.54** Προοπτικές εναντιοεκλεκτικής σύνθεσης του σουκουτινιρανίου C και ακολούθως, της ταεπενίνης D.

Παράλληλα, η ευελιξία και τα χαρακτηριστικά της στρατηγικής που υλοποιήθηκε (συγκλίνουσα πορεία) αναμένεται να διευκολύνουν τη σύνθεση και τη μελέτη ποικιλίας σχετικών δομικών αναλόγων, τα οποία θα μπορούν κατά βούληση να φέρουν διαφορετικούς υποκαταστάτες στη θέση C-14 και / ή στεreoχημεία στη θέση C-4, για τον καθορισμό λεπτομερέστερων σχέσεων δομής-δράσης.

## 2.7 Βιβλιογραφία

1. (a) Matsuno, Y.; Deguchi, J.; Hirasawa, Y.; Ohyama, K.; Toyoda, H.; Hirobe, C.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Zaini, N. C.; Morita, H., Sucutiniranes A and B, new cassane-type diterpenes from *Bowdichia nitida*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18* (13), 3774-3777; (b) Matsuno, Y.; Deguchi, J.; Hosoya, T.; Hirasawa, Y.; Hirobe, C.; Shiro, M.; Morita, H., Sucutiniranes C-F, cassane-type diterpenes from *Bowdichia nitida*. *Journal of Natural Products* **2009**, *72* (5), 976-979; (c) Cheenpracha, S.; Srisuwan, R.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Chantrapromma, S.; Chantrapromma, K.; Fun, H. K.; Anjum, S.; Atta Ur, R., New diterpenoids from stems and roots of *Caesalpinia crista*. *Tetrahedron* **2005**, *61* (36), 8656-8662; (d) Cheenpracha, S.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Chantrapromma, K.; Laphookhieo, S., Cassane-type diterpenes from the seeds of *Caesalpinia crista*. *Helvetica Chimica Acta* **2006**, *89* (5), 1062-1066; (e) Kalauni, S. K.; Awale, S.; Tezuka, Y.; Banskota, A. H.; Thein, Z. L.; Kadota, S., Cassane- and norcassane-type diterpenes of *Caesalpinia crista* from Myanmar. *Journal of Natural Products* **2004**, *67* (11), 1859-1863; (f) Linn, T. Z.; Awale, S.; Tezuka, Y.; Banskota, A. H.; Kalauni, S. K.; Attamimi, F.; Ueda, J. Y.; Asih, P. B. S.; Syafruddin, D.; Tanaka, K.; Kadota, S., Cassane- and norcassane-type diterpenes from *Caesalpinia crista* of Indonesia and their antimalarial activity against the growth of *Plasmodium falciparum*. *Journal of Natural Products* **2005**, *68* (5), 706-710; (g) Pudhom, K.; Sommit, D.; Suwankitti, N.; Petsom, A., Cassane furanoditerpenoids from the seed kernels of *Caesalpinia bonduc* from Thailand. *Journal of Natural Products* **2007**, *70* (9), 1542-1544; (h) Udenigwe, C. C.; Ata, A.; Samarasekera, R., Glutathione S-transferase inhibiting chemical constituents of *Caesalpinia bonduc*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2007**, *55* (3), 442-445; (i) Yadav, P. P.; Arora, A.; Bid, H. K.; Konwar, R. R.; Kanojiya, S., New cassane butenolide hemiketal diterpenes from the marine creeper *Caesalpinia bonduc* and their antiproliferative activity. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48* (40), 7194-7198; (j) Hou, Y.; Cao, S.; Brodie, P.; Miller, J. S.; Birkinshaw, C.; Ratovoson, F.; Rakotondrajaona, R.; Andriantsiferana, R.; Rasamison, V. E.; Kingston, D. G. I., Antiproliferative cassane diterpenoids of *Cordyla madagascariensis* ssp. *madagascariensis* from the Madagascar rainforest. *Journal of Natural Products* **2008**, *71* (1), 150-152.
2. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G., The Diels-Alder reaction in total synthesis. *Angewandte Chemie - International Edition* **2002**, *41* (10), 1668-1698.
3. Ota, K.; Sang, I. L.; Tang, J. M.; Takachi, M.; Nakai, H.; Morimoto, T.; Sakurai, H.; Kataoka, K.; Chatani, N., Rh(II)-catalyzed skeletal reorganization of 1,6- and 1,7-enynes through electrophilic activation of alkynes. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131* (42), 15203-15211.
4. Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J. P., Cycloisomerization of 1,n-enynes: Challenging metal-catalyzed rearrangements and mechanistic insights. *Angewandte Chemie - International Edition* **2008**, *47* (23), 4268-4315.
5. Liu, J.; Lotesta, S. D.; Sorensen, E. J., A concise synthesis of the molecular framework of pleuromutilin. *Chemical Communications* **2011**, *47* (5), 1500-1502.
6. Hashimoto, T.; Sakata, K.; Maruoka, K.,  $\alpha$ -Chiral acetylenes having an all-carbon quaternary center: Phase transfer catalyzed enantioselective  $\alpha$ -alkylation of  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -alkynyl esters. *Angewandte Chemie - International Edition* **2009**, *48* (27), 5014-5017.
7. Evans, D. A.; Huffman, J. M.; Truesdale, L. K., A new selective carbonyl blocking group. The regioselective protection of p-quinones [44]. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95* (17), 5822-5823.
8. (a) Jung, M. E.; Cordova, J.; Murakami, M., Total synthesis of ( $\pm$ )-kellermanoldione: stepwise cycloaddition of a functionalized diene and allenolate. *Organic Letters* **2009**, *11* (17), 3882-3885; (b) Hsung, R. P., First Stereoselective [4 + 2] Cycloaddition Reactions of 3-Cyanochromone Derivatives with Electron-Rich Dienes: An Approach to the ABC Tricyclic

- Frame of Arisugacin. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62* (23), 7904-7905; (c) Henderson, J. R.; Parvez, M.; Keay, B. A., A concise diels-alder strategy for the asymmetric synthesis of (+)-albicanol, (+)-albicanyl acetate, (+)-dihydrodrimenin, and (-)-dihydroisodrimeninol. *Organic Letters* **2009**, *11* (15), 3178-3181; (d) Engler, T. A.; Sampath, U.; Naganathan, S.; Vander Velde, D.; Takusagawa, F.; Yohannes, D., A new general synthetic approach to diterpenes: Application to syntheses of ( $\pm$ )-taxodione and ( $\pm$ )-royleanone. *Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54* (24), 5712-5727; (e) Mayelvaganan, T.; Hadimani, S. B.; Bhat, S. V., Synthesis of decalin synthons of bioactive terpenoids: Lewis acid catalyzed Diels-Alder reactions. *Tetrahedron* **1997**, *53* (6), 2185-2188.
9. (a) Engler, T. A.; Naganathan, S.; Takusagawa, F.; Yohannes, D., Regioselective preparation of tricyclic terpene ring systems by cycloaddition of 1,3,3-trimethyl-2-vinylcyclohexene with unsymmetrical quinones. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28* (44), 5267-5270; (b) Corey, E. J., Catalytic enantioselective Diels-Alder reactions: Methods, mechanistic fundamentals, pathways, and applications. *Angewandte Chemie - International Edition* **2002**, *41* (10), 1650-1667.
10. Nakazawa, Y.; Nagatomo, M.; Oikawa, T.; Oikawa, M.; Ishikawa, Y., Studies directed toward synthesis of taapeenin D: Construction of the C4 stereogenic center and the CD benzofuran rings. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57* (24), 2628-2630.
11. Zhang, J.; Li, L.; Wang, Y.; Wang, W.; Xue, J.; Li, Y., A novel, facile approach to frondosin B and 5-epi-liphagal via a new [4 + 3]-cycloaddition. *Organic Letters* **2012**, *14* (17), 4528-4530.
12. Katz, T. J.; Sivavec, T. M., Metal-catalyzed rearrangement of alkene-alkynes and the stereochemistry of metallacyclobutene ring opening. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107* (3), 737-738.
13. Villar, H.; Frings, M.; Bolm, C., Ring closing enyne metathesis: A powerful tool for the synthesis of heterocycles. *Chemical Society Reviews* **2007**, *36* (1), 55-66.
14. (a) Lloyd-Jones, G. C.; Margue, R. G.; de Vries, J. G., Rate Enhancement by Ethylene in the Ru-Catalyzed Ring-Closing Metathesis of Enynes: Evidence for an "Ene-then-Yne" Pathway that Diverts through a Second Catalytic Cycle. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44* (45), 7442-7447; (b) Lloyd-Jones, G. C.; Robinson, A. J.; Lefort, L.; de Vries, J. G., A Simple and Effective Co-Catalyst for Ring-Closing Enyne Metathesis Using Grubbs I type Catalysts: A Practical Alternative to "Mori's Conditions". *Chemistry – A European Journal* **2010**, *16* (31), 9449-9452.
15. Kikuchi, D.; Yoshida, M.; Shishido, K., Total synthesis of ( $\pm$ )-3-hydroxy- $\beta$ -ionone through a ring-closing enyne metathesis. *Synlett* **2012**, (4), 577-580.
16. K.C. Nicolaou, S. A. S., Classics in total synthesis II. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co Weinheim, Germany, 2003.
17. (a) Hollinshead, D. M.; Howell, S. C.; Ley, S. V.; Mahon, M.; Ratcliffe, N. M.; Worthington, P. A., The Diels-Alder route to drimane related sesquiterpenes; synthesis of cinnamolide, polygodial, isodrimeninol, drimenin and warburganal. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1983**, 1579-1589; (b) Tanis, S. P.; Abdallah, Y. M., A Study of the Diels-Alder Regioselectivity of Substituted Vinyl Cyclohexenes. *Synthetic Communications* **1986**, *16* (3), 251-259; (c) Sakaino, M.; Meinwald, J., Diels-Alder reactions of vinylbicyclo[4.1.0]heptenes. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28* (28), 3201-3204; (d) Fétizon, M.; Goulaouic, P.; Hanna, I.; Prangé, T., 1,4-Dioxene in organic synthesis. 6. Substituted 2-vinyl-1,4-dioxenes: Useful intermediates for the synthesis of highly functionalized compounds. *Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53* (24), 5672-5679; (e) Snowden, R. L.; Linder, S. M.; Wuest, M., *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 892-905; (f) Engler, T.; Sampath, U.; Vander Velde, D.; Takusagawa, F., Further Studies On Quinone Diels-Alder Reactions With L, 3, 3-Trimethyl-2-Vinylcyclohexenes: Regioselective Synthesis Of 12-methyl-podocarpane diterpenes and isolation of a hetero diels-alder product from 14-benzoquinone. *Synthetic Communications* **1992**, *22* (14), 2031-2042; (g) Knol, J.; Meetsma, A.; Feringa, B. L., High pressure Diels Alder

- reactions of 1-Vinyl-2,2,6-trimethylcyclohexene catalyzed by chiral Lewis acids; an enantioselective route to a drimane sesquiterpene precursor. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6* (5), 1069-1072; (h) Jung, M. E.; Murakami, M., Total synthesis of (±)-hedychenone: Trimethyldecalin terpene systems via stepwise allenolate diene cycloaddition. *Organic Letters* **2006**, *8* (25), 5857-5859; (i) Jung, M. E.; Ho, D. G., Stepwise acid-promoted double-Michael process: An alternative to Diels-Alder cycloadditions for hindered silyloxydiene-dienophile pairs. *Organic Letters* **2007**, *9* (2), 375-378; (j) Kamble, R. M.; Ramana, M. M. V., Diels-Alder reaction of 2-ethenyl-1,3,3-trimethylcyclohexene with 4H-chromen-4-ones: A convergent approach to ABCD tetracyclic core of marine diterpenoids related to puupehenone and kampanols. *Helvetica Chimica Acta* **2011**, *94* (2), 261-267; (k) Kamble, R. M.; Ramana, M. M. V., First Lewis acid catalyzed [4+2] cycloaddition reaction of 1,3,3-trimethyl-2-vinyl-1-cyclohexene with chromones: A new entry to analogues of the puupehenone group of marine diterpenoids and kampanols. *Monatshefte für Chemie* **2011**, *142* (5), 501-506.
18. Engler, T. A.; Naganathan, S., An efficient benzoquinone based Diels-Alder approach to podocarpane diterpenes. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27* (9), 1015-1018.
19. Engler, T. A.; Sampath, U.; Velde, D. V.; Takusagawa, F., Studies on diels-alder reactions of 1,3,3-trimethyl-2-vinylcyclohexene with 2-cyclohexenones. *Tetrahedron* **1992**, *48* (43), 9399-9416.
20. Matsumoto, K.; Hamana, H.; Iida, H., Compendium of cycloaddition reactions under high pressure. *Helvetica Chimica Acta* **2005**, *88* (8), 2033-2234.
21. (a) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Toledo, M. A., Enantioselective synthesis of (+)-royleanone from sulfinyl quinones. *Chemistry - A European Journal* **2000**, *6* (2), 288-291; (b) Parsons, P. J.; Gold, H.; Semple, G.; Montagnon, T., The synthesis of highly functionalised dienes for natural product synthesis. *Synlett* **2000**, (8), 1184-1186; (c) Miller, N. A.; Willis, A. C.; Sherburn, M. S., Formal total synthesis of triptolide. *Chemical Communications* **2008**, (10), 1226-1228.
22. Li, W. S.; Guo, Z.; Thornton, J.; Katipally, K.; Polniaszek, R.; Thottathil, J.; Vu, T.; Wong, M., Synthesis of substituted 2,3-dihydrobenzofuran in a process involving a facile acyl migration. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (11), 1923-1925.
23. Singh, J.; Zeller, W.; Zhou, N.; Hategan, G.; Mishra, R. K.; Polozov, A.; Yu, P.; Onua, E.; Zhang, J.; Ramírez, J. L.; Sigthorsson, G.; Thorsteinnsdottir, M.; Kiselyov, A. S.; Zembower, D. E.; Andrésson, T.; Gurney, M. E., Structure-Activity Relationship Studies Leading to the Identification of (2E)-3-[1-[(2,4-Dichlorophenyl)methyl]-5-fluoro-3-methyl-1H-indol-7-yl]-N-[(4,5-dichloro-2-thienyl)sulfonyl]-2-propenamide (DG-041), a Potent and Selective Prostanoid EP3 Receptor Antagonist, as a Novel Antiplatelet Agent That Does Not Prolong Bleeding. *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53* (1), 18-36.
24. (a) Okombi, S.; Rival, D.; Bonnet, S.; Mariotte, A. M.; Perrier, E.; Boumendjel, A., Discovery of benzylidenebenzofuran-3(2H)-one (aurones) as inhibitors of tyrosinase derived from human melanocytes. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49* (1), 329-333; (b) Haudecoeur, R.; Ahmed-Belkacem, A.; Yi, W.; Fortuné, A.; Brillet, R.; Belle, C.; Nicolle, E.; Pallier, C.; Pawlowsky, J.-M.; Boumendjel, A., Discovery of Naturally Occurring Aurones That Are Potent Allosteric Inhibitors of Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54* (15), 5395-5402.
25. (a) Fougerousse, A.; Gonzalez, E.; Brouillard, R., A convenient method for synthesizing 2-aryl-3-hydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrans or flavonols. *Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65* (2), 583-586; (b) Jacques, J.; Marquet, A., *Organic Syntheses* **1988**, *6*, 175-178; (c) Brulé, D.; Mentzer, C., *C. R. Acad. Sci.* **1960**, *250*, 365.
26. Musser, J. H.; Chakraborty, U.; Bailey, K.; Sciortino, S.; Whyzmuzis, C.; Amin, D.; Sutherland, C. A., Synthesis and antilipolytic activities of quinolyl carbanilates and related analogues. *Journal of Medicinal Chemistry* **1987**, *30* (1), 62-67.
27. (a) Fujimoto, Y.; Eguchi, T.; Murasaki, C.; Ohashi, Y.; Kakinuma, K.; Takagaki, H.; Abe, M.; Inazawa, K.; Yamazaki, K.; Ikekawa, N.; Yoshikawa, O.; Ikekawa, T., Studies on the

- structure and stereochemistry of cytotoxic furanonaphthoquinones from *Tabebuia impetiginosa*: 5- and 8-hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1991**, (10), 2323-2327; (b) Aso, M.; Ojida, A.; Yang, G.; Cha, O. J.; Osawa, E.; Kanematsu, K., Furannulation strategy for synthesis of the naturally occurring fused 3-methylfurans: efficient synthesis of evodone and menthofuran and regioselective synthesis of matorone via a Lewis acid catalyzed Diels-Alder reactions. Some comments for its mechanistic aspects. *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, 58 (15), 3960-3968.
28. Katoh, T.; Nakatani, M.; Shikita, S.; Sampe, R.; Ishiwata, A.; Ohmori, O.; Nakamura, M.; Terashima, S., Studies toward the Total Synthesis of Popolohuanone E: Enantioselective Synthesis of 8-O-MethylpopolohuanoneE. *Organic Letters* **2001**, 3 (17), 2701-2704.
29. Bozell, J. J.; Hames, B. R.; Dimmel, D. R., Cobalt-Schiff Base Complex Catalyzed Oxidation of Para-Substituted Phenolics. Preparation of Benzoquinones. *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, 60 (8), 2398-2404.
30. van Dort, H. M.; Geursen, H. J., Salcomine-catalyzed oxidations of some phenols: A new method for the preparation of a number of para-benzoquinones. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1967**, 86 (5), 520-526.
31. Mortlock, S. V.; Seckington, J. K.; Thomas, E. J., An approach to (8,3[prime or minute])- and (8,5[prime or minute][middle dot]7,3[prime or minute])-neolignans. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1988**, (8), 2305-2307.
32. (a) Wells, G.; Berry, J. M.; Bradshaw, T. D.; Burger, A. M.; Seaton, A.; Wang, B.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G., 4-Substituted 4-hydroxycyclohexa-2,5-dien-1-ones with selective activities against colon and renal cancer cell lines. *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, 46 (4), 532-541; (b) Moore, H. W.; Sing, Y. L. L.; Sidhu, R. S., Synthesis of substituted quinones. 2,5-disubstituted 1,4-benzoquinones. *Journal of Organic Chemistry* **1980**, 45 (25), 5057-5064.
33. Halcomb, R. L.; Boyer, S. H.; Wittman, M. D.; Olson, S. H.; Denhart, D. J.; Liu, K. K. C.; Danishefsky, S. J., Studies Related to the Carbohydrate Sectors of Esperamicin and Calicheamicin: Definition of the Stability Limits of the Esperamicin Domain and Fashioning of a Glycosyl Donor from the Calicheamicin Domain. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, 117 (21), 5720-5749.
34. Cravotto, G.; Cintas, P., Power ultrasound in organic synthesis: Moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications. *Chemical Society Reviews* **2006**, 35 (2), 180-196.
35. (a) Kamble, R. M.; Ramana, M. M. V., Microwave-assisted Diels-Alder reaction of 1,3,3-trimethyl-2-vinyl-1-cyclohexene with chromones An expeditious approach to analogues of the puerpene group of marine diterpenoids and kampanols. *Canadian Journal of Chemistry* **2010**, 88 (12), 1233-1239; (b) Appukkuttan, P.; Mehta, V. P.; Van Der Eycken, E. V., Microwave-assisted cycloaddition reactions. *Chemical Society Reviews* **2010**, 39 (5), 1467-1477.
36. (a) Bégué, J. P.; Bonnet-Delpon, D.; Crousse, B., Fluorinated Alcohols: A New Medium for Selective and Clean Reaction. *Synlett* **2004**, (1), 18-29; (b) Vuluga, D.; Legros, J.; Crousse, B.; Slawin, A. M. Z.; Laurence, C.; Nicolet, P.; Bonnet-Delpon, D., Influence of the structure of polyfluorinated alcohols on Brønsted acidity/hydrogen-bond donor ability and consequences on the promoter effect. *Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76 (4), 1126-1133; (c) Shuklov, I. A.; Dubrovina, N. V.; Börner, A., Fluorinated alcohols as solvents, cosolvents and additives in homogeneous catalysis. *Synthesis* **2007**, (19), 2925-2943; (d) Schwertfeger, H., 2,2,2-Trifluoroethanol. *Synlett* **2010**, (19), 2971-2972; (e) Heydari, A.; Khaksar, S.; Tajbakhsh, M., 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol: A recyclable organocatalyst for N-Boc protection of amines. *Synthesis* **2008**, (19), 3126-3130; (f) Choy, J.; Jaime-Figueroa, S.; Lara-Jaime, T., A novel practical cleavage of tert-butyl esters and carbonates using fluorinated alcohols. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51 (17), 2244-2246; (g) Dohi, T.; Yamaoka, N.; Kita, Y., Fluoroalcohols: Versatile solvents in hypervalent iodine chemistry and syntheses of diaryliodonium(III) salts. *Tetrahedron* **2010**, 66 (31), 5775-5785; (h) Khaksar, S.; Heydari, A.; Tajbakhsh, M.; Vahdat, S. M., Lewis

acid catalyst free synthesis of benzimidazoles and formamidines in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol. *Journal of Fluorine Chemistry* **2010**, *131* (12), 1377-1381; (i) Cativiela, C.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Royo, A. J.; Salvatella, L., Fluorinated alcohols as solvents for diels-alder reactions of chiral acrylates. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4* (7), 1613-1618; (j) Cativiela, C.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L., *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 308-311; (k) Cativiela, C.; García, J. I.; Gil, J.; Martínez, R. M.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L.; Urieta, J. S.; Mainar, A. M.; Abraham, M. H., Solvent effects on Diels-Alder reactions. the use of aqueous mixtures of fluorinated alcohols and the study of reactions of acrylonitrile. *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 2* **1997**, (3), 653-660.

37. (a) Basavaiah, D.; Dharma Rao, P.; Suguna Hyma, R., The Baylis-Hillman reaction: A novel carbon-carbon bond forming reaction. *Tetrahedron* **1996**, *52* (24), 8001-8062; (b) Shi, M.; Xu, Y.-M., Catalytic, Asymmetric Baylis-Hillman Reaction of Imines with Methyl Vinyl Ketone and Methyl Acrylate. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (23), 4507-4510.

38. Tykwinski, R. R., Evolution in the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of sp- and sp<sup>2</sup>-Hybridized Carbon Atoms. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42* (14), 1566-1568.

39. Brown, C. A.; Coleman, R. A., Selective hydroboration of double bonds in the presence of triple bonds by 9-borabicyclo[3.3.1]nonane. A new route to acetylenic organoboranes and alcohols. *The Journal of Organic Chemistry* **1979**, *44* (13), 2328-2329.

40. (a) Suzuki, A., Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995-1998. *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, *576* (1-2), 147-168; (b) 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. *Angewandte Chemie - International Edition* **2001**, *40* (24), 4544-4568.

41. Miyaura, N.; Suzuki, A., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chemical Reviews* **1995**, *95* (7), 2457-2483.

42. (a) Fischmeister, C.; Bruneau, C., Ene-yne cross-metathesis with ruthenium carbene catalysts. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2011**, *7*, 156-166; (b) Nuñez-Zarur, F.; Solans-Monfort, X.; Rodríguez-Santiago, L.; Sodupe, M., Exo/endo selectivity of the ring-closing enyne methathesis catalyzed by second generation Ru-based catalysts. Influence of reactant substituents. *ACS Catalysis* **2013**, *3* (2), 206-218; (c) White, D. E.; Stewart, I. C.; Seashore-Ludlow, B. A.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M., A general enantioselective route to the chamigrene natural product family. *Tetrahedron* **2010**, *66* (26), 4668-4686.

43. Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Pazio, A.; Makal, A.; Woźniak, K.; Poater, A.; Cavallo, L.; Wójcik, J.; Zdanowski, K.; Grela, K., The Doping Effect of Fluorinated Aromatic Solvents on the Rate of Ruthenium-Catalysed Olefin Metathesis. *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17* (46), 12981-12993.

44. (a) Samojłowicz, C.; Borré, E.; Mauduit, M.; Grela, K., Microwave-assisted ruthenium-catalysed olefin metathesis in fluorinated aromatic hydrocarbons: A beneficial combination. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2011**, *353* (11-12), 1993-2002; (b) Coquerel, Y.; Rodriguez, J., Microwave-assisted olefin metathesis. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, (7), 1125-1132.

45. Grotevendt, A. G. D.; Lummiss, J. A. M.; Mastronardi, M. L.; Fogg, D. E., Ethylene-promoted versus ethylene-free enyne metathesis. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (40), 15918-15921.

46. (a) Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Tennakoon, M. A.; Wang, J.; Zhao, H., Relay Ring-Closing Metathesis (RRCM): A Strategy for Directing Metal Movement Throughout Olefin Metathesis Sequences. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126* (33), 10210-10211; (b) Li, J.; Lee, D., Enyne-Metathesis-Based Tandem Processes. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *2011* (23), 4269-4287.

47. (a) Dakoaji, S.; Li, D.; Agnihotri, G.; Zhou, H.-q.; Liu, H.-w., Studies on the Inactivation of Bovine Liver Enoyl-CoA Hydratase by (Methylenecyclopropyl)formyl-CoA: Elucidation of

- the Inactivation Mechanism and Identification of Cysteine-114 as the Entrapped Nucleophile. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123* (40), 9749-9759; (b) Choi, S.-r.; Breugst, M.; Houk, K. N.; Poulter, C. D.,  $\delta$ -Deuterium Isotope Effects as Probes for Transition-State Structures of Isoprenoid Substrates. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79* (8), 3572-3580; (c) Sidera, M.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J., Iododesilylation of TIPS-, TBDPS-, and TBS-Substituted Alkenes in Connection with the Synthesis of Amphidinolides B/D. *Organic Letters* **2011**, *13* (18), 4934-4937.
48. (a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H., Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands. *Organic Letters* **1999**, *1* (6), 953-956; (b) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H., Ruthenium-based heterocyclic carbene-coordinated olefin metathesis catalysts. *Chemical Reviews* **2010**, *110* (3), 1746-1787.
49. Cohen, S. G.; Khedouri, E., Requirements for Stereospecificity in Hydrolysis by  $\alpha$ -Chymotrypsin. Diethyl  $\beta$ -Acetamidoglutarate.1. *Journal of the American Chemical Society* **1961**, *83* (5), 1093-1096.
50. Björkling, F.; Boutelje, J.; Gatenbeck, S.; Hult, K.; Norin, T.; Szmulik, P., Enzyme catalysed hydrolysis of dialkylated propanedioic acid diesters, chain length dependent reversal of enantioselectivity. *Tetrahedron* **1985**, *41* (7), 1347-1352.
51. (a) Tsuna, K.; Noguchi, N.; Nakada, M., Enantioselective Total Synthesis of (+)-Ophiobolin A. *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19* (17), 5476-5486; (b) Noguchi, N.; Tsuna, K.; Nakada, M., Research on the pig liver esterase (PLE)-catalyzed kinetic resolution of half-esters derived from prochiral diesters. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24* (7), 357-361; (c) Iosub, V.; Haberl, A. R.; Leung, J.; Tang, M.; Vembaiyan, K.; Parvez, M.; Back, T. G., Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Quaternary Amino Acid Derivatives by Sequential Enzymatic Desymmetrization and Curtius Rearrangement of  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Malonate Diesters. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75* (5), 1612-1619.
52. (a) Green, J. C.; Brown, E. R.; Pettus, T. R. R., Intramolecular Condensation via an o-Quinone Methide: Total Synthesis of ( $\pm$ )-Heliol. *Organic Letters* **2012**, *14* (12), 2929-2931; (b) Cai, Z.; Yongpruksa, N.; Harmata, M., Total Synthesis of the Terpenoid Buddledone A: 11-Membered Ring-Closing Metathesis. *Organic Letters* **2012**, *14* (7), 1661-1663.
53. Levy, M.; Ocken, P. R., Purification and properties of pig liver esterase. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1969**, *135*, 259-264.
54. Miyaoka, H.; Kajiwara, Y.; Hara, M.; Suma, A.; Yamada, Y., Synthesis of optically active 3-alkoxy-6-hydroxymethyl-6-methyl-2-cyclohexenone. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10* (16), 3189-3196.
55. Majetich, G.; Grove, J. L., Total Synthesis of (+)-19-Deoxyicetexone, (-)-Icetexone, and (+)-5-Epi-icetexone. *Organic Letters* **2009**, *11* (13), 2904-2907.
56. Trost, B. M.; Bream, R. N.; Xu, J., Asymmetric Allylic Alkylation of Cyclic Vinylogous Esters and Thioesters by Pd-Catalyzed Decarboxylation of Enol Carbonate and  $\beta$ -Ketoester Substrates. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (19), 3109-3112.
57. Pazos, Y.; Iglesias, B.; de Lera, A. R., The Suzuki Coupling Reaction in the Stereocontrolled Synthesis of 9-cis-Retinoic Acid and Its Ring-Demethylated Analogues,1. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66* (25), 8483-8489.
58. (a) Domínguez, B.; Iglesias, B.; de Lera, A. R., Tetraenylstannanes in the Synthesis of Retinoic Acid and Its Ring-Modified Analogues. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63* (12), 4135-4139; (b) Domínguez, B.; Pazos, Y.; de Lera, A. R., Stereocontrolled Synthesis of 6-s-cis- and 6-s-trans-Locked 9Z-Retinoic Acids by Hydroxyl-Accelerated Stille Coupling of (Z)-Tri-n-Butylstannylbut-2-en-1-ol and Bicyclic Dienyl Triflates. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65* (19), 5917-5925.
59. Barton, D. H. R.; Bashiardes, G.; Fourrey, J.-L., An improved preparation of vinyl iodides. *Tetrahedron Letters* **1983**, *24* (15), 1605-1608.



60. Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S.; de Lera, A. R., The suzuki reaction in stereocontrolled polyene synthesis: Retinol (vitamin A), its 9- and/or 13-demethyl analogs, and related 9-demethyl-dihydroretinoids. *Tetrahedron* **1995**, *51* (8), 2435-2454.
61. Barton, D. H. R.; Bashiardes, G.; Fourrey, J.-L., Studies on the oxidation of hydrazones with iodine and with phenylselenenyl bromide in the presence of strong organic bases; an improved procedure for the synthesis of vinyl iodides and phenyl-vinyl selenides. *Tetrahedron* **1988**, *44* (1), 147-162.
62. Anderson, J. C.; Namli, H.; Roberts, C. A., Investigations into ambient temperature biaryl coupling reactions. *Tetrahedron* **1997**, *53* (44), 15123-15134.
63. Maddaford, S. P.; Keay, B. A., Scope and Limitations of the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of in situ Generated Organoboranes with Aryl and Vinyl Halides. *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59* (22), 6501-6503.
64. (a) Mattay, J.; Banning, A.; Bischof, E. W.; Heidbreder, A.; Runsink, J., Photoreactions of Enones with Amines – Cyclization of Unsaturated Enones and Reductive Ring Opening by Photoinduced Electron Transfer (PET). *Chemische Berichte* **1992**, *125* (9), 2119-2127; (b) Zhou, M.; Liu, T.-L.; Cao, M.; Xue, Z.; Lv, H.; Zhang, X., Highly Enantioselective Synthesis of Chiral Cyclic Allylic Amines via Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *Organic Letters* **2014**, *16* (13), 3484-3487.
65. Deguest, G.; Bischoff, L.; Fruit, C.; Marsais, F., Anionic, in Situ Generation of Formaldehyde: A Very Useful and Versatile Tool in Synthesis. *Organic Letters* **2007**, *9* (6), 1165-1167.
66. Passafaro, M. S.; Keay, B. A., A one pot in situ combined Shapiro-Suzuki reaction. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37* (4), 429-432.
67. Di Grandi, M. J.; Jung, D. K.; Krol, W. J.; Danishefsky, S. J., Synthesis of competent nucleophiles for delivering the A ring of taxol. *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58* (18), 4989-4992.
68. Mayo, P. D.; Silk, P. J.; Abeysekera, S. D.; MaGee, D. I., Synthesis of three putative kairomones of the beech leaf-mining weevil *Orchestes fagi* (L.). *Synthetic Communications* **2016**, *46* (13), 1124-1132.
69. Ganji, P.; Ibrahim, H., Deoxygenation of hydroquinones as a general route to norbornane-fused aromatic systems: An entry into substituted and functionalized dimethano- and methanoanthracenes. *Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77* (1), 511-518.
70. Tzouma, E.; Mavridis, I.; Vidali, V. P.; Pitsinos, E. N., Diels–Alder reaction between 1,3,3-trisubstituted-2-vinylcyclohexenes and quinones under exceptionally mild conditions: a concise entry to the cassane-type furanoditerpenoid skeleton. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57* (32), 3643-3647.
71. Padwa, A.; Dimitroff, M.; Waterson, A. G.; Wu, T., Diels–Alder Reaction of 2-Amino-Substituted Furans as a Method for Preparing Substituted Anilines. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62* (12), 4088-4096.
72. Beemelmans, C.; Reissig, H.-U., Evolution of a Short Route to Strychnine by Using the Samarium-Diiodide-Induced Cascade Cyclization as a Key Step. *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21* (23), 8416-8425.
73. Markgraft, J. H.; Greeno, E. W.; Miller, M. D.; Zaks, W. J.; Lee, G. A., The diels-alder reaction of methyl propiolate with 1-vinylcycloalkenes. *Tetrahedron Letters* **1983**, *24* (3), 241-244.
74. Yang, Z.; Kitano, Y.; Chiba, K.; Shibata, N.; Kurokawa, H.; Doi, Y.; Arakawa, Y.; Tada, M., Synthesis of variously oxidized abietane diterpenes and their antibacterial activities against MRSA and VRE. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2001**, *9* (2), 347-356.
75. Belleau, B.; Gulini, U.; Camicioli, R., Thionium analogs of the opiates levorphanol and isolevorphanol: Synthesis of the 17-deaza-17-thia isosteres (sulforphanol and isosulforphanol). *Canadian Journal of Chemistry* **1986**, *64* (1), 110-118.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### 3.1 Γενικά

Τα πειράματα της παρούσας εργασίας έλαβαν χώρα στο εργαστήριο Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων και Βιοοργανικής Χημείας του Ινστιτούτου Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος».

Όλες οι αντιδράσεις, εκτός αν δηλώνεται διαφορετικά, πραγματοποιήθηκαν υπό ατμόσφαιρα αργού και υπό άνυδρες συνθήκες, χρησιμοποιώντας προσφάτως απεσταγμένους άνυδρους διαλύτες. Το τετραϋδροφουράνιο (THF) και ο διαιθυλαιθέρας (Et<sub>2</sub>O) αποστάχθηκαν από μεταλλικό νάτριο και βενζοφαινόνη, υπό ατμόσφαιρα αργού. Το διχλωρομεθάνιο (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) αποστάχθηκε από υδρίδιο του ασβεστίου (CaH<sub>2</sub>). Το διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) φυλάχθηκε πάνω από ενεργοποιημένα μοριακά κόσκινα, με διάμετρο πόρων 4Å. Οι θερμοκρασίες μετρήθηκαν εξωτερικά και για την ανάδευση των αντιδράσεων χρησιμοποιήθηκαν μαγνητικοί αναδευτήρες και μαγνήτες με περίβλημα Teflon. Οι αντιδράσεις που απαιτούσαν άνυδρες συνθήκες πραγματοποιήθηκαν σε γυάλινα σκεύη, στεγνωμένα σε φούρνο (120°C για 24 ώρες) ή με φλόγα υπό κενό (flame dried). Όλα τα χρησιμοποιούμενα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στην υψηλότερη δυνατή καθαρότητα (Aldrich, Alfa Aesar, Merck) και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς καθαρισμό.

Η πορεία των αντιδράσεων παρακολούθηθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC), χρησιμοποιώντας πλακίδια E. Merck (0.25 mm), επιστρωμένα με silica gel (60F-254). Για την εμφάνιση χρησιμοποιήθηκε η υπεριώδης ακτινοβολία (UV), καθώς και διάλυμα π-ανισαλδεϋδης ή / και 7% αιθανολικό φωσφομολυβδαινικό οξύ. Για τη χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιήθηκε silica gel E. Merck (60, μέγεθος σωματιδίων 0.040-0.063 mm). Οι αποδόσεις αναφέρονται σε χρωματογραφικά και φασματοσκοπικά καθαρές ουσίες, εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά.

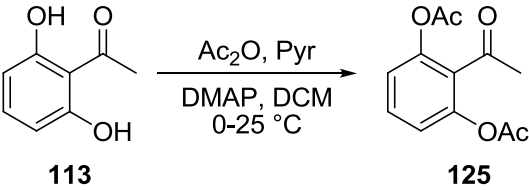
Η λήψη φασμάτων υπερύθρου έγινε σε συσκευή Nicolet, Magna FT-IR 550 και για την καταγραφή / επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πρόγραμμα Omnic 3.1. Οι γωνίες στροφής μετρήθηκαν σε πολωσίμετρο Perkin-Elmer 241.

Για τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) χρησιμοποιήθηκε φασματογράφος Bruker AM-250 ή Bruker Advance DRX-500, ανάλογα με την περίπτωση. Οι χημικές μετατοπίσεις (δ) μετρήθηκαν σε μέρη στο εκατομμύριο (ppm) χρησιμοποιώντας ως αναφορά την κορυφή που αντιστοιχεί στα ίχνη ισοτοπομερούς με ένα άτομο δευτερίου λιγότερο ως προς τον χρησιμοποιηθέντα, κατά περίπτωση, πλήρως δευτεριωμένο διαλύτη.<sup>1</sup> Οι πολλαπλότητες των κορυφών στην ανάλυση των φασμάτων συμβολίζονται ως μονή (s), ευρεία απλή (bs), διπλή (d), τριπλή (t), διπλή διπλών (dd), διπλή διπλών διπλών (ddd), διπλή διπλών διπλών διπλών (dddd), τετραπλή (q) και πολλαπλή (m). Οι αντιστοιχίσεις των κορυφών έγιναν μόνο όταν υπήρχαν ομοπυρηνικά και ετεροπυρηνικά φάσματα NMR δύο διαστάσεων.

Όπου κρίθηκε απαραίτητο, το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο διηθήθηκε από άνυδρο ανθρακικό κάλιο για την απομάκρυνση τυχόν όξινων υπολειμμάτων.

## 3.2 Σύνθεση του διενόφιλου 108.

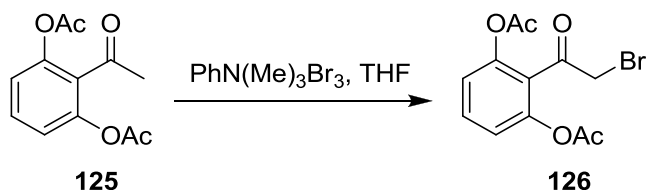
### 3.2.1 Πειραματικές διαδικασίες προς το ενδιάμεσο 111.

2',6'-διακετοξυ-ακετοφαινόνη (125).					
					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
89%	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	236.22	236.07	–	R <sub>f</sub> = 0.45 (Εξάνιο/AcOEt) 4:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα της 2,6-διϋδροξυακετοφαινόνης **113** (200 mg, 1.31 mmol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) στους 0°C, προστίθενται πυριδίνη (2.7 mL, 32.8 mmol), Ac<sub>2</sub>O (2.5 mL, 26.3 mmol) και DMAP (40 mg, 0.33 mmol). Η αντίδραση αναδευεται για 24 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στη συνέχεια, ακολουθεί προσθήκη H<sub>2</sub>O (10 mL) και εκχύλιση με AcOEt (10 mL). Η πυριδίνη απομακρύνεται με πλύσεις των οργανικών φάσεων με 0.5 N HCl (2 × 10 mL) και οι υδατικές αυτές φάσεις εκπλένονται με AcOEt (10 mL). Το τελικό σύνολο των οργανικών φάσεων πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται υπό Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης σε σύστημα διαλυτών εξάνιο:AcOEt 8:2, οπότε προκύπτει καθαρή η ένωση **125** ως λευκό στερεό (275 mg, 1.16 mmol).

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.41 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.26 (s, 6 H).
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 198.5, 168.7, 147.9, 130.9, 127.9, 120.5, 31.2, 21.0.

**2',6'-διακετοξυ-α-βρωμοακετοφαινόνη (126).**

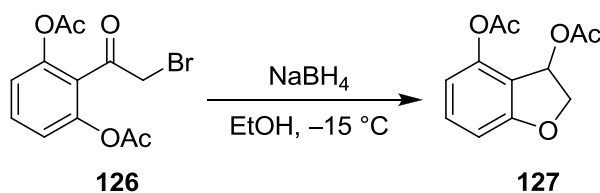


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
–	$C_{12}H_{11}BrO_5$	315.12	313.98	–	$R_f = 0.51$ (Εξάνιο/AcOEt) 4:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 2,6-διακετόξυ-ακετοφαινόνης **125** (100 mg, 0.42 mmol) σε άνυδρο THF (1.6 mL), προστίθεται τριμεθυλο-φαινυλαμμωνιακό τριβρωμίδιο (191 mg, 0.51 mmol) και το τελικό μίγμα αναδεύεται για 24 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στη συνέχεια, η αντίδραση αποσβένεται με νερό (20 mL) και εκχυλίζεται με AcOEt (2 × 10 mL). Το τελικό σύνολο των οργανικών φάσεων πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με  $Na_2SO_4$  και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Η ένωση **126** χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς επιπλέον καθαρισμό. Μικρό δείγμα αυτής καθαρίζεται με ανακρυστάλλωση με Εξάνιο/ $CH_2Cl_2$  για τη λήψη φασμάτων NMR. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, $CDCl_3$	$\delta$ 7.46 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 2.27 (s, 6 H)
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, $CDCl_3$	$\delta$ 191.8, 168.6, 148.1, 131.9, 124.8, 120.5, 35.3, 21.1.

**2,3-διϋδρο-3,4-διακετοξυ-βενζοφουράνιο (127).**

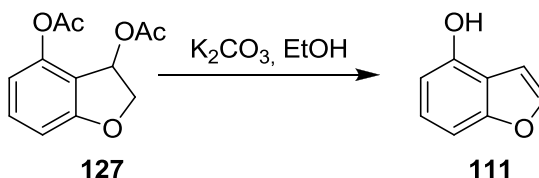


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
54% βασισμένη στην <b>125</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	236.22	236.07	–	R <sub>f</sub> = 0.59 (Εξάνιο/AcOEt) 4:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της ένωσης **126** (50 mg, 0.16 mmol) σε στεγνή EtOH (4 mL), προστίθεται υπό ανάδευση και ατμόσφαιρα αργού NaBH<sub>4</sub> (1.6 mg, 43 μmol) στους –15 C. Η αντίδραση αφήνεται στους –15 C για 2 ώρες και στη συνέχεια, ακολουθεί προσθήκη υδατικού διαλύματος 0.1 N HCl μέχρι pH=1-2 και εκχύλιση με AcOEt (3 × 10 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Η απομόνωση του τελικού προϊόντος **127** (54 mg, 0.23 mmol) ως άχρωμο ελαιώδες υγρό πραγματοποιείται με flash χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης (8:2 εξάνιο/AcOEt). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.29 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 6.39 (dd, <i>J</i> = 6.7, 2.0 Hz, 1 H), 4.63 (dd, <i>J</i> = 11.3, 6.7 Hz, 1 H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.1 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H).
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	–

**4-υδροξυ-βενζοφουράνιο (111).**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
88%	$C_8H_6O_2$	134.13	134.04	–	$R_f = 0.59$ (Εξάνιο/AcOEt) 4:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της ένωσης **127** (20 mg, 85  $\mu$ mol) σε στεγνή EtOH (2 mL) προστίθεται υπό ανάδευση  $K_2CO_3$  (12 mg, 87  $\mu$ mol). Η αντίδραση παραμένει για 24 ώρες και ακολουθεί οξίνιση (pH=4) με στάγδην προσθήκη AcOH. Στο μίγμα προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με AcOEt (3  $\times$  5 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με  $Na_2SO_4$  και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Ο καθαρισμός του τελικού προϊόντος πραγματοποιείται με flash χρωματογραφία στήλης σε βενζόλιο. Η **111** παραλαμβάνεται ως λευκοί βελονοειδείς κρύσταλλοι (10 mg, 75  $\mu$ mol). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	$\delta$ 7.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.18 – 7.11 (m, 2 H), 6.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 6.68 – 6.62 (m, 1 H), 5.53 (br s, 1 H, OH).
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	$\delta$ 156.9, 149.4, 144.0, 125.2, 116.9, 108.1, 104.9, 103.5.

### 3.2.2 Πειραματικές διαδικασίες προς το εναλλακτικό ενδιάμεσο 111'.

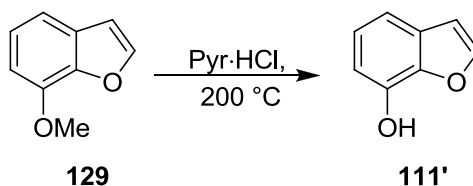
7-μεθοξυ-βενζοφουράνιο (129).					
<p style="text-align: center;"> <chem>COc1ccc2c(c1)oc(C(=O)O)c2 &gt;&gt; COc1ccc2c(c1)oc2</chem>  <b>128</b> <span style="margin-left: 150px;"></span> <b>129</b> </p>					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
96%	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	148.16	148.05	—	R <sub>f</sub> = 0.66 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του 7-μεθοξυ-2-βενζοφουρανοϊκού οξέος **128** (5.0 g, 26 mmol) σε κινολίνη (19 mL) και υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται μεταλλικός χαλκός (98 mg, 1.6 mmol) και το μίγμα τοποθετείται σε αμμόλουτρο με τη θερμοκρασία να αυξάνεται σταδιακά μέχρι τους 250 °C. Η αντίδραση παραμένει στους 250 °C μέχρι παρατηρήσεως έκλυσης αερίου CO<sub>2</sub>. Όταν σταματήσει η έκλυση αερίου, η αντίδραση αφήνεται για 8 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στη συνέχεια, ακολουθεί προσθήκη 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> και απομάκρυνση της κινολίνης με έκπλυση του τελικού μίγματος με υδατικό διάλυμα 0.5 N HCl (pH = 1). Το σύνολο των υδατικών φάσεων εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 20 mL). Οι ενοποιημένες οργανικές φάσεις πλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (8:1 Εξάνιο/AcOEt), οπότε και προκύπτει η ένωση **129** (3.7 g, 25 mmol) ως άχρωμο λάδι. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.64 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H)
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 145.3, 144.6, 144.1, 128.9, 123.2, 113.2, 106.6, 106.1, 55.4.



7-υδροξυ-βενζοφουράνιο (**111'**).

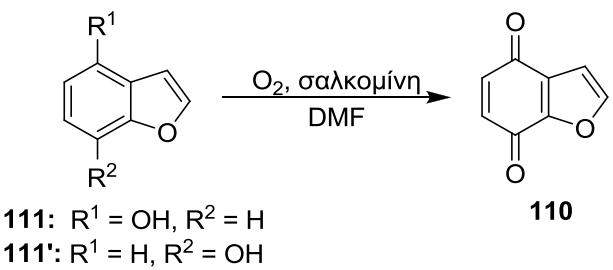


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
84%	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	134.13	134.04	–	R <sub>f</sub> = 0.33 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

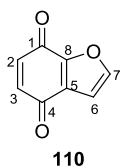
**Μέθοδος παρασκευής:** Μίγμα της ένωσης **129** (3.7 g, 25 mmol) με υδροχλωρική πυριδίνη (9.5 g, 82.5 mmol) θερμαίνεται σε αμμόλουτρο στους 200 °C για 3 h. Στη συνέχεια, αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ακολουθεί αραίωση του μίγματος με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). Το τελικό μίγμα εκπλένεται με υδατικό διάλυμα 0.5 N HCl (50 mL) μέχρι pH=1. Οι οργανικές φάσεις πλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης σε σύστημα (8:1 Εξάνιο/AcOEt) παρέχει το βενζοφουράνιο **111'** (2.8 g, 21 mmol) ως άχρωμο ελαιώδες υγρό. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.61 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.12 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H), 6.78 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 5.44 (br s, 1 H, OH).
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 144.9, 143.5, 141.2, 129.2, 123.8, 113.5, 110.7, 107.4.

### 3.2.3 Σύνθεση της κινόνης 110 από τα ενδιάμεσα 111 και 111'.

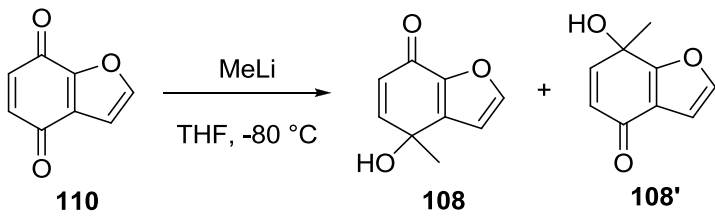
Βενζοφουρανο-4,7-διόνη (110).					
 <p> <b>111:</b> R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H  <b>111':</b> R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OH         </p>					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub> <sup>23</sup>	TLC
71% από <b>111</b> 79% από <b>111'</b>	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	148.12	148.02	–	R <sub>f</sub> = 0.39 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της ένωσης **111'** (50 mg, 0.37 mmol) σε άνυδρο DMF (5.2 mL) στους 0 °C, προστίθεται υπό ανάδευση N,N-Bis-(σαλικυλιδένιο)-αιθύλενο-διϊμινοκοβάλτιο (II)-σαλκομίνη (152 mg, 0.54 mmol). Το μίγμα παραμένει υπό ανάδευση σε ατμόσφαιρα οξυγόνου για 5 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στη συνέχεια, ακολουθεί έκπλυση με νερό (6 mL) και εκχύλιση με AcOEt (10 mL). Οι υδατικές φάσεις εκπλένονται με AcOEt και το σύνολο των οργανικών φάσεων πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (95:5 Εξάνιο/AcOEt), οπότε και προκύπτει η ένωση **110** (44 mg, 0.30 mmol) ως κίτρινο στερεό.

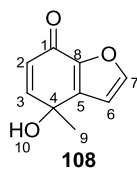


Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	HSQC	HMBC
1	–	175.1	–	–
2	6.72 (s, 2H)	137.1	X	C8,1
3		136.0	X	C4,5
4	–	182.0	–	–
5	–	128.5	–	–
6	6.85 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H)	108.1	X	C5,8,7,4
7	7.71 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H)	148.1	X	C5,6,8,1
8	–	151.1	–	–
<b>IR</b> (neat)	ν 2920, 2850, 1668, 1568, 1479, 1437, 1369, 1350, 1279, 1259, 1144, 1059, 1034, 891, 845, 808, 775, 721, 623, 449, 403 cm <sup>-1</sup> .			

### 3.2.4 Σύνθεση του διενόφιλου **108**.

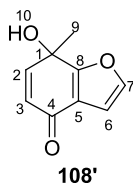
4-υδροξυ-4-μεθυλο-βενζοφουραν-7(4H)-όνη ( <b>108</b> ). 7-υδροξυ-7-μεθυλο-βενζοφουραν-4(7H)-όνη ( <b>108'</b> )					
					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
23% για <b>108</b> 42% για <b>108'</b>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	164.16	164.05	–	<b>108</b> : R <sub>f</sub> = 0.15 (Εξάνιο/AcOEt) 4:2 <b>108'</b> : R <sub>f</sub> = 0.3 (Εξάνιο/AcOEt) 4:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε υπό ανάδευση διάλυμα της φουρανοβενζοκινόνης **110** (26 mg, 0.18 mmol) σε άνυδρο THF (1.7 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού και στους –80°C, προστίθεται διάλυμα MeLi (1.6M σε αιθέρα, 0.13 mL, 0.21 mmol). Το μίγμα παραμένει υπό ανάδευση στους –80°C για 1.5 ώρες. Στη συνέχεια, η αντίδραση αφήνεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 30 λεπτά και ακολουθεί στάγδην προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) στους 0 °C. Το τελικό μίγμα επανέρχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και εκχυλίζεται με AcOEt (10 mL). Οι οργανικές φάσεις πλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (9:1 έως 8:2 εξάνιο:AcOEt), οπότε προκύπτουν κατά σειρά έκλουσης οι ενώσεις **108'** (12 mg, 0.20 mmol) ως άχρωμο έλαιο και **108** (7 mg, 0.30 mmol) ως κίτρινο στερεό. Για τη λήψη των φασμάτων, πραγματοποιήθηκε ανακρυστάλλωση των παραπάνω προϊόντων σε Πεντάνιο/αιθέρα. Οι δομές των δύο αυτών αλκοολών αποσαφηνίστηκαν μετά από εξέταση των 2D-nmr (HMBC).



**4-υδροξυ-4-μεθυλο-βενζοφουραν-7(4H)-όνη (108)**

<b>Θέση</b>	<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<b>COSY</b>	<b>HSQC</b>	<b>HMBC</b>
1	–	174.4	–	–	–
2	6.17 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H)	127.4	H3	X	C4,5,8
3	6.86 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H)	151.8	H2	X	C4,6,5,8,1,9
4	–	68.3	–	–	–
5	–	141.5	–	–	–
6	6.72 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H)	109.4	H7	X	C5,4,8,7,3,1
7	7.66 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H)	147.7	H6	X	C5,6,8,1
8	–	145.3	–	–	–
9	1.64 (s, 3H)	27.5	–	X	C4,2,5,3
10	2.06 (s, 1H)	–	–	–	C4,2
<b>IR</b> (neat)	ν 3383, 3140, 2926, 2852, 1666, 1608, 1581, 1479, 1450, 1431, 1379, 1167, 1136, 1072, 914, 893, 827, 781, 739, 602 cm <sup>-1</sup> .				



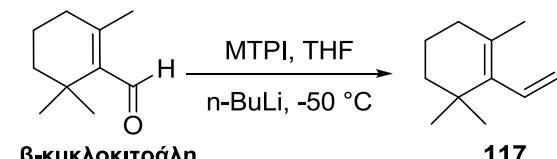
108'

7-υδροξυ-7-μεθυλο-βενζοφουραν-4(7H)-όνη (108')

Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	COSY	HSQC	HMBC
1	–	66.3	–	–	–
2	6.73 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H)	148.0	H3	X	C9,8,4,1
3	6.09 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H)	128.2	H2	X	C1,9,4,6,5
4	–	182.7	–	–	–
5	–	119.1	–	–	–
6	6.67 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	106.6	H7	X	C5,7,8,4
7	7.43 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	143.9	H6	X	C5,6,8,1,4
8	–	164.8	–	–	–
9	1.64 (s, 3H)	25.6	–	X	C1, <u>2</u> , <u>8</u>
10	2.06 (s, 1H)	–	–	–	–
<b>IR</b> (neat)	ν 3361, 2983, 2928, 1664, 1616, 1583, 1458, 13.79, 1284, 1205, 1146, 1122, 1082, 1057, 1036, 997, 928, 885, 833, 768, 735, 617 cm <sup>-1</sup> .				

### 3.3 Αντίδραση Diels–Alder (DA)

#### 3.3.1 Σύνθεση του 1,3,3-τριμεθυλο-2-βινυλοκυκλοεξανίου (**117**) ως το διένιο για τις Diels–Alder δοκιμές

1-βινυλο-2,2,6-τριμεθυλο-κυκλοεξένιο ( <b>117</b> ) <sup>7</sup>					
 <p>β-κυκλοκιτράλη <span style="margin-left: 200px;">117</span></p>					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
75%	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub>	150.26	150.14	–	R <sub>f</sub> = 0.85 (Εξάνιο)

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε υπό ανάδευση διάλυμα του μέθυλο-τριφαίνυλο-φωσφονικού ιωδίου (8.05 g, 19.8 mmol) σε άνυδρο THF (26 mL), προστίθεται στάγδην στους –50 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού n-BuLi (2.5 M σε εξάνιο, 7.40 mL, 18.5 mmol) και ακολουθεί ανάδευση για 40 λεπτά. Στη συνέχεια, η αντίδραση αφήνεται για 10 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και επαναψύχεται στους –50 °C, όπου και πραγματοποιείται η στάγδην προσθήκη της β-κυκλοκιτράλης (2.02 g, 13.3 mmol) διαλυμένης σε ελάχιστη ποσότητα THF. Η αντίδραση αφήνεται για 10 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ακολούθως προστίθεται περίσσεια πεντανίου και τα ιζήματα διηθούνται μέσω ενός λεπτού στρώματος síλικας και το τελικό διήθημα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Ο καθαρισμός του τελικού προϊόντος πραγματοποιείται με flash χρωματογραφία στήλης (Πεντάνιο) μέσω λεπτού στρώματος síλικας, οπότε και προκύπτει το διένιο **117** (1.5 g, 10 mmol) ως διαφανές υγρό με έντονη οσμή. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 6.20 (dd, <i>J</i> = 17.6, 11.3 Hz, 1 H), 5.23 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.6 Hz, 1 H), 4.96 (dd, <i>J</i> = 17.7, 2.4 Hz, 1 H), 1.98 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.64 – 1.56 (m, 2 H), 1.48 – 1.40 (m, 2 H), 1.00 (s, 6 H)
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 138.4, 135.6, 128.7, 118.0, 39.6, 33.9, 32.8, 28.8, 21.5, 19.4.

### 3.3.2 Γενική πειραματική πορεία της αντίδρασης DA μεταξύ διενίων της μορφής D και κινονών της μορφής E. Δημιουργία βασικού κασσανικού σκελετού.

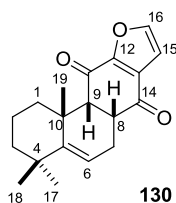
Υπό ατμόσφαιρα αργού, σε μίγμα διενόφιλου και διενίου προστίθεται εξάφθορο-ϊσοπροπανόλη (HFIP) και το τελικό μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ατμοσφαιρική πίεση. Αναλογίες αντιδρώντων, συγκεντρώσεις, χρόνοι αντίδρασης και αποδόσεις αναφέρονται ξεχωριστά για κάθε αντίδραση DA. Συμπύκνωση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση και flash χρωματογραφία στήλης (εξάνιο/AcOEt) παρέχει είτε καθαρά κύκλο-προϊόντα ή μίγματα αυτών.

<i>rac</i> -(6a <i>R</i> ,11a <i>R</i> ,11b <i>R</i> )-1,2,3,4,6,6a-εξαυδρο-4,4,11b-τριμεθυλοφαινανθρο[3,2-b]φουρανο-7,11(11a <i>H</i> ,11b <i>H</i> )-διόνη ( <b>130</b> ) <i>rac</i> -(6a <i>R</i> ,11a <i>R</i> ,11b <i>R</i> )-1,2,3,4,6,6a-εξαυδρο-4,4,11b-τριμεθυλοφαινανθρο[2,3-b]φουρανο-7,11(11a <i>H</i> ,11b <i>H</i> )-διόνη ( <b>131</b> ) Κυκλοπροϊόν κινόνης ( <b>132</b> )					
117: 3.0 eq, 110: 1.0 eq (C = 0.1 M)					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	Χρόνος Αντίδρασης	TLC
80% ( <b>130:131:132</b> = 39:5:1)	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	298.38	298.16	4 μέρες	R <sub>f</sub> = 0.46 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

**Αντίδραση DA μεταξύ της φουρανο-βενζοκινόνης 110 και του 1-βίνυλ-2,2,6-τριμεθυλοκυκλοεξενίου 117:** Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (95:5 έως 8:2 εξάνιο/AcOEt) και παραλαμβάνεται μίγμα των ενώσεων **130**, **131**, **132** σε αναλογία 39:5:1 ως κίτρινο έλαιο.

IR (neat)	ν 2953, 2921, 2866, 1686, 1575, 1484, 1463, 1433, 1377, 1344, 1319, 1274, 1242, 1134, 1076, 1042, 1019, 987, 965, 892, 870, 785, 759, 718, 679, 663, 609, 595 cm <sup>-1</sup> .
m/z(HR-ESI-TOF)	[M+H <sup>+</sup> ] <sub>θεωρ.</sub> : 299.1647, [M+H <sup>+</sup> ] <sub>πειραμ.</sub> : 299.1643

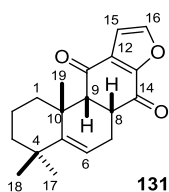




**130**

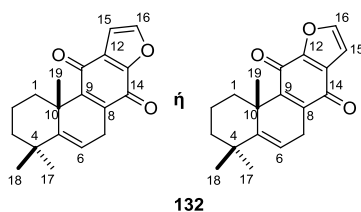
Η ανάλυση του **NMR** του μίγματος παρέχει τα παρακάτω σήματα στο κύριο προϊόν, *rac*-(6*aR*,11*aR*,11*bR*)-1,2,3,4,6,6*a*-εξαυδρο-4,4,11*b*-τριμεθυλο-φαινανθρο[3,2-*b*]φουρανο-7,11 (11*aH*,11*bH*)-διόνη (**130**). Σήματα που αποδεικνύουν συσχέτιση ή σχετική στερεοχημεία επισημαίνονται με έντονα γράμματα.

Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	COSY	HSQC	HMBC	NOESY
1ax	2.49–2.43 (m, 1H)	34.9	H1eq,3eq,2ax	X	C5,6,9,8,3, 10,19,2	H9,2eq,1eq
1eq	1.23–1.17 (m, 1H)		H1ax,2ax	X		
2 ax	1.86–1.75 (m, 1H)	18.5	H1ax,2eq,1eq	X	C3,1	H2eq,19,18
2eq	1.59–1.51 (m, 1H)		H2ax,1eq,3ax	X	C3,10,17,18	H2ax
3eq	1.68–1.59 (m, 1H)	40.1	H3ax,2ax	X	C4,17,18,2	H3ax,17
3ax	1.47–1.39 (m, 1H)		H3eq	X	C5,4,18,2	H3eq,17,18
4	–	35.5	–	–	–	–
5	–	150.4	–	–	–	–
6	5.39 (t, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H)	115.6	H7eq,7ax	X	C5,8,10,4, 18,19,7, <b>14</b>	H8,7eq,7ax,17
7eq(β)	2.40 (ddd, <i>J</i> = 18.6, 7.6, 3.7 Hz, 1H)	27.1	H7ax,8,6	X	C5,6,9,8,18,19,14	H6,8
7ax(α)	2.29 (ddd, <i>J</i> = 18.5, 9.1, 4.3 Hz, 1H)		H7eq,8,6	X	<b>C14</b> ,5,6,9,8, 10,4,18,19	H6,8
8	3.59 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 7.6, 4.6 Hz, 1H)	48.1	H7eq,7ax, 9	X	C14,11, <b>13</b> , 6,9,10,7	H9,7eq,1ax, <b>19</b>
9	3.06 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H)	60.4	H8	X	C14,11,5,8, 10,1,19,7	H8, 1ax, <b>19</b> , 1eq
10	–	36.9	–	–	–	–
11	–	187.9	–	–	–	–
12	–	154.9	–	–	–	–
13	–	129.5	–	–	–	–
14	–	195.7	–	–	–	–
15	6.74 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H)	107.6	H16	X	<b>C14</b> ,12,16,13	–
16	7.62 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	147.8	H15	X	<b>C11</b> ,12,13,15	–
17	1.08 (s,3H)	31.8	–	X	C5,6,3,4,18,2	H6,3eq,3ax
18	1.11 (s, 3H)	30.8	–	X	C5,3,4,17	H2ax,3ax, <b>19</b>
19	1.33 (s, 3H)	30.2	–	X	C5,9, <b>10</b> ,1	<b>H8,9,18,2ax</b>



*rac*-(6a*R*,11a*R*,11b*R*)-1,2,3,4,6,6a-εξασδρο-4,4,11b-τριμεθυλοφαινανθρο[2,3-b]φουρανο-7,11 (11a*H*,11b*H*)-διόνη (**131**): Σήματα **NMR** που διαχωρίζουν το ισομερές προϊόν **131** του μίγματος παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Σήματα που αποδεικνύουν συσχέτιση ή σχετική στερεοχημεία επισημαίνονται με έντονα γράμματα, ενώ σήματα που αποδεικνύονται μέσω 2D NMR παρουσιάζονται σε παρενθέσεις.

Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	HSQC	HMBC
1ax	(2.5)	34.5	X	C10,19
1eq			–	–
2 ax	(1.8)	18.4	X	–
2eq	(1.6)		X	–
3eq	(1.6)	40.0	X	–
3ax	(1.4)		X	–
4	–	35.3	–	–
5	–	(151)	–	–
6	5.36 (t, <i>J</i> = 3.8 Hz)	115.6	X	C5,8,10,7
7eq(β)	(2.5-2.4)	27.8	X	C5,6,9,8
7ax(α)	2.18 (ddd, <i>J</i> = 18.5, 10.3, 3.8 Hz)		X	C14,5,6,9,8,19
8	(3.6)	46.2	X	C13,9,7
9	3.08 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz)	62.1	X	C11,8
10	–	36.2	–	–
11	–	(194)	–	–
12	–	(134)	–	–
13	–	(152)	–	–
14	–	(189)	–	–
15	6.72 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz)	108.2	X	C12,16,13,11
16	7.66 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz)	148.6	X	C12,13,15
17	1.09 (s)	31.6	X	–
18	(1.1)	31.0	X	–
19	1.30 (s)	30.6	X	C5,9,10,1

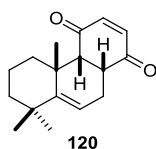


Σήματα  $^1\text{H-NMR}$  που διαχωρίζουν το κυκλο-προϊόν **132** από το μίγμα, παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Θέση	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$
6	5.70 (dd, $J = 5.1, 2.2$ Hz)
7 <sub>eq</sub> ( $\beta$ )	3.35 (dd, $J = 24.6, 5.2$ Hz)
7 <sub>ax</sub> ( $\alpha$ )	2.95 (ddd, $J = 24.5, 2.4$ Hz)
15	6.78 (d, $J = 1.8$ Hz)
16	7.59 (d, $J = 1.8$ Hz)

<i>rac</i> -(4a <i>R</i> ,4b <i>R</i> ,10a <i>R</i> )-5,6,7,8,10,10a-εξασδρο-4b,8,8-τριμεθυλοφαινανθρενο-1,4(4a <i>H</i> ,4b <i>H</i> )-διόνη (120)					
<i>rac</i> -5,6,7,8-τετρασδρο-4b,8,8-τριμεθυλοφαινανθρενο-1,4(4b <i>H</i> ,10 <i>H</i> )-διόνη (121)					
<b>117</b> 3.0 eq, <b>118</b> : 1.0 eq (C = 0.1 M)					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	Χρόνος Αντίδρασης	TLC
18% για <b>120</b>	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	258.36	258.16	4 μέρες	<b>120</b> : R <sub>f</sub> = 0.7 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2
37% για <b>121</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	256.34	256.15		<b>121</b> : R <sub>f</sub> = 0.8 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

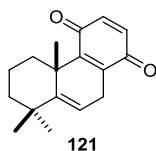
**Αντίδραση DA** μεταξύ της βενζοκινόνης **118** και του 1-βινυλο-2,2,6-τριμεθυλοκυκλοεξενίου **117**: Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (95:5 έως 8:2 εξάνιο/AcOEt) και παραλαμβάνονται κατά σειρά έκλουσης η ένωση **121** ως κίτρινο έλαιο και η ένωση **120** ως άχρωμο στερεό.



*rac*-(4a*R*,4b*R*,10a*R*)-5,6,7,8,10,10a-εξυδρο-4b,8,8-τριμεθυλοφαινανθρενο-1,4(4a*H*,4b*H*)-διόνη **(120)**.

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	$\delta$ 6.61 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 6.47 (dd, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1 H), 5.33 (dd, $J = 3.7, 3.7$ Hz, 1 H), 3.52–3.45 (m, 1 H), 2.94 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 2.46–2.30 (m, 2 H), 2.14 (ddd, $J = 18.5, 10.8, 3.5$ Hz, 1 H), 1.88–1.75 (m, 1 H), 1.65–1.52 (m, 2 H), 1.50–1.36 (m, 1 H), 1.25 (s, 3 H), 1.14 (bd, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 1.10 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H).
<b>IR</b> (neat)	$\nu$ 2955, 2921, 2867, 1685, 1601, 1462, 1437, 1377, 1363, 1339, 1261, 1172, 1158, 1080, 1026, 987, 966, 937, 925, 884, 867, 845, 807, 791, 784 cm <sup>-1</sup> .

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>8</sup>

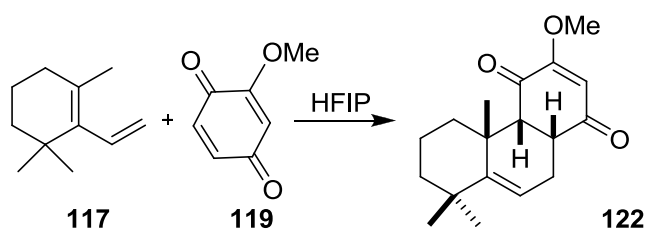


*rac*-5,6,7,8-τετραυδρο-4b,8,8-τριμεθυλοφαινανθρενο-1,4(4b*H*,10*H*)-διόνη **(121)**.

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	$\delta$ 6.62 (ABq, $\Delta\nu = 24.4$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 2 H), 5.70 (dd, $J = 5.2, 2.3$ Hz, 1 H), 3.23 (dd, $J = 24.2, 5.2$ Hz, 1 H), 2.87 (dd, $J = 24.2, 2.3$ Hz, 1 H), 2.81 (dddd, $J = 13.3, 3.6, 3.6, 1.4$ Hz, 1 H), 1.93–1.83 (m, 1 H), 1.58–0.81 (m, 4 H), 1.49 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H).
<b>IR</b> (neat)	$\nu$ 2926, 2866, 1653, 1599, 1460, 1363, 1290, 1263, 1117, 1093, 1026, 966, 841, 789 cm <sup>-1</sup> .

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>8</sup>

***rac*-(4a*R*,4b*R*,10a*R*)-5,6,7,8,10,10a-εξάυδρο-3-μεθόξυ-4b,8,8-τριμέθυλφαινανθρένιο-1,4(4a*H*,4b*H*)-διόνη (122)**

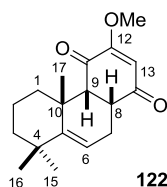


117: 3.0 eq, 119: 1.0 eq (C = 0.2 M)

Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	Χρόνος Αντίδρασης	TLC
64%	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	288.38	288.17	5 μέρες	R <sub>f</sub> = 0.34 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

**Αντίδραση DA** μεταξύ της μεθόξυ-βενζοκινόνης 119 και του 1-βινυλο-2,2,6-τριμεθυλοκυκλοεξενίου 117: Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (9:1 έως 8:2 εξάνιο/AcOEt), οπότε παραλαμβάνεται η ένωση 122 ως άχρωμο στερεό.

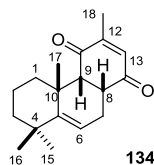
**NMR** σήματα που αποδεικνύουν συσχέτιση ή σχετική στερεοχημεία επισημαίνονται με έντονα γράμματα. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>8</sup>



Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	COSY	HSQC	HMBC	NOESY
1ax	2.38 (ddd, <i>J</i> = 12.8, 12.8, 4.4, 1H)	34.2	H1eq,2eq,2ax	X	C9,3,10, 17,2	H2ax,2eq,1eq
1eq	1.14 (brd <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H)		H1ax	X	C2,17	H2eq,2ax,1ax, <b>9</b>
2ax	1.80 (qt, <i>J</i> = 13.1, 3.5 Hz, 1H)	18.3	H1ax,2eq,1eq	X	C3,1	H1eq,17,3ax, 2eq,1ax,15/16
2eq	1.60—1.53 (m, 1H)		H2ax,3ax	X	C1,10,3	H1eq,2ax, 3ax,1ax
3eq	1.63 (dt, <i>J</i> = 12.9, 3.4 Hz, 1H)	39.9	H3ax,2ax	X	C2,15/16,1,4	H15/16,3ax
3ax	1.43 (br d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H)		H3eq	X	C2,15/16	H15/16,3eq,2ax
4	—	35.2	—	—	—	—
5	—	149.8	—	—	—	—
6	5.30 (t, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H)	114.7	H7eq,7ax	X	C5,8,4, 17,7,14,15/16	H7α,β, H15/16
7eq (β)	2.44 (ddd, <i>J</i> = 18.5, 7.6, 3.8, 1H)	27.6	H7ax,8,6	X	C5,6,9,8	H6,8,7α
7ax (α)	2.11 (ddd, <i>J</i> = 18.7, 10.8, 3.5, 1H)		H7eq,8,6	X	<b>C14</b> ,5,6,8	H7β,8,6
8	3.49—3.41 (m, 1H)	45.0	H7eq,7ax, 9,1ax	X	C14,11,10, 13,9,7	H9,7α,7β, <b>17</b>
9	2.93 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H)	59.6	H8	X	C14,11,5,8,10, 1,17,7	H8,1ax, <b>17</b> ,1eq
10	—	35.5	—	—	—	—
11	—	193.9	—	—	—	—
12	—	163.8	—	—	—	—
13	5.69 (s, 1H)	107.4	H8,OMe	X	C14,11, 12,8	MeO
14	—	200.7	—	—	—	—
15	1.09 (s, 3H)	31.0,	—	X	C5,6,3,4, 15/16,2	H17,3ax,3eq, 2ax,6
16	1.09 (s, 3H)	31.5				
17	1.24 (s, 3H)	30.1	H1ax	X	<b>C11</b> ,5,9,8, 10,1	H2ax, <b>9,8</b>
OMe	3.75 (s, 3H)	56.4	—	X	<b>C12</b> ,13, <b>11</b>	H13
<b>IR</b> (neat)	ν 2957, 2920, 2866, 1718, 1663, 1601, 1462, 1362, 1324, 1228, 1086, 1028, 855 cm <sup>-1</sup> .					

<i>rac</i> -(4 <i>aR</i> ,4 <i>bR</i> ,10 <i>aR</i> )-5,6,7,8,10,10 <i>a</i> -εξασδρο-2,4 <i>b</i> ,8,8-τετραμεθυλοφαινανθρενο-1,4(4 <i>aH</i> ,4 <i>bH</i> )- διδόνη ( <b>133</b> ) <i>rac</i> -(4 <i>aR</i> ,4 <i>bR</i> ,10 <i>aR</i> )-5,6,7,8,10,10 <i>a</i> -εξασδρο-3,4 <i>b</i> ,8,8-τετραμεθυλοφαινανθρενο-1,4(4 <i>aH</i> ,4 <i>bH</i> )- διδόνη ( <b>134</b> )					
<b>117</b> : 3.0 eq, <b>124</b> : 1.0 eq (C = 0.1 M)					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	Χρόνος Αντίδρασης	TLC
32% για <b>133</b>	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	272.38	272.18	14 μέρες	<b>133</b> : R <sub>f</sub> = 0.55 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2
4% για <b>134</b>	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	272.38	272.18		<b>134</b> : R <sub>f</sub> = 0.45 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

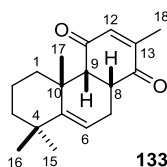
Αντίδραση DA μεταξύ της μέθυλο-βενζοκινόνης **124** και του 1-βινυλο-2,2,6-τριμεθυλοκυκλοεξενίου **117**: Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (95:5 έως 8:2 εξάνιο/AcOEt) και παραλαμβάνονται κατά σειρά έκλουσης η ένωση **133** ως άχρωμο στερεό και η ένωση **134** επίσης, ως άχρωμο στερεό.



*rac*-(4*aR*,4*bR*,10*aR*)-5,6,7,8,10,10*a*-εξασδρο-3,4*b*,8,8-τετραμεθυλοφαινανθρενο-1,4(4*aH*,4*bH*)-  
διδόνη (**134**).

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 6.32 (s, 1 H), 5.32 (t, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1 H), 3.49–3.42 (m, 1 H), 2.92 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 2.41–2.32 (m, 2 H), 2.09 (ddd, <i>J</i> = 18.2, 10.9, 3.4 Hz, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.87–1.76 (m, 1 H), 1.66–1.40 (m, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.16–1.08 (m, 1 H), 1.10 (s, 6 H).
IR (neat)	ν 2956, 2918, 2866, 1674, 1624, 1462, 1429, 1377, 1340, 1263, 1230, 1174, 1146, 1097, 1038, 1005, 966, 925, 910, 837, 800, 665, 557 cm <sup>-1</sup> .



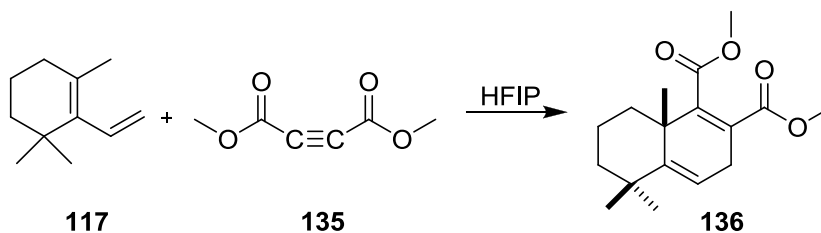


*rac*-(4a*R*,4b*R*,10a*R*)-5,6,7,8,10,10a-εξυδρο-2,4b,8,8-τετραεθύλοφαινανθρενο-1,4(4a*H*,4b*H*)-διόνη (**133**). NMR σήματα που αποδεικνύουν συσχέτιση ή σχετική στερεοχημεία επισημαίνονται με έντονα γράμματα.

Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	COSY	HSQC	HMBC	NOESY
1ax	2.45 (dt, <i>J</i> = 12.8, 4.1 Hz, 1H)	34.3	H1eq, 2eq/3eq,2ax	X	C9,10,17,2,3	H1eq,2eq/3eq,2ax
1eq	1.13 (brd, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H)		H1ax	X		H2ax, <b>9</b> ,1ax
2ax	1.87–1.73 (m, 1H)	18.5	H1ax,2eq/3eq, 1eq	X	C3	H <b>17</b> ,1eq,15/16
2eq 3eq	1.64–1.51 (m, 2H)		H2ax,3ax	X	C4 C2,15/16,1,4	H1eq H15/16
3ax	1.47–1.38 (m, 1H)	40.2	H3eq/2eq	X	C2	H15/16
4	—	35.4	–	–	–	–
5	—	150.2	–	–	–	–
6	5.32 (t, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H)	114.9	H7eq,7ax	X	C5,8,10,4, 15/16,17,7	H15/16,7α,7β
7eq (β)	2.33 (ddd, <i>J</i> = 18.4, 7.4, 3.9 Hz, 1H)	27.2	H7ax,8,6	X	C9,8,6,5	H8,6
7ax (α)	2.11 (ddd, <i>J</i> = 18.4, 10.5, 3.5 Hz, 1H)		H7eq,8,6	X	<b>C14</b> ,5,6, 8,17	H8,6
8	3.49 (ddd, <i>J</i> = 10.9, 7.5, 5.0 Hz, 1H)	45.1	H7eq,7ax, 9	X	<b>C14</b> ,11, <b>13</b> ,9,7,10	H9, 7α,7β, <b>17</b>
9	2.89 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H)	60.0	H8	X	<b>C14</b> , <b>11</b> ,5,8,10,1,17,7	<b>H1eq</b> , <b>17</b>
10	—	35.8	–	–	–	–
11	—	199.3	–	–	–	–
12	6.47 (s, 1H)	139.0	H18	X	C11,9,18	H18
13	–	145.4	–	–	–	–
14	—	202.1	–	–	–	–
15	1.09 (s, 3H)	31.8, 31.0	–	X	C2,16/15,4,8,6,5,	H6, <b>2ax</b> , 3eq,3ax, <b>17</b>
16	1.08 (s, 3H)		–			

17	1.24 (s, 3H)	30.1	H1ax	X	C5,9,8,10,1	H8,9, 2ax, 15/16
18	1.93 (s, 3H)	15.6	H12	X	C14,13,12	H12
<b>IR</b> (neat)	ν 2985, 2956, 2920, 2877, 2850, 2828, 1676, 1625, 1464, 1445, 1430, 1378, 1362, 1350, 1341, 1264, 1230, 1175, 1145, 1007, 911 cm <sup>-1</sup> .					

***rac*-διμεθυλο 5,5,8α-τριμεθυλο-3,5,6,7,8,8α-εξαϋδρο-ναφθαλενο-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (136)**



**117:** 3.0 eq, **135:** 1.0 eq (C = 0.1 M)

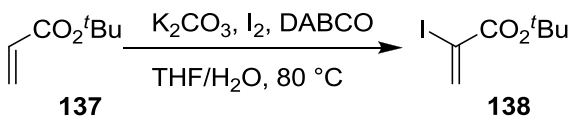
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	Χρόνος Αντίδρασης	TLC
50%	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	292.37	292.17	12 μέρες	R <sub>f</sub> = 0.45 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

**Αντίδραση DA** μεταξύ του διμεθυλο ακετυλενο-δικαρβοξυλικού εστέρα **135** και του 1-βινυλο-2,2,6-τριμεθυλοκυκλοεξενίου **117**: Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (95:5 έως 8:2 εξάνιο/AcOEt) και παραλαμβάνεται η ένωση **136** ως άχρωμο έλαιο.

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 5.69 (dd, <i>J</i> = 5.6, 1.9 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.14 (dd, <i>J</i> = 22.5, 5.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, <i>J</i> = 22.5, 2.0 Hz, 1 H), 1.82-1.75 (m, 1 H), 1.62-1.54 (m, 3 H), 1.48-1.42 (m, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.33-1.25 (m, 1 H), 1.18 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H).
<b>IR</b> (neat)	ν 2949, 2868, 1720, 1670, 1635, 1433, 1664, 1250, 1207, 1122, 1065, 1026, 964, 820, 762 cm <sup>-1</sup> .

### 3.4 Μελέτες παρασκευής του διενίου D.

#### 3.4.1 Οργανοκαταλυόμενη εναντιοεκλεκτική αλλυλίωση.

2-ιωδοακρυλικός τριτ-βουτυλεστέρας (138) <sup>10</sup>					
					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	TLC
75%	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> IO <sub>2</sub>	254.07	253.98	–	R <sub>f</sub> = 0.39 (Εξάνιο/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) 5:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα του ακρυλικού τριτ-βουτυλεστέρα **137** (5 mL, 39 mmol) σε μίγμα H<sub>2</sub>O/THF 1:1 (120 mL), προστίθεται K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13 g, 94 mmol) και η φιάλη καλύπτεται με αλουμινόχαρτο. Ακολουθεί προσθήκη I<sub>2</sub> (30 g, 117 mmol) και DABCO (2.2 g, 19.5 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται με βρασμό υπό αναρροή στους 80 °C, υπό αργό για 18h. Ακολουθεί εκχύλιση με 150 mL EtOAc και έκπλυση με κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 × 100 mL) και με υδατικό διάλυμα HCl 1M (4 × 50 mL). Οι υδατικές φάσεις εκπλένονται με 100 mL EtOAc και το σύνολο των οργανικών ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και τέλος συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (5:1 έως 5:2 Εξάνιο/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), οπότε προκύπτει το ιωδίδιο **138** (7.5 g, 29.5 mmol) ως κίτρινο έλαιο. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>10</sup>

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.32 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 6.51 (d, J = 1.0 Hz, 2 H), 1.50 (s, 9 H).
--	--

2-μεθυλενο-4-(τριμεθυλοσιλυλο) βουτ-3-υνοϊκός τριτ- βουτυλεστέρας (139) <sup>10</sup>					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	TLC
72%	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> Si	224.37	224.12	–	R <sub>f</sub> = 0.22 (Εξάνιο/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) 5:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα της ένωσης **138** (6.4 g, 25.2 mmol) σε τολουόλιο (120 mL), προστίθενται PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (531 mg, 0.76 mmol), CuI (145 mg, 0.76 mmol) και τριεθυλαμίνη (7.7 mL, 55.4 mmol). Ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος τριμέθυλοσιλυλο-ακετυλενίου (7.8 mL, 55.4 mmol) σε τολουόλιο (17 mL) σε διάστημα 1 ώρας και η αντίδραση αναδύεται υπό αργό σε θερμοκρασία δωματίου για 2h. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (5:1 έως 5:2 Εξάνιο/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), οπότε προκύπτει το ενίο **139** (4.1 g, 18.3 mmol) ως κίτρινο έλαιο. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>10</sup>

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 6.48 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 6.04 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 0.21 (s, 9 H).
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 163.1, 133.8, 126.0, 100.6, 97.4, 82.0, 28.0, -0.1.

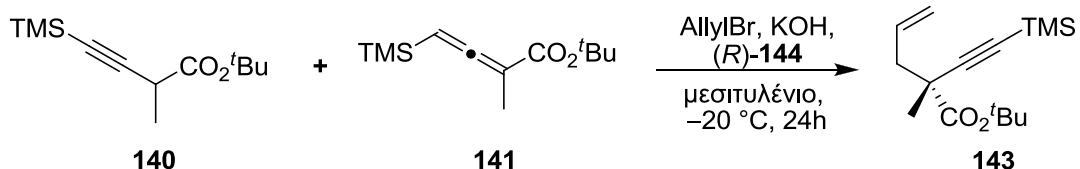
**2-μεθυλο-4-(τριμεθυλοσιλυλο) βουτ-3-υνοϊκός τριτ-βουτυλεστέρας (140) και 2-μεθυλο-4-(τριμεθυλοσιλυλο) βουτα-2,3-διενοϊκός τριτ-βουτυλεστέρας (141)<sup>10</sup>**

<b>Απόδοση</b>	<b>M.T.</b>	<b>M.B.</b>	<b>M.B.</b> (μονοϊσοτοπικό)	<b>[α]<sub>D</sub><sup>25</sup></b>	<b>TLC</b>
80%	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> Si C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> Si	226.39 226.39	226.14 226.14	–	R <sub>f</sub> = 0.15 (Εξάνιο/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) 5:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Διάλυμα της ένωσης **139** (450 mg, 2.0 mmol) σε μίγμα THF/MeOH 1:1 (18 mL) ψύχεται στους  $-78^{\circ}\text{C}$  υπό ατμόσφαιρα αργού. Στη συνέχεια, προστίθεται NaBH<sub>4</sub> (61 mg, 1.6 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται υπό Ar με την θερμοκρασία να αυξάνεται σταδιακά, σε διάστημα 1.5 ώρας στους 0 °C. Τελικά, το διάλυμα αποχύνεται σε υδατικό διάλυμα 0.5 M HCl (50 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με εξάνιο (3 × 30 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων εκπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (5:1 έως 3:1 Εξάνιο/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), οπότε και προκύπτει μίγμα αλκινίου / αλλενίου (4:6) **140**, **141** (360 mg, 1.59 mmol) ως υποκίτρινο έλαιο. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>10</sup>

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 5.22 (dd, <i>J</i> = 6.5, 3.0 Hz, 1 H), 3.30 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 1.76 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.45 (s, 9 H), 1.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 0.15 (s, 9 H), 0.14 (s, 9 H).
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	–

**(R)-2-μεθυλο-2-(2-(τριμεθυλοσιλυλο)αιθινυλο)πεντ-4-ενοϊκός τριτ-βουτυλεστέρας (143)<sup>9</sup>**

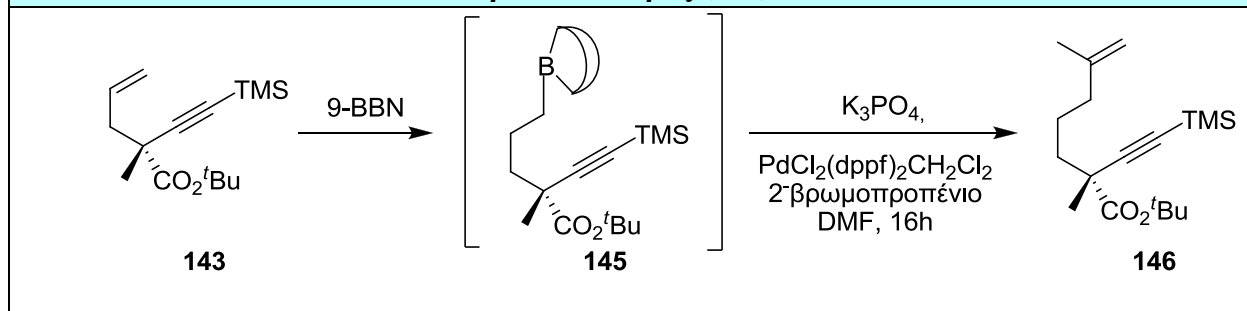
					
<b>Απόδοση</b>	<b>M.T.</b>	<b>M.B.</b>	<b>M.B.</b> (μονοϊσοτοπικό)	<b>[α]<sub>D</sub><sup>25</sup></b>	<b>TLC</b>
76%	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> Si	272.49	272.21	+11 (c = 1.1, CHCl <sub>3</sub> )	R <sub>f</sub> = 0.41 (Εξάνιο/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) 5:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε μίγμα 3:7 αλκινίου/αλλενίου (**140**, **141**) (3.03 g, 13.4 mmol) διαλυμένου σε μεσιτυλένιο (30 mL), προστίθενται ο καταλύτης (*R*)-**144** (0.2 g, 0.3 mmol)<sup>†</sup> και άλλυλο βρωμίδιο (11 mL, 0.13 mmol). Το αναδευόμενο μίγμα ψύχεται στους -20 °C και προστίθεται καλά κονιοποιημένο KOH (6.5 g, 3.24 mmol) και η αντίδραση αναδύεται υπό ατμόσφαιρα αργού στους -20 °C για 24 ώρες. Στη συνέχεια, ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH<sub>4</sub>Cl και εκχύλιση με εξάνιο. Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (5:1 έως 5:2 Εξάνιο/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), οπότε και προκύπτει το ενδιάμεσο **143** (2.7 g, 11.9 mmol) ως υποκίτρινο έλαιο.

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 5.88 – 5.79 (m, 1 H), 5.12 – 5.06 (m, 2 H), 2.49 (dd, <i>J</i> = 13.5, 7.2 Hz, 1 H), 2.37 (dd, <i>J</i> = 13.5, 7.2 Hz, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.36 (s, 3 H), 0.14 (s, 9 H).
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 171.9, 133.7, 118.3, 107.7, 87.1, 81.3, 44.4, 44.0, 28.0, 24.7, 0.2.
<b>IR</b> (neat)	ν 2980, 2933, 2173, 1732, 1456, 1392, 1367, 1248, 1165, 1142, 995, 916, 893, 841, 758, 698, 677 cm <sup>-1</sup> .
<b>m/z</b> (HR-ESI-TOF)	[ <i>M</i> +Na <sup>+</sup> ], [ <i>M</i> +NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ] και [ <i>M</i> +H <sup>+</sup> ] <sub>θεωρ.</sub> : 289.16, 284.20 και 267.18. [ <i>M</i> +Na <sup>+</sup> ], [ <i>M</i> +NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ] και [ <i>M</i> +H <sup>+</sup> ] <sub>πειραμ.</sub> : 288.97, 283.83 και 266.85.

<sup>†</sup> Χρησιμοποιώντας Bu<sub>4</sub>NBr (3.6 g, 11 mmol) αντί του (*R*)-**144** ως καταλύτη, παρασκευάζεται το ρακεμικό ενδιάμεσο *rac*-**143** (2.83 g, 79%) και χρησιμοποιείται στα επόμενα στάδια συνθέσεως μεγάλης κλίμακας, λόγω υψηλού κόστους του καταλύτη.

**(R)-2,6-διμεθυλο-2-(2-(τριμεθυλοσιλυλο)αιθυνοϋλο)επτ-6-ενοϊκός τριτ-  
βουτυλεστέρας (146)<sup>9</sup>**



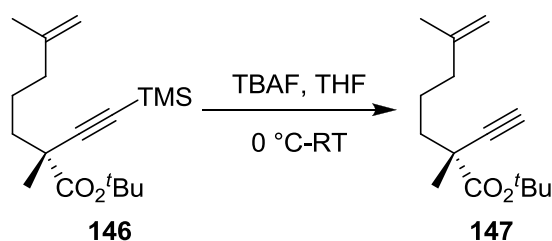
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτο- πικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
78%	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> Si	308.53	308.22	-0.49 (c = 1.0, CHCl <sub>3</sub> )	R <sub>f</sub> = 0.43 (Εξάνιο/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) 5:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Απαερωμένο διάλυμα της ένωσης (R)-**143** (100 mg, 0.38 mmol) διαλύεται σε άνυδρο THF (2 mL) και ψύχεται στους 0 °C. Σε αυτή τη θερμοκρασία, προστίθεται στάγδην διάλυμα 9-BBN (0.5 M σε THF, 1.5 mL, 0.75 mmol). Το μίγμα αναδεύεται υπό αργό για 2 ώρες με τη θερμοκρασία να αυξάνεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Ακολουθεί η στάγδην προσθήκη υδατικού διαλύματος K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 3M (0.25 mL, 0.75 mmol) και απαέρωση του μίγματος που προκύπτει με αργό. Στη συνέχεια, προστίθεται απαερωμένο και άνυδρο διάλυμα 2-βρωμοπροπενίου (50 μL, 0.56 mmol) και PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (23 mg, 0.03 mmol) σε DMF (2mL) και η αντίδραση αναδεύεται για 16 ώρες υπό ατμόσφαιρα Ar. Η αντίδραση αραιώνεται με H<sub>2</sub>O (10 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (5:0.5 έως 5:1 Εξάνιο/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), οπότε και προκύπτει η ένωση **146** (91 mg, 0.29 mmol) ως υποκίτρινο έλαιο.

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 4.70 (s, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 2.02 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.78–1.71 (m, 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.65–1.47 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.38 (s, 3 H), 0.14 (s, 9 H)
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 172.6, 145.5, 110.3, 108.2, 86.8, 81.2, 44.5, 39.6, 37.8, 28.0, 25.6, 23.2, 22.3, 0.2.
<b>IR</b> (neat)	ν 2956, 2929, 2170, 1728, 1649, 1456, 1392, 1367, 1248, 1151, 1119, 839, 758, 698, 660 cm <sup>-1</sup> .
<b>m/z</b> (HR-ESI-TOF)	$[M+Na^+]_{\text{θεωρ.}}$ : 331.21, $[M+Na^+]_{\text{πειραμ.}}$ : 331.06



**(R)-2-αιθυλο-2,6-διμεθυλο-επτ-6-ενοϊκός τριτ-βουτυλεστέρας (147)<sup>9</sup>**

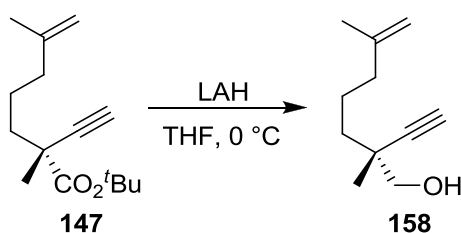


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
96%	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	238.36	238.19	+1.1 (c = 1.1, CHCl <sub>3</sub> )	R <sub>f</sub> = 0.45 (Εξάνιο/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) 5:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε υπό ανάδευση διάλυμα της ένωσης **146** (120 mg, 0.39 mmol) σε THF (2 mL), προστίθεται διάλυμα TBAF (1.0 M σε THF, 0.78 mL, 0.78 mmol) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται για 2 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και στη συνέχεια προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl. Ακολουθεί εκχύλιση με αιθέρα και το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (5:0.5 Εξάνιο/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), οπότε και προκύπτει η ένωση **147** (89 mg, 0.37 mmol) ως υποκίτρινο έλαιο.

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 4.70 (s, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 2.75 (s, 1 H), 2.02 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.83–1.72 (m, 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.67–1.48 (m, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.42 (s, 3 H)
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 172.3, 145.4, 110.3, 85.8, 81.5, 70.9, 43.9, 39.6, 37.8, 27.9, 25.8, 23.2, 22.3
IR (neat)	ν 3311, 2980, 2933, 1727, 1649, 1477, 1456, 1392, 1367, 1313, 1254, 1151, 1117, 1036, 887, 847, 746, 633, 536, 469 cm <sup>-1</sup> .
m/z (HR-ESI-TOF)	[M+Na <sup>+</sup> ], [M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ] <sub>θεωρ.</sub> : 259.17, 254.21 [M+Na <sup>+</sup> ], [M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ] <sub>πειραμ.</sub> : 259.00, 253.90

**(R)-2-αιθονυλο-2,6-διμεθυλο-επτ-6-εν-1-όλη (158)**

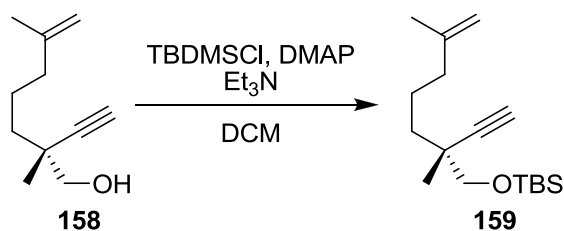


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτο- πικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
75%	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O	166.26	166.14	-0.89 (c = 0.79, CHCl <sub>3</sub> )	R <sub>f</sub> = 0.55 (Εξάνιο/AcOEt) 7:3

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα του εστέρα **147** (89 mg, 0.38 mmol) σε THF (5 mL), προστίθεται LiAlH<sub>4</sub> (44 mg, 1.2 mmol) στους 0 °C. Η αντίδραση αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 45 λεπτά και στη συνέχεια ακολουθεί προσεκτική, στάγδην προσθήκη υδατικού διαλύματος 1 M HCl (5 mL). Το τελικό μίγμα αναδεύεται στους 0 °C για 1 ώρα και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 45 λεπτά. Το γκρι υπόλειμμα που δημιουργείται, απομακρύνεται με διήθηση από Celite<sup>®</sup> και εκπλένεται με EtOAc. Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (9:1 Εξάνιο/AcOEt), οπότε παραλαμβάνεται η ένωση **158** ως υποκίτρινο έλαιο (47 mg, 0.28 mmol).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 4.70 (s, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 3.44 (ABq, Δν = 28.3 Hz, J = 10.6 Hz, 2 H), 2.16 (s, 1 H), 2.02 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.91 (s, 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.62 – 1.49 (m, 3 H), 1.33 – 1.27 (m, 1 H), 1.18 (s, 3 H)
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 145.6, 110.2, 88.4, 70.8, 70.5, 38.1, 37.2, 23.2, 22.6, 22.4.
<b>IR</b> (neat)	ν 3412, 3307, 3074, 2929, 2872, 1724, 1649, 1459, 1375, 1275, 1124, 1072, 1039, 887, 633 cm <sup>-1</sup> .

**(R)-(2-αιθυνολο-2,6-διμεθυλο-επτ-6-ενυλοξυ)(τριτ-βουτυλο)διμεθυλοσιλάνιο (159)**

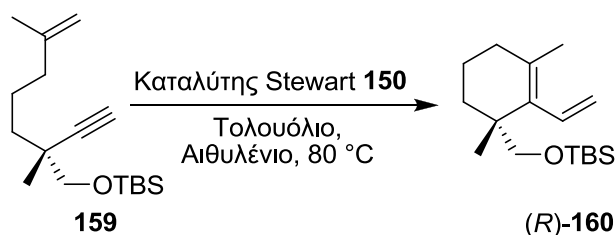


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$ ( $c = 1.1$ , $\text{CHCl}_3$ )	TLC
92%	$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{OSi}$	280.52	280.22	-4.5	$R_f = 0.6$ (Εξάνιο/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της αλκοόλης **158** (380 mg, 2.3 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (8 mL), προστίθεται  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.65 mL, 4.6 mmol), TBDMSCl (509 mg, 3.5 mmol) και DMAP (28 mg, 0.23 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 16 ώρες. Η αντίδραση διαλύεται σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) και ακολούθως εκπλένεται με υδατικό διάλυμα (1%) HCl (3 × 30 mL), υδατικό διάλυμα  $\text{NaHCO}_3$  (3 × 30 mL) και με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (30 mL). Οι οργανικές φάσεις ξηραίνονται με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης σε σύστημα (5%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Εξάνιο) παρέχει την ένωση **159** (590 mg, 2.1 mmol) ως υποκίτρινο έλαιο.

<b><math>^1\text{H}</math> NMR</b> (500 MHz) 25°C, $\text{CDCl}_3$	$\delta$ 4.71–4.70 (m, 1 H), 4.70–4.68 (m, 1 H), 3.49 (ABq, $\Delta\nu = 36.3$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 2 H), 2.07 (s, 1 H), 2.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.72 (s, 3 H), 1.63–1.44 (m, 3 H), 1.39–1.28 (m, 1 H), 1.17 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H)
<b><math>^{13}\text{C}</math> NMR</b> (125 MHz) 25°C, $\text{CDCl}_3$	$\delta$ 145.0, 109.1, 88.5, 68.7, 68.5, 37.3, 36.3, 36.9, 25.0, 23.0, 21.8, 21.4, 17.5, -6.3.
<b>IR</b> (neat)	$\nu$ 3311, 3074, 2926, 2854, 1649, 1462, 1387, 1362, 1255, 1095, 1007, 887, 835, 775, 667, 631 $\text{cm}^{-1}$ .

**(R)-((1,3-διμεθυλο-2-βινυλοκυκλοεξ-2-ενυλ)μεθοξυ)(τριπ-βουτυλο)διμεθυλοσιλάνιο  
(160)<sup>9</sup>**

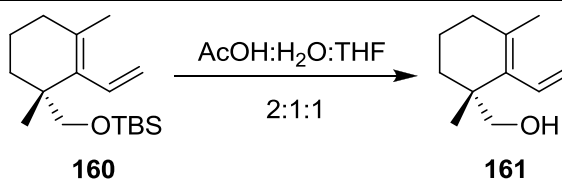


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτο- πικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
48%	C <sub>17</sub> H <sub>32</sub> OSi	280.52	280.22	+25 ( <i>c</i> = 0.35, CHCl <sub>3</sub> )	R <sub>f</sub> = 0.8 (Εξάνιο)

**Μέθοδος παρασκευής:** Υπό ανάδευση διάλυμα της ένωσης **159** (75 mg, 0.27 mmol) σε τολουόλιο (10 mL) υπόκειται σε απαέρωση με αιθυλένιο. Στη συνέχεια, προστίθεται καταλύτης Stewart-Grubbs (**29**, 0.45 mL, 0.05 eq) ως διάλυμα (0.03 M) σε άνυδρο και απαερωμένο με αργό τολουόλιο. Το τελικό μίγμα θερμαίνεται στους 80 °C, υπό ατμόσφαιρα αιθυλενίου για 24 ώρες. Κατά τη διάρκεια του χρόνου αντίδρασης, προστίθεται καταλύτης (0.05, 0.05, 0.1 eq μετά από 1, 3 και 20 ώρες θέρμανσης αντίστοιχα). Το μίγμα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (Εξάνιο), οπότε προκύπτει η ένωση (*R*)-**160** ως άχρωμο έλαιο (36 mg, 0.13 mmol).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	$\delta$ 6.15 (dd, <i>J</i> = 17.6, 11.3 Hz, 1 H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.21 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.93 (dd, <i>J</i> = 17.7, 2.3 Hz, 1H, CH=CHH), 3.38 (ABq, $\Delta\nu$ = 64.0 Hz, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2 H, CH <sub>2</sub> OTBDMS), 1.98 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2 H, CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=C), 1.78 (ddd, <i>J</i> = 12.5, 9.0, 3.1 Hz, 1 H, CHHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=C), 1.69 (s, 3 H, C(CH <sub>3</sub> )=C), 1.65–1.52 (m, 2 H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=C), 1.30–1.21 (m, 1 H, CHHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=C), 0.95 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> OTBDMS), 0.87 (s, 9 H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi), 0.01 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> Si), 0.00 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> Si)
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	$\delta$ 135.6 (CH=CH <sub>2</sub> ), 135.5 (C(CH <sub>3</sub> )=C), 131.0 (C(CH <sub>3</sub> )=C), 118.0 (CH=CH <sub>2</sub> ), 69.1 (CH <sub>2</sub> OTBDMS), 39.2 (CH <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> OTBDMS), 33.1 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=C), 32.6 (CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=C), 25.9 ((CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi), 23.2 (CH <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> OTBDMS), 21.5 (C(CH <sub>3</sub> )=C), 18.9 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=C), 18.3 ((CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi), -5.45 (CH <sub>3</sub> Si), -5.48 (CH <sub>3</sub> Si).
<b>IR</b> (neat)	$\nu$ 2954, 2927, 2856, 1471, 1385, 1362, 1254, 1088, 1007, 916, 852, 833, 771, 669 cm <sup>-1</sup> .

**(R)-(1,3-διμεθυλο-2-βινυλοκυκλοεξ-2-ενυλ)μεθανόλη (161)**

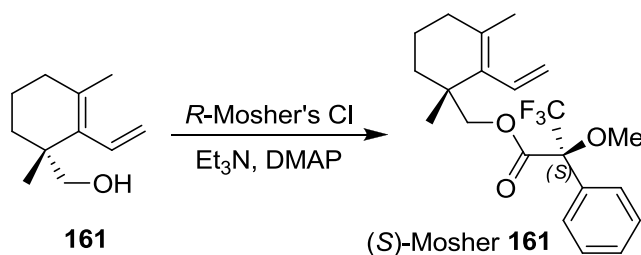


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
86%	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O	166.26	166.14	+18 ( <i>c</i> = 0.7, CHCl <sub>3</sub> )	R <sub>f</sub> = 0.7 (Εξάνιο/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) 7:3

**Μέθοδος παρασκευής:** Ο σιλλοαιθέρας **160** (44 mg, 0.16 mmol) διαλύεται σε μίγμα 2:1:1 οξικό οξύ:νερό:THF (5 mL) και το μίγμα αναδεύεται για 36 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στη συνέχεια, προστίθεται νερό (10 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 × 8 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων εκπλένεται διαδοχικά, με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> (ΠΡΟΣΟΧΗ: έκλυση CO<sub>2</sub>) και με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl και τελικώς ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Συμπύκνωση των διαλυτών υπό ελαττωμένη πίεση και καθαρισμός του υπολείμματος με flash χρωματογραφία στήλης (10% έως 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Εξάνιο), παρέχει την αλκοόλη **161** (23 mg, 0.14 mmol) ως υποκίτρινο έλαιο.

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 6.21 (ddd, <i>J</i> = 17.7, 11.3, 0.8 Hz, 1 H), 5.28 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.4 Hz, 1 H), 5.04 (dd, <i>J</i> = 17.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.59 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1 H), 3.25 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1 H), 2.11–2.02 (m, 1 H), 1.97 (dt, <i>J</i> = 17.7, 5.1 Hz, 1 H), 1.85–1.78 (m, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 1.72–1.57 (m, 2 H), 1.37–1.30 (m, 2 H), 0.98 (s, 3 H)
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 135.2, 134.1, 133.7, 118.7, 70.2, 39.7, 33.6, 32.6, 23.1, 21.7, 19.0.
<b>IR</b> (neat)	ν 3361, 3078, 2922, 2854, 1456, 1373, 1034, 1012, 916 cm <sup>-1</sup> .

**(S)-Mosher εστέρας της rac- ή R-(1,3-διμεθυλο-2-βινυλοκυκλοεξ-2-ενυλ)μεθανόλης (161)<sup>9</sup>**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
75%	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	382.42	382.18	—	R <sub>f</sub> = 0.7 (Εξάνιο/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα της αλκοόλης **161** ή της αντίστοιχης ρακεμικής αλκοόλης (5.5 mg, 33 μmol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), προστίθεται Et<sub>3</sub>N (23 μL, 165 μmol) και DMAP (0.4 mg, 3 μmol). Το μίγμα ψύχεται στους 0 °C και ακολούθως προστίθεται (R)-(-)-α-μεθόξυ-α-(τριφλούρο-μέθυλο)φαινυλο-ακέτυλο χλωρίδιο (10 μL, 53 μmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 2 ώρες μέχρι παρατήρησης ολοκλήρωσης της αντίδρασης. Στη συνέχεια, προστίθεται νερό (2 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (2 × 2 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων εκπλένεται διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (2 mL) και με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl και τέλος ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (9:1 Εξάνιο/AcOEt), οπότε και προκύπτει (S)-Mosher εστέρας **161** (9.5 mg, 24.8 μmol) ως υποκίτρινο έλαιο.

Η σύγκριση των φασμάτων <sup>1</sup>H NMR των 2 εστέρων δείχνει ότι η εναντιομερική περίσσεια της αλκοόλης **161** (η εναντιοεκλεκτικότητα της αρχικής αλκυλίωσης) είναι ee = 77%.

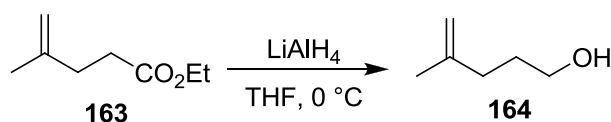
### 3.4.2 Εναλλακτική προσέγγιση για την εναντιοεκλεκτική παρασκευή του ενδιάμεσου **D1**.

4-μεθυλοπεντ-4-ενοϊκός αιθυλεστέρας ( <b>163</b> ) <sup>11</sup>					
<p style="text-align: center;"> <chem>CC(=C)CO</chem> <math>\xrightarrow[120\text{ }^\circ\text{C}]{\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3, \text{EtCO}_2\text{H}}</math> <chem>CC(=C)CC(=O)OEt</chem>  <b>162</b> <span style="margin-left: 200px;"></span> <b>163</b> </p>					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
74%	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	148.20	148.10	–	–

**Μέθοδος παρασκευής:** Διάλυμα της μεθαλλυλικής αλκοόλης **162** (10 mL, 118.8 mmol), του προπιονικού οξέος (5 mL, 66.8 mmol) και του ορθο-οξικού τρι-αιθυλεστέρα (250 mL, 1372 mmol) αναδεύεται με βρασμό υπό αναρροή στους 120 °C για 24 ώρες. Ακολουθεί εκχύλιση με Et<sub>2</sub>O (200 mL) και έκπλυση με υδατικό διάλυμα 10% HCl (200 mL) και τέλος με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> (200 mL). Οι υδατικές φάσεις εκχυλίζονται με Et<sub>2</sub>O και το σύνολο των οργανικών φάσεων πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Η απομόνωση του τελικού προϊόντος πραγματοποιείται με απόσταξη, όπου προκύπτει απολύτως καθαρό προϊόν σε θερμοκρασία 50-60 °C. Το προϊόν **163** (13 g, 87.7 mmol) παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό διότι διασπάται στη síλικά που χρησιμοποιείται για τη χρωματογραφία στήλης.

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 4.74 (s, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 4.13 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2 H), 2.45 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 2.33 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H).
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	–

**4-μεθυλοπεντ-4-εν-1-όλη (164)<sup>11,12</sup>**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
75%	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O	100.16	100.09	–	R <sub>f</sub> = 0.22 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα υδριδίου του λιθίου-αργιλίου (2.1 g, 54.6 mmol) σε THF (48 mL), προστίθεται στάγδην διάλυμα του αιθυλεστέρα **163** (3.6 g, 25.2 mmol) σε THF (14 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού και στους 0 °C. Με το τέλος της προσθήκης, το μίγμα αναδεύεται για 30 λεπτά στους 0 °C. Στη συνέχεια, προστίθεται στάγδην νερό (2.1 mL), υδατικό διάλυμα NaOH 2M (2.1 mL) και ξανά νερό (6.2 mL) στους 0 °C. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 1 ώρα πριν διηθηθεί μέσω celite, όπου το ίζημα εκπλένεται με AcOEt. Ακολουθεί συμπύκνωση του διηθήματος υπό ελαττωμένη πίεση και το ιδιαίτερα πτητικό προϊόν **164** (1.9 g, 19 mmol) δεν υφίσταται περαιτέρω καθαρισμό για το επόμενο στάδιο και λαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 4.73 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H) 3.64 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 2.08 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.79 (br s, 1 H, OH), 1.72 (s, 3 H) 1.72 – 1.67 (m, 2 H)
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 145.6, 110.3, 62.8, 34.2, 30.7, 22.4.



**4-μέθυλοπεντ-4-ενολο 4-μέθυλο-σουλφονικό βενζόλιο (165)<sup>11</sup>**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
83%	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> S	254.35	254.10	-	R <sub>f</sub> = 0.46 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της αλκοόλης **164** (1.1 g, 11.1 mmol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (28 mL), προστίθεται Et<sub>3</sub>N (3.1 mL, 22.1 mmol) και DMAP (0.14 g, 1.1 mmol) και το μίγμα ψύχεται στους 0 °C. Σε αυτή τη θερμοκρασία και υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται αργά πάρα-τόσυλοχλωρίδιο (3.16 g, 16.6 mmol) και το τελικό μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 24 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη H<sub>2</sub>O (20 mL) στους 0 °C και ανάδευση του μίγματος για 30 λεπτά. Στη συνέχεια, η αντίδραση εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O (2 × 20 mL) και το σύνολο των οργανικών φάσεων πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (95:5 Εξάνιο/AcOEt), οπότε προκύπτει η ένωση **165** (2.25 g, 8.9 mmol) ως άχρωμο έλαιο. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>12</sup>

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.78 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2 H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.01 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2 H), 1.90 – 1.76 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H).
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 144.8, 143.9, 133.4, 130.0, 128.0, 111.0, 70.2, 33.4, 26.9, 22.3, 21.7.

**5-ιωδο-2-μεθυλοπεντ-1-ενιο (166)<sup>12</sup>**

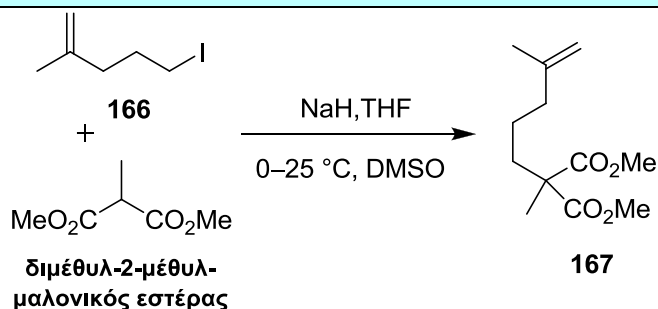


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
78%	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> I	210.06	209.99	–	R <sub>f</sub> = 0.82 (Εξάνιο/AcOEt) 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της ένωσης **165** (1.35 g, 5.5 mmol) σε άνυδρη ακετόνη (14.8 mL), προστίθεται NaI (2.47 g, 16.50 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 24 ώρες. Ακολουθεί αραίωση του μίγματος της αντίδρασης με εξάνιο (50 mL) και ανάδευση για 20 λεπτά. Στη συνέχεια, το τελικό μίγμα διηθείται μέσω celite, εκπλένεται με εξάνιο και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα διαλύεται σε εξάνιο, διηθείται μέσω ενός λεπτού στρώματος síλικας και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το ιδιαίτερα πτητικό προϊόν **166** (0.9 g, 4.28 mmol) λαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>11,12</sup>

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 4.76 (s, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 3.18 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2 H), 2.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 1.96 (pentete, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2 H), 1.72 (s, 3 H).
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	–

**Διμεθυλο 2-μεθυλο-2-(4-μεθυλπεντ-4-ενυλο) μαλονικός εστέρας (167)**

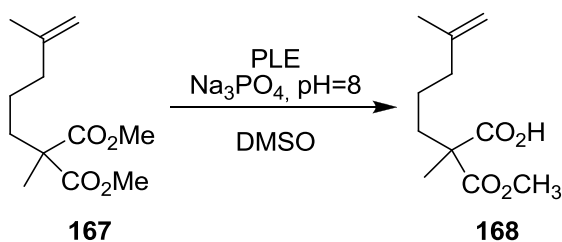


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
80%	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$	228.28	228.14	–	$R_f = 0.52$ (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα NaH (120 mg, 3.00 mmol) σε THF (11 mL) προστίθεται στάγδην υπό αργό και στους 0 °C, διμέθυλ-2-μέθυλ-μαλονικός εστέρας (0.46 mL, 3.03 mmol) σε διάστημα 3 λεπτών και το μίγμα αναδεύεται για 5 λεπτά. Στη συνέχεια, το μίγμα αναδεύεται για 30 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και προστίθεται στάγδην το ιωδίδιο **166** (0.48 g, 2.29 mmol) διαλυμένο σε DMSO (11 mL). Η αντίδραση παραμένει υπό ανάδευση για 20 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση του THF και το υπόλειμμα εκπλένεται με υδατικό διάλυμα  $\text{KHSO}_4$  1 M (10 mL) και  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 50$  mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με πεντάνιο ( $2 \times 50$  mL) και το σύνολο των οργανικών φάσεων πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης σε σύστημα (8:1 Hexane/AcOEt) παρέχει την ένωση **167** (0.42 g, 1.84 mmol) ως άχρωμο έλαιο.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz) 25°C, $\text{CDCl}_3$	$\delta$ 4.71 (s, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 3.72 (s, 6 H), 2.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 1.86 – 1.83 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.39 – 1.34 (m, 2 H)
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz) 25°C, $\text{CDCl}_3$	$\delta$ 173.0, 145.2, 110.5, 53.8, 52.5, 46.0, 37.9, 35.4, 22.3, 20.2.

***rac*-2-(μεθοξυκαρβονυλο)-2,6-διμεθυλοεπτ-6-ενοϊκό οξύ (**168**)**



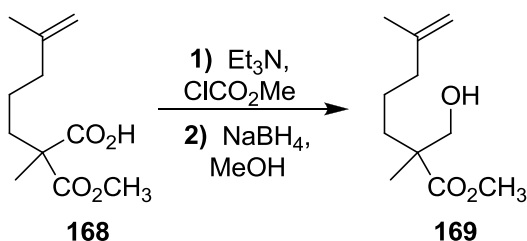
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
93%	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	214.26	214.12	0.0 ( <i>c</i> = 2.0, CHCl <sub>3</sub> )	R <sub>f</sub> = 0.41 (Εξάνιο/AcOEt) 4:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικού νατρίου 0.2 M, pH=8 (103 mL), προστίθεται η ένωση **167** (410 mg, 1.80 mmol) διαλυμένη σε DMSO (27 mL). Στη συνέχεια, η Pig Liver Esterase (PLE) (55 mg 0.34 mmol) διαλύεται σε πολύ μικρή ποσότητα του ρυθμιστικού διαλύματος και προστίθεται στο μίγμα της ένωσης **167**. Το τελικό μίγμα αναδεύεται για 27 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στη συνέχεια, το μίγμα οξινίζεται με υδατικό διάλυμα 1 M HCl και εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι οργανικές φάσεις διηθούνται μέσω celite και εκχυλίζονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub>. Η υδατική φάση οξινίζεται με υδατικό διάλυμα 1 M HCl και εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι υδατικές φάσεις εκπλένονται με Et<sub>2</sub>O και το σύνολο των οργανικών φάσεων πλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Η ένωση **168** παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο (360 mg, 1.68 mmol) χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 4.72 (s, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.03 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2 H), 1.99 – 1.74 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.46 – 1.31 (m, 2 H)
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 176.7, 173.5, 145.1, 110.6, 54.0, 52.8, 37.8, 35.9, 22.5, 22.3, 20.6

Το <sup>1</sup>H-NMR του 1:1 μίγματος (ένωση **168** : (*R*)-1-Φαίνυλο-αιθαναμίνη) αποδεικνύει το σχηματισμό ρακεμικού μίγματος της ένωσης **168**. Το μεθύλιο του C-2 του προχειρικού κέντρου στα 1.47 ppm δίνει 2 ισουψείς κορυφές, αποδεικνύοντας 0% ee (Εικόνα 2.5, σελ. 45).

**rac-μεθυλο 2-(υδροξυ-μεθυλ)-2,6-διμεθυλοεπτ-6-ενοϊκός εστέρας (169)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	TLC
58%	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	200.27	200.14	0.0 (c = 0.9, CHCl <sub>3</sub> )	R <sub>f</sub> = 0.52 (Εξάνιο/AcOEt) 4:2

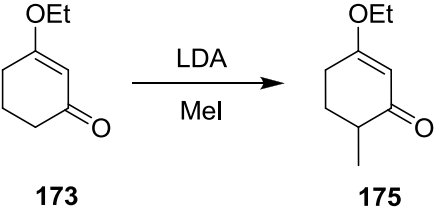
**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της ένωσης **168** (350 mg, 1.63 mmol) σε THF (1.9 mL), προστίθεται Et<sub>3</sub>N (0.24 mL, 1.79 mmol) και χλωρο μυρμηγκικός μεθυλεστέρας (0.14 mL, 1.79 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού και στους 0 °C. Μετά απο 10 λεπτά στους 0 °C, το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 45 λεπτά. Το άσπρο ίζημα διηθείται μέσω celite, εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O και το διήθημα συμπυκνώνεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται MeOH (1.6 mL) και το μίγμα ψύχεται στους 0 °C και ακολούθως προστίθεται NaBH<sub>4</sub> (123 mg, 3.26 mmol) σε δόσεις. Μετά απο 1 ώρα, γίνεται προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH<sub>4</sub>Cl και ακολουθεί εκχύλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Οι υδατικές φάσεις εκπλένονται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> και το σύνολο των οργανικών φάσεων πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (9:1 έως 8:2 Hexane/AcOEt), οπότε και παραλαμβάνεται η ένωση **169** ως κίτρινο έλαιο (190 mg, 0.95 mmol).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 4.71 (s, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 3.72 (d, J = 8.9 Hz, 4 H), 3.50 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 2.22 (br s, 1 H, OH) 1.99 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.56 – 1.50 (m, 2 H), 1.44 – 1.34 (m, 2 H), 1.19 (s, 3 H)
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 177.7, 145.4, 110.4, 68.5, 51.9, 47.9, 38.2, 35.6, 22.3, 22.3, 19.8

### 3.4.3 Επιτυχής εναντιοεκλεκτική σύνθεση του διενίου.

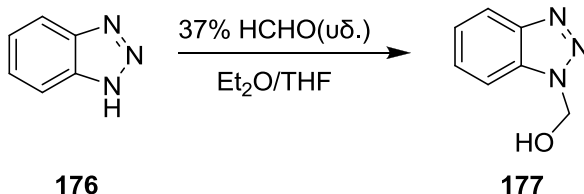
3-αιθόξυ-κύκλοεξ-2-ενόνη (173) <sup>13</sup>					
<p style="text-align: center;"> <chem>O=C1CCCC(=O)C1</chem> <math>\xrightarrow[\text{- H}_2\text{O}]{\text{EtOH, κατ. TsOH}}</math> <chem>CCOC1=CCCC(=O)C1</chem>  <b>174</b> <span style="margin-left: 150px;"></span> <b>173</b> </p>					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
85%	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	140.18	140.08	–	–

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ανάδευση, η 1,3-κυκλοεξαδιόνη **174** (4.50 g, 40.1 mmol) διαλύεται σε ένα μίγμα τολουολίου (64 mL) και απόλυτης αιθανόλης (18 mL). Στο διάλυμα αυτό προστίθεται μονοϋδρίτης του π-τολουολοσουλφονικού οξέος (143 mg, 0.75 mmol) και το μίγμα θερμαίνεται με βρασμό υπό αναρροή, με την παρεμβολή παγίδας Dean-Stark, για 12 ώρες. Το μίγμα των διαλυτών που έχει συγκεντρωθεί στην παγίδα (20 mL) απομακρύνεται και στο μίγμα της αντίδρασης προστίθεται απόλυτη αιθανόλη (20 mL). Η παραπάνω διαδικασία (δηλ. απομάκρυνση διαλυτών και προσθήκη ίσου όγκου απόλυτης αιθανόλης) επαναλαμβάνεται μέχρις ότου, με βάση TLC, επιτευχθεί πλήρης αντίδραση της δικετόνης. Το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και οι διαλύτες απομακρύνονται με συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Το πορτοκαλί ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα (200 mL) και ξεπλένεται διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου, νερό και κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με άνυδρο με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το ελαιώδες υπόλειμμα αποστάζεται υπό ελαττωμένη πίεση (87–89 °C, 2.5 mmHg) οπότε και παραλαμβάνεται το προϊόν **173** (4.82 g, 34.4 mmol) ως άχρωμο έλαιο. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα είναι σε πλήρη συμφωνία με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.<sup>14</sup>

3-αιθοξυ-6-μεθυλο-κυκλοεξ-2-ενόνη (175) <sup>15</sup>					
 <p style="text-align: center;"> <chem>CCOC1=CC(=O)CCC1</chem> <math>\xrightarrow[\text{MeI}]{\text{LDA}}</math> <chem>CCOC1=CC(=O)C(C)CC1</chem>  <b>173</b> <span style="margin-left: 150px;"></span> <b>175</b> </p>					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
100%	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	154.21	154.10	–	R <sub>f</sub> = 0.53 (Εξάνιο/AcOEt) 1:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα της διίσοπροπυλαμίνης (5.70 mL, 40.8 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού και στους  $-78^\circ\text{C}$ , προστίθεται στάγδην διάλυμα βουτυλολιθίου (2.5 M σε εξάνια, 15.0 mL, 37.5 mmol). Το μίγμα αφήνεται να θερμανθεί στους  $0^\circ\text{C}$  για 1 ώρα και στη συνέχεια προστίθεται στο αναδευόμενο διάλυμα της 3-αιθοξυ-2-κυκλοεξεν-1-όνης **173** (4.78 g, 34.1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (35 mL), που έχει ψυχθεί στους  $-78^\circ\text{C}$ . Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 1 ώρα και έπειτα προστίθεται στάγδην μεθυλοϊωδίδιο (2.5 mL, 40.2 mmol). Η θερμοκρασία του μίγματος αφήνεται να ανέλθει αργά (μέσα σε 1 ώρα) σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση αποσβένεται με την προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH<sub>4</sub>Cl (250 mL) και το μίγμα εκχλιζείται με διαιθυλαιθέρα (3 × 150 mL). Η οργανική φάση ξεπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το ελαιώδες υπόλειμμα υποβάλλεται σε καθαρισμό με flash χρωματογραφία στήλης (3:1 εξάνιο / Et<sub>2</sub>O) οπότε και παραλαμβάνεται η 3-αιθοξυ-6-μεθυλοκυκλοεξ-2-ενόνη **175** (5.3 g, 34 mmol) ως κίτρινο έλαιο. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα είναι σε πλήρη συμφωνία με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.<sup>15</sup>

(1H-βενζο-[d][1,2,3]τριαζολο-1-υλο)μεθανόλη (**177**)

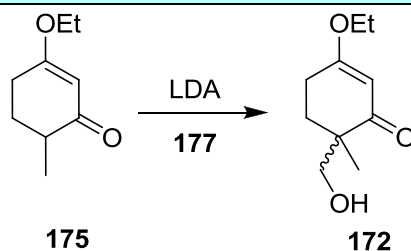


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτο- πικό)	[α] <sub>D</sub> <sup>23</sup>	TLC
82%	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O	149.15	149.06	–	–

**Μέθοδος παρασκευής:** Το 1H-Βενζοτριαζόλιο **176** (5.0 g, 42 mmol) αναμιγνύεται (με τη βοήθεια σπάτουλας) με υδατικό διάλυμα 37% φορμαλδεΰδης (3.4 mL, 42 mmol). Η αρχική πάστα μετατρέπεται σε νεφελώδες διάλυμα και στη συνέχεια σε λευκό στερεό, ενώ παράλληλα παρατηρείται η έκλυση θερμότητας. Το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και ξεπλένεται με διαιθυλεθέρα (3 × 15 mL) και ψυχρό (0 °C) τετραϋδροφουράνιο (10 mL). Η βενζοτριαζολομεθανόλη **177** (5.13 g, 34.4 mmol) παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από γρήγορη διήθηση και ξήρανση υπό κενό για 12 ώρες. Η ένωση **177** χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στην επόμενη αντίδραση.



**3-αιθοξυ-6-(υδροξυ-μεθυλο)-6-μεθυλο-κυκλοεξ-2-ενόνη (X3)<sup>16</sup>**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
83%	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	184.23	184.11	–	R <sub>f</sub> = 0.14 (Εξάνιο/AcOEt) 1:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα της διίσοπροπυλαμίνης (6.7 mL, 48 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (50 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού και στους  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , προστίθεται στάγδην διάλυμα βουτυλολιθίου (2.5 M σε εξάνια, 19 mL, 48 mmol). Το μίγμα αφήνεται να θερμανθεί στους  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  για μισή ώρα και στη συνέχεια προστίθεται στάγδην διάλυμα της 3-αιθοξυ-6-μεθυλο-κυκλοεξ-2-ενόνης **175** (2.31 g, 15.0 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (25 mL). Το τελικό μίγμα θερμαίνεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 1 ώρα και στη συνέχεια ψύχεται στους  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Ακολούθως, προστίθεται στάγδην, διάλυμα της βένζοτρίαζολομεθανόλης **177** (4.58 g, 30.7 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (140 mL) και στη συνέχεια η θερμοκρασία του μίγματος αφήνεται να ανέβει (σε διάστημα 2 ωρών) σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση αποσβένεται με την προσθήκη νερού (50 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 150 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξεπλένεται διαδοχικά με υδατικό διάλυμα NaOH 4 N (100 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (100 mL). Έπειτα, ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το ελαιώδες υπόλειμμα υποβάλλεται σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (7:3 εξάνιο / AcOEt), οπότε και παραλαμβάνεται η ρακεμική 3-αιθοξυ-6-μεθυλο-6-(υδροξυ-μεθυλο)-κυκλοεξ-2-εν-1-όνη **172** (2.30 g, 12.5 mmol) ως κίτρινο έλαιο. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα είναι σε πλήρη συμφωνία με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.<sup>16a</sup>

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	$\delta$ 5.23 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 2H), 3.59 – 3.48 (m, 2H), 3.16 (dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.57 (dddd, $J = 18.3, 11.6, 5.4, 1.5$ Hz, 1H), 2.35 (ddd, $J = 18.0, 5.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.00 (ddd, $J = 13.6, 11.7, 5.6$ Hz, 1H), 1.55 (ddd, $J = 13.4, 5.4, 3.2$ Hz, 1H), 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.13 (s, 3H).
<sup>13</sup> C NMR (126 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	$\delta$ 205.6, 177.1, 101.5, 69.2, 64.5, 44.7, 29.9, 25.9, 19.1, 14.2.

(+)-( <i>S</i> )-3-αιθοξυ-6-μεθυλο-6-(υδροξυ-μεθυλο)-κυκλοεξ-2-εν-1-όνη ( <b>172</b> ) (-)-( <i>R</i> )-3-αιθοξυ-6-(ακετοξυ-μεθυλο)-6-μεθυλο-κυκλοεξ-2-εν-1-όνη ( <b>171</b> ) (-)-( <i>R</i> )-3-αιθοξυ-6-μεθυλο-6-(υδροξυ-μεθυλο)-κυκλοεξ-2-εν-1-όνη ( <b>172</b> ) <sup>16a</sup>					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
<b>62%</b> για ( <i>S</i> )- <b>172</b> <b>35%</b> για <b>171</b> <b>92%</b> για ( <i>R</i> )- <b>172</b>	<b>172</b> : C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> <b>171</b> : C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	<b>172</b> : 184.23 <b>171</b> : 226.27	<b>172</b> : 184.11 <b>171</b> : 226.12	<i>(R)</i> - <b>172</b> : -76.0 ( <i>c</i> = 7.64, CHCl <sub>3</sub> ) <b>171</b> : -57.7 ( <i>c</i> = 7.37, CHCl <sub>3</sub> )	<b>172</b> : R <sub>f</sub> = 0.10 (Εξάνιο/AcOEt) 7:3 <b>171</b> : R <sub>f</sub> = 0.33 (Εξάνιο/AcOEt) 7:3

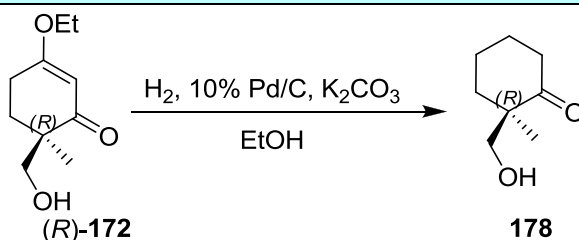
### Μέθοδος παρασκευής:

**Στάδιο A:** Σε διάλυμα της ρακεμικής 3-αιθοξυ-6-μεθυλο-6-(υδροξυ-μεθυλο)-κυκλοεξ-2-εν-1-όνης **172** (3.8 g, 21 mmol) σε βενζόλιο (40 mL) προστίθεται οξικός βινυλεστέρας (5.0 mL, 54 mmol) και Amano Lipase AK (*Pseudomonas fluorescens*) (1.9 g). Το μίγμα αναδεύεται υπό ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 48 ώρες. Στη συνέχεια, το μίγμα διηθείται από ένα στρώμα Celite, το οποίο ξεπλένεται με οξικό αιθυλεστέρα (2 × 10 mL). Το διήθημα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το ελαιώδες υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (9:1 → 7:3 εξάνιο / AcOEt), οπότε παραλαμβάνονται κατά σειρά έκλουσης η (-)-(*R*)-3-αιθοξυ-6-(ακετοξυ-μεθυλο)-6-μεθυλο-κυκλοεξ-2-εν-1-όνη **171** (1.6 g, 7.1 mmol) ως κίτρινο έλαιο και η (+)-(*S*)-3-αιθοξυ-6-μεθυλο-6-(υδροξυ-μεθυλο)-κυκλοεξ-2-εν-1-όνη (2.4 g, 13 mmol) **172** ως κίτρινο έλαιο.

**Στάδιο B:** Σε διάλυμα της ένωσης **171** (1.6 g, 7.1 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (20 mL) προστίθεται άνυδρο ανθρακικό κάλιο (2.9 g, 22 mmol) και το μίγμα θερμαίνεται με βρασμό υπό αναρροή για 2 ώρες. Την ψύξη του σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ακολουθεί η αραίωση με την προσθήκη διαιθυλαιθέρα (100 mL) και η διήθηση από ένα στρώμα Celite, το οποίο ξεπλένεται με Et<sub>2</sub>O (3 × 50 mL). Το διήθημα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το ελαιώδες υπόλειμμα υποβάλλεται σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (8:2 → 1:1 εξάνιο / AcOEt) οπότε παραλαμβάνεται η (-)-(*R*)-**172** (1.2 g, 6.5 mmol).

Η ένωση (*R*)-**172** (1.2 g, 6.5 mmol) επαναυποβάλλεται στο **στάδιο A** οπότε προκύπτει η (-)-(*R*)-**171** (1.2 g, 5.3 mmol, 82%). Το υλικό αυτό έχει φασματοσκοπικά δεδομένα σε πλήρη συμφωνία με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.<sup>16a</sup> Η σαπωνοποίηση του οξικού εστέρα **171** με υποβολή του στο **στάδιο B** οδήγησε στην απομόνωση της (-)-(*R*)-**172** (917.6 mg, 4.98 mmol, 24% συνολική απόδοση). Η αλκοόλη αυτή είχε φασματοσκοπικά δεδομένα σε πλήρη συμφωνία με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία<sup>16a</sup> και  $[\alpha]_D^{25} = -76.0$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* 7.64), η οποία αντιστοιχεί σε > 99% εναντιομερική περίσσεια.<sup>16a</sup>

**(-)-(R)-2-μεθυλο-2-(υδροξυ-μεθυλο)-κύκλοεξαν-1-όνη (178)<sup>17</sup>**

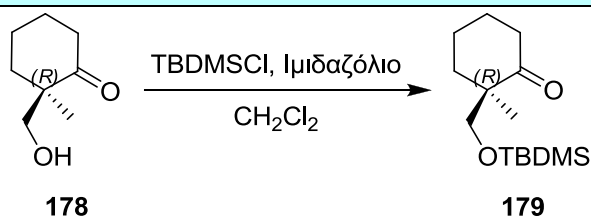


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
63%	$C_8H_{14}O_2$	142.20	142.10	-96.1 ( $c = 1.11,$ $CHCl_3$ )	

**Μέθοδος παρασκευής:** Διάλυμα της ένωσης (R)-**172** (1.3951 g, 7.57 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (200 mL) απερόνεται με διαδοχικούς κύκλους κενού υδραντλίας και ατμόσφαιρας αργού. Στη συνέχεια, στο διάλυμα προστίθεται άνυδρο ανθρακικό κάλιο (1.0 g, 7.5 mmol) και το μίγμα αναδεύεται για μισή ώρα. Έπειτα, προστίθεται σε αυτό 10% Pd/C (730 mg) και ακολουθούν διαδοχικοί κύκλοι κενού υδραντλίας και ατμόσφαιρας υδρογόνου. Το μίγμα αναδεύεται υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 3.5 ώρες. Η αντίδραση σταματά με διαδοχικούς κύκλους κενού υδραντλίας, ατμόσφαιρας αργού και προστίθεται στο μίγμα διαιθυλαιθέρας (200 mL). Με διήθηση του μίγματος από ένα στρώμα Celite, το οποίο ξεπλένεται με  $Et_2O$  ( $3 \times 50$  mL) και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση, παραλαμβάνεται ελαιώδες υπόλειμμα που καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (9:1 έως 8:2 εξάνιο / AcOEt). Απομονώνεται η (-)-(R)-2-μεθυλο-2-(υδροξυ-μεθυλο)-κυκλοεξαν-1-όνη **178** (678.4 mg, 4.77 mmol) ως υποκίτρινο πηκτικό έλαιο. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα αυτής της αλκοόλης είναι σε πλήρη συμφωνία με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.<sup>17</sup>

<b><math>^1H</math> NMR</b> (500 MHz) 25°C, $CDCl_3$	$\delta$ 3.51 (dd, $J = 11.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.47 (q, $J = 11.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.50 (ddd, $J = 14.5, 12.9, 6.1$ Hz, 1H), 2.26 (dddd, $J = 9.9, 8.6, 4.3, 2.1$ Hz, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.85 – 1.51 (m, 5H), 1.18 (s, 3H).
<b><math>^{13}C</math> NMR</b> (126 MHz) 25°C, $CDCl_3$	$\delta$ 218.2, 69.2, 50.3, 39.1, 35.7, 27.4, 20.9, 20.3.

**(+)-(R)-2-μεθυλο-2-(τριτ-βουτυλ-διμεθυλ-σιλυλοξυ-μεθυλο)-κυκλοεξαν-1-όνη (179)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
96%	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> Si	256.46	256.19	+12.7 (c = 3.69, CHCl <sub>3</sub> )	

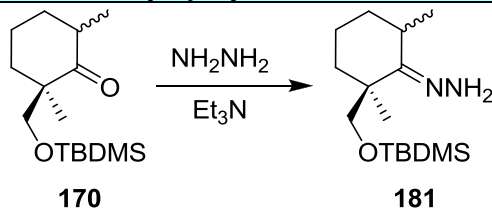
**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα της ένωσης **178** (486.1 mg, 3.42 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) και υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθενται διαδοχικά στους 0 °C ιμιδαζόλιο (442.7 mg, 6.50 mmol) και τριτ-βουτυλ-διμεθυλοσιλυλγλωρίδιο (778 mg, 5.16 mmol). Το μίγμα αναδεύεται στους 0 °C για 1 ώρα και στη συνέχεια σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 2 ώρες. Διοξειδίο του πυριτίου (silica gel, 0.5 g) προστίθεται στο μίγμα και το όλον υποβάλλεται σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (95:5 εξάνιο / AcOEt), οπότε και παραλαμβάνεται η (+)-(R)-**179** (838.3 mg, 3.27 mmol) ως υποκίτρινο έλαιο.

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 3.63 (s, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 4H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (126 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 214.9, 68.5, 50.7, 39.5, 36.0, 27.1, 26.0, 21.4, 20.8, 18.4, -5.4.

<b>(R)-2-(τριτ-βουτυλο-διμεθυλο-σιλυλοξυ-μεθυλο)-2,6-διμεθυλο-κυκλοεξανόνη (170)</b> <b>(R)-2-(τριτ-βουτυλο-διμεθυλο-σιλυλοξυ-μεθυλο)-2,6,6-τριμεθυλο-κυκλοεξανόνη (180)</b>					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
	<b>170:</b> C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> Si <b>180:</b> C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> Si	<b>170:</b> 270.48 <b>180:</b> 284.51	<b>170:</b> 270.20 <b>180:</b> 254.22	—	

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε υπό ανάδευση διάλυμα διίσοπροπυλαμίνης (0.57 mL, 4.1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (30 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού και στους  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , προστίθεται στάγδην διάλυμα βουτυλολιθίου (2.5 M σε εξάνια, 1.6 mL, 4.0 mmol). Το μίγμα θερμαίνεται στους  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  σε διάστημα 50 λεπτών και στη συνέχεια προστίθεται στάγδην διάλυμα της ένωσης **179** (786.6 mg, 3.07 mmol) σε άνυδρο THF (15 mL). Το μίγμα αφήνεται να θερμανθεί στους  $0\text{ }^\circ\text{C}$  μέσα σε 1 ώρα και αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για άλλη 1 ώρα. Έπειτα, προστίθεται στάγδην μεθυλοϊωδίδιο (0.21 mL, 3.37 mmol) και η θερμοκρασία του μίγματος ανέρχεται αργά (μέσα σε 8 ώρες) σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση αποσβένεται με την προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα ( $3 \times 100\text{ mL}$ ). Η οργανική στοιβάδα ξεπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα  $\text{NaCl}$  (100 mL), ξηραίνεται με άνυδρο  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το ελαιώδες υπόλειμμα υποβάλλεται σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο  $\rightarrow$  95:5 εξάνιο /  $\text{Et}_2\text{O}$ ), οπότε και παραλαμβάνονται, κατά σειρά έκλουσης ένα μίγμα προϊόντων (595.5 mg, τρεις ενώσεις σύμφωνα με ανάλυση TLC) και αναλλοίωτη η (+)-*(R)*-2-μεθυλο-2-(τριτ-βουτυλο-διμεθυλο-σιλυλοξυ-μεθυλο)-κυκλοεξαν-1-όνη **180** (84.6 mg, 11%). Περαιτέρω προσεκτικός καθαρισμός μέρους του μίγματος προϊόντων με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο  $\rightarrow$  99:1 εξάνιο /  $\text{Et}_2\text{O}$   $\rightarrow$  98:2 εξάνιο /  $\text{Et}_2\text{O}$   $\rightarrow$  98:5 εξάνιο/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) επέτρεψε την απομόνωση και τον χαρακτηρισμό, μέσω  $^1\text{H NMR}$ , δύο κλασμάτων. Το ένα είναι εμπλουτισμένο στις ενώσεις **180** και **170a** και το άλλο εμπλουτισμένο στην ένωση **170b**. Συγκριτική ανάλυση των φασμάτων αυτών υπέδειξε ότι η ένωση **180** είναι το 2,6,6-τριμεθυλο-παράγωγο και οι ενώσεις **170a,b** είναι τα διαστερεοϊσομερή στη θέση C-6 (2,6-διμεθυλο-παράγωγα). Η αναλογία του τριμεθυλο- με τα διμεθυλο-παράγωγα στο αρχικό μίγμα προϊόντων είναι περίπου 1.0:7.4 [**180**/(**170a**+**170b**)], ενώ τα δύο διαστερεοϊσομερή διμεθυλο-παράγωγα έχουν αναλογία περίπου **170a**:**170b** = 1.3:1.0. Το μίγμα των προϊόντων χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στο επόμενο βήμα.

**(Z)-(S)-2-(τριτ-βουτυλο-διμεθυλο-σιλυλοξυ-μεθυλο)-2,6-διμεθυλο-κυκλοεξυλιδενο υδραζίνη (181)**

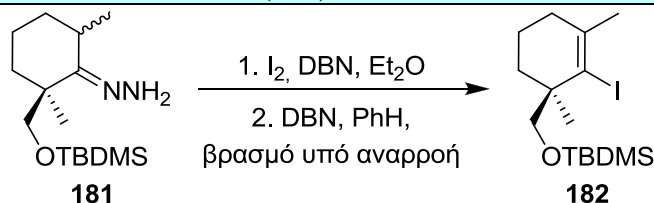


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
62%	C <sub>15</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> OSi	284.51	284.23	+12.7 (c = 3.69, CHCl <sub>3</sub> )	

**Μέθοδος παρασκευής:** Υπό ατμόσφαιρα αργού, σε διάλυμα των προϊόντων του προηγούμενου σταδίου **170a,b** και **180** (0.59 g, 2.2 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (2.5 mL) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.50 mL, 3.6 mmol) και μονοϋδρίτης της υδραζίνης (2.0 mL, 41 mmol). Το μίγμα αναδεύεται στους 100 °C για τέσσερις ημέρες. Αφού ψυχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, συμπυκνώνεται αρχικά, υπό ελαττωμένη πίεση και στη συνέχεια υπό κενό. Το ελαιώδες υπόλειμμα υποβάλλεται σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (95:5 → 9:1 εξάνιο/AcOEt), οπότε παραλαμβάνονται, κατά σειρά έκλουσης, μίγμα 1.1:1.0 αναλλοίωτων διμεθυλο-/τριμεθυλο-κετονών **170a,b** και **180** (179.6 mg, 0.65 mmol, 30%) και μίγμα διαστερεοϊσομερικών (σε αναλογία ~2:1) οξιμών **181** (389.2 mg, 1.37 mmol) ως άχρωμο έλαιο. Το τελευταίο μίγμα χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στο επόμενο βήμα.

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	$\delta$ 4.96 (s, 4H), 3.73 – 3.52 (m, 4H), 3.23 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.99 – 2.87 (m, 2H), 1.99 (dd, $J = 20.2, 18.4$ Hz, 1H), 1.79 – 1.65 (m, 4H), 1.62 – 1.39 (m, 6H), 1.17 (t, $J = 9.2$ Hz, 6H), 1.09 (dd, $J = 6.9, 3.2$ Hz, 6H), 0.91 – 0.83 (m, 18H), 0.02 (d, $J = 4.2$ Hz, 12H).
--	---

**(R)-τριπ-βουτυλο((2-ιωδο-1,3-διμεθυλο-κυκλοεξ-2-ενυλο)μεθοξυ)διμεθυλοσιλάνιο  
(182)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
85%	C <sub>15</sub> H <sub>29</sub> IOSi	380.38	380.10	-0.12 (c = 1.86, CHCl <sub>3</sub> )	

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα των υδραζονών **181** (381.7 mg, 1.34 mmol) σε άνυδρο Et<sub>2</sub>O (6.5 mL) προστίθεται διαζαδικυκλοεννεάνιο (1.5 mL, 12.1 mmol), υπό ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στη συνέχεια, ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος I<sub>2</sub> (699.3 mg, 2.76 mmol) σε άνυδρο Et<sub>2</sub>O (6.5 mL). Το τελικό μίγμα γίνεται ετερογενές και με την ολοκλήρωση της προσθήκης ιωδίου εμφανίζεται ένα βαθύ καφέ στρώμα. Η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα και ακολούθως προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> (20 mL). Ακολουθεί εκχύλιση του μίγματος με διαιθυλαιθέρα (2 × 10 mL), πλύση των οργανικών εκχυλισμάτων με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL) και ξήρασή με K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Μετά τη διήθηση και τη συμπίκνωση του υπό ελαττωμένη πίεση, παραλαμβάνεται βαθύ κόκκινο ελαιώδες υπόλειμμα το οποίο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό διαλύεται με ανάδευση, υπό ατμόσφαιρα αργού, σε βενζόλιο (16 mL). Στο διάλυμα προστίθεται διαζαδικυκλοεννεάνιο (0.2 mL, 1.6 mmol) και το μίγμα θερμαίνεται σε βρασμό υπό αναρροή για 3 ώρες. Τελικά, το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το ελαιώδες υπόλειμμα υποβάλλεται σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο), οπότε και παραλαμβάνεται το βινυλοϊωδίδιο **182** (431.2 mg, 1.13 mmol) ως άχρωμο έλαιο. Η κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης μετά το δεύτερο βήμα με κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> πρέπει να αποφεύγεται καθώς οδηγεί σε μη διαχωρίσιμα μίγματα ιωδοκυκλοεξενίου και κυκλοεξενίου.

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 3.50 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 3.39 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 1.99 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 9.1, 3.1 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.66 (dddd, <i>J</i> = 14.9, 9.1, 7.5, 4.8 Hz, 1H), 1.57 (dtt, <i>J</i> = 9.9, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 1.49 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 8.6, 3.1 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (126 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 140.5, 113.1, 71.3, 44.1, 34.3, 32.9, 31.4, 26.2, 26.0, 19.3, 18.4, -5.2, -5.3.

<b>(S)-6-((τριτ-βουτυλο-διμεθυλο-σιλυλοξυ)μεθυλο)-2,6-διμεθυλο-κυκλοεξ-1-ένιο καρβαλδεΰδης (183)</b>					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
85%	$C_{16}H_{30}O_2Si$	282.49	282.20	-33.3 ( $c = 2.71$ , $CHCl_3$ )	

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα του βινυλοϊωδιδίου **182** (422.1 mg, 1.11 mmol) σε άνυδρο THF (7.5 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού και στους  $-78^\circ C$ , προστίθεται στάγδην διάλυμα τριτοταγούς βουτυλολιθίου (1.7 M σε πεντάνιο, 1.30 mL, 2.23 mmol). Με την προσθήκη της βάσης εμφανίζεται λευκό ίζημα, το οποίο βαθμιαία μετατρέπεται σε κίτρινο. Το μίγμα αναδεύεται στην ίδια θερμοκρασία για 0.5 ώρα και στη συνέχεια προστίθεται στάγδην άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (0.9 mL, 11.6 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αποχρωματίζεται. Μετά από ανάδευση για 0.5 ώρα στους  $-78^\circ C$ , η αντίδραση αποσβένεται με την προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος δισόξινου φωσφορικού νατρίου (10 mL). Το μίγμα αναδεύεται για 0.5 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου και εκχυλίζεται με  $Et_2O$  ( $3 \times 10$  mL). Την πλύση των οργανικών εκχυλισμάτων με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL) και την ξήρανσή τους με άνυδρο  $Na_2SO_4$ , ακολουθεί η διήθηση και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Το ελαιώδες υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο  $\rightarrow$  98:2 εξάνιο/ $Et_2O$ ), οπότε και παραλαμβάνεται η αλδεΰδη **183** (266.7 mg, 0.944 mmol) ως άχρωμο έλαιο.

<b><math>^1H</math> NMR</b> (500 MHz) $25^\circ C$ , $CDCl_3$	$\delta$ 10.11 (s, 1H), 3.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.26 – 2.12 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.86 (ddd, $J = 13.3, 10.2, 3.2$ Hz, 1H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.25 (ddd, $J = 13.3, 7.7, 3.1$ Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), -0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H).
<b><math>^{13}C</math> NMR</b> (126 MHz) $25^\circ C$ , $CDCl_3$	$\delta$ 192.3, 158.1, 137.8, 68.4, 39.0, 35.8, 34.6, 26.0, 22.6, 19.6, 18.5, 18.3, -5.3, -5.4.



(S)-τριτ-βουτυλο((1,3-διμεθυλο-2-βινυλο-κυκλοεξ-2-ενυλο)μεθοξυ) διμεθυλοσιλάνιο [(S)-160]					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
84%	C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> OSi	280.52	280.22	-31.9 (c = 7.10, CHCl <sub>3</sub> )	

**Μέθοδος παρασκευής:** Υπό ατμόσφαιρα αργού, σε Ph<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I (0.61 g, 1.5 mmol) προστίθεται άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2.0 mL) και το μίγμα ψύχεται στους -78 °C. Στη συνέχεια, προστίθεται στάγδην διάλυμα βουτυλολιθίου (2.5 M σε εξάνιο, 0.55 mL, 1.4 mmol) και το μίγμα αναδεύεται στους -78 °C για 0.5 ώρα. Ακολούθως, η θερμοκρασία του μίγματος αφήνεται να ανέλθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 15 λεπτά, πριν επαναψυχθεί στους -78 °C. Σε αυτή τη θερμοκρασία, προστίθεται διάλυμα της αλδεϋδης **183** (263.1 mg, 0.93 mmol) σε άνυδρο THF (0.5 mL). Στη συνέχεια, η θερμοκρασία του μίγματος ανέρχεται αργά (σε διάστημα 8 ωρών) σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στο τελικό μίγμα, προστίθεται εξάνιο (8.0 mL) και το όλον διηθείται από ένα στρώμα διοξειδίου του πυριτίου, το οποίο στη συνέχεια εκπλένεται με εξάνιο. Το διήθημα και οι εκπλύσεις συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση και το ελαιώδες υπόλειμμα υποβάλλεται σε καθαρισμό με flash χρωματογραφία στήλης (εξάνιο), οπότε παραλαμβάνεται το διένιο (S)-**160** (218.2 mg, 0.78 mmol) ως άχρωμο έλαιο.

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 6.20 – 6.11 (m, 1H), 5.21 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 4.94 (dd, <i>J</i> = 17.7, 2.7 Hz, 1H), 3.45 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 3.32 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 1.98 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.78 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 8.9, 3.3 Hz, 1H), 1.71 – 1.68 (m, 3H), 1.67 – 1.51 (m, 2H), 1.27 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 8.6, 3.3 Hz, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).
<sup>13</sup> C NMR (126 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 135.7, 135.6, 131.2, 118.2, 69.2, 39.3, 33.2, 32.8, 26.1, 23.4, 21.6, 19.0, 18.4, -5.3, -5.3.

### 3.5 Διερεύνηση τελικών σταδίων προς τον σκελετό φουρανοδιτερπενοειδών, κασσανικού τύπου.

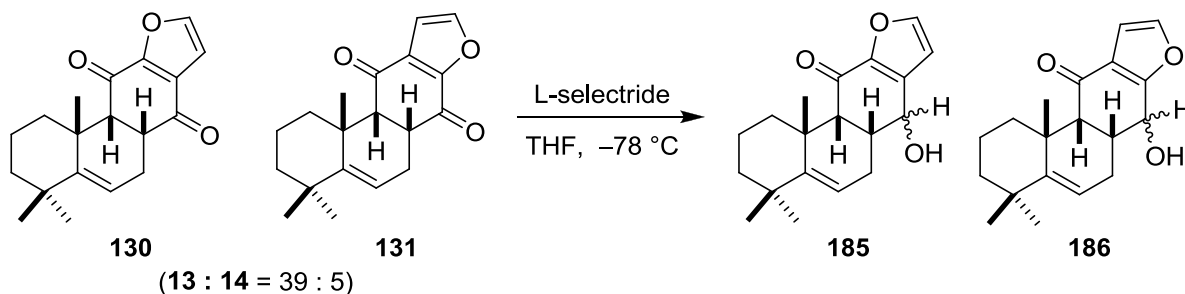
#### 3.5.1 Ολική σύνθεση του (±)-Σουκουτινιρανίου C.

<i>rac</i> -7,11-διμεθοξυ-4,4,11b-τριμεθυλο-1,2,3,4,6,7,11b-εξαυδρο-φαινανθρο[3,2-b]φουράνιο (184)					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
81%	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	326.43	326.19	–	R <sub>f</sub> = 0.60 (Εξάνιο/AcOEt) 6:4

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα της ένωσης **130** (10 mg, 0.034 mmol) σε THF (0.9 mL) στους 0 °C, προστίθεται ιωδομεθάνιο (44 μL, 0.7 mmol) και τριτ-βουτοξείδιο του καλίου (6 mg, 0.054 mmol). Η αντίδραση αναδεύεται από τους 0 °C σε θερμοκρασία δωματίου για 11 ώρες, οπότε και προστίθεται στο μίγμα κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (6 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 8 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (97:3 εξάνιο/AcOEt) και παραλαμβάνεται η ένωση **184** (9 mg, 0.028 mmol) ως άχρωμο έλαιο.

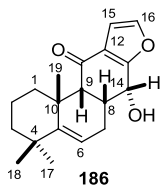
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.89 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.63 (dd, <i>J</i> = 21.8, 5.7 Hz, 1H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 1H), 1.64 – 1.59 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.41 – 1.35 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).
--	--

*rac*-(6*aR*,7*R*,11*aR*,11*bR*)-7-υδροξυ-4,4,7,11*b*-τριμεθυλο-1,2,3,4,6*a*,7,11*a*,11*b*-οκταυδρο-φαινανθρο [3,2-*b*]φουραν-11(6*H*)-όνη (**185**)  
*rac*-(6*aR*,7*R*,11*aR*,11*bR*)-7-υδροξυ-4,4,11*b*-τριμεθυλο-1,2,3,4,6*a*,7,11*a*,11*b*-οκταυδρο-φαινανθρο [2,3-*b*]φουραν-11(6*H*)-όνη (**186**)

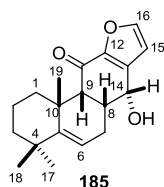


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
55% για <b>185</b>	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	300.39	300.17	-	<b>185</b> : R <sub>f</sub> = 0.30 (Εξάνιο/AcOEt) 6:4
11% για <b>186</b>	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	300.39	300.17		<b>186</b> : R <sub>f</sub> = 0.55 (Εξάνιο/AcOEt) 6:4

**Μέθοδος παρασκευής:** Αναδευόμενο διάλυμα του μίγματος των ενώσεων **130**, **131** (100 mg, 0.34 mmol) σε στεγνό THF (3 mL) ψύχεται στους -78 °C. Στη συνέχεια, προστίθεται L-selectride (1.0 M σε THF, 1.4 mL, 1.36 mmol) σταδιακά και υπό ατμόσφαιρα αργού. Η αντίδραση αναδεύεται στους -78 °C για 1 ώρα, οπότε και προστίθεται στο μίγμα κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (7 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 8 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων πλένεται με νερό και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (9:1 έως 8:2 εξάνιο/AcOEt) και παραλαμβάνονται κατά σειρά έκλουσης η ένωση **186** (11 mg, 0.037 mmol) ως υποκίτρινο έλαιο και η ένωση **185** (56 mg, 0.19 mmol) ως άχρωμο έλαιο.



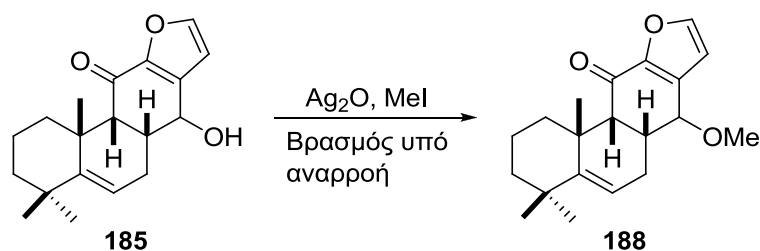
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.38 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.21 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 1H), 1.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.15 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)
--	---



Η ανάλυση του **NMR** παρέχει τα παρακάτω σήματα στο κύριο προϊόν, *rac*-(6*aR*,7*R*,11*aR*,11*bR*)-7-υδροξυ-4,4,7,11*b*-τριμεθυλο-1,2,3,4,6*a*,7,11*a*,11*b*-οκταδρο-φαινανθρο [3,2-*b*]φουραν-11(6*H*)-όνη (**185**). Σήματα που αποδεικνύουν συσχέτιση ή σχετική στερεοχημεία επισημαίνονται με έντονα γράμματα.

Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	COSY	HSQC	HMBC
1 ax	3.05 – 2.90 (m, 1H)	34.8	H1eq,2ax	X	C10,11,5,18,19
1 eq	1.18 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H)		H1ax,2ax	X	C17,18,19
2ax	1.84-1.77 (m, 1H)	18.8	H1ax,1eq	X	C3,10,1
2eq	1.65–1.56 (m, 1H)		H2ax,3ax	X	C1,3
3 eq	1.75–1.66 (m, 1H)	40.1	H3ax	X	–
3 ax	1.40 (d, <i>J</i> = 12.9, 1H)		H3eq	X	<b>C17</b>
4	–	35.3	–	–	–
5	–	151.0	–	–	–
6	5.28 (bs, 1H)	115.6	–	X	C8,4,10,7
7 eq	2.16 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H)	22.9	H7ax,8,6	X	C5,6,9,8,10,4, 18/19/20
7 ax	2.04–1.97 (bm, 1H)		H7eq,8	X	C5,6,14,8
8	3.32 (bs, 1H)	40.8	H7eq,7ax, 9	X	–
9	2.45 (bs,1H)	58.7	H8	X	C10,5
10	–	37.2	–	–	–
11	–	187.3	–	–	–
12	–	146.8	–	–	–
13	–	136.7	–	–	–
14	5.24 (s, 1H)	68.7	H7eq, 8	X	–
15	6.57 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H)	110.1	H16	X	C11,16,12,13,14
16	7.53 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H)	147.5	H15	X	<b>C11</b> ,12,13,15
17	1.06 (s, 3H)	31.6	–	X	<b>C5</b>
18	1.08 (s, 3H)	31.5	–	X	C5,6,3,4,19,2
19	1.31 (s, 3H)	31.3	–	X	C5,3,4,18
OH		–	–	–	

***rac*-(6*aR*,11*aR*,11*bR*)-7-μεθοξυ-4,4,11*b*-τριμεθυλο-1,2,3,4,6*a*,7,11*a*,11*b*-οκταυδρο-φαινανθρο[3,2-*b*]φουραν-11(6*H*)-όνη (188)**

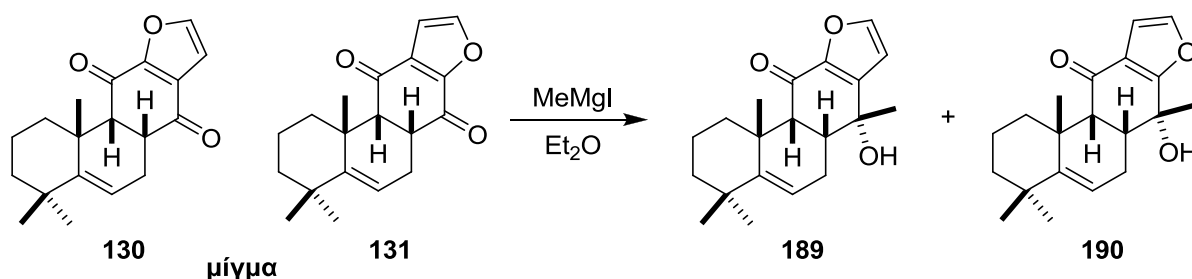


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
75%	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	314.42	314.19	–	R <sub>f</sub> = 0.60 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Στην ένωση **185** (5 mg, 0.017 mmol) προστίθεται ιωδομεθάνιο (2 mL, 0.032 mmol) και οξείδιο του αργύρου (38.5 mg, 0.17 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται υπό ατμόσφαιρα αργού και βρασμό υπό αναρροή για 18 ώρες. Στη συνέχεια, προστίθεται στο μίγμα CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) και ακολουθεί διήθηση μέσω celite. Το σύνολο των οργανικών φάσεων συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (98:2 έως 8:2 εξάνιο/AcOEt) και παραλαμβάνεται η ένωση **188** (4 mg, 0.013 mmol) ως άχρωμο έλαιο.

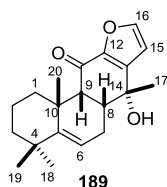
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.52 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 5.27 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.48 (dt, <i>J</i> = 10.8, 4.3 Hz, 1H), 3.02 (td, <i>J</i> = 12.9, 4.6 Hz, 1H), 2.40 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.90 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.40 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.19 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).
--	---

*rac*-(6*aR*,7*R*,11*aR*,11*bR*)-1,2,3,4,6*a*,7-εξαϋδρο-7-υδροξυ-4,4,7,11*b*-τετραμεθυλοφαινανθρο [2,3-*b*]φουραν-11(6*H*,11*aH*,11*bH*)-όνη (**189**)  
*rac*-(6*aR*,7*R*,11*aR*,11*bR*)-1,2,3,4,6*a*,7-εξαϋδρο-7-υδροξυ-4,4,7,11*b*-τετραμεθυλοφαινανθρο[3,2-*b*]φουραν-11(6*H*,11*aH*,11*bH*)-όνη (**190**)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
62% για <b>189</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$	314.42	314.19	-	<b>189</b> : $R_f = 0.26$ (Εξάνιο/AcOEt) 7:3
10% για <b>190</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$	314.42	314.19		<b>190</b> : $R_f = 0.51$ (Εξάνιο/AcOEt) 7:3

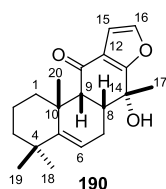
**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα του μίγματος των ενώσεων **130**, **131** (97 mg, 0.33 mmol) σε αιθέρα (5.2 mL), προστίθεται MeMgI (540 mg, 3.3 mmol) στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού. Η αντίδραση αναδεύεται στους 0 °C για 2 ώρες, οπότε και προστίθεται στο μίγμα κορεσμένο υδατικό διάλυμα  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (6 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με AcOEt (2 × 10 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (95:5 έως 7:3 εξάνιο/AcOEt) και παραλαμβάνονται κατά σειρά έκλουσης η ένωση **190** (10 mg, 0.032 mmol) ως υποκίτρινος αφρός και η ένωση **189** (65 mg, 0.21 mmol) ως λευκός αφρός.



Η ανάλυση του **NMR** του μίγματος παρέχει τα παρακάτω σήματα στο κύριο προϊόν, *rac*-(6aR,7R,11aR,11bR)-1,2,3,4,6a,7-εξαϋδρο-7-υδροξυ-4,4,7,11b-τετραμεθυλοφαινανθρο[2,3-b]φουραν-11(6H,11aH,11bH)-όνη (**189**). Σήματα που αποδεικνύουν συσχέτιση ή σχετική στερεοχημεία επισημαίνονται με έντονα γράμματα.

Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	COSY	HSQC	HMBC	NOESY
1 ax	3.15 – 2.84 (m, 1H)	34.9	H1eq,2ax	X	C10	H2eq,1eq
1 eq	1.19 (bd, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H)		H1ax,2ax	X	C5,3,10,2	H2eq,2ax,1ax, <b>19</b>
2ax	1.87-1.76 (m, 1H)	18.7	H1ax,1eq	X	C3,10,1	H2eq,20,1eq,19
2eq	1.62–1.56 (m, 1H)		H2ax,3ax	X	C1,3	H2ax,3ax,2eq,1ax
3 eq	1.68–1.63 (m, 1H)	40.0	H3ax	X	–	H18,3ax
3 ax	1.40 (dt, <i>J</i> = 13.0, 3.9 Hz, 1H)		H3eq	X	C5,1,18/19,2	H18/19,3eq,2ax
4	–	35.2	–	–	–	–
5	–	150.7	–	–	–	–
6	5.27 (bs, 1H)	115.7	H7eq,7ax	X	C8,4,10,7	<b>H18</b> ,7ax,7eq
7 eq	2.26 (ddd, <i>J</i> = 18.3, 6.8, 4.2 Hz, 1H)	25.1	H7ax,8,6	X	C5,6,9,8,10,4, 18/19/20	7ax,8,6
7 ax	2.08–1.90 (bm, 1H)		H7eq,8	X	C5,6, <b>14</b> ,8	7eq,8,6
8	3.15 – 2.84 (m, 1H)	46.5	H7eq,7ax, 9	X	C11, <b>13</b> ,14,9, <b>17</b> ,7	H9,7eq,7ax, <b>17</b> ,20
9	2.57 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H)	58.5	H8	X	C11,5, <b>12</b> ,14,8, 10,1,20,7	<b>H1eq</b> ,20, <b>17</b> ,8
10	–	37.3	–	–	–	–
11	–	187.1	–	–	–	–
12	–	146.0	–	–	–	–
13	–	140.0	–	–	–	–
14	–	71.8	–	–	–	–
15	6.53 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H)	109.2	H16	X	C11,16,12,13, <b>14</b>	H16, <b>17</b>
16	7.50 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H)	147.6	H15	X	C <b>11</b> ,12,13,15	H15
17	1.70 (s, 3H)	27.8	–	X	C <b>13</b> ,14, <b>8</b> ,7	<b>H8</b> ,9
18	1.06 (s, 3H)	31.7, 31.2	–	X	C5,6,3,4,19,2	H3ax,3eq, 6
19	1.08 (s, 3H)	–	–	X	C5,3,4,18	H20,3ax,2ax
20	1.29 (s, 3H)	31.5	–	X	C <b>11</b> ,5,9,8,10,1/4	H8, <b>9</b> ,2ax,19
OH	1.98 (bs, 1H)	–	–	–	–	–

<b>IR</b> (neat)	ν 3433, 2922, 2864, 1666, 1479, 1462, 1423, 1373, 1290, 1248, 1157, 1138, 1119, 1061, 1041, 1007, 968, 949, 916, 891, 876, 798, 785, 769, 717, 677, 660, 607, 567 cm <sup>-1</sup> .
<b>m/z</b> (HR-ESI-TOF)	[ <i>M</i> +H <sup>+</sup> ] <sub>θεορ.</sub> : 315.1960, [ <i>M</i> +H <sup>+</sup> ] <sub>πειραμ.</sub> : 315.1953



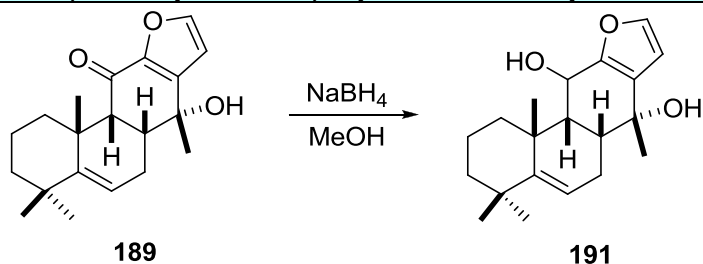
*rac*-(6*aR*,7*R*,11*aR*,11*bR*)-1,2,3,4,6*a*,7-εξάδρο-7-υδροξυ-4,4,7,11*b*-τετραμεθυλοφαινανθρο[3,2-*b*]φουραν-11(6*H*,11*aH*,11*bH*)-όνη (**190**). Σήματα που αποδεικνύουν συσχέτιση ή σχετική στερεοχημεία επισημαίνονται με έντονα γράμματα.

Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	COSY	HSQC	HMBC	NOESY
1 ax	2.90–2.77 (bm, 1H)	34.9	H1eq2ax	X		H1eq,2eq
1 eq	1.16 (bd, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H)		H1ax,2ax,2eq	X		H1ax,9, 2ax,2eq
2ax	1.89–1.78 (m, 1H)	18.8	H1ax,2eq/ 3eq,1eq	X		H2eq,3ax, <b>20</b> ,1eq,19
2eq	1.69–1.51 (m, 2H)	40.2	H2ax,9	X		H2ax,3ax,18
3 eq				X		
3 ax	1.46–1.38 (m, 1H)		H3eq/2eq	X		H3eq,18
4	–	35.3	–	–	–	–
5	–	150.4	–	–	–	–
6	5.30 (bs, 1H)	115.8	H7eq,7ax	X		H7eq,7ax,18
7 eq	2.28 (ddd, <i>J</i> = 18.4, 6.1, 4.6 Hz, 1H)	25.2	H7ax,8,6	X	C5,6,9,8	H6,7ax
7 ax	2.09–1.97 (bm, 1H)		H7eq,8	X		H6,7eq
8	2.98–2.90 (bm, 1H)	45.0	H7eq,7ax	X		H7eq, <b>17,20</b>
9	2.54 (bs, 1H)	59.8	H8	X	C11,5,8,10,7	<b>H17,20,1eq</b>
10	–	37.0	–	–	–	–
11	–	194.6	–	–	–	–
12	–	120.5	–	–	–	–
13	–	164.0	–	–	–	–
14	–	71.5	–	–	–	–
15	6.55 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	106.9	H16	X	C13,16,12	H16
16	7.35 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	143.8	H15	X	C13,12,15	H15
17	1.75 (s, 3H)	26.2	–	X	<b>C13</b> ,14,9,8	<b>H8,9,7ax</b>
18	1.08 (s, 3H)	31.6, 31.0	–	X	C5,3,4,19/18,6	H6,3eq,3ax
19	1.09 (s, 3H)		–	X		<b>H2ax,20</b>
20	1.30 (s, 3H)	31.6	–	X	C5,9,10,1	<b>H8,9,2ax,19</b>
OH	2.15 (bs, 1H)	–	H8	–		

<b>IR</b> (neat)	ν 3442, 2970, 2922, 2864, 1668, 1479, 1462, 1423, 1373, 1292, 1248, 1157, 1138, 1119, 1061, 1041, 1007, 968, 949, 916, 893, 876, 798, 785, 769, 717, 679, 660, 625 cm <sup>-1</sup> .
<b>m/z</b> (HR-ESI-TOF)	[ <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> ] <sub>θεωρ.</sub> : 315.1960, [ <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> ] <sub>πειραμ.</sub> : 315.1957



***rac*-(6a*R*,7*R*,11a*R*,11b*R*)-4,4,7,11b-τετραμεθυλο-1,2,3,4,6,6a,7,11,11a,11b-δεκαυδρο-φαινανθρο [3,2-*b*]φουρανο-7,11-διόλη (**191**)**

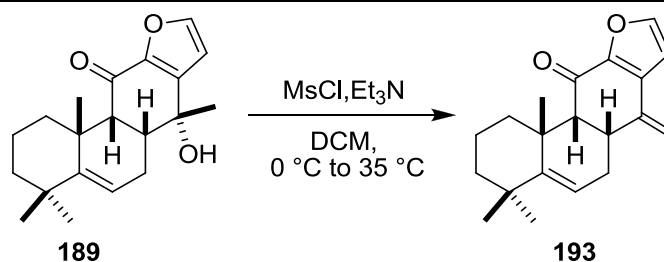


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
84%	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	316.43	316.20	–	R <sub>f</sub> = 0.30 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα της ένωσης **189** (10 mg, 0.032 mmol) σε MeOH (0.7 mL) στους 0 °C, προστίθεται NaBH<sub>4</sub> (0.4 mg, 0.96 μmol). Η αντίδραση αναδεύεται από τους 0 °C σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα, οπότε και προστίθεται στο μίγμα κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (6 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (97:3 εξάνιο/AcOEt) και παραλαμβάνεται η ένωση **191** (8 mg, 0.027 mmol) ως άχρωμο έλαιο.

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	δ 7.24 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.63 – 5.52 (m, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 2.82 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.36 (ddd, <i>J</i> = 12.0, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 2.31 – 2.26 (m, 1H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 2.10 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.86 (dt, <i>J</i> = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 1.57 – 1.55 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)
--	--

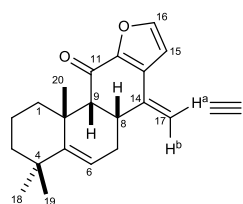
(±)-(6a*R*,11a*R*,11b*R*)-4,4,11b-τριμεθυλο-7-μεθυλενο-1,2,3,4,6a,7,11a,11b-οκταυδρο-φαινανθρο[3,2-*b*]φουραν-11(6*H*)-όνη (**193**)



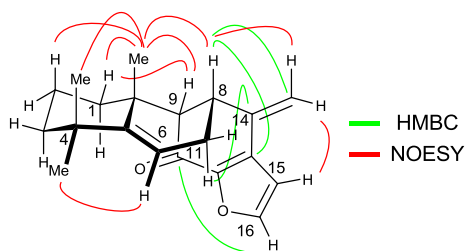
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτο- πικό)	[α] <sub>D</sub> <sup>23</sup>	TLC
74%	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	296.40	296.18	–	R <sub>f</sub> = 0.69 (Εξάνιο/AcOEt) 95:5

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα της ένωσης **189** (100 mg, 0.3 mmol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται στάγδην Et<sub>3</sub>N (0.2 mL, 1.6 mmol) και τέλος MsCl (0.1 mL, 1.3 mmol). Η αντίδραση αναδεύεται στους 0 °C για 3 ώρες και στους 35 °C για 24 ώρες. Στη συνέχεια, ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO<sub>3</sub> (9 mL) και εκχύλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων εκπλένεται με νερό (14 mL), με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης σε σύστημα (95:5 Εξάνιο/AcOEt) παρέχει την ένωση **193** ως υποκίτρινο έλαιο (66 mg, 0.22 mmol).

Η ανάλυση του NMR της ένωσης **193** παρέχει τα παρακάτω σήματα. Σήματα που αποδεικνύουν συσχέτιση ή σχετική στεreoχημεία επισημαίνονται με έντονα γράμματα.



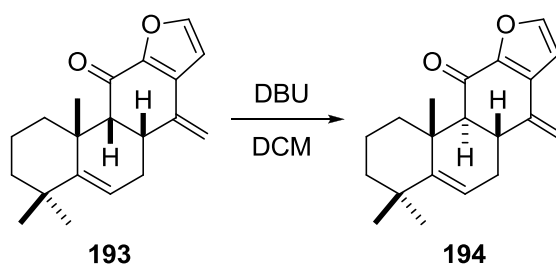
193



Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	COSY	HSQC	HMBC	NOESY
1ax	2.80–2.67 (br m, 1H)	35.1	H1eq,2ax	X	–	–
1eq	1.17 (br d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H)		H1ax,2ax	X	C2,5,18,10	H2ax,2eq,20,1ax
2 ax	1.84–1.74 (m, 1H)	18.8	H1ax,3eq,2eq,1eq	X	C3,10,4,1	H2eq,3eq,20,1eq,19
2eq	1.56–1.51 (m, 1 H)		H2ax	X	C3,1	H2ax
3eq	1.64–1.56 (m, 1H)	40.3	H2ax,3ax	X	C19/20,4	H3ax,18
3ax	1.44–1.38 (m, 1H)		H3eq	X	C2,19/20,4/1	H2ax,3eq,18
4	–	35.5	–	–	–	–
5	–	150.5	–	–	–	–
6	5.28 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H)	116.2	H7	X	C5,8,10,4,7	H7,18
7	2.24–2.18 (m, 2H)	30.3 40.8	H6,8	X	C5,14,6,9,8,10,4,19/20	H6,8,18,20
8	3.56–3.49 (m, 1H)		H9,7	X	C11,14,13,17,9,10,7,6,15	H6,9,7,20,17b
9	2.68 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H)	59.7	H8	X	C11,5,14,8,10,1,20,7	H8,20,1eq,7
10	–	37.0	–	–	–	–
11	–	188.2	–	–	–	–
12	–	147.1	–	–	–	–
13	–	133.4	–	–	–	–
14	–	140.7	–	–	–	–
15	6.53 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	107.7	H16	X	C16/12,13	H17a
16	7.49 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	147.4	H15	X	C11,12,13,15	H15
17a	5.36 (s, 1H)	111.6	–	X	C12,14,8,7,13,15	H15,17b
17b	5.25 (s, 1H)		H8	X	C14,13,8,7,12,9,15	H8,17a
18	1.06 (s, 3H)	31.8	–	X	C5,6,3,4,19,2	H6,3eq,3ax
19	1.09 (s, 3H)	31.1	–	X	C5,3,4,18	H2ax,20
20	1.33 (s, 3H)	31.1	–	X	C5,9,8,10,1,11	H8,9,2ax,1eq,19

IR (neat)	ν 2953, 2922, 2866, 2156, 1682, 1564, 1489, 1464, 1444, 1344, 1283, 1148, 1070, 1045, 1013, 966, 889, 787, 770 cm <sup>-1</sup> .
-----------	---

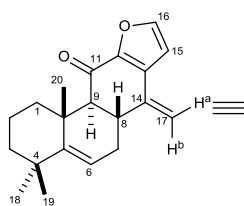
(±)-(6a*R*,11a*S*,11b*R*)-4,4,11b-τριμέθυλο-7-μεθύλενο-1,2,3,4,6a,7,11a,11b-οκτάυδροφαίνανθρο[3,2-*b*]φουραν-11(6*H*)-όνη (**194**)



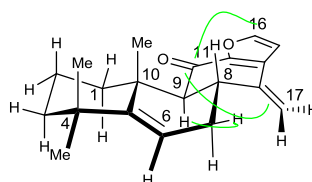
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
86%	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	296.40	296.18	–	R <sub>f</sub> = 0.65 (Εξάνιο/AcOEt) 95:5

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε υπό ανάδευση διάλυμα της ένωσης **193** (66 mg, 0.22 mmol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL), προστίθεται DBU (0.1 mL, 0.66 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 24 ώρες. Στη συνέχεια, προστίθεται περίσσεια κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH<sub>4</sub>Cl και το μίγμα εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 5 mL). Το σύνολο των οργανικών φάσεων εκπλένεται με νερό και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Ο καθαρισμός του τελικού προϊόντος πραγματοποιείται με flash χρωματογραφία στήλης (98:2 έως 9:1 Εξάνιο/AcOEt), όπου παραλαμβάνεται η επιμερής ένωση **194** ως λευκό στερεό (50 mg, 0.17 mmol). Να σημειωθεί ότι πραγματοποιείται και η ανάκτηση της πρώτης ύλης **193** (6 mg, 0.02 mmol).

Η ανάλυση του NMR της ένωσης **194** παρέχει τα παρακάτω σήματα. Σήματα που αποδεικνύουν συσχέτιση ή σχετική στερεοχημεία επισημαίνονται με έντονα γράμματα.



194

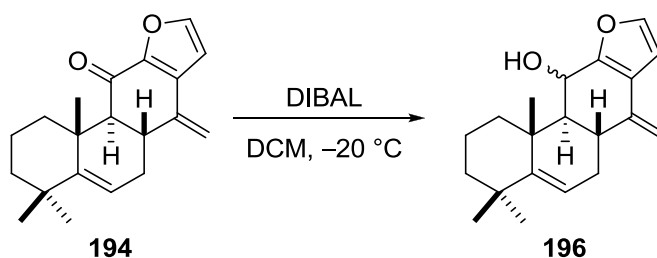


— HMBC  
— NOESY

Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	COSY	HSQC	HMBC	NOESY
1ax	1.21 (dd, <i>J</i> = 13.4, 4.0 Hz, 1H)	39.7	H2eq,2ax, 1eq	X	C2,20,18,10,19,9	H1eq,2ax,2eq, <b>9</b>
1eq	3.25 (dd, <i>J</i> = 13.6, 1.6 Hz, 1H)		H1ax,2ax, 2eq	X	C2,20,10/3,5	H1ax,2ax,2eq, <b>20</b>
2ax	1.56–1.50 (m, 1H)	18.8	H3ax,2eq	X	C4,10,3	H2eq,1eq, <b>20</b>
2eq	1.85–1.76 (m, 1H)		H1ax,2ax, 1eq	X	C3,10	H20,19,2ax,1eq
3eq	1.52–1.48 (m, 1H)	41.1	H3ax	X	C2,19,4	H2eq, <b>18</b>
3ax	1.32–1.25 (m, 1H)		H2eq	X	C10,2,19,18,4	H2ax,2eq
4	–	36.4	–	–	–	–
5	–	150.0	–	–	–	–
6	5.61 (dd, <i>J</i> = 5.2, 2.3 Hz, 1H)	116.8	H7eq,7ax	X	C7,4/8,10,5	H18,7eq,7ax/9
7eq(β)	2.57 (dt, <i>J</i> = 17.5, 5.4 Hz, 1H)	30.4	H7ax,8,6	X	C20,8/4,9,10, 11, 5,19,6	H17b,6,7ax,8
7ax(α)	2.37 (ddd, <i>J</i> = 17.5, 11.0, 2.4 Hz, 1H)		H7eq,8,6	X	C20,7,8,9,10, 11, 5,19,14	H17b,17a,7eq
8	3.12–3.05 (m, 1H)	36.4	H9/7ax,7eq	X	C7,10,9,14	H <b>20</b> ,7ax, 7eq,17a/b
9	2.34 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H)	59.8	H8	X	C10,7,8,11, 5,14,6,13	<b>H1ax</b>
10	–	41.0	–	–	–	–
11	–	187.8	–	–	–	–
12	–	147.9	–	–	–	–
13	–	136.3	–	–	–	–
14	–	139.8	–	–	–	–
15	6.58 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	107.3	H16	X	C13,12/16	H17a
16	7.53 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	148.1	H15	X	C15,13,12,11	–
17a	5.49 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H)	111.8	H8	X	C8,13,14	H15,17b
17b	5.29 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H)		H8	X	C8,14,12,9	H7ax,7eq,17a
18	1.11 (s, 3H)	33.5	–	X	C2,19,4,10,6,5	H <b>6</b> ,3ax,3eq
19	1.14 (s, 3H)	30.6	–	X	C20,18,4,10,5	H2eq,3eq/2ax, <b>20</b>
20	1.29 (s, 3H)	21.8	–	X	C2,9,10,5	H2eq,3eq/2ax, <b>8,19,1eq</b>

IR (neat)	v 2920, 2864, 1662, 1572, 1491, 1448, 1385, 1362, 1335, 1304, 1263, 1161, 1149, 1084, 1068, 1043, 1014, 962, 889, 868, 835, 818, 800, 771, 744, 669, 660, 567 cm <sup>-1</sup> .
-----------	--

**(±)-(6a*R*,11a*S*,11b*R*)-4,4,11b-τριμεθυλο-7-μεθυλενο-1,2,3,4,6,6a,7,11,11a,11b-δεκαυδρο-φαινανθρο[3,2-*b*]φουραν-11-όλη (196)**



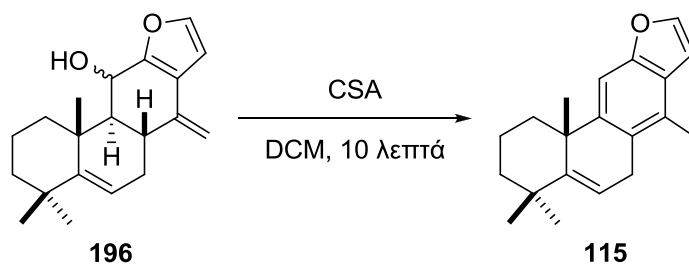
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
97%	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	298.42	298.19	–	R <sub>f</sub> = 0.59 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Διάλυμα της ένωσης **194** (50 mg, 0.17 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) ψύχεται στους –78 °C. Ακολούθως, προστίθεται στάγδην DIBAL (1.0 M σε διχλωρομεθάνιο, 0.6 mL, 0.6 mmol). Με την ολοκλήρωση της αντίδρασης, προστίθεται MeOH (0.3 mL) και το μίγμα μεταφέρεται σε κωνική φιάλη, στην οποία αναδεύεται τρυγικό καλιονάτριο διαλυμένο σε νερό. Το τελικό μίγμα αναδεύεται για 0.5-1 h και κατόπιν εκχυλίζεται με AcOEt (× 2). Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης σε σύστημα (95:5 έως 9:1 Εξάνιο/AcOEt), παρέχει μίγμα διαστερεοϊσομερών αλκοολών **196** σε αναλογία 1:0.13 (49 mg, 0.16 mmol) ως λευκό στερεό.

Παρουσιάζονται οι κορυφές <sup>1</sup>H-NMR του διαστερεοϊσομερούς προϊόντος που βρίσκεται σε περίσσεια.

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.36 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1 H), 6.45 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 5.58 (dd, <i>J</i> = 4.6, 2.8 Hz, 1 H), 5.16 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 4.93 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 4.90 (s, 1 H), 2.68 – 2.58 (m, 1 H), 2.51 (dt, <i>J</i> = 17.8, 5.3 Hz, 1 H), 2.31 (ddd, <i>J</i> = 17.7, 10.8, 2.7 Hz, 1 H), 2.01 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1 H), 1.81 (dt, <i>J</i> = 13.2, 3.3 Hz, 1 H), 1.73 (dd, <i>J</i> = 12.1, 5.8 Hz, 1 H), 1.62 – 1.60 (m, 1 H), 1.54-1.49 (m, 1 H), 1.46 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1 H), 1.20 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H).
IR (neat)	ν 3290, 2918, 2848, 1647, 1462, 1383, 1362, 1304, 1211, 1148, 1068, 1049, 995, 966, 868, 822, 803, 756, 739, 677 cm <sup>-1</sup> .

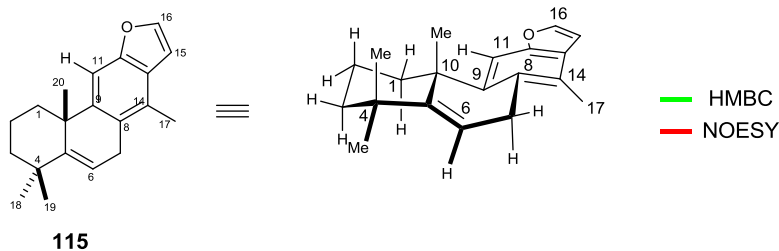
**(±)-(R)-4,4,7,11b-τετραμεθυλο-1,2,3,4,6,11b-εξαυδρο-φαινανθρο[3,2-b]φουράνιο (115)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτο- πικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
47%	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O	280.40	280.18	–	R <sub>f</sub> = 0.8 (Εξάνιο/AcOEt) 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της ένωσης **196** (49 mg, 0.16 mmol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL), προστίθεται κάμφορο-σουλφονικό οξύ (19 mg, 0.08 mmol) στους 0 °C και η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 5-10 λεπτά. Αμέσως, ακολουθεί συμπύκνωση του διαλύτη και το τελικό προϊόν απομονώνεται πολύ γρήγορα με flash χρωματογραφία στήλης (99:1 Εξάνιο/AcOEt). Το αρωματοποιημένο προϊόν **115** (21 mg, 0.07 mmol) παραλαμβάνεται ως άχρωμο στερεό.

Η ανάλυση του NMR της ένωσης **115** παρέχει τα παρακάτω σήματα. Σήματα που αποδεικνύουν συσχέτιση ή σχετική στεreoχημεία επισημαίνονται με έντονα γράμματα.

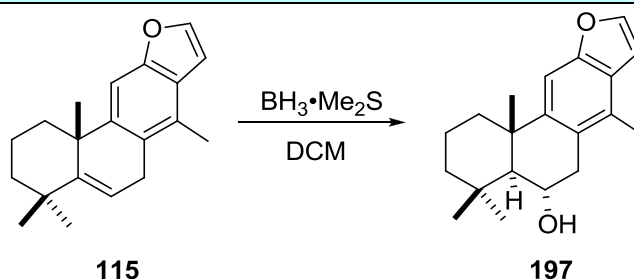


Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	COSY	HSQC	HMBC	NOESY
1ax	1.82 (dd, <i>J</i> = 12.8, 3.8 Hz, 1H)	39.1	H1eq	X	C9,20,1/10,2	H1eq,2eq
1eq	2.42-2.38 (m, 1H)		H11,1ax	X		C11
2 ax	1.79 – 1.68 (m, 1H)	19.2	H2eq,3eq, 1eq	X	C1/10	H1eq
2eq	1.95 (ddd, <i>J</i> = 13.1, 8.1, 3.3 Hz, 1H)		H3ax, 2ax,1eq	X		
3eq	1.53-1.49 (m, 1H)	40.3	H3ax	X	C4	H3ax,18
3ax	1.38 (td, <i>J</i> = 13.2, 3.8 Hz, 1H)		H2ax,2eq	X		
4	–	35.9	–	–	–	–
5	–	149.5	–	–	–	H18
6	6.01 (dd, <i>J</i> = 6.2, 1.7 Hz, 1H)	118.9	H7ax,7eq	X	C10,7,4,14,20	H19,20
7eq(β)	3.52 (dd, <i>J</i> = 20.4, 6.3 Hz, 1H)	27.8	H7ax,6	X	C20,6,8,14,9,5	H17,6,7ax
7ax(α)	3.20 (d, <i>J</i> = 20.5 Hz, 1H)		H7eq,6	X		
8	–	126.7	–	–	–	–
9	–	145.9	–	–	–	–
10	–	39.3	–	–	–	–
11	7.41 (s, 1H)	104.4	H1eq	–	C12,13,10,14	H1eq
12	–	154.2	–	–	–	–
13	–	125.2	–	–	–	–
14	–	127.4	–	–	–	–
15	6.74 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	105.1	H16	X	C12,13	H17
16	7.54 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H)	144.3	H15	X	C12,13	H15
17	2.43 (s, 3H)	16.0	–	X	C13,8,14,9	H15,7
18	1.19 (s, 3H)	32.7	–	X	C5,6,2,19,4,3	H3eq,19
19	1.27 (s, 3H)	32.0	–	X	C5,18,4,3	H18,20,3eq,2eq
20	1.32 (s, 3H)	30.7	–	X	C5,9,18,1/10,4	H1eq

<b>IR</b> (neat)	ν 2956, 2926, 2858, 2810, 1734, 1616, 1529, 1462, 1419, 1383, 1283, 1165, 1045, 1013, 987, 905, 851, 814, 766, 719, 681 cm <sup>-1</sup> .
------------------	--



**(±)-(4a*S*,5*S*,11*bS*)-4,4,7,11*b*-τετραμεθυλο-1,2,3,4,4*a*,5,6,11*b*-οκταυδρο-φαινανθρο[3,2-*b*]φουραν-5-όλη (197)**

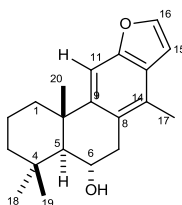


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
67%	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	298.42	298.19	–	R <sub>f</sub> = 0.61 (Εξάνιο/AcOEt) 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της ένωσης **115** (21 mg, 0.07 mmol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 mL), προστίθεται υπό ατμόσφαιρα αργού διμέθυλο-σουλφίδιο βορανίου (1.0 M σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.28 mL, 0.28 mmol). Μετά από 2 ώρες αντίδρασης σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, προστίθεται 15% υδατικού διαλύματος NaOH (4 mL) και 30% υδατικού διαλύματος H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (4 mL) στους 0 °C και το τελικό μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 24 ώρες. Στη συνέχεια, το μίγμα εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O, εκπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> (3 × 1 mL) και νερό. Το σύνολο των οργανικών φάσεων ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης (9:1 έως 8:2 Εξάνιο/AcOEt), οπότε προκύπτει η ένωση **197** (14 mg, 0.05 mmol) ως άχρωμο έλαιο.

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>18</sup>

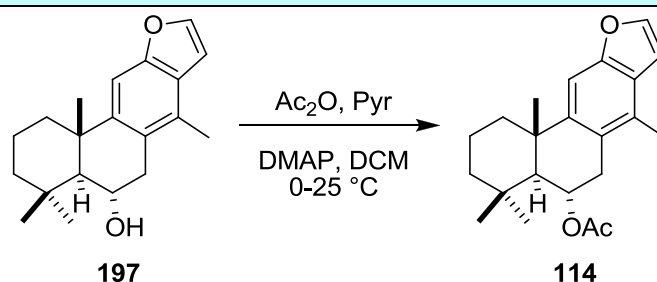
<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.73 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 3.24 (dd, <i>J</i> = 16.5, 6.2 Hz, 1 H), 3.01 (dd, <i>J</i> = 16.5, 3.9 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.24 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1 H), 1.78 – 1.74 (m, 1 H), 1.70–1.65 (m, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 1.50 (s, 1 H), 1.29–1.25 (m, 1 H), 1.23 (s, 1 H) 1.22 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H)
<b>IR</b> (neat)	ν 3350, 2922, 2852, 1734, 1653, 1464, 1377, 1290, 1261, 1140, 1049, 1014, 891, 803, 762, 733 cm <sup>-1</sup> .



197

Σύγκριση ppm μεταξύ του φυσικού προϊόντος <sup>18</sup> και του συνθετικού (197)			
Θέση	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (Φυσικό προϊόν) <sup>18</sup>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (Συνθετικό προϊόν)	Διαφορά ppm
6	4.40 (m, 1H)	4.40 (m, 1H)	0
7eq(β)	3.23 (dd, <i>J</i> = 16.5, 6.3 Hz, 1H)	3.24 (dd, <i>J</i> = 16.5, 6.2 Hz, 1H)	+0.01
7ax(α)	3.01 (dd, <i>J</i> = 16.8, 4.0 Hz, 1H)	3.01 (dd, <i>J</i> = 16.5, 3.9 Hz, 1H)	0
11	7.27 (s, 1H)	7.27 (s, 1H)	0
15	6.74 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H)	6.73 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H)	-0.01
16	7.54 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H)	7.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H)	0
17	2.45 (s, 3H)	2.45 (s, 3H)	0
18	1.15 (s, 3H)	1.15 (s, 3H)	0
19	1.12 (s, 3H)	1.13 (s, 3H)	+0.01
20	1.22 (s, 3H)	1.22 (s, 3H)	0

(±)-Σουκουτινιράνιο C (114)

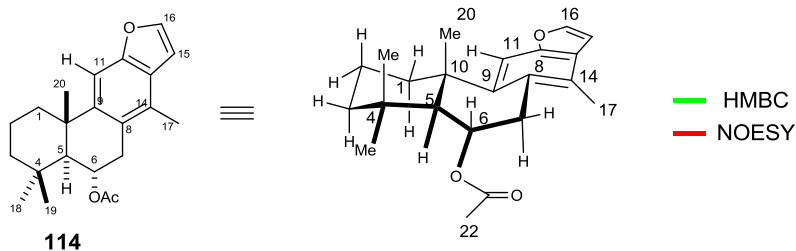


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{23}$	TLC
73%	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	340.46	340.20	—	R <sub>f</sub> = 0.65 (Εξάνιο/AcOEt) 9:1

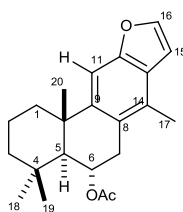
**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αναδευόμενο διάλυμα της ένωσης **197** (10 mg, 0.03 mmol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 mL) στους 0 °C, προστίθενται πυριδίνη (0.06 mL, 0.75 mmol), Ac<sub>2</sub>O (0.05 mL, 0.6 mmol) και DMAP (2 mg). Η αντίδραση αναδεύεται για 2 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στη συνέχεια, ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) και εκχύλιση με AcOEt (4 mL). Το τελικό σύνολο των οργανικών φάσεων πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης σε σύστημα διαλυτών (9:1 Εξάνιο/AcOEt), οπότε προκύπτει το *rac*-Σουκουτινιράνιο C (**114**) ως άχρωμο στερεό (7.5 mg, 0.022 mmol).

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά αναφερόμενα.<sup>18</sup>

Η ανάλυση του NMR της ένωσης **114** παρέχει τα παρακάτω σήματα. Σήματα που αποδεικνύουν συσχέτιση ή σχετική στερεοχημεία επισημαίνονται με έντονα γράμματα, ενώ σήματα που αποδεικνύονται μέσω 2D NMR παρουσιάζονται σε παρενθέσεις.



Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	COSY	HSQC	HMBC	NOESY
1ax	1.66–1.61 (m, 1H)	39.7	H1eq, 2eq	X	C4, 6, 10, 18, 20	H2eq, 1eq
1eq	2.28–2.25 (m, 1H)		H1ax	X		H1ax, <b>20</b>
2ax	1.74–1.68 (m, 1H)	19.0	H3ax, 3eq	X		H1eq
2eq	1.85–1.77 (m, 1H)		H1ax, 3ax, 1eq, 3eq	X		Heax, 2ax
3eq	1.53–1.51 (m, 1H)	42.4	H3ax, 2ax, 2eq	X	C4, 10, 18, 20	<b>H18</b> , 3ax
3ax	1.29–1.25 (m, 1H)		H2eq, 3eq	X		
4	–	(33.9)	–	–		–
5	1.53 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H)	53.5	H6	X	C6, 18	<b>H18</b>
6	5.53 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.6, 3.2 Hz, 1H)	71.7	H5, 7eq, 7ax	X		<b>H18</b> , <b>20</b> , <b>19</b> , 3eq, <b>7eq</b>
7eq(β)	3.24 (dd, <i>J</i> = 17.1, 6.5 Hz, 1H)	32.2	H7ax, 6	X	C14, 8, 9	<b>H20</b> , 7ax
7ax(α)	3.01 (dd, <i>J</i> = 17.1, 3.1 Hz, 1H)		H7eq, 6	X		
8	–	(125.8)	–	–		–
9	–	(147.2)	–	–		–
10	–	(38.3)	–	–		–
11	7.29 (s, 1H)	103.3	–	X	C8, 10, 12	<b>H1eq</b>
12	–	(153.6)	–	–		–
13	–	(125.3)	–	–		–
14	–	(127.6)	–	–		–
15	6.73 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	105.2	H16	X	C12, 13	<b>H17</b>
16	7.55 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H)	144.3	H15	X	C12, 13	H15
17	2.39 (s, 3H)	15.8	H7eq	X	C13, 14, 8	<b>H15</b> , <b>7eq</b>
18	0.91 (s, 3H)	33.5	–	X	C20, 3, 5, 19, 4	H19, 3eq
19	1.10 (s, 3H)	22.6	–	X	C18, 3, 5, 4	<b>H18</b> , <b>20</b> , 3eq, 2eq
20	1.24 (s, 3H)	22.4	–	X	C9, 5, 10, 1	<b>H7eq</b>
21	–	(170.8)	–	–		–
22	2.00 (s, 3H)	21.6	–	X	C21	–



114

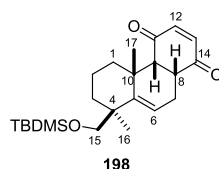
Σύγκριση ppm μεταξύ του φυσικού προϊόντος <sup>18</sup> και του συνθετικού (114)						
Θέση	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (Φυσικό προϊόν) <sup>18</sup>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (Συνθετικό προϊόν)	Διαφορά ppm	<sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (Φυσικό προϊόν) <sup>18</sup>	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (Συνθετικό προϊόν)	Διαφορά ppm
1ax	1.61 (m, 1H)	1.66–1.61 (m, 1H)	0	39.7	39.7	0
1eq	2.27 (m, 1H)	2.28–2.25 (m, 1H)	0			
2ax	1.70 (m, 1H)	1.74–1.68 (m, 1H)	0	19.0	19.0	0
2eq	1.80 (m, 1H)	1.85–1.77 (m, 1H)	0			
3eq	1.49 (m, 1H)	1.53–1.51 (m, 1H)	0	42.4	42.4	0
3ax	1.26 (m, 1H)	1.29–1.25 (m, 1H)	0			
4	–	–	–	34.1	(33.9)	–0.02
5	1.53 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H)	1.53 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H)	0	53.5	53.5	0
6	5.54 (ddd, <i>J</i> = 9.5, 6.4, 3.2 Hz, 1H)	5.53 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.6, 3.2 Hz, 1H)	–0.01	77.8	71.7	? (πρέπει να έχουν κάνει λάθος)
7eq(β)	3.24 (dd, <i>J</i> = 17.1, 6.4 Hz, 1H)	3.24 (dd, <i>J</i> = 17.1, 6.5 Hz, 1H)	0	32.3	32.2	–0.01
7ax(α)	3.01 (dd, <i>J</i> = 17.1, 3.2 Hz, 1H)	3.01 (dd, <i>J</i> = 17.1, 3.1 Hz, 1H)	0			
8	–	–	–	125.8	(125.8)	0
9	–	–	–	147.1	(147.2)	+0.01
10	–	–	–	38.5	(38.3)	–0.02
11	7.29 (s, 1H)	7.29 (s, 1H)	0	103.3	103.3	0
12	–	–	–	153.7	(153.6)	–0.01
13	–	–	–	125.5	(125.3)	–0.02
14	–	–	–	127.8	(127.6)	–0.02
15	6.73(d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	6.73 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	0	105.1	105.2	+0.01
16	7.55 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	7.55 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H)	0	144.2	144.3	+0.01
17	2.39 (s, 3H)	2.39 (s, 3H)	0	15.9	15.8	–0.01
18	0.92 (s, 3H)	0.91 (s, 3H)	–0.01	33.6	33.5	–0.01
19	1.10 (s, 3H)	1.10 (s, 3H)	0	22.7	22.6	–0.01
20	1.24 (s, 3H)	1.24 (s, 3H)	0	22.4	22.4	0
21	–	–	–	170.9	(170.8)	–0.01
22	2.01(s, 3H)	2.00 (s, 3H)	–0.01	21.8	21.6	–0.02

### 3.5.2 Αντίδραση DA με δισυμμετρικά διένια, τύπου D. Δημιουργία χειρόμορφου ανθρακικού σκελετού.

Οι αντιδράσεις DA πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία αυτών των αντιδράσεων, όπως αναφέρεται στο κεφ. 3.3.2 (σελ. 95).

<i>rac</i> -(4a <i>R</i> ,4b <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,10a <i>R</i> )-5,6,7,8,10,10a-εξυδρο-8-(( <i>tert</i> -βουτυλο)διμεθυλοσιλοξυ)μεθυλο-4b,8-διμεθυλοφαινανθρενο-1,4(4a <i>H</i> ,4b <i>H</i> )-διόνη ( <b>198</b> )					
<i>rac</i> - <b>160</b> : 1.1 eq, <b>118</b> : 1.0 eq (C = 0.1 M)					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	Χρόνος Αντίδρασης	TLC
28%	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> Si	386.60	386.23	7 μέρες	R <sub>f</sub> = 0.57 (Εξάνιο/AcOEt) 9:1

Αντίδραση DA μεταξύ της βενζοκινόνης **118** και του διενίου *rac*-(1,3-διμεθυλο-2-βινυλοκυκλοεξ-2-ενυλο)μεθοξυ)(*tert*-βουτυλο)διμεθυλοσιλάνιο (*rac*-**160**): Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (95:5 έως 8:2 εξάνιο/AcOEt) και παραλαμβάνεται η ένωση **198** ως λευκός αφρός.



198

**NMR** σήματα που αποδεικνύουν συσχέτιση ή σχετική στερεοχημεία επισημαίνονται με έντονα γράμματα.

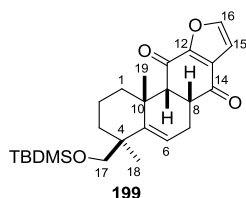
Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	COSY	NOESY
1 ax	<b>2.45 (dd, J = 13.0, 4.9 Hz, 1H)</b>	34.2	H2ax	H2eq,1eq
1 eq	1.13 (bd, J = 13.4 Hz, 1H)		H1ax	H1ax,2ax,2eq
2 ax	1.74–1.63 (m, 1H)	18.1	H1eq,1ax	H2eq,1eq
2 eq	1.54 (ddd, J = 17.7, 7.8, 3.9 Hz, 1H)		–	H2ax,1eq
3 eq	1.77 (bd, J = 13.3 Hz, 1H)	33.9	H3ax	H3ax,16
3 ax	1.44 (dt, J = 13.1, 3.8 Hz, 1H)		H2ax	H3eq,16
4	–	40.8	–	–
5	–	146.2	–	–
6	5.30 (t, J = 3.7 Hz, 1H)	118.2	H7eq,7ax	H7eq,7ax, <b>16</b> , <b>15</b> ,Si <sup>t</sup> Bu
7 eq	2.40 (ddd, J = 18.8, 7.8, 4.0 Hz, 1H)	27.2	H7ax,6	H7ax,6
7 ax	2.14 (ddd, J = 18.7, 10.9, 3.5 Hz, 1H)		H7eq,6	H7eq,6
8	3.54–3.46 (m, 1H)	45.2	H9,7eq,7ax	H9,7eq,7ax
9	2.94 (d, J = 4.9 Hz, 1H)	59.7	H8	H8, <b>17</b> , <b>15</b> , <b>1ax</b>
10	–	35.3	–	–
11	–	199.2	–	–
12	6.61 (d, J = 10.2 Hz, 1H)	136.4	–	H13
13	6.47 (dd, J = 10.2, 1.5 Hz, 1H)	142.3	–	H12
14	–	201.9	–	–
15	3.50 (d, J = 9.5 Hz, 1H)	69.6	H16,15'	H15',3eq,2ax, <b>17</b> , <b>16</b> , Si(Me) <sub>2</sub>
15'	3.22 (d, J = 9.5 Hz, 1H)		H15	H15,2ax, <b>17</b> , <b>16</b>
16	1.03 (s, 3H)	26.6	–	<b>H6</b> , <b>15</b> , <b>15'</b> ,3eq,3ax
17	1.16 (s, 3H)	29.9	–	<b>H15</b> , <b>15'</b> , <b>2ax</b> , <b>9</b>
Si <sup>t</sup> Bu	0.88 (s, 9H)	26.0	–	–
Si(Me) <sub>2</sub>	0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H)	–5.3, –5.4	–	H15,15'
<b>IR</b> (neat)	ν 2954, 2926, 2856, 1687, 1674, 1605, 1470, 1441, 1375, 1336, 1284, 1255, 1184, 1145, 1080, 1020, 1005, 953, 937, 864, 833, 808, 773, 673, 652, 600, 546, 480 cm <sup>-1</sup> .			

<p><i>rac</i>-(6<i>aR</i>,4<i>S</i>,11<i>aR</i>,11<i>bR</i>)-1,2,3,4,6,6<i>a</i>-εξάδρο-4-((<i>τριτ</i>-βουτυλο)διμεθυλοσιλοξυ)μεθυλο-4,11<i>b</i>-διμεθυλοφαινανθρο[3,2-<i>b</i>]φουρανο-7,11(11<i>aH</i>,11<i>bH</i>)-διόνη (<b>199</b>)  <i>rac</i>-(6<i>aR</i>,4<i>S</i>,11<i>aR</i>,11<i>bR</i>)-1,2,3,4,6,6<i>a</i>-εξάδρο-4-((<i>τριτ</i>-βουτυλο) διμεθυλοσιλοξυ)μεθυλο-4,11<i>b</i>-διμεθυλοφαινανθρο [2,3-<i>b</i>]φουρανο-7,11(11<i>aH</i>, 11<i>bH</i>)-διόνη (<b>200</b>)</p>					
<p><i>rac</i>-<b>160</b>: 2.4 eq, <b>110</b>: 1.0 eq (C = 0.1 M)</p>					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	Χρόνος Αντίδρασης	TLC
64% ( <b>199:200</b> = 7:1)	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub> Si	428.64	428.24	5 μέρες	R <sub>f</sub> = 0.39 (Εξάνιο/AcOEt) 7:3

**Αντίδραση DA** μεταξύ της φουρανοβενζοκινόνης **110** και του διενίου *rac*-(1,3-διμεθυλο-2-βινυλοκυκλοεξ-2-ενυλο)μεθοξυ)(*τριτ*-βουτυλο)διμεθυλοσιλάνιο (*rac*-**160**): Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (95:5 έως 8:2 εξάνιο/AcOEt) και παραλαμβάνεται μίγμα των ενώσεων **199:200** σε αναλογία 7:1 ως υποκίτρινο έλαιο.

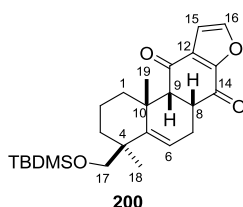
<b>IR</b> (neat)	ν 3124, 2953, 2928, 2856, 1691, 1576, 1485, 1471, 1435, 1358, 1252, 1136, 1092, 1041, 1011, 893, 864, 837, 775 cm <sup>-1</sup> .
<b>m/z</b> (HR-ESI-TOF)	[ <i>M</i> +H <sup>+</sup> ] <sub>θεορ.</sub> : 451.2281, [ <i>M</i> +H <sup>+</sup> ] <sub>πειραμ.</sub> : 451.2276





Η ανάλυση του **NMR** του μίγματος παρέχει τα παρακάτω σήματα στο κύριο προϊόν, *rac*-(6*aR*,4*S*,11*aR*,11*bR*)-1,2,3,4,6,6*a*-εξαϋδρο-4-((*τριτ*-βουτυλο)διμεθυλοσιλοξυ)μεθυλο-4,11*b*-διμεθυλοφαινανθρο[3,2-*b*]φουρανο-7,11(11*aH*,11*bH*)-διόνη (**199**). Σήματα που αποδεικνύουν συσχέτιση ή σχετική στερεοχημεία επισημαίνονται με έντονα γράμματα.

Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	COSY	HSQC	HMBC	NOESY
1ax	2.59 (dt, <i>J</i> = 12.6, 4.4 Hz, 1H)	34.7	H1eq,2eq	X	C9,10,3,19,2	H2eq,2ax, 3ax,1eq
1eq	1.22–1.18 (obs m, 1H)		H1ax	X	C2,19,4	<b>H9</b> ,1ax,2ax,2eq
2 ax	1.72–1.63 (m, 1H)	18.1	H1ax,1eq	X	C3,1,4	<b>H17</b> ,2eq,1eq
2eq	1.60–1.52 (m, 1H)		–	X	C4,1,3	H1ax,2ax,1eq
3eq	1.77 (bd, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H)	33.7	H3ax	X	C5,2,1,17	<b>H17</b> , 2ax,2eq,18
3ax	1.46 (dt, <i>J</i> = 13.1, 3.8 Hz, 1H)		H3eq	X	C17,4,1,18,2	H1ax,3eq, <b>18</b>
4	–	40.7	–	–	–	–
5	–	146.7	–	–	–	–
6	5.33 (t, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H)	118.8	H7eq,7ax	X	C5,17,8,4,10,19,7	H17',7eq,7ax,18
7eq(β)	2.46 (ddd, <i>J</i> = 18.8, 7.9, 3.5 Hz, 1H)	27.5	H7ax,8,6	X	C5,6,17,9,8,14	H6,8,7ax
7ax(α)	2.25 (ddd, <i>J</i> = 18.8, 9.8, 4.1 Hz, 1H)		H7eq,8,6	X	<b>C14</b> ,5,6,17,9,8,19	H6,8,7eq
8	3.64 (ddd, <i>J</i> = 9.8, 8.1, 4.5 Hz, 1H)	48.0	H7eq,7ax, 9	X	C14,11, <b>13</b> ,9,10,7, 15,16	H9, 7eq,7ax, <b>19</b>
9	3.05 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H)	60.2	H8	X	C14,11,5,8, 10,1,19,7	H8, 1ax, <b>19</b>
10	–	36.2	–	–	–	–
11	–	187.6	–	–	–	–
12	–	154.8	–	–	–	–
13	–	129.2	–	–	–	–
14	–	196.0	–	–	–	–
15	6.74 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	107.6	H16	X	<b>C14</b> ,12,16,13	H16
16	7.63 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H)	147.8	H15	X	<b>C11</b> ,12,13,15	H15
17	3.49 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H)	69.6	H17'	X	C5,4,3,18	H17',3eq, 2ax, <b>19</b> ,18
17'	3.24 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H)		H17	X		H6,17,2ax, <b>19</b> ,18
18	1.02 (s, 3H)	26.4	–	X	C5,17,4,3,2	H6,17,17', 3eq,3ax
19	1.23 (s, 3H)	30.2	H1ax	X	C5,9,8, <b>10</b> ,1	<b>H8</b> ,17,17', <b>9</b> ,2ax
Si( <sup>t</sup> Bu)	0.88 (s, 9H)	25.9, (18)	–	X	C2	H17,17', Si(Me) <sub>2</sub>
Si(Me) <sub>2</sub>	0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H)	–5.4, –5.5	–	X	C2, 17, Si( <sup>t</sup> Bu)	H18,19,17,17', Si( <sup>t</sup> Bu)



*rac*-(6a*R*,4*S*,11a*R*,11b*R*)-1,2,3,4,6,6a-εξάυδρο-4-((*τριπ*-βουτυλο)διμεθυλοσιλοξυ)μεθυλο-4,11b-διμεθυλοφαινανθρο [2,3-*b*]φουρανο-7,11(11a*H*, 11b*H*)-διόνη (**200**): Σήματα **NMR** που διαχωρίζουν το ισομερές προϊόν **200** του μίγματος παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Σήματα που αποδεικνύουν συσχέτιση ή σχετική στερεοχημεία επισημαίνονται με έντονα γράμματα, ενώ σήματα που αποδεικνύονται μέσω 2D NMR παρουσιάζονται σε παρενθέσεις.

Θέση	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	HSQC	HMBC
6	5.38 (t, <i>J</i> = 3.9 Hz)	(116)	X	
7eq(β)	(2.5-2.4)	28.1	X	
7ax(α)	2.17 (ddd, <i>J</i> = 18.8, 10.6, 3.7)	46.0	X	<b>C14</b>
8	<b>(3.6)</b>		X	
9	<b>3.08 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz)</b>	62.0	X	<b>C11,8,7</b>
11	–	(194)	–	
12	–	(134)	–	
13	–	(152)	–	
14	–	(189)	–	
15	6.72 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz)	108.2	X	C12, 13
16	7.67 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz)	148.7	X	C12,13,15
17	<b>(3.5)</b>	71.8	X	
17'	<b>3.41 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz)</b>		X	

<p>(4<i>S</i>,6<i>aR</i>,11<i>aR</i>,11<i>bR</i>)-4-((<i>τριτ</i>-βουτυλο-διμεθυλο-σιλιλοξυ)μεθυλο)-4,11<i>b</i>-διμεθυλο-1,2,3,4,6,6<i>a</i>-εξαϋδρο-φαινανθρο[3,2-<i>b</i>]φουρανο-7,11(11<i>aH</i>,11<i>bH</i>)-διόνη (<b>199</b>)            (4<i>S</i>,6<i>aR</i>,11<i>aR</i>,11<i>bR</i>)-4-((<i>τριτ</i>-βουτυλο-διμεθυλο-σιλιλοξυ)μεθυλο)-4,11<i>b</i>-διμεθυλο-1,2,3,4,6,6<i>a</i>-εξαϋδρο-φαινανθρο[2,3-<i>b</i>]φουρανο-7,11(11<i>aH</i>,11<i>bH</i>)-διόνη (<b>200</b>)</p>					
<p style="text-align: center;"> <math>(S)\text{-160} + 110 \xrightarrow[10 \text{ ημέρες}]{\text{HFIP}}</math> </p>					
<p><i>rac</i>-<b>160</b>: 1.12 eq, <b>110</b>: 1.0 eq (C = 0.1 M)</p>					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
72% <b>199:200</b> = ~6:1	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub> Si	428.64	428.24	–	

**Αντίδραση DA** μεταξύ της φούρανο-βενζοκινόνης **110** και του διενίου (1,3-διμ<sup>3</sup>θυλο-2-βινυλοκυκλοεξ-2-ενυλο)μεθοξυ)(*τριτ*-βουτυλο)διμεθυλοσιλιάνιο ((*S*)-**160**): Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (95:5 έως 8:2 εξάνιο/AcOEt) και παραλαμβάνεται μίγμα των ενώσεων **199:200** σε αναλογία 6:1 ως υποκίτρινο έλαιο. Η έκλυση με εξάνιο οδηγεί στην απομόνωση αναλλοίωτου διενίου (*S*)-**160** (12.8 mg, 45.6 μmol).

Δίνεται ενδεικτικά το <sup>1</sup>H-NMR του κυρίου προϊόντος, **199**.

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	$\delta$ 7.63 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.64 (ddd, $J = 9.8, 8.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.59 (td, $J = 12.6, 4.4$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 18.8, 7.9, 3.5$ Hz, 1H), 2.25 (ddd, $J = 18.8, 9.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.77 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 1.46 (td, $J = 13.1, 3.8$ Hz, 1H), 1.24 – 1.15 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).
--	--

(4 <i>S</i> ,6 <i>aR</i> ,7 <i>R</i> ,11 <i>aR</i> ,11 <i>bR</i> )-4-(( <i>τριτ</i> -βουτυλο-διμεθυλο-σιλυλοξυ)μεθυλο)-7-υδροξυ-4,7,11 <i>b</i> -τριμεθυλο-1,2,3,4,6 <i>a</i> ,7,11 <i>a</i> ,11 <i>b</i> -οκταυδρο-φαινανθρο [3,2- <i>b</i> ]φουρανο-11(6 <i>H</i> )-όνη (201)					
<b>Απόδοση</b>	<b>M.T.</b>	<b>M.B.</b>	<b>M.B.</b> (μονοϊσοτοπικό)	<b>[α]<sub>D</sub><sup>25</sup></b>	<b>TLC</b>
78%	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub> Si	444.68	444.27	-160.1 ( <i>c</i> = 2.71, CHCl <sub>3</sub> )	

**Μέθοδος παρασκευής:** Υπό ατμόσφαιρα αργού, σε αναδευόμενο διάλυμα του μίγματος των προϊόντων DA **199**, **200** (213.2 mg, 497.4 μmol) σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα (15 mL), προστίθεται στάγδην, στους 0 °C, διάλυμα μεθυλομαγνησίου ιωδιδίου<sup>‡</sup> (1.5 mL, 1.5 mmol). Το μίγμα αναδεύεται στους 0 °C για 30 λεπτά και στη συνέχεια η αντίδραση αποσβένεται με στάγδην προσθήκη υδατικού διαλύματος HCl 0.1 N (1.0 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 10 mL) και το σύνολο των οργανικών φάσεων εκπλένεται διαδοχικά με νερό (2 × 10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL). Την ξήρανση του συνόλου των οργανικών φάσεων με θειικό νάτριο, ακολουθεί η διήθηση και η συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Το ελαιώδες υπόλειμμα υποβάλλεται σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (9:1 έως 8:2 εξάνιο/AcOEt), οπότε και παραλαμβάνεται η αλκοόλη **201** (171.6 mg, 385.9 μmol) ως λευκός αφρός.

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.50 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 3.03 – 2.89 (m, 2H), 2.58 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 2.27 (ddd, <i>J</i> = 18.5, 7.1, 4.0 Hz, 1H), 2.04 (td, <i>J</i> = 15.0, 12.6, 6.9 Hz, 1H), 1.76 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H) 1.69 – 1.62 (m, 1H), 1.56 (dt, <i>J</i> = 13.7, 4.1 Hz, 1H), 1.46 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.7 Hz, 1H), 1.31 – 1.24 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (bs, 1H, OH) 1.00 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (126 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 187.0, 147.6, 146.8, 145.9, 140.1, 119.3, 109.3, 71.8, 69.8, 58.4, 46.4, 40.6, 36.9, 35.1, 33.7, 31.4, 27.9, 26.2, 26.0, 25.3, 18.4, -5.3, -5.3.

<sup>‡</sup> Πρόσφατα παρασκευασμένο (από 0.59 g ρινισμάτων μαγνησίου και διάλυμα μεθυλοϊωδιδίου (1.5 mL) σε άνυδρο Et<sub>2</sub>O (23 mL)).

### 3.6 Βιβλιογραφία

1. Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A., NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62* (21), 7512-7515.
2. Okombi, S.; Rival, D.; Bonnet, S.; Mariotte, A. M.; Perrier, E.; Boumendjel, A., Discovery of benzylidenebenzofuran-3(2H)-one (aurones) as inhibitors of tyrosinase derived from human melanocytes. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49* (1), 329-333.
3. Li, W. S.; Guo, Z.; Thornton, J.; Katipally, K.; Polniaszek, R.; Thottathil, J.; Vu, T.; Wong, M., Synthesis of substituted 2,3-dihydrobenzofuran in a process involving a facile acyl migration. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (11), 1923-1925.
4. Bonini, C.; Cristiani, G.; Funicello, M.; Viggiani, L., Facile entry to 4- and 5-hydroxybenzofuran and to their amino derivatives. *Synthetic Communications* **2006**, *36* (14), 1983-1990.
5. (a) Cheung, C. W.; Buchwald, S. L., Mild and General Palladium-Catalyzed Synthesis of Methyl Aryl Ethers Enabled by the Use of a Palladacycle Precatalyst. *Organic Letters* **2013**, *15* (15), 3998-4001; (b) Zhang, Y.; Jamison, T. F.; Patel, S.; Mainolfi, N., Continuous Flow Coupling and Decarboxylation Reactions Promoted by Copper Tubing. *Organic Letters* **2011**, *13* (2), 280-283.
6. Lee, W.-G.; Gallardo-Macias, R.; Frey, K. M.; Spasov, K. A.; Bollini, M.; Anderson, K. S.; Jorgensen, W. L., Picomolar Inhibitors of HIV Reverse Transcriptase Featuring Bicyclic Replacement of a Cyanovinylphenyl Group. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (44), 16705-16713.
7. Zhang, J.; Li, L.; Wang, Y.; Wang, W.; Xue, J.; Li, Y., A novel, facile approach to frondosin B and 5-epi-liphagal via a new [4 + 3]-cycloaddition. *Organic Letters* **2012**, *14* (17), 4528-4530.
8. Engler, T. A.; Sampath, U.; Naganathan, S.; Vander Velde, D.; Takusagawa, F.; Yohannes, D., A new general synthetic approach to diterpenes: Application to syntheses of (±)-taxodione and (±)-royleanone. *Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54* (24), 5712-5727.
9. Tzouma, E.; Mavridis, I.; Vidali, V. P.; Pitsinos, E. N., Diels–Alder reaction between 1,3,3-trisubstituted-2-vinylcyclohexenes and quinones under exceptionally mild conditions: a concise entry to the cassane-type furanoditerpenoid skeleton. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57* (32), 3643-3647.
10. Hashimoto, T.; Sakata, K.; Maruoka, K.,  $\alpha$ -Chiral acetylenes having an all-carbon quaternary center: Phase transfer catalyzed enantioselective alkylation of  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -alkynyl esters. *Angewandte Chemie - International Edition* **2009**, *48* (27), 5014-5017.
11. Cai, Z.; Yongpruksa, N.; Harmata, M., Total Synthesis of the Terpenoid Buddledone A: 11-Membered Ring-Closing Metathesis. *Organic Letters* **2012**, *14* (7), 1661-1663.
12. Green, J. C.; Brown, E. R.; Pettus, T. R. R., Intramolecular Condensation via an o-Quinone Methide: Total Synthesis of (±)-Heliol. *Organic Letters* **2012**, *14* (12), 2929-2931.

13. (a) Mattay, J.; Banning, A.; Bischof, E. W.; Heidbreder, A.; Runsink, J., Photoreactions of Enones with Amines – Cyclization of Unsaturated Enones and Reductive Ring Opening by Photoinduced Electron Transfer (PET). *Chemische Berichte* **1992**, *125* (9), 2119-2127; (b) Zhou, M.; Liu, T.-L.; Cao, M.; Xue, Z.; Lv, H.; Zhang, X., Highly Enantioselective Synthesis of Chiral Cyclic Allylic Amines via Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *Organic Letters* **2014**, *16* (13), 3484-3487.
14. Findley, T. J. K.; Sucunza, D.; Miller, L. C.; Davies, D. T.; Procter, D. J., A Flexible, Stereoselective Approach to the Decorated cis-Hydrindane Skeleton: Synthesis of the Proposed Structure of Faurinone. *Chemistry – A European Journal* **2008**, *14* (23), 6862-6865.
15. Trost, B. M.; Bream, R. N.; Xu, J., Asymmetric Allylic Alkylation of Cyclic Vinylogous Esters and Thioesters by Pd-Catalyzed Decarboxylation of Enol Carbonate and  $\beta$ -Ketoester Substrates. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (19), 3109-3112.
16. (a) Majetich, G.; Grove, J. L., Total Synthesis of (+)-19-Deoxyicetexone, (-)-Icetexone, and (+)-5-Epi-icetexone. *Organic Letters* **2009**, *11* (13), 2904-2907; (b) Deguest, G.; Bischoff, L.; Fruit, C.; Marsais, F., Anionic, in Situ Generation of Formaldehyde: A Very Useful and Versatile Tool in Synthesis. *Organic Letters* **2007**, *9* (6), 1165-1167; (c) M. Le Borgne, Y. M. N., F. Pagniez, G. Le Baut, P. Le Pape, H. Abdala 2004.
17. Miyaoka, H.; Kajiwarra, Y.; Hara, M.; Suma, A.; Yamada, Y., Synthesis of optically active 3-alkoxy-6-hydroxymethyl-6-methyl-2-cyclohexenone. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10* (16), 3189-3196.
18. Matsuno, Y.; Deguchi, J.; Hosoya, T.; Hirasawa, Y.; Hirobe, C.; Shiro, M.; Morita, H., Sucutiniranes C-F, cassane-type diterpenes from *Bowdichia nitida*. *Journal of Natural Products* **2009**, *72* (5), 976-979.