



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ-ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**

**ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ «ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ»**

**ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**

**Μελέτη συνθετικών προσεγγίσεων προς το φυσικό προϊόν  
αβυσσομυκίνη C**

**ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΓΕΩΡΓΑΣ**

**ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2021**



**ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**

Μελέτη συνθετικών προσεγγίσεων προς το φυσικό προϊόν αβυσσομυκίνη C

**ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΓΕΩΡΓΑΣ**

ΑΜ: 181505

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:** Αθανάσιος Γκιμίσης, Καθηγητής, ΕΚΠΑ

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Αθανάσιος Γκιμίσης**, Καθηγητής, ΕΚΠΑ

**Ηλίας Κουλαδούρος**, Καθηγητής, ΓΠΑ

**Β. Βιδάλη**, Ερευνήτρια Γ, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ 22/10/2021



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζονται νέες συνθετικές προσεγγίσεις προς τη σύνθεση του φυσικού προϊόντος αβυσσομυκίνη C το οποίο εμφανίζει δραστικότητα έναντι του ανθεκτικού στελέχους του βακτηρίου του σταφυλόκοκκου στη μεθυκιλίνη και του βακτηρίου της φυματίωσης.

Πιο συγκεκριμένα στο κεφάλαιο 1, παρουσιάζεται μία σύντομη ιστορική αναδρομή της εξέλιξης των αντιβιοτικών και της σημασίας αυτών για το σύγχρονο άνθρωπο. Αναδεικνύεται το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής στις μέρες μας και παρουσιάζονται τα σοβαρά παθογόνα που έχουν αναπτύξει ανθεκτικότητα στα γνωστά αντιβιοτικά. Επιπροσθέτως, παρουσιάζεται η απομόνωση, ο χαρακτηρισμός και η βιολογική δράση της αβυσσομυκίνης C και καθίσταται σαφής η βοήθεια που μπορεί να προσφέρει ενάντια στην παγκόσμια απειλή των ανθεκτικών βακτηρίων. Τέλος, παρουσιάζεται περιληπτικά μία βιοσυνθετική μελέτη της βιοσύνθεσης της αβυσσομυκίνης C.

Στο κεφάλαιο 2, παρουσιάζεται μία αναδρομή στις ολικές συνθέσεις της αβυσσομυκίνης C.

Στο κεφάλαιο 3, περιγράφεται ο σκοπός της εργασίας και αναλύονται οι διαφορετικές προσεγγίσεις που αναπτύχθηκαν προς την διάνοιξη του ανυδρίτη **23** καθώς και προς τη σύνθεση της ένωσης **73**.

Στο κεφάλαιο 4, περιγράφονται οι συνθετικές πορείες των μορίων της παρούσης εργασίας καθώς και οι χαρακτηρισμοί τους. Εν κατακλείδι, παρατίθενται τα φάσματα NMR των ενώσεων της εργασίας.

**ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ:** Οργανική Χημεία

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Οργανική Σύνθεση, Αβυσσομυκίνη C

## ABSTRACT

This thesis describes new synthetic approaches for the synthesis of the natural product abyssomicin C, which exhibits activity against the resistant strain of Staphylococcus bacteria in methicillin and tuberculosis bacterium.

In particular Chapter 1 provides, a brief historical overview of the development of antibiotics and their importance for the modern man. Highlights the problem of antimicrobial resistance nowadays and present the serious pathogens that have developed resistance to known antibiotics. Additionally, it is described the isolation, characterization and biological activity of abyssomicin C and it is become lucid the assistance that can offer against the global threat of resistant bacteria. Finally, it is presented a brief study of the biosynthesis of abyssomicin C.

Chapter 2 presents an overview of the total synthesis of abyssomicin C.

Chapter 3 describes the purpose of the thesis and analyzes new approaches which developed for the opening of anhydride **23** and the synthesis of compound **73**.

In Chapter 4 the experimental procedures and the spectroscopic data of the molecules of the present work are described. Last but not least, <sup>1</sup>H NMR spectra chromatograms of the compounds of this work are quoted.

**SUBJECT AREA:** Organic Chemistry

**KEYWORDS:** Organic Synthesis, Abyssomicin C

**Στους γονείς μου...**

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή της παρούσης εργασίας, κύριο Αθανάσιο Γκιμίσση για τις καίριες παρεμβάσεις του στην τελική μορφή της εργασίας. Ειδική μνεία θα ήθελα να κάνω στην Ερευνήτρια Γ', κυρία Βερονίκη Βιδάλη, για την καθοδήγησή της, τις συμβουλές της και την καταλυτική συμβολή της στην ολοκλήρωση της παρούσης εργασίας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τον κύριο Ηλία Κουλαδούρο, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με τη σύνθεση των φυσικών προϊόντων. Τον Αλέξανδρο Τσάνκο για τη βοήθεια που μου προσέφερε σε πληθώρα εργαστηριακών και μη ζητημάτων και τη μεταπτυχιακή φοιτήτρια Γεωργία Αθανασοπούλου για τη θετική της ενέργεια και την άψογη συνεργασία στο χώρο του εργαστηρίου, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος. Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου σε όλους τους καθηγητές και συμφοιτητές μου καθώς και στους φίλους και στην οικογένειά μου που με στηρίζουν όλα αυτά τα χρόνια.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....</b>	<b>16</b>
<b>1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Αντιβιοτικά φάρμακα και ο ρόλος της αβυσσομυκίνης C.....</b>	<b>17</b>
1.1 Αντιβιοτικά.....	17
1.1.2 Μικροβιακή αντοχή.....	18
1.2 Τρόποι Δράσης- Ταξινόμηση αντιβιοτικών.....	18
1.2.1 Μηχανισμοί αντιβιοτικής αντοχής.....	20
1.2.2 Βακτήρια που παρουσιάζουν αντοχή στα αντιβιοτικά.....	22
1.2.3 Καταπολέμηση αντιμικροβιακής αντοχής.....	24
1.3 Απομόνωση της αβυσσομυκίνης C.....	26
1.3.1 Ατροπο-αβυσσομυκίνη C.....	27
1.3.2 Βιοσυνθετική οδός του φυλλικού οξέος.....	28
1.3.3 Βιοδραστικότητα αβυσσομυκινών.....	30
1.3.4 Βιοσύνθεση νεοαβυσσομυκίνης.....	33
1.3.5 Βιοσύνθεση αβυσσομυκίνης C.....	35
<b>2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 Αναδρομή στις ολικές συνθέσεις της αβυσσομυκίνης C.....</b>	<b>39</b>
2.1 Βιομιμητικές συνθέσεις.....	39
2.1.1 Πρώτη ολική σύνθεση της αβυσσομυκίνης C από τον Sorensen.....	40
2.1.2 Σύνθεση του ενδιαμέσου <b>18</b> από τους Snider και Zou.....	42
2.1.3 Σύνθεση του ενδιαμέσου <b>18</b> από την ομάδα του Κουλαδούρου.....	44
2.1.4 Σύνθεση του <b>51</b> από την ομάδα της Βιδάλη.....	45
2.2 Μη βιομιμητικές συνθέσεις.....	47
2.2.1 Ολική σύνθεση της αβυσσομυκίνης C από τον Νικολάου.....	48
<b>3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 Σκοπός Εργασίας.....</b>	<b>51</b>

<b>4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 Συζήτηση- Αποτελέσματα.....</b>	<b>54</b>
4.1 Προσέγγιση A - Μέθοδος LDA.....	54
4.2 Η προσέγγιση B - Σύζευξη οξέος με τον τετρονικό δακτύλιο με DCC.....	57
4.3 Προσέγγιση C - Μελέτη σύνθεσης του τετρονικού δακτυλίου μέσω κυκλοποίησης Dieckmann.....	59
4.3.1 Σύνθεση αλκοολών.....	60
4.3.2 Μελέτη σύνθεσης των υποστρωμάτων σύζευξης.....	63
4.3.3 Μελέτες σύζευξης και κυκλοποίησης.....	64
4.3.4 Μελέτες σύνθεσης της ένωσης 75b μέσω κυκλοποίησης Dieckmann.....	66
4.3.5 Μελέτες σύζευξης άλλων συντιθέμενων αλκοολών.....	67
4.4 Συμπεράσματα- Προοπτικές.....	68
<b>5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 Πειραματικό Μέρος.....</b>	<b>70</b>
5.1 Γενικό Πειραματικό Μέρος.....	70
5.2 Αντιδραστήριο- Όργανα.....	70
5.3 Συνθετικές Πορείες.....	72
<b>6. Συντμήσεις- Αρκτικόλεξα- Ακρωνύμια.....</b>	<b>97</b>
<b>7. Παράρτημα Φασμάτων.....</b>	<b>99</b>
Ένωση 74 $^1\text{H}$ NMR.....	99
Ένωση 74 $^{13}\text{C}$ NMR.....	100
Ένωση 67 $^1\text{H}$ NMR.....	101
Ένωση 73 $^1\text{H}$ NMR.....	102
Ένωση 90 $^1\text{H}$ NMR.....	103
Ένωση 90 $^{13}\text{C}$ NMR.....	104
Ένωση 93 $^1\text{H}$ NMR.....	105
Ένωση 93 $^{13}\text{C}$ NMR.....	106

Ένωση 94 $^1\text{H}$ NMR.....	107
Ένωση 72b $^1\text{H}$ NMR.....	108
Ένωση 72e $^1\text{H}$ NMR.....	109
Ένωση 72e $^{13}\text{C}$ NMR.....	110
Ένωση 98 $^1\text{H}$ NMR.....	111
Ένωση 72c $^1\text{H}$ NMR.....	112
Ένωση 99 $^1\text{H}$ NMR.....	113
Ένωση 99 $^{13}\text{C}$ NMR.....	114
Ένωση 77 $^1\text{H}$ NMR.....	115
Ένωση 77 $^{13}\text{C}$ NMR.....	116
Ένωση 76a $^1\text{H}$ NMR.....	117
Ένωση 75a $^1\text{H}$ NMR.....	118
Ένωση 75a $^{13}\text{C}$ NMR.....	119
Ένωση 76b $^1\text{H}$ NMR.....	120
Ένωση 76b $^{13}\text{C}$ NMR.....	121
Ένωση 101 $^1\text{H}$ NMR.....	122
Ένωση 101 $^{13}\text{C}$ NMR.....	123
<b>8. ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....</b>	<b>124</b>

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Αναστολή δράσης πενικιλίνης από τις β-λακταμάσες.....	22
Σχήμα 2. Αναστολή της βιοσύνθεσης του pABA από την αβυσσομυκίνη C.....	27
Σχήμα 3. Δομές των χαρακτηριστικότερων αβυσσομυκινών.....	28
Σχήμα 4. Παρουσίαση βιοσύνθεσης φυλλικού οξέος μέσω των SCF οδών.....	29
Σχήμα 5. Μηχανισμός δράσης της αβυσσομυκίνης C και ατροπο-ισομερούς της.....	30
Σχήμα 6. Γενική βιοσυνθετική οδός για τα σπειροτετρονικά Τύπου I.....	31
Σχήμα 7. Δομή αβυσσομυκίνης J.....	31
Σχήμα 8. Δομές νεοαβυσσομυκινών A,B και βενζυλοπροστατευμένου αναλόγου αβυσσομυκίνης C.....	33
Σχήμα 9. Βιοσυνθετική οδός νεοαβυσσομυκίνης.....	34
Σχήμα 10. Βιοσύνθεση αβυσσομυκίνης C.....	38
Σχήμα 11.Ρετροσυνθετικές βιομιμητικές πορείες για τη σύνθεση της αβυσσομυκίνης C. (A) Ομάδα Sorensen, (B) Ομάδα Κουλαδούρου.....	39
Σχήμα 12. Ρετροσυνθετική ανάλυση πορείας Sorensen.....	40
Σχήμα 13. Σύνθεση αλδεΐδης <b>28</b> προς σύζευξη από τον Sorensen.....	41
Σχήμα 14. Πρώτη ολική σύνθεση της αβυσσομυκίνης C.....	42
Σχήμα 15. Συνθετική πορεία του ενδιαμέσου <b>18</b> από τους Snider και Zou.....	43
Σχήμα 16. Σύνθεση της αλδεΐδης <b>39</b> από την ομάδα του Κουλαδούρου.....	44
Σχήμα 17. Ολοκλήρωση σύνθεσης ενδιαμέσου <b>18</b> από την ομάδα Κουλαδούρου.....	45
Σχήμα 18. Σύνθεση ενδιαμέσου <b>51</b> από την ομάδα της Βιδάλη.....	46
Σχήμα 19.Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση της βασικής δομής της αβυσσομυκίνης C από τον Maier.....	47
Σχήμα 20.Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση της βασικής δομής της αβυσσομυκίνης C από τον Γεωργιάδη.....	48
Σχήμα 21. Ολική σύνθεση της αβυσσομυκίνης C από τον Νικολάου.....	49
Σχήμα 22. Προσεγγίσεις προς μελέτη της παρούσης εργασίας.....	51

Σχήμα 23. Πρώτα στάδια ανάπτυξης της ασύμμετρης πορείας προς την αλδεΐδη <b>66a</b> και μελέτες για τη μείωση των σταδίων της από τον ανυδρίτη <b>23</b> .....	52
Σχήμα 24. Μελέτες προσέγγισης B στην παρούσα εργασία.....	52
Σχήμα 25. Προσέγγιση Dieckmann στα πλαίσια της εργασίας.....	53
Σχήμα 26. Σύνθεση του ρακεμικού διστέρα <b>44</b> από την ομάδα μας.....	54
Σχήμα 27. Σύνθεση του διστέρα <b>44</b> για την ανάπτυξη και ολοκλήρωση της ασύμμετρης πορείας με την προσέγγιση A.....	55
Σχήμα 28. Σύνθεση του μορίου- στόχου <b>73</b> .....	57
Σχήμα 29. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης του μορίου- στόχου.....	58
Σχήμα 30. Βιβλιογραφική πορεία σύνθεσης προς τον τετρονικό δακτύλιο.....	59
Σχήμα 31. Σύνθετική πορεία ένωσης <b>84</b> .....	59
Σχήμα 32. Προσπάθεια σύνθεσης του θειο-παραγώγου <b>91</b> .....	59
Σχήμα 33. Υποψήφιος προς σύζευξη αλκοόλες.....	60
Σχήμα 34. Συνθετική πορεία των αλκοολών <b>72b</b> και <b>72e</b> .....	61
Σχήμα 35. Συνθετική πορεία διόλης <b>98</b> .....	61
Σχήμα 36. Αντιδράσεις σύνθεσης αλκοολών.....	62
Σχήμα 37. Δομές υποστρωμάτων σύζευξης.....	63
Σχήμα 38. Συνθετική πορεία προς την ένωση <b>77</b> .....	63
Σχήμα 39. Προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού της ένωσης <b>90</b> .....	64
Σχήμα 40. Σύζευξη της <b>90</b> με <b>72a</b> και κυκλοποίηση Dieckmann ένωσης <b>76a</b> .....	65
Σχήμα 41. Κυκλοποίηση της ένωσης <b>76a</b> παρουσία TBAF.....	65
Σχήμα 42. Μηχανισμός κυκλοποίησης Dieckmann της ένωσης <b>76a</b> .....	66
Σχήμα 43. Συνθετική πορεία προς την ένωση <b>75b</b> .....	67
Σχήμα 44. Προσπάθειες σύζευξης των αλκοολών <b>72c,72d,72e</b> .....	67

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Ταξινόμηση αντιβιοτικών με βάση τον μηχανισμό δράσης τους.....	19
Εικόνα 2.Ταξινόμηση αντιβιοτικών με βάση τον μηχανισμό ανάπτυξης βακτηρίων σε αυτά.....	20

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Στελέχη βακτηρίων ανθεκτικά σε αντιβιοτικά.....	22
Πίνακας 2. Μέτρηση εναντιομερικής περισσειας για την διάνοιξη του 2,4-διμεθυλο γλουταρικού ανυδρίτη στις διάφορες συνθήκες.....	56
Πίνακας 3. Αποτελέσματα διάνοιξης της ένωσης <b>90</b> σε διαφορετικούς διαλύτες.....	65

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Διαπανεπιστημιακού Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Οργανική Σύνθεση και Εφαρμογές στη Χημική Βιομηχανία» που οργανώνει το Τμήμα Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν στο Ινστιτούτο Φυσικοχημείας του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος στο Εργαστήριο Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων και Βιοοργανικής Χημείας, τα ακαδημαϊκά έτη 2019- 2021. Η εργασία έγινε κάτω από την επίβλεψη της Ερευνήτριας Γ' του ΕΚΕΦΕ ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ Βερονίκης Βιδάλη σε συνεργασία με τον υποψήφιο διδάκτορα Αλέξανδρο Τσάνκο.



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## Αντιβιοτικά Φάρμακα και ο ρόλος της αβυσσομυκίνης C

### 1.1 Αντιβιοτικά

Από την πρώτη παρουσίαση της αντιβακτηριακής δραστηριότητας της πενικιλίνης από τον Alexander Fleming το 1928,<sup>1</sup> τα αντιβιοτικά έχουν κεντρικό ρόλο στη σύγχρονη ιατρική. Αποτελούν αναπόσπαστο εργαλείο στη μάχη εναντίον μολυσματικών ασθενειών και χρησιμοποιούνται σε παγκόσμια κλίμακα για να θεραπεύσουν βακτηριακές μολύνσεις τόσο στους ανθρώπους όσο και στα ζώα. Όσον αφορά τον άνθρωπο, χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων και συνταγογραφούνται σε άτομα με υψηλό κίνδυνο μόλυνσης, συμπεριλαμβανομένων αυτών που βρίσκονται σε καταστολή και αυτών που λαμβάνουν θεραπεία κατά του καρκίνου. Η σημασία τους στο σύγχρονο κόσμο φαίνεται από το ότι στο 1/3 των ασθενών στην Ευρώπη θα συνταγογραφηθεί αντιβίωση οποιαδήποτε στιγμή της ζωής τους.<sup>2</sup> Αυτό το ποσοστό αυξάνεται απότομα, όταν αφορά ομάδες που είναι επιρρεπείς στη μόλυνση, όπως οι ηλικιωμένοι. Στον αναπτυσσόμενο κόσμο, τα αντιβιοτικά, παρά την αποτελεσματικότητά τους, δεν είναι ευρέως προσβάσιμα. Αυτό το φαινόμενο έχει άμεση επίπτωση στους ανθρώπους καθώς και στους δείκτες θνητότητας. Πέρα από παράγοντες όπως η υγιεινή, οι συνθήκες διαβίωσης και οι χαμηλοί ρυθμοί εμβολιασμού, η έλλειψη πρόσβασης σε αντιμικροβιακούς παράγοντες οδηγεί στην αύξηση κινδύνου απλών χειρουργικών επεμβάσεων, όπως οι γέννες. Στο δυτικό πολιτισμό, η πιθανότητα πρόκλησης θανάτου από μολυσματική ασθένεια είναι πολύ μικρή, την ίδια στιγμή που στην Αφρική αποτελεί την αιτία για το 36.6% των θανάτων. Το αντίστοιχο ποσοστό στη Νοτιοανατολική Ασία είναι 14.4% των συνολικών θανάτων, σε αντίθεση με την Ευρώπη όπου τα αντιβιοτικά είναι προσβάσιμα για τον καθένα με αποτέλεσμα αυτό το ποσοστό να πέφτει στο 2.4%.<sup>3</sup> Τα παραπάνω στοιχεία αποδεικνύουν τον ζωτικής σημασίας ρόλο των αντιβιοτικών στο υγειονομικό σύστημα. Ιδιαίτερα μετά την υιοθέτησή τους με τη λήξη του Β' Παγκοσμίου Πολέμου το προσδόκιμο ζωής αυξήθηκε από τα 47 στα 79 χρόνια ζωής.<sup>4</sup> Γίνεται αντιληπτό πως η ποιότητα ζωής και η οικονομική ευημερία του ανθρώπου, είναι συνυφασμένα με την προσβασιμότητα του στα αντιβιοτικά.

### **1.1.2 Μικροβιακή αντοχή**

Μία κοινή ανησυχία σχετικά με τα αντιβιοτικά είναι ότι τα βακτήρια αναπτύσσουν αντοχή απέναντι σε αυτά. Αυτό δεν είναι ένα καινούριο φαινόμενο αλλά παρατηρείται από την πρώτη κλινική δοκιμή των αντιβιοτικών, το 1940.<sup>5</sup> Λόγω αυτού, τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται ως θεραπευτικά μέσα, εφόσον δεν μπορούν να θεραπεύσουν πλήρως τον ασθενή και έχουν επιτυχή δράση μέχρι να αναπτυχθεί αντοχή σε αυτά.

Παρότι η μικροβιακή αντοχή υφίσταται από τότε που χρησιμοποιούνται τα αντιβιοτικά, η σοβαρότητα του προβλήματος εντείνεται αρκετά τα τελευταία χρόνια. Η ανακάλυψη στελεχών βακτηρίων ανθεκτικά σε πολλαπλά φάρμακα<sup>6</sup> έχει σημάνει συναγερμό στις υγειονομικές αρχές παγκοσμίως. Το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής έχει κατηγοριοποιηθεί ως πρόβλημα υψίστης σημασίας από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Ασθενειών. Στην Ευρώπη καταγράφηκαν το 2007, 400.000 λοιμώξεις οι οποίες ήταν ανθεκτικές σε φάρμακα κάτι το οποίο οδήγησε σε 25.000 θανάτους καθώς και σε έξοδα κοντά στα 1.5 δις Ευρώ για την οικονομία.<sup>7</sup> Στην χώρα μας, χαρακτηριστικά, το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων αναφέρει ότι “ Η Ελλάδα συγκαταλέγεται στις Ευρωπαϊκές χώρες με τα υψηλότερα επίπεδα μικροβιακής αντοχής, ενώ είναι η πρώτη στη συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών παραγόντων”.

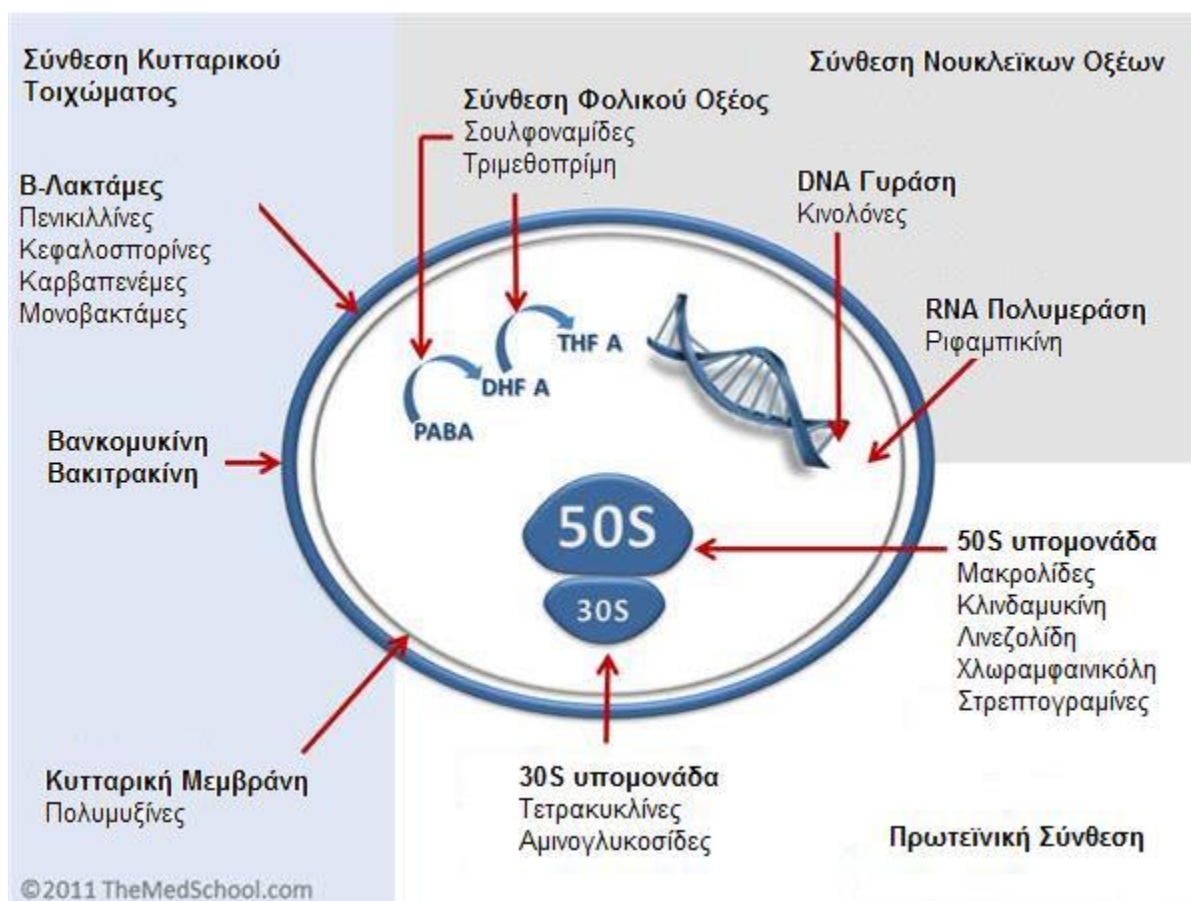
Παρομοίως, το Κέντρο Διαχείρισης Ασθενειών στην Αμερική αναφέρει 23.000 θανάτους που οφείλονται στην μικροβιακή αντοχή, σε ετήσια βάση. Δραματικές είναι οι προβλέψεις που δημοσίευσαν το 2014 Άγγλοι επιστήμονες, σύμφωνα με τις οποίες έως το 2050 θα έχουν πεθάνει 10 εκατομμύρια ασθενείς και η παγκόσμια οικονομία θα έχει επιβαρυνθεί με 1 τρις \$ εάν δεν γίνει κάτι για να αποφευχθεί η επικράτηση της μικροβιακής αντοχής.<sup>8</sup>

### **1.2 Τρόποι δράσης- Ταξινόμηση αντιβιοτικών**

Ο πολλαπλασιασμός της μικροβιακής αντοχής κατά των αντιβιοτικών έχει οδηγήσει στην επένδυση χρόνου, χρήματος και εξειδίκευσης στην ταυτοποίηση και ανάπτυξη

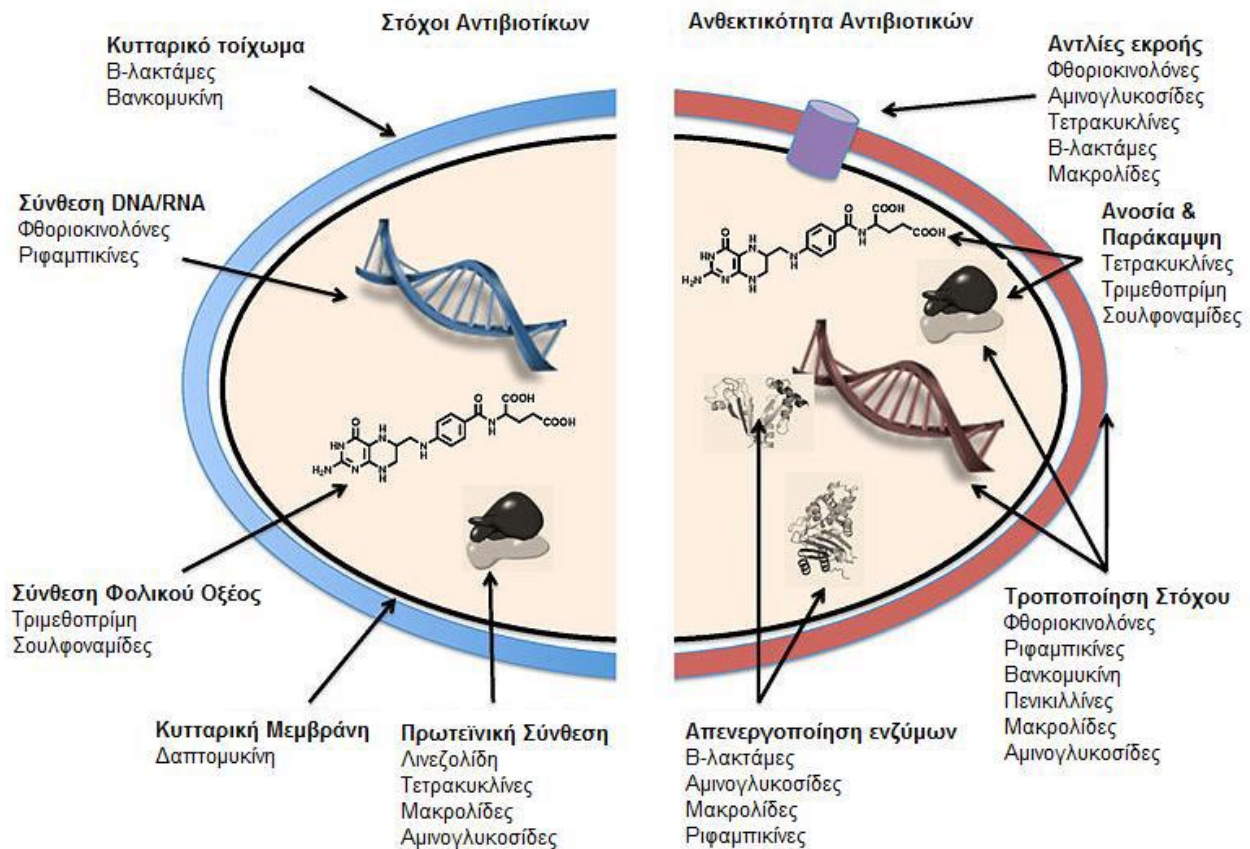
νέων αντιμικροβιακών φαρμάκων. Σε αυτό έχουν συμβάλει οι ερευνητές που εστιάζουν τις προσπάθειές τους στην κατανόηση των μηχανισμών και της δράσης των υποψήφιων μορίων. Σε μοριακό επίπεδο, τα αντιβιοτικά στοχεύουν τα ένζυμα ή τις πρωτεΐνες που επιτελούν ζωτικής σημασίας λειτουργίες στο νουκλεϊκό οξύ ή στην πρωτεϊνοσύνθεση. Για παράδειγμα, οι β-λακτάμες αναστέλλουν το βακτηριακό κυτταρικό τοίχωμα, οι κινολόνες παρεμβαίνουν στη σύνθεση του νουκλεϊκού οξέος και οι τετρακυλίνες αναστέλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση.<sup>9</sup> Εναλλακτικά, κάποιες κατηγορίες αντιβιοτικών, όπως τα αντιμικροβιακά πεπτιδία, δημιουργούν πόρους στη βακτηριακή μεμβράνη, εμποδίζοντας τη διάσπασή της.<sup>10</sup>

Στις μέρες μας, πάνω από 10.000 αντιβιοτικά βρίσκονται σε κυκλοφορία. Η ταξινόμησή τους γίνεται μέσω του μηχανισμού δράσης τους, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 1**.<sup>11</sup>



**Εικόνα 1:** Ταξινόμηση αντιβιοτικών με βάση τον μηχανισμό δράσης τους.

Ένας άλλος τρόπος ταξινόμησης είναι με βάση το μηχανισμό ανάπτυξης ανθεκτικότητας στα φαρμακευτικά σκευάσματα (**Εικόνα 2**).<sup>12</sup>



**Εικόνα 2:** Ταξινόμηση αντιβιοτικών με βάση το μηχανισμό ανάπτυξης βακτηρίων σε αυτά.

### 1.2.1 Μηχανισμοί αντιβιοτικής αντοχής

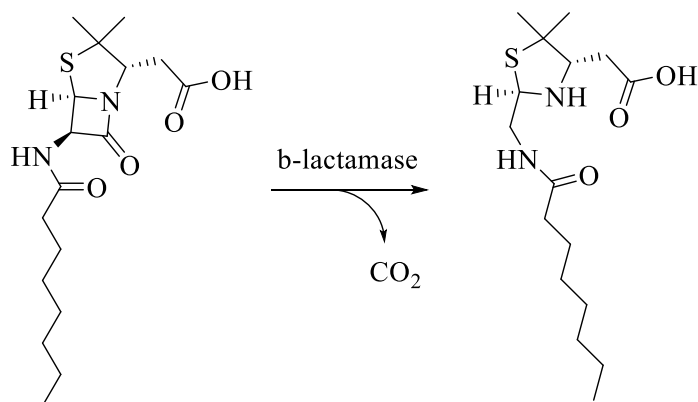
Είναι γνωστό πλέον ότι η μικροβιακή αντοχή προηγείται της εκμετάλλευσης των αντιβιοτικών από τους ανθρώπους οπότε είναι ένα φαινόμενο που θα προκαλεί ανησυχία οποτεδήποτε χρησιμοποιούνται τα αντιβιοτικά. Μεταγενέστερες έρευνες, αποκάλυψαν ότι οι β-λακταμάσες που κωδικοποιούν τα bla<sub>OXA</sub> γονίδια χρονολογούνται εδώ και αρκετά εκατομμύρια χρόνια.<sup>13</sup> Αντίστοιχα, μία συνεχιζόμενη μελέτη σε βακτήρια που απομονώθηκαν από τους πάγους της Ανταρκτικής προσδιόρισε πάνω από 180 γονίδια αντοχής που ανήκουν σε 23 διαφορετικές οικογένειες βακτηρίων, οι οποίες είναι υπεύθυνες για κάθε γνωστή δράση μικροβιακής αντίστασης.<sup>14</sup>

Τα γονίδια αντίστασης αναπτύχθηκαν και διατηρήθηκαν προκειμένου να αποφύγουν επίθεση από άλλους μικροοργανισμούς και να μετριάσουν προβλήματα

αυτοτοξικότητας, που προκύπτουν από την βιοσύνθεση ενεργών μορίων που σχεδιάστηκαν για να στοχεύσουν άλλα βακτήρια. Τα βακτήρια διαθέτουν πλήθος στρατηγικών για να αναιρέσουν την δράση των αντιβιοτικών.<sup>15</sup>

Πρώτον, κάνουν τροποποιήσεις στο ίδιο το αντιβιοτικό. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι οι β-λακταμάσες, οι οποίες διασπούν έναν αμιδικό δεσμό μεταξύ των β-λακταμικών αντιβιοτικών. Η διάνοιξη του λακταμικού δακτυλίου θεωρείται απαραίτητη για τη δράση της (**Σχήμα 1**).<sup>16</sup> Ο δεύτερος μηχανισμός αντίστασης βασίζεται στην τροποποίηση της θέσης δέσμευσης του αντιβιοτικού στόχου. Αυτό μπορεί να συμβεί μέσω μεταβατικών τροποποιήσεων, όπως η μεθυλίωση.<sup>17</sup> Εναλλακτικά η θέση δέσμευσης μπορεί έμμεσα να προστατευθεί μέσω της στερεοχημικής παρεμπόδισης.<sup>18</sup>

Τρίτον, τα βακτήρια μπορούν να μειώσουν το μέγεθος των ομάδων των κυτταροπλασματικών αντιβιοτικών. Έχει αποδειχθεί ότι τα βακτήρια εμποδίζουν την πρόσβαση σε εσωτερικοποίηση μειώνοντας τη διαπερατότητα της μεμβράνης.<sup>19</sup> Αυτό επιτυγχάνεται μέσω βακτηριακών πρωτεϊνών που μπορούν να εξαγάγουν τοξικές ενώσεις μέσω ενός αποτελεσματικού τρόπου.<sup>20</sup> Τέλος, κάποια βακτήρια μπορούν να κάνουν καθολικές αλλαγές στα κύτταρά τους ούτως ώστε να αποφύγουν τα αντιβιοτικά, όπως η βανκομυκίνη. Αν και οι παραπάνω μηχανισμοί δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως, περιλαμβάνουν συνεργιστικές μεταλλάξεις σε πολλαπλά ένζυμα που ελέγχουν διαδικασίες όπως η σύνθεση κυτταρικών μεμβρανών και η ομοιόσταση.<sup>15</sup>



**Σχήμα 1:** Αναστολή δράσης πενικιλίνης από τις β-λακταμάσες.

Ο λακταμικός δακτύλιος υδρολύεται ώστε να αποφευχθεί αλληλεπίδραση με το βακτηριδιακό κυτταρικό τοίχωμα. Άξιο αναφοράς είναι ότι τα βακτήρια δεν περιορίζονται στην απόκτηση αντοχής στα αντιβιοτικά μόνο μέσω εσωτερικών διαδικασιών. Είναι ικανά να προβάλλουν αντίσταση μέσω γονιδιακής μεταφοράς, μία διαδικασία όπου γενετικό υλικό μεταφέρεται μεταξύ μεμονομένων βακτηριακών κυττάρων. Αυτή η διαδικασία, επιταχύνει τον τρόπο με τον οποίο διαδίδεται η αντίσταση και επιτρέπει την εμφάνιση στελεχών που είναι ανθεκτικά σε πολλαπλά φάρμακα.<sup>21</sup>

### 1.2.2 Βακτήρια που παρουσιάζουν αντοχή στα αντιβιοτικά

Είναι γεγονός πως παρατηρείται πλήθος Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτηρίων τα οποία έχουν αναπτύξει ανθεκτικότητα στα διαθέσιμα αντιβιοτικά και απειλούν ευθέως την παγκόσμια υγεία. Τα πιο επικίνδυνα παθογόνα με ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**.<sup>2</sup>

**Πίνακας 1:** Στελέχη βακτηρίων ανθεκτικά σε αντιβιοτικά.

<b>Βακτήριο</b>	<b>Χρώση Gram</b>	<b>Αναπνοή</b>	<b>Ανθεκτικότητα</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	Προαιρετικά αναερόβιο	β-λακτάμες, γλυκοπεπτιδία
<i>Enterococci</i>	+	Προαιρετικά αναερόβιο	β-λακτάμες, γλυκοπεπτιδία
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	Αεροανεκτικό αναερόβιο	β-λακτάμες, μακρολίδες, κινολόνες
<i>Clostridium difficile</i>	+	Υποχρεωτικά αναερόβιο	β-λακτάμες, κινολόνες
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	+	Αερόβιο	ΡΙφαμυκίνες, κινολόνες, αμινογλυκοσίδες

<i>Escherichia coli</i>	-	Προαιρετικά αναερόβιο	β-λακτάμες, κινολόνες, αμινογλυκοσίδες
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	Προαιρετικά αναερόβιο	Όλες οι κλάσεις εκτός των πολυμυξίνων
<i>Acinetobacter</i>	-	Προαιρετικά αναερόβιο	Όλες οι κλάσεις
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	Προαιρετικά αναερόβιο	β-λακτάμες, κινολόνες, αμινογλυκοσίδες
<i>Enterobacter</i>	-	Προαιρετικά αναερόβιο	β-λακτάμες, κινολόνες

Από το 1990 θετικά-Gram βακτήρια αποτελούσαν απειλή για τον άνθρωπο. Τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι το *Staphylococcus aureus* στην μεθυκιλλίνη και στην βανκομυκίνη και το *Streptococcus pneumoniae* ανθεκτικό στην πενικιλίνη. Το 1960 στέλεχος του βακτηρίου *Staphylococcus aureus* ήταν ανθεκτικό στα περισσότερα φάρμακα της εποχής. Άμεση συνέπεια αυτού ήταν ότι ο σταφυλόκοκκος αποτελούσε την κύρια αιτία μετεγχειρητικών λοιμώξεων στα νοσοκομεία.<sup>23</sup>

Ένα ακόμα βακτήριο που παρουσιάζεται στον παραπάνω πίνακα και αποτελεί απειλή είναι το μυκοβακτήριο της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis*). Αν και θεωρείται μία από τις παλαιότερες ασθένειες δεν παύει να αποτελεί την αιτία για το θάνατο 2 εκατομμυρίων ανθρώπων σε ετήσια βάση.<sup>24</sup>

### 1.2.3 Καταπολέμηση αντιμικροβιακής αντοχής

Πλήθος στρατηγικών έχουν αναπτυχθεί προκειμένου να αντιμετωπιστεί η εξάπλωση και το αντίκτυπο της αντιμικροβιακής αντοχής. Αυτές αφορούν προσπάθειες ώστε να αυξηθεί το πλήθος των αντιβιοτικών καθώς και για να περιορισθεί η χρήση των

αντιβιοτικών αποκλειστικά σε σοβαρές περιπτώσεις. Το τελευταίο προκύπτει από το ότι ο κύριος παράγοντας της εξάπλωσης της μικροβιακής αντοχής είναι η έκθεση των βακτηρίων σε μικρές και συχνές ή σε μεγάλες και σπάνιες, δόσεις αντιβιοτικών.

Ως εκ τούτου, έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για να μειωθούν οι αχρείαστες συνταγογραφήσεις αντιβιοτικών καθώς και για να μην λαμβάνουν οι ασθενείς αυθαίρετες δόσεις αντιβιοτικών. Αν και αυτές οι προσπάθειες θα μειώσουν την εξάπλωση της αντιμικροβιακής αντοχής, δεν είναι ικανές να οδηγήσουν στην εξαφάνισή της. Συνεπώς, είναι επιτακτική ανάγκη να αναπτυχθούν όσο περισσότερα κλινικά βιώσιμα αντιβιοτικά το συντομότερο δυνατόν. Από το 1940, έχει αναπτυχθεί πληθώρα στρατηγικών για την ανάπτυξη αντιβιοτικών, οι οποίες εμπίπτουν σε δύο γενικές κατηγορίες.

Η πρώτη στρατηγική είναι αυτή που ακολουθείται από τους πρωτοπόρους της ανακάλυψης των αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένων των Fleming, Duchesne και Lister. Ο Duchesne δημοσίευσε την αναστολή του *E. Coli* από το στέλεχος *Penicillium glaucum*, 30 χρόνια πριν τον Fleming, και έγινε ο πρώτος άνθρωπος που απομόνωσε την δραστική ένωση. Με παρόμοιο τρόπο, ο Lister, 28 χρόνια μετά τον Duchesne, παρουσίασε την θεραπεία μίας νοσοκόμας που είχε μολυσμένο τραύμα χρησιμοποιώντας εκχύλισμα από το *P. Glaucum*, αφού παρατήρησε ότι αναστέλλει την βακτηριακή ανάπτυξη.<sup>25</sup> Αυτή η ανακάλυψη οφείλεται στην ταυτοποίηση στελεχών μικροοργανισμών που είναι ικανά να αναστείλουν την ανάπτυξη άλλων. Έπειτα, απομονώνονται οι δραστικές ενώσεις και αξιολογείται η αποτελεσματικότητά τους. Οι ενώσεις που απομονώνονται με αυτόν τον τρόπο είναι ελεγμένες εκτεταμένα και η δραστικότητά τους προορίζεται έναντι των βιολογικών στόχων. Αυτή η πορεία για την ανακάλυψη φαρμάκων είναι η πιο αποτελεσματική, οδηγώντας σε 20 διαφορετικές κατηγορίες αντιβιοτικών μεταξύ του 1940 και του 1970.<sup>26</sup>

Το δεύτερο μονοπάτι για την ανακάλυψη αντιβιοτικών πυροδοτήθηκε σε μεγάλο βαθμό από τις εξελίξεις στην συνθετική χημεία και επιδιώκει την ανάπτυξη de novo αντιβιοτικών ικανών να προσελκύσουν 'φαρμακευτικούς' μοριακούς στόχους. Οι στόχοι είναι συνήθως μία πρωτεΐνη ή ένα ένζυμο με λειτουργία απαραίτητη για την βακτηριακή διαδικασία που απαιτείται για την επιβίωση. Προαπαιτούμενο για αυτήν την προσέγγιση



είναι, οι ταυτοποιημένοι στόχοι να είναι σωστά χαρακτηρισμένοι τόσο in vitro όσο και in vivo. Ιδανικά, είναι πρωτεΐνες χωρίς άμεση συγγένεια με τις ανθρώπινες, γεγονός που ευνοεί την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας επιπλοκών εκτός στόχου. Αυτή η μέθοδος σχεδιασμού φαρμάκων, οδήγησε στην ανάπτυξη των σουλφοναμιδίων και των κινολονών μεταξύ άλλων.

Η τελευταία κατηγορία αντιβιοτικών που ανακαλύφθηκε μέσω αυτού του τρόπου, ήταν οι οξαζολιδιόνες το 1987, μία περίοδος όπου πάνω από 20 φαρμακευτικές εταιρείες είχαν άμεση εμπλοκή με την ανακάλυψη αντιβιοτικών.<sup>26</sup> Εκτός από την ανάπτυξη αντιβιοτικών από πρώτες ύλες υπήρξαν ορισμένες περιπτώσεις που αφορούσαν την βελτιστοποίηση γνωστών μορίων για να καταστεί δυνατή η δραστικότητα έναντι ανθεκτικών στελεχών κλινικής σημασίας.<sup>27-29</sup> Η πλειοψηφία των αντιβιοτικών που έχουν ανακαλυφθεί ως σήμερα, έχουν απομονωθεί από μύκητες ή βακτήρια. Περίπου τα μισά από τα εμπορικά διαθέσιμα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται σήμερα, βασίζονται σε μόρια που έχουν απομονωθεί από το *Streptomyces spp.*<sup>21</sup>

Αυτή η σχετική αφθονία οφείλεται στο πλήθος αντιμικροβιακών ενώσεων που παράγονται από διάφορα βακτηριακά είδη, τα οποία αποτελούν σημαντικό στοιχείο για τον δευτερογενή μεταβολίτη του παραγόμενου μικροοργανισμού. Σε αντίθεση με τα προϊόντα των πρωτογενών μεταβολικών οδών, αυτές οι ενώσεις παρουσιάζουν βιοχημική ποικιλότητα. Για αυτό τον λόγο, τα φυσικά προϊόντα παραμένουν μία από τις κύριες πηγές βιοδραστικών ενώσεων-οδηγών, οδηγώντας σε μόρια με ισχυρή αντιβιοτική δράση.

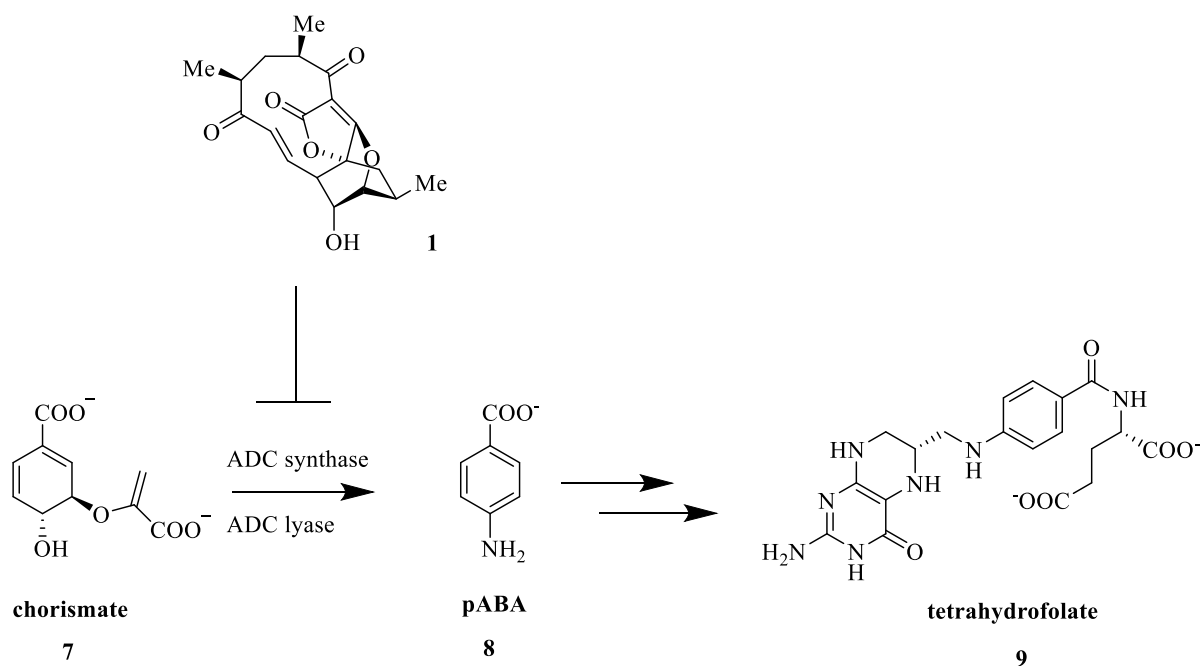
Καθίσταται σαφές λοιπόν, πως η καταπολέμηση των ανθεκτικών βακτηρίων στα σημερινά αντιβιοτικά θεωρείται υψίστης σημασίας για την ανθρωπότητα. Παρακάτω θα αναλυθεί ο ρόλος της αβυσσομυκίνης C ενάντια σε αυτήν την παγκόσμια απειλή.

### **1.3 Απομόνωση της αβυσσομυκίνης C**

Στο πλαίσιο της συνεχιζόμενης προσπάθειας αντιμετώπισης της αντιμικροβιακής αντοχής, μέσω της ανακάλυψης καινούριων φυσικών προϊόντων σε ασυνήθιστα

περιβάλλοντα, το 2004 ο Bister δημοσίευσε την ανακάλυψη και απομόνωση των αβυσομυκίνων B, C, D από το στέλεχος *Verrucosipora* sp. AB-18032.<sup>30</sup> Ο συγκεκριμένος ακτινομύκητας προέρχεται από το θετικό-Gram βακτήριο *Micromonosporamaris*, ταξινόμηση η οποία έγινε από τους Goker και Goodfellow.<sup>31</sup> Το παραπάνω βακτήριο απομονώθηκε από ένα δείγμα ιζήματος που ελήφθη από βάθος σχεδόν 300m από τις ακτές της Ιαπωνίας.

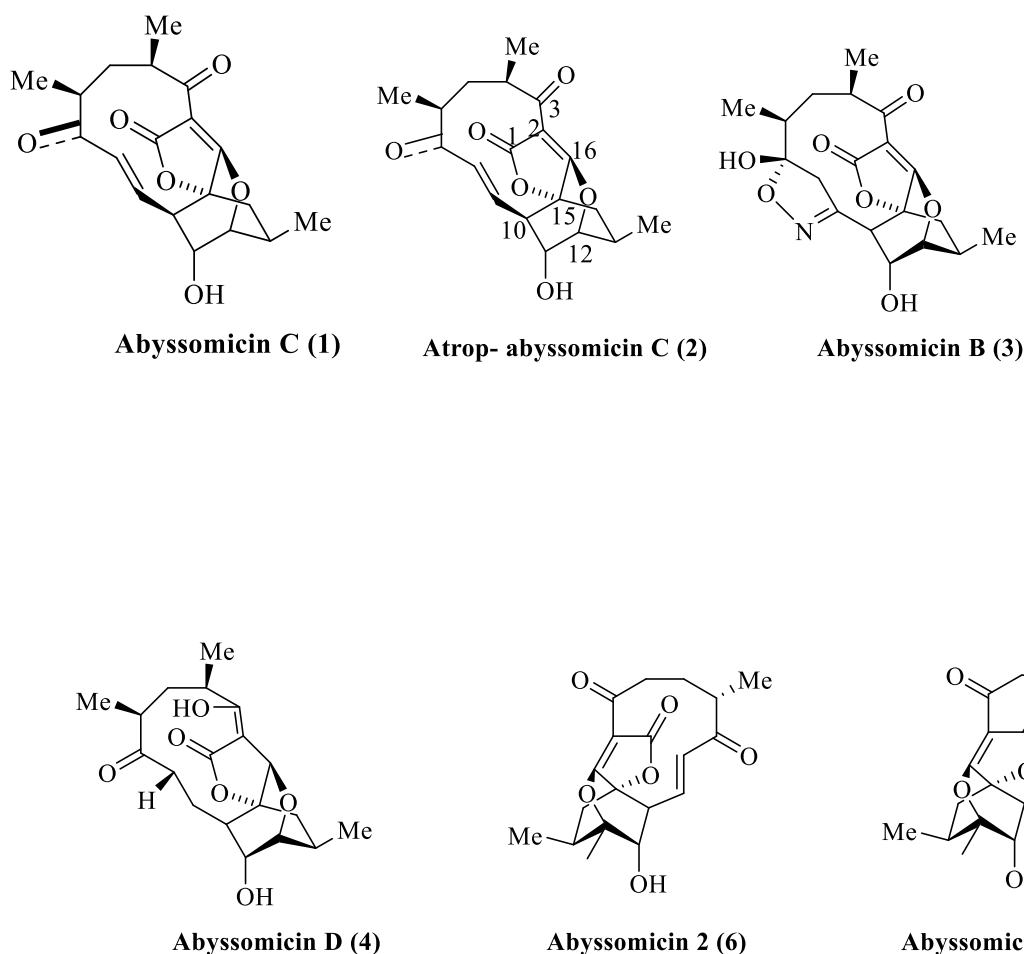
Κατά την απομόνωση και δοκιμή αυτών των τριών ενώσεων, βρέθηκε ότι η αβυσομυκίνη C ήταν το κύριο προϊόν καθώς και το πιο βιοδραστικό από τα τρία, παρουσιάζοντας την πιο ισχυρή βιοδραστικότητα σε πλήθος θετικών-Gram βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των στελεχών *Staphylococcus aureus* ανθεκτικό στη μεθυκιλλίνη (MRSA) και *Staphylococcus aureus* ανθεκτικό στη βανκομυκίνη (VRSA).<sup>32</sup> Η δυνητική αξία της αβυσομυκίνης C ως αντιβιοτικό-οδηγός ενισχύθηκε μετά τον καθορισμό του τρόπου δράσης της, ο οποίος διαπιστώθηκε ότι γίνεται μέσω της αναστολής της βιοσύνθεσης του παρα-αμινο βενζοϊκού οξέος (pABA). Το pABA είναι η πρόδρομος ένωση που απαιτείται για την βιοσύνθεση του τετραϋδροφολικού οξέος (THF), απαραίτητο για την παραγωγή αμινοξέων μέσω της βιοσυνθετικής οδού του φολικού οξέος (**Σχήμα 2**).



**Σχήμα 2:** Αναστολή της βιοσύνθεσης του pABA από την αβυσομυκίνη C.

### 1.3.1 Ατροπο-αβυσομυκίνη C

Μετά την απομόνωση της αβυσομυκίνης C, συντέθηκε από τους Nicolaou και Harrison το στερεοϊσομερές της, η ατροπο-αβυσομυκίνη C, το οποίο και έχει αυξημένη ισχύ έναντι της MRSA.<sup>33</sup> Αποδείχθηκε επίσης, ότι επώαση της ατροπο-αβυσομυκίνης C με ισχυρά οξέα, συμπεριλαμβανομένων αυτών που χρησιμοποιούνται στο διαχωρισμό υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης, θα καταλύσει τη μετατροπή της προς την αβυσομυκίνη C. Προσεκτική ανάλυση των εκχυλισμάτων του *M. Maris* επιβεβαίωσε ότι η ατροπο-αβυσομυκίνη C είναι η κύρια ένωση που παράγεται με την ισχυρότερη ανασταλτική δράση.<sup>34</sup> Υπήρξαν βέβαια, αρκετές δυσκολίες για να χαρακτηριστεί με ακρίβεια η ατροπο-ισομέρεια. Διάφορες πηγές παρουσιάζουν την ισομέρεια μεταξύ της κετόνης στη θέση 7 και του αλκενίου στη θέση 10. Η πιο χαρακτηριστική απεικόνιση είναι αυτή στο **Σχήμα 3**.

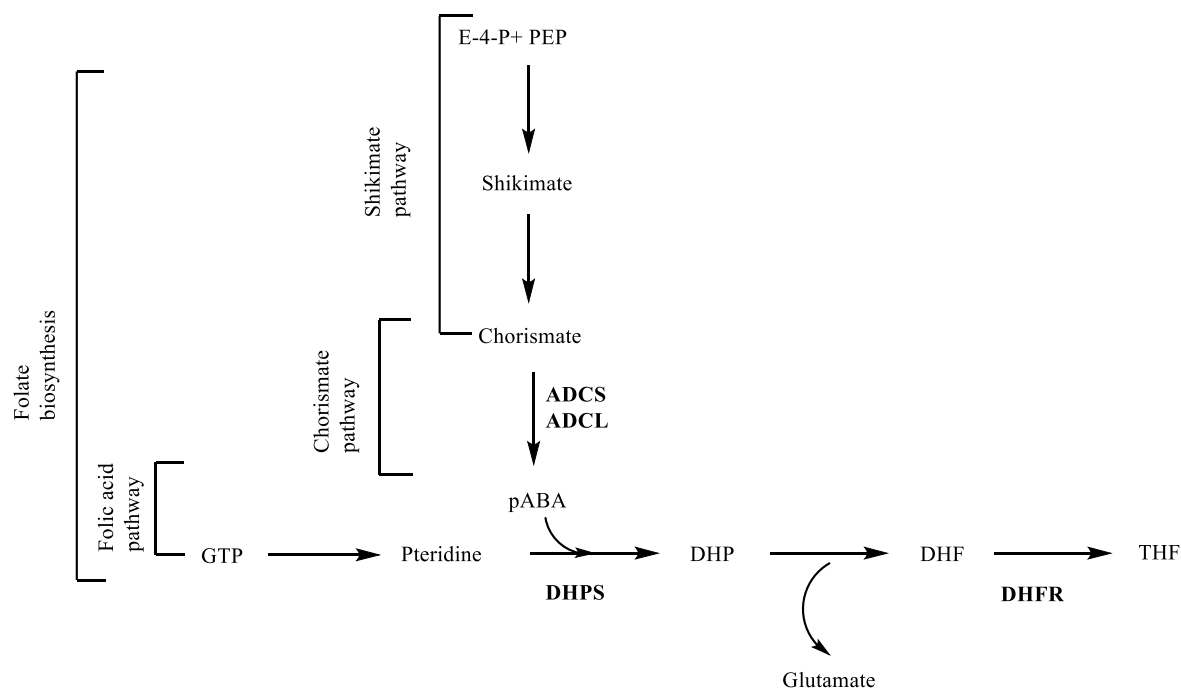


**Σχήμα 3:** Δομές των χαρακτηριστικότερων αβυσσομικινών.

### 1.3.2 Βιοσυνθετική οδός του φυλλικού οξέος

Η βιοσυνθετική οδός του φυλλικού οξέος αποτελείται από αυτές του φολικού, του χορμικού και του σικιμικού (SCF). Το παρα αμινοβενζοϊκό οξύ (pABA) βιοσυντίθεται από το χορμικό, το οποίο με την σειρά του μέσω της βιοσύνθεσης του σικιμικού οξέος. Η βιοσύνθεση του pABA απαιτεί δύο ένζυμα: Την 4-αμινο-4-δεοξυχορμική συνθάση (ACDS) η οποία αποτελείται από τα μονομερή PabA και PabB και την 4-αμινο-4-δεοξυχορμική λυάση γνωστή ως PabC. Όσον αφορά το παρα-αμινο βενζοϊκό οξύ (pABA), είναι απαραίτητο για την βιοσύνθεση του φολικού οξέος, κάτι το οποίο επιτυγχάνεται μέσω της μετατροπής του σε ππεριδίνη μέσω της διϋδροπτερικής συνθάσης (DHPS). Η σύνθεση του φυλλικού μέσω αυτής της οδού, λαμβάνει μέρος σε

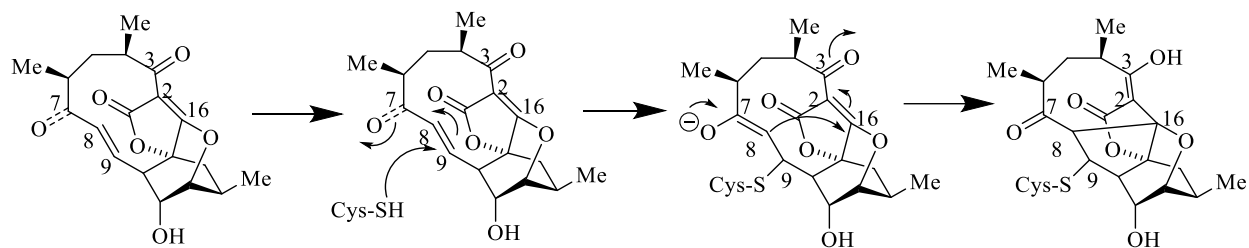
όλους τους προκαρυωτικούς αλλά και σε κάποιους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων που λαμβάνουν το φυλλικό οξύ μέσω διατροφικών συμπληρωμάτων.<sup>35</sup> Το βιοσυνθετικό μονοπάτι του χορμικού, του σικιμικού και του φολικού οξέος έχει εξεταστεί προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ως αναστολέας από τα αντιμικροβιακά λόγω της φύσης του στα μικρόβια και τις μειωμένες επιπτώσεις στους ανθρώπους (**Σχήμα 4**).



**Σχήμα 4:** Παρουσίαση βιοσύνθεσης φυλλικού οξέος μέσω των SCF οδών.

Η γλιφosatή είναι ένα φυτοφάρμακο, αναστολέας της σικιμικής οδού και τα σουλφοναμίδια είναι οι πλέον εγκεκριμένοι αναστολείς της βιοσυνθετικής οδού του φολικού οξέος. Ένα άλλο παράδειγμα επιτυχούς σύνθεσης αντιβιοτικού είναι η τριμεθοπρίμη<sup>36</sup> η οποία δεσμεύεται στη διϋδροφολική αναγωγή, εμποδίζοντας την παραγωγή του τετραϋδροφολικού. Μέχρι την ταυτοποίηση των αβυσσομυκινών ωστόσο, δεν υπήρχε κανένα γνωστό φυσικό προϊόν που να αποτελούσε αναστολέα της βιοσύνθεσης του φυλλικού οξέος.<sup>37</sup> Η εμφάνιση αντοχής στα σουλφοναμίδια<sup>38,39</sup> και στην τριμεθοπρίμη<sup>40</sup> οδήγησε στη χρήση της παραπάνω βιοσυνθετικής οδού ως αντιμικροβιακό στόχο. Τα σουλφοναμίδια δρουν ως ανταγωνιστικοί αναστολείς του ενζύμου DHPS που μιμείται την δομή του pABA. Ένας κλασικός τρόπος αντίστασης στα σουλφοναμίδια είναι η αύξηση της σύνθεσης του pABA, ώστε να υπερνικηθεί η

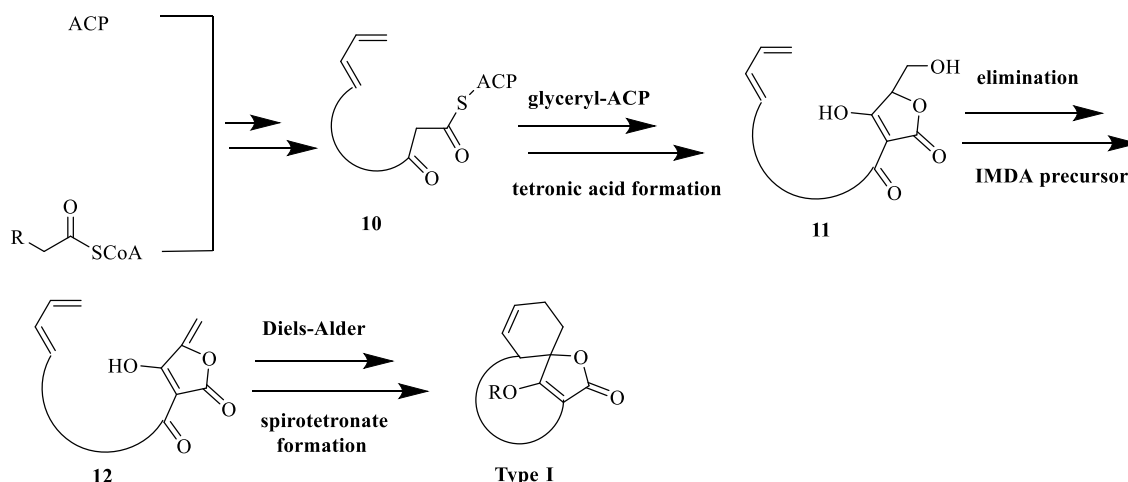
αναστολή των σουλφοναμιδίων. Αυτό σημαίνει ότι ο προσδιορισμός της ατροπο-αβυσσομυκίνης C ως αναστολέα του ACDS, μέσω αντίδρασης προσθήκης Michael στην ενεργή θέση κυστεΐνης (**Σχήμα 5**), αντιπροσωπεύει έναν νέο τρόπο δράσης, παρακάμπτοντας τους καθιερωμένους μηχανισμούς αντίστασης.<sup>34,37</sup> Η αντίδραση Michael της αβυσσομυκίνης C με το PabB είχε προβλεφθεί με βάση την δομή της πρώτης, καθώς οι ανενεργές αβυσσομυκίνες B, D στερούνται διπλού δεσμού δίπλα στην ομάδα της κετόνης, κάτι το οποίο σημαίνει πως είναι κακοί δέκτες Michael και δεν μπορούν να συνδεθούν με το PabB μη αντιστρεπτά.



**Σχήμα 5:** Μηχανισμός δράσης της αβυσσομυκίνης C και του ατροπο-ισομερούς της.

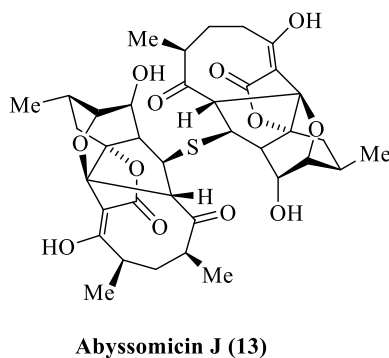
### 1.3.3 Βιοδραστικότητα αβυσσομυκινών

Η αβυσσομυκίνη C και το ατροπο-ισομερές της ανήκουν στην κατηγορία των σπειροτετρονικών Τύπου I. Αυτά τα μόρια αποτελούνται από έναν πυρήνα, που περιλαμβάνει έναν δακτύλιο τετρονικού οξέος που συνδέεται σπειροειδώς με δακτύλιο κυκλοεξανίου. Η βιοσύνθεσή τους παρουσιάζεται στο **Σχήμα 6**.



**Σχήμα 6:** Γενική βιοσυνθετική οδός για τα σπειροτετρονικά Τύπου I.

Όπως φαίνεται στο παραπάνω σχήμα η σύνθεση των σπειροτετρονικών Τύπου I γίνονται μέσω επιμήκυνσης στη συνθάση πολυκετιδίου Τύπου I (PKSI), με προσθήκη του ακέτυλο CoA στην πρωτεΐνη-φορέα (ACP).<sup>41</sup> Αφού σχηματιστεί η επιθυμητή αλυσίδα (10), η διαδικασία τερματίζεται από ένα τμήμα γλυκερυλο-πρωτεΐνης φορέα για να σχηματιστεί το τετρονικό οξύ (11).<sup>42</sup> Έπειτα ακετυλίωση του τετρονικού παραγώγου οδηγεί στην σύνθεση του βουτενολιδίου 12. Ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder της ένωσης 12 με το διένιο, δίνει την δομή των σπειροτετρονικών Τύπου I. Άξιο αναφοράς είναι ότι μεταξύ των μικρών σπειροτετρονικών, κάποια ανάλογα εμφανίζουν αρκετά καλή βιοδραστικότητα,<sup>37</sup> όπως η ατροπο-αβυσσομυκίνη C που εμφανίζει ισχυρή βιοδραστικότητα έναντι στελεχών της φυματίωσης (tuberculosis) όπως και το ανάλογο αβυσσομυκίνης J (Σχήμα 7).<sup>43</sup>



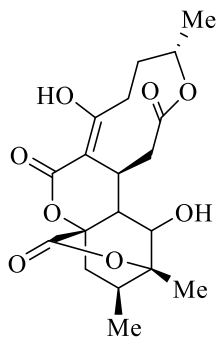
**Σχήμα 7:** Δομή αβυσσομυκίνης J.

Η αβυσσομυκίνη J διατηρεί τη δραστηριότητά της έναντι των στελεχών της φυματίωσης παρά το γεγονός ότι δεν είναι καλός δέκτης Michael. Αυτό το διμερές αβυσσομυκινών δρα ως προφάρμακο και μέσω οξειδωτικής ενεργοποίησης δίνει την ατροπο-αβυσσομυκίνη C.

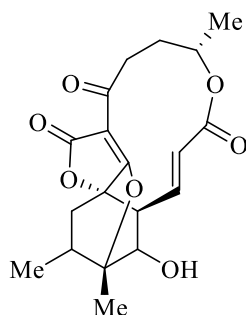
Οι νεοαβυσσομυκίνες A, B απομονώθηκαν από το βακτηριακό στέλεχος *Streptomyces koyangensis* το οποίο ζει στη θάλασσα. Αυτά τα δύο ανάλογα αβυσσομυκινών διαθέτουν μία γέφυρα διλακτόνης, διαφοροποιώντας τα από τις άλλες αβυσσομυκίνες (**Σχήμα 8**).<sup>44,45</sup> Παρότι αυτές οι ενώσεις δεν έχουν κάποια θεραπευτική χρήση, η πρόδρομος ένωση της νεοαβυσσομυκίνης B, η αβυσσομυκίνη 2 (**6**), έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιεί εκ νέου τον ιό της λανθάνουσας ανθρώπινης ανοσοεπάρκειας (HIV).<sup>46</sup> Αυτή η ασυνήθιστη δράση, έχει ενδιαφέρον για τους ασθενείς που έχουν μολυνθεί από τον ιό του HIV, επιτρέποντας από τον ιό να αναγνωρισθεί τόσο από το ανοσοποιητικό σύστημα όσο και από άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.<sup>47</sup> Τον Ιανουάριο του 2020, ο Zhang ανέφερε την απομόνωση της αβυσσομυκίνης Y και των αναλόγων της. Αυτή η ένωση αποδείχθηκε ότι έχει ισχυρή αντιική δράση κατά του τύπου γρίπης A.<sup>48</sup>

Οι πρόσφατες έρευνες για τις αβυσσομυκίνες που δεν είναι δέκτες Michael, υποδεικνύουν τις δυνατότητες του πυρήνα τους για να λειτουργήσουν ως θεραπευτικός οδηγός. Δυστυχώς έχει αποδειχθεί ότι η αβυσσομυκίνη C παρουσιάζει κυτταροτοξικότητα στις ανθρώπινες κυτταρικές σειρές, με αποτέλεσμα να αποκλείεται η κλινική της χρήση. Σε μια προσπάθεια αντιμετώπισης αυτού του προβλήματος, η ομάδα του Saicic συνέθεσε την ένωση **16 (Σχήμα 8)**, η οποία διαθέτει μία βένζυλο προστατευτική ομάδα και λείπουν τα δύο μεθύλια από τον μακροκυκλικό δακτύλιο.<sup>49</sup> Αυτό το μόριο εμφανίζει αισθητά χαμηλότερη κυτταροτοξικότητα, αλλά διατηρεί δραστηριότητα έναντι στελεχών του MRSA δίνοντας ελπίδα ότι ο κυτταροτοξικός μηχανισμός δράσης, διαφέρει από την αντίδραση προσθήκης Michael που είναι απαραίτητη για την αναστολή του PabB. Περαιτέρω αναγωγή της ατροπο-αβυσσομυκίνης C δεν ήταν επιτυχής, καθώς όποια μόρια στερούνται το σύστημα δικυκλικού δακτυλίου που παράγεται μέσω της αντίδρασης Diels-Alder, έχει αποδειχθεί ότι είναι αδρανή.<sup>50</sup>

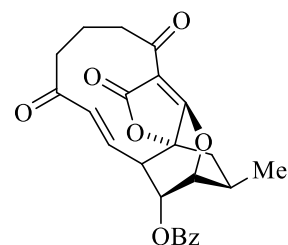




Neoabyssomicin A (14)



Neoabyssomicin B (15)



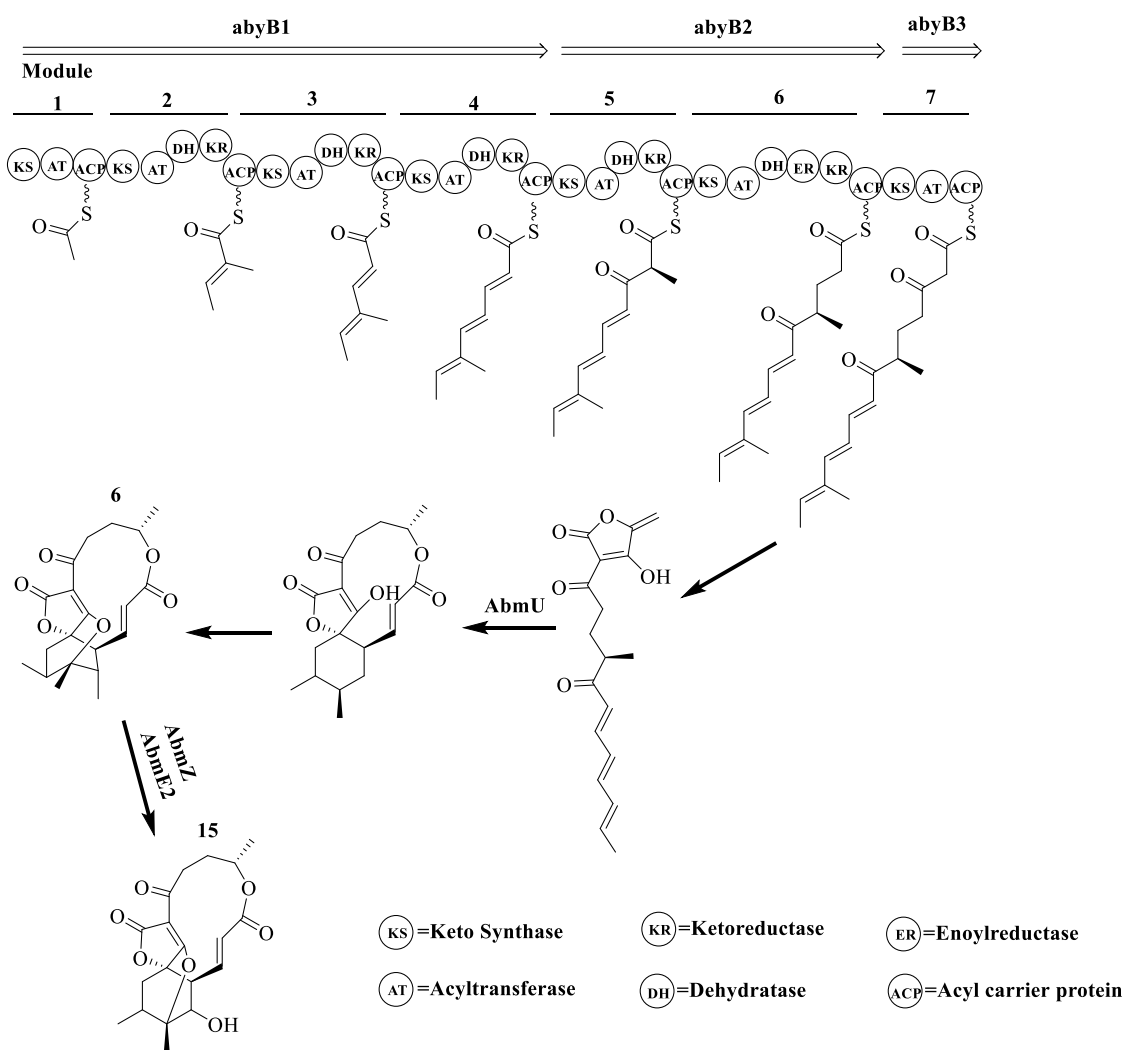
atrop-O-benzylidessmethyl  
abyssomicin C (16)

**Σχήμα 8:** Δομές νεοαβυσσομικινών A, B και βενζυλοπροστατευμένου αναλόγου αβυσσομικίνης C.

### 1.3.4 Βιοσύνθεση νεοαβυσσομικίνης

Η αβυσσομικίνη 2 (**6**), είναι ένα ανάλογο της αβυσσομικίνης C και βιοσυντίθεται μέσω παρόμοιας ενζυματικής οδού (**Σχήμα 9**). Συνεχίζοντας αυτή την πορεία, μπορεί να δώσει τη νεοαβυσσομικίνη A και B. Η βιοσυνθετική οδός της νεοαβυσσομικίνης περιλαμβάνει τρία mPKS πολυπεπτίδια που περιέχουν 7 μονάδες. Οι 4 από αυτές βρίσκονται στο AbmB1, 2 στο AbmB2 και μία μονάδα βρίσκεται στο AbmB3. Κάθε μονάδα συμβάλει το ίδιο στην μείωση της αυξανόμενης αλυσίδας πολυκετιδίου, με τρόπο παρόμοιο με αυτόν της βιοσύνθεσης της αβυσσομικίνης C. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν διακριτές διαφορές μεταξύ της εκλεκτικότητας των υποστρωμάτων των δύο οδών στις μονάδες 2 και 6. Συγκεκριμένα, στη βιοσύνθεση της νεοαβυσσομικίνης, η μονάδα 2 μεταφέρει μεθυλομαλονυλο- CoA αντί για μαλονυλο- CoA που παρατηρείται στη βιοσύνθεση της αβυσσομικίνης C, ενώ στην μονάδα 6 παρατηρείται το ακριβώς αντίστροφο. Αυτές οι δύο μικρές αλλαγές στην σύνθεση της αλυσίδας, καθώς και το διαφορετικό στερεοϊσομερές που προκύπτει από την καταλυόμενη Diels-Alder κυκλοποίηση οδηγούν σε διαφορετική βιοδραστικότητα. Με άλλα λόγια, η αβυσσομικίνη 2 εμφανίζει αντιική παρά αντιβιοτική δράση. Το προϊόν των PKS τροποποιείται μέσω της προσθήκης τετρονικής ομάδας που φέρουν τα ένζυμα AbmA1- AbmA5. Εν συνεχεία, το AbmU είναι αυτό που καταλύει την ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder δίνοντας το κυκλοποιημένο ισομερές του **6**. Το εποξειδίο που είναι απαραίτητο για τη

δημιουργία του τελικού δακτυλίου σχηματίζεται μέσω των ενζύμων AbmV και E προτού σχηματιστεί το προϊόν 6 από τα AbmV και AbmZ. Προκειμένου να επιτευχθεί μετατροπή του **6** στο **15**, λαμβάνει χώρα η αντίδραση Bayer-Villiger ώστε να εισαχθεί ένα άτομο οξυγόνου στο μακροκυκλικό δακτύλιο.<sup>51</sup> Τα ένζυμα AbmE2 και AbmZ καταλύουν την παραπάνω αντίδραση, με το AbmZ να συμπεριφέρεται ως αναγωγάση, επιτρέποντας στο AbmE2, που ανήκει στην κατηγορία των μονοοξυγενασών, να εισάγει το άτομο οξυγόνου στο δακτύλιο.<sup>52</sup> Αυτά τα δύο ένζυμα αποτελούν ένα σύστημα μονοοξυγενασών Τύπου II, ένα ακόμα παράδειγμα σπάνιας και ελαχίστως μελετημένης βιοκαταλυτικής διαδικασίας.



**Σχήμα 9:** Βιοσυνθετική οδός νεοαβυσομυκίνης.

### 1.3.5 Βιοσύνθεση αβυσσομυκίνης C

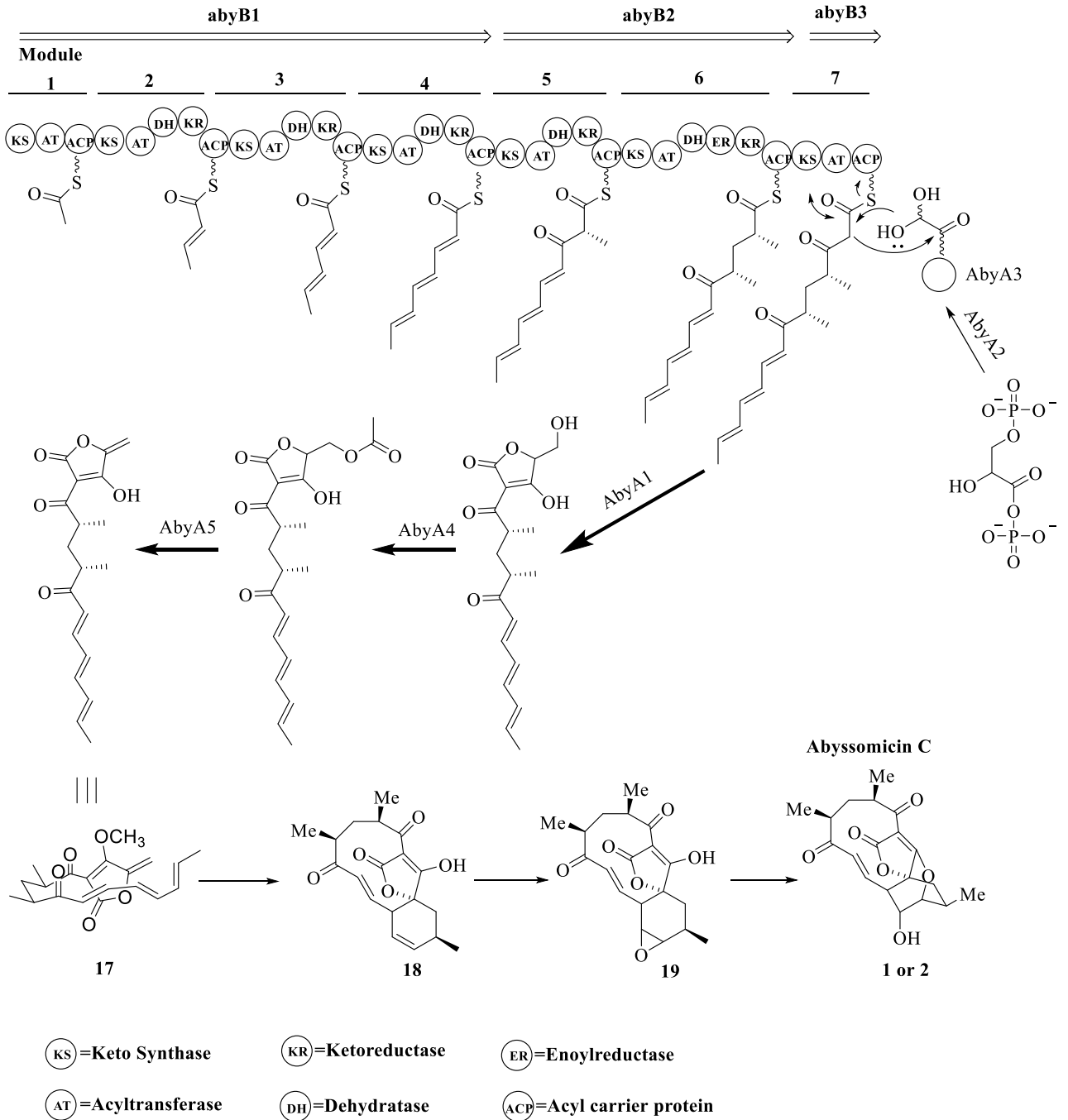
Οι αβυσσομυκίνες δεν αποτελούν αντικείμενο μελέτης μόνο λόγω της πιθανής κλινικής τους αξίας, αλλά και λόγω των ποικίλων χημικών δομών που ενσωματώνουν ασυνήθιστα βιοσυνθετικά βήματα.<sup>53</sup> Κατά την αρχική της απομόνωση, η αβυσσομυκίνη C, ταξινομήθηκε στην κατηγορία των πολυκετιδίων. Χρειάστηκε μέχρι το 2011 για να γίνει έρευνα για τη βιοσύνθεσή της αβυσσομυκίνης C. Μέχρι τότε, ο μηχανισμός δράσης της είχε χαρακτηριστεί και είχαν δημοσιευθεί μόνο 3 ολικές συνθέσεις, από τις οποίες καμία δεν είχε τελική απόδοση πάνω από 4%.<sup>54</sup> Επίσης, βακτήρια του γένους *Verrucosipora* δεν είχαν απομονωθεί γενετικά, μέχρις ότου ο Sussmuth και οι συνεργάτες του συνδύασαν την αλληλουχία της βιοσυνθετικής ομάδας γονιδίων (BGC) που κωδικοποιεί την αβυσσομυκίνη C με επισημασμένο ισότοπο <sup>13</sup>C.<sup>55</sup> Τα στοιχεία που ήρθαν στην επιφάνεια, έδειξαν ότι η αβυσσομυκίνη C αποτελείται από πέντε μονάδες οξικού αλάτος, δύο μονάδες ιόντων προπιονικού οξέος και ένα μόριο δύο ανθράκων με βάση τη γλυκόζη. Η συγκεκριμένη δομή ταιριάζει με το γενετικό προφίλ, που προσδιόρισε του Τύπου I mPKS γονίδια (*abyB1*, *abyB2*, *abyB3*), τα οποία περιέχουν 7 μονάδες. Το 5-μαλονυλο CoA και το 2-μεθυλο μαλονυλο CoA λειτουργούν ως μονάδες εκκίνησης και επέκτασης που απαιτούνται για τη διαμόρφωση της γραμμικής ανθρακικής αλυσίδας. Η μονάδα 5 είχε προβλεφθεί ότι περιέχει τα ανενεργά ένζυμα KR και DH ώστε να διατηρηθεί η αλληλουχία.

Μελέτες έδειξαν ότι απενεργοποίηση οποιουδήποτε εκ των ενζύμων *AbyA1*- *AbyA4* μπορεί να αποδειχθεί καταστροφική για την παραγωγή της αβυσσομυκίνης C. Για αυτό το λόγο, είχε προβλεφθεί ότι συμμετείχαν στο σχηματισμό του τετρονικού τμήματος, εισάγοντας ένα μόριο δύο ανθράκων που παράγεται από την γλυκόλυση. Εκτός από αυτό, ένας αριθμός γονιδίων εικάζεται πως εμπλέκεται στην εξαγωγή του αντιβιοτικού μορίου (*abyF1*- *abyF4*) μαζί με ένα σύστημα κυτοχρώματος P450 (*abyV*, *abyW*, *abyZ*), ρυθμιστές και μονοοξυγενάσες. Αξιοσημείωτο είναι ωστόσο, ότι ο Gottardi και οι συνεργάτες του δεν μπόρεσαν να εντοπίσουν κανένα ένζυμο που να είναι ικανό να καταλύσει την ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder, απαραίτητη για την κυκλοποίηση της γραμμικής αλυσίδας πολυκετιδίου **17**.

Μετά την πρώτη ανάλυση της αβυσσομυκίνης C, περαιτέρω μελέτες έχουν διασαφηνίσει τη λειτουργία, τη δομή και τους μηχανισμούς με τους οποίους τα προϊόντα των mPKS γονιδίων και τα σχετιζόμενα ένζυμα συνθέτουν την δραστική ένωση, ατροπο-αβυσσομυκίνη C.

Μία πρόσφατη επισκόπηση αυτής της βιοσυνθετικής οδού παρουσιάζεται στο **Σχήμα 10**. Ολόκληρο το σύμπλεγμα γονιδίων έχει μήκος 57 kb εκ των οποίων τα 17 kb καταλαμβάνει το abyB1. Το abyB2 έχει μήκος λίγο παραπάνω από 11 kb ενώ το abyB3 σχεδόν 3 kb. Ενώ τα τρία αυτά γονίδια καταλαμβάνουν πάνω από το 55% του BGC, υπάρχουν τουλάχιστον 24 ακόμα υποθετικά ένζυμα που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση και εξαγωγή της ένωσης **2**, τα οποία δεν έχουν χαρακτηριστεί πλήρως ακόμα. Εξαιτίας του θέματος που συζητήθηκε ήδη για τις mPKS πρωτεΐνες που κωδικοποιήθηκαν, η AbyB1-3 έχει πρόσφατα υποβληθεί σε κάθε έλεγχο in vitro χαρακτηρισμού.<sup>56</sup> Ενώ δεν έχει μελετηθεί πλήρως, η πορεία προς τη σύνθεση του τετρονικού τμήματος έχει διευκρινιστεί μέσω γονιδιακών μελετών. Το ένζυμο AbyA3 θεωρείται αυτόνομος μεταφορέας πρωτεϊνών υπεύθυνο για την αναγωγή της συζυγούς βάσης του γλυκερικού οξέος σε συνδυασμό με το AbyA2. Το ένζυμο AbyA1 με τη σειρά του, καταλύει τον σχηματισμό του δεσμού C-C σχηματίζοντας ταυτόχρονα τον τετρονικό δακτύλιο και απελευθερώνοντας την AbyB3 πολυκετιδική αλυσίδα.<sup>57</sup> Μόλις ενσωματωθεί ο τετρονικός δακτύλιος, το AbyA4 ακετυλιώνει τη γραμμική αλυσίδα μέσω προσβολής στο τμήμα υδροξυλίου. Αυτή η προσβολή προετοιμάζει την αλυσίδα για τροποποίηση από την οξική λυάση, AbyA5. Αυτή η κατηγορία είναι ιδανική για το σχηματισμό σπειροτετρονικών φυσικών προϊόντων, δημιουργώντας το διενόφιλο για την Diels-Alder κυκλοποίηση. Πρόσφατα απεδείχθη ότι το AbyA5 είναι ένας στερεοειδικός καταλύτης, που αποβάλλει το οξικό ιόν χωρίς την παραγωγή υδρολυόμενων προϊόντων στο φυσικό σύστημα.<sup>58</sup> Η γραμμική αλυσίδα, **17**, περιέχει το σύστημα διενίου στην υδρογονανθρακική αλυσίδα και το διενόφιλο που συντέθηκε από το AbyA5, τα οποία είναι απαραίτητα για την ενζυμικά καταλυόμενη [4+2] κυκλοποίηση από την Diels-Alderαση. Το ένζυμο AbyU, έχει αναφερθεί το 2015 από τον Byrne και ήταν το πρώτο ένζυμο που αναπτύχθηκε ειδικά για να καταλύσει μία αντίδραση Diels-Alder.<sup>57</sup> Όπως όλες οι σπειροτετρονικές κυκλάσεις, έτσι και το AbyU δεν έχει καμία ομοιότητα με τις Diels-Alderασεις άλλων συστημάτων και για αυτό δεν συμπεριλήφθηκε στο αρχικό

σύμπλεγμα γονιδίων από τον Gottardi. Φάνηκε ότι καταλύει την [4+2] αντίδραση κυκλοπροσθήκης μέσω μιας μη σύγχρονης αντίδρασης Diels-Alder. Τα τελικά βήματα της μετατροπής του **18** δεν είναι πλήρως κατανοητά. Θεωρείται ότι ο συνδυασμός του AbyV και E δημιουργεί την εποξειδική ομάδα μέσω διάσπασης του διπλού δεσμού του εξενίου. Αυτό το δραστικό ενδιάμεσο μετατρέπεται ταχέως στο προϊόν **2**. Επακόλουθη διάνοιξη του δακτυλίου και σχηματισμός, δικυκλικού, εξαμελούς συστήματος δακτυλίου πιθανόν να καταλύεται και να ελέγχεται από άλλα ένζυμα, όπως το AbyV, E και Z (Σχήμα 10).<sup>53</sup>



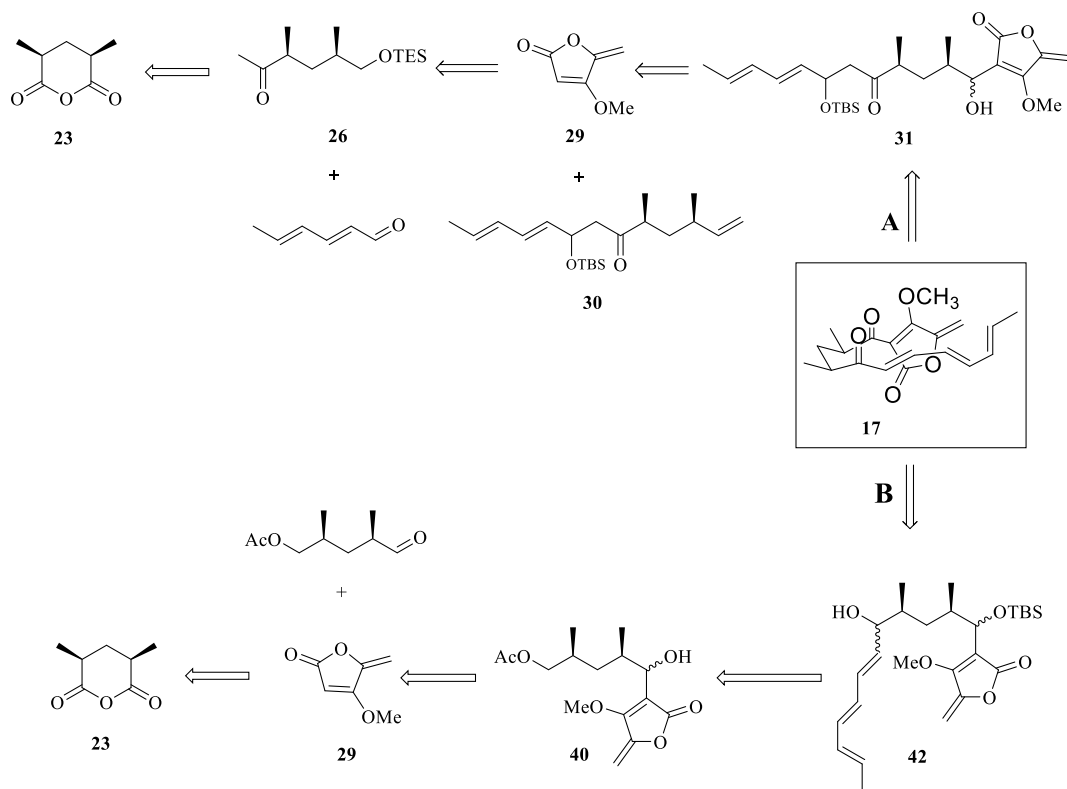
Σχήμα 10: Βιοσύνθεση αβυσσομικίνης C.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### Αναδρομή στις ολικές συνθέσεις της αβυσσομυκίνης C

#### 2.1 Βιομημητικές συνθέσεις

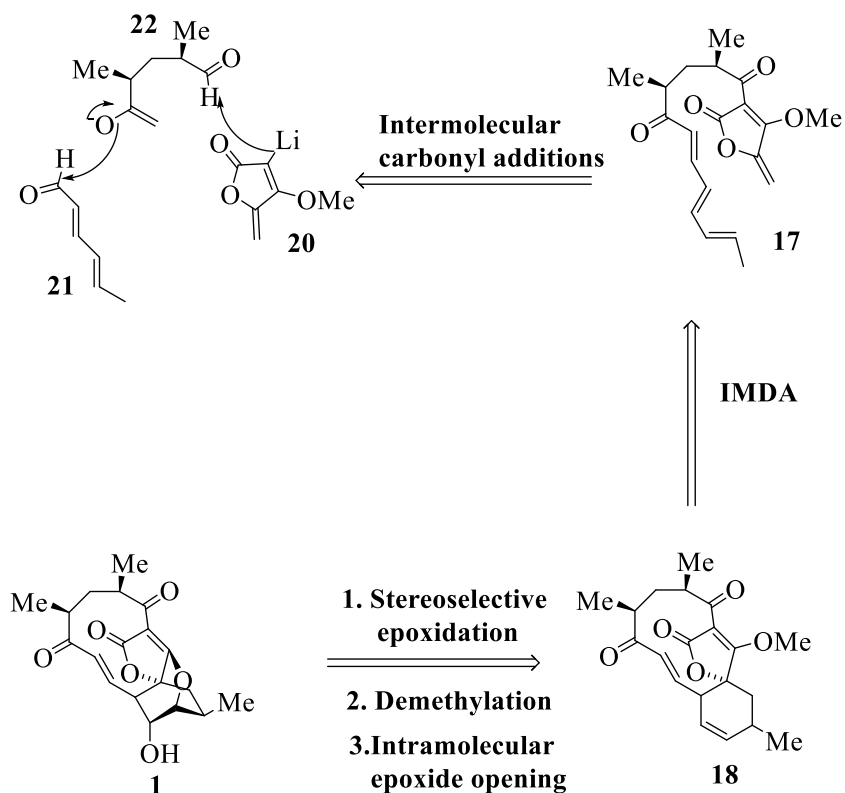
Όπως παρουσιάστηκε και παραπάνω, η βιοσύνθεση της αβυσσομυκίνης C πραγματοποιείται μέσω μιας ενδομοριακής αντίδρασης Diels-Alder, κάτι το οποίο φανερώνει πως η πορεία μέσω του IMDA είναι η πιο συγγενής στο βιοσυνθετικό κομμάτι. Βιομημητικές πορείες έχουν ακολουθήσει οι ομάδες του Sorensen και του Κουλαδούρου. Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζονται οι ρετροσυνθετικές πορείες των δύο ομάδων.



**Σχήμα 11:** Ρετροσυνθετικές βιομημητικές πορείες για τη σύνθεση της αβυσσομυκίνης C. (A) Ομάδα Sorensen, (B) Ομάδα Κουλαδούρου

### 2.1.1 Πρώτη ολική σύνθεση της αβυσσομυκίνης C από τον Sorensen

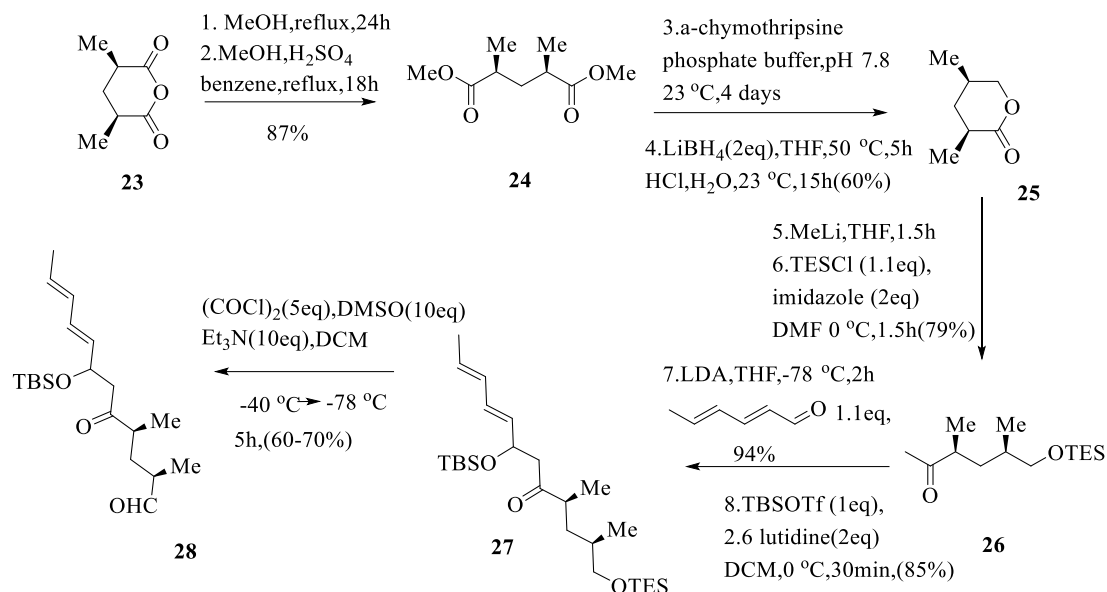
Στην πορεία του ο Sorensen,<sup>58</sup> μέσω μιας ενδομοριακής αντίδρασης Diels-Alder συνέθεσε τον 11-μελη μακροκυκλικό δακτύλιο και το σπειροκυκλοεξάνιο ταυτόχρονα σε μία αντίδραση (Σχήμα 12).



Σχήμα 12: Πετροσυνθετική ανάλυση πορείας Sorensen.

Η σύνθεση της αλδεΐδης **28** είχε ως πρώτη ύλη τη διλακτόνη **25**, η οποία παρασκευάστηκε από αποσυμμετροποίηση του 2,4-διμεθυλογλουταρικού ανυδρίτη **23**, όπως φαίνεται στο Σχήμα 13.

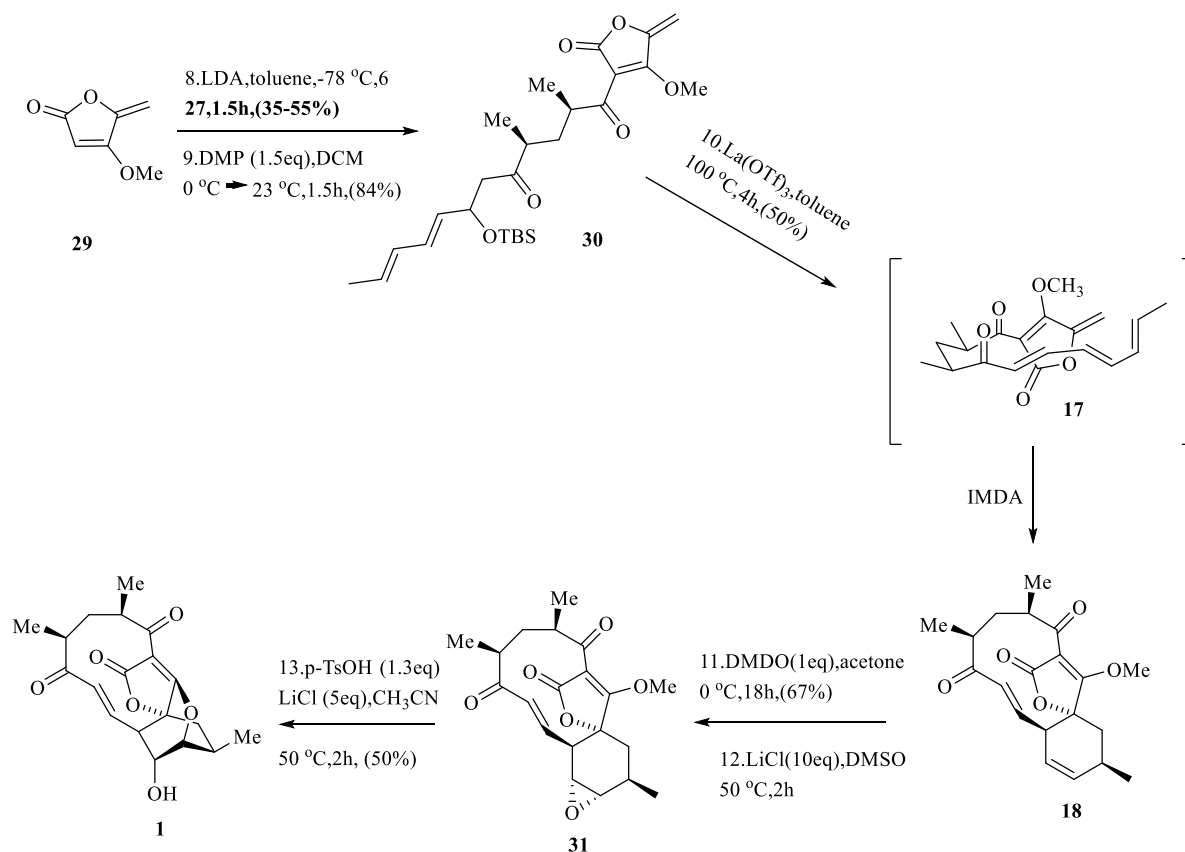




**Σχήμα 13:** Σύνθεση αλδεΐδης **28** προς σύζευξη από τον Sorensen.

Αρχικά ο λακτονικός δακτύλιος υπέστη διάνοιξη και στη συνέχεια μεθυλίωση της ένωσης **25** και συλλιώση της αλκοόλης που προέκυψε έδωσε την κετόνη **26**. Αλδολική συμπύκνωση αυτής και προστασία της ως σιλυλαιθέρας έδωσε την ένωση **27**. Τέλος, αποπροστασία αυτής και οξείδωση Swern οδήγησαν στην αλδεΐδη **28** με ολική απόδοση 40%.

Σύζευξη της αλδεΐδης **28** με το ανιόν του τετρονικού παραγώγου με λίθιο και οξείδωση της αλκοόλης έδωσε την κετόνη **30**. Αυτή με τη σειρά της υποβλήθηκε σε απόσπαση της προστατευτικής ομάδας της (-OTBS) ακολουθούμενη από μία διαστεροεκλεκτική Diels-Alder του **17** για να οδηγήσει στο σπειροτετρονικό παράγωγο **18** με απόδοση 50%. Τέλος, εποξειδωση του κυκλοξενικού δακτυλίου, διάσπαση του ενολικού αιθέρα και διάνοιξη του οξιρανικού δακτυλίου της ένωσης **31** οδήγησε στη σύνθεση της - (-) αβυσομυκίνης C με συνολική απόδοση 0.9-1.7% (**Σχήμα 14**).

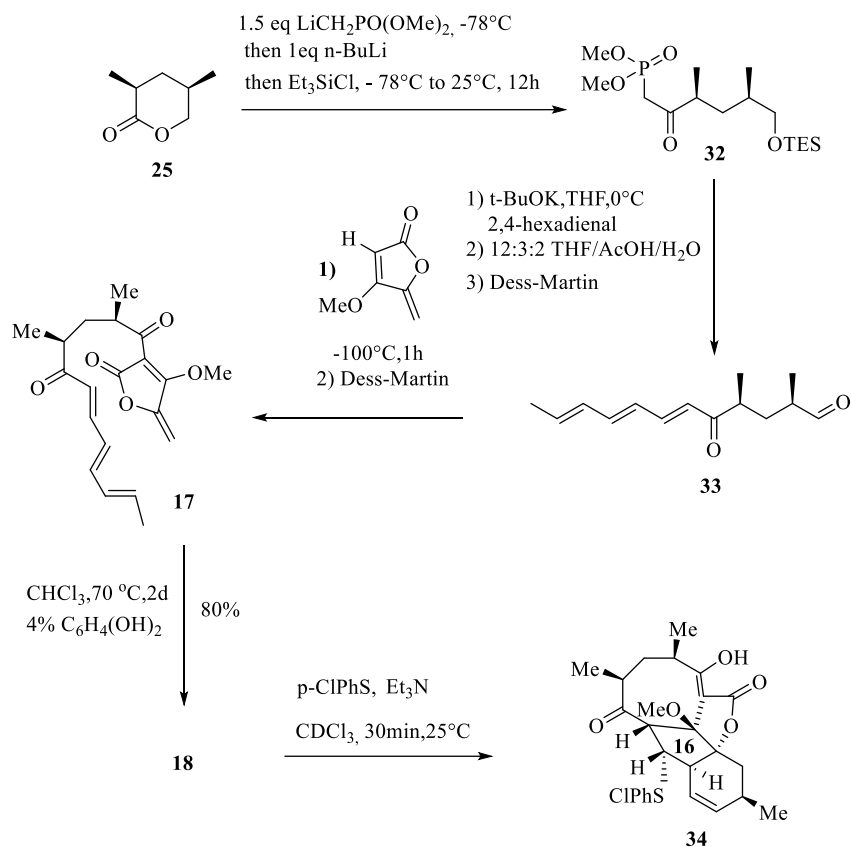


**Σχήμα 14:** Πρώτη ολική σύνθεση της αβυσσομυκίνης C.

### 2.1.2 Σύνθεση του ενδιαμέσου **18** από τους Snider και Zou

Παράλληλα με τον Sorensen, οι Snider και Zou<sup>59</sup> εστίασαν τις προσπάθειές τους στη σύνθεση του ενδιαμέσου **18** μέσω της Diels-Alder, με τη διαφορά ότι στη σύζευξη του τετρονικού παραγώγου **29** με την αλδεΐδη **33**, ήταν εξ αρχής παρούσα η κετο- τριενική ομάδα. Η σύνθεση ξεκίνησε με τη διάνοϊξη της λακτόνης **25** και in situ σιλυλίωση του προϊόντος προς παραγωγή της κετόνης **32**. Αντίδραση Horner-Emmons της προκύπτουσας κετόνης με τη σορβαλδεΐδη, αποπροστασία του σιλυλαιθέρα και οξείδωση του προϊόντος οδηγεί στην ένωση **33**. Η ένωση **33** υποβλήθηκε σε σύζευξη με το λιθιωμένο παράγωγο της ένωσης **29** με απόδοση 33%. Οξείδωση της τελευταίας με Dess-Martin οδήγησε σε μίγμα ισομερών 4:1 *E/Z* της ένωσης **17**. Θέρμανση του διαλύματος της **17**, που περιείχε 4% υδροκινόνη, στους 70 °C για 2 ημέρες, έδωσε το ενδιάμεσο **18** σε απόδοση 80%. Οι προσπάθειες των Snider και Zou να εποξειδώσουν

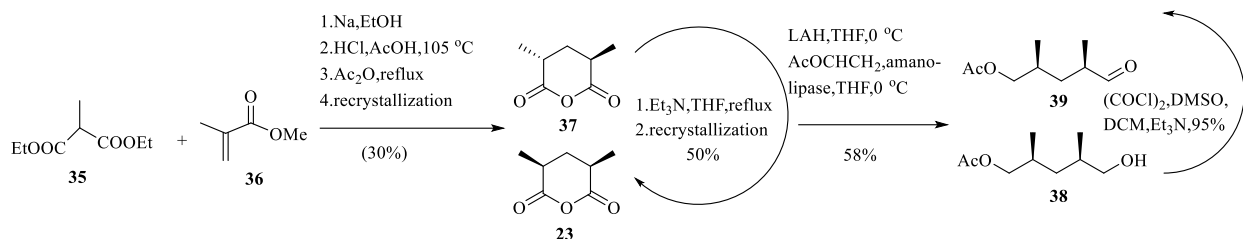
Τοποεκλεκτικά των κυκλοξενικό δακτύλιο με mCPBA έναντι της ενόνης δεν απέδωσαν, με αποτέλεσμα να επικεντρωθούν στην προσπάθεια προστασίας της ενόνης ως σουλφίδιο. Η προσπάθεια τους είχε ως συνέπεια, να λάβει χώρα μία ενδομοριακή αντίδραση Michael του ενολικού ιόντος της ενόνης που σχηματίζεται κατά την προσθήκη του π-CIPhSH στον C-16 και τη σύνθεση του **34** το οποίο έχει τον ανθρακικό σκελετό της αβυσσομυκίνης D (**Σχήμα 15**).



**Σχήμα 15:** Συνθετική πορεία του ενδιαμέσου **18** από τους Snider και Zou.

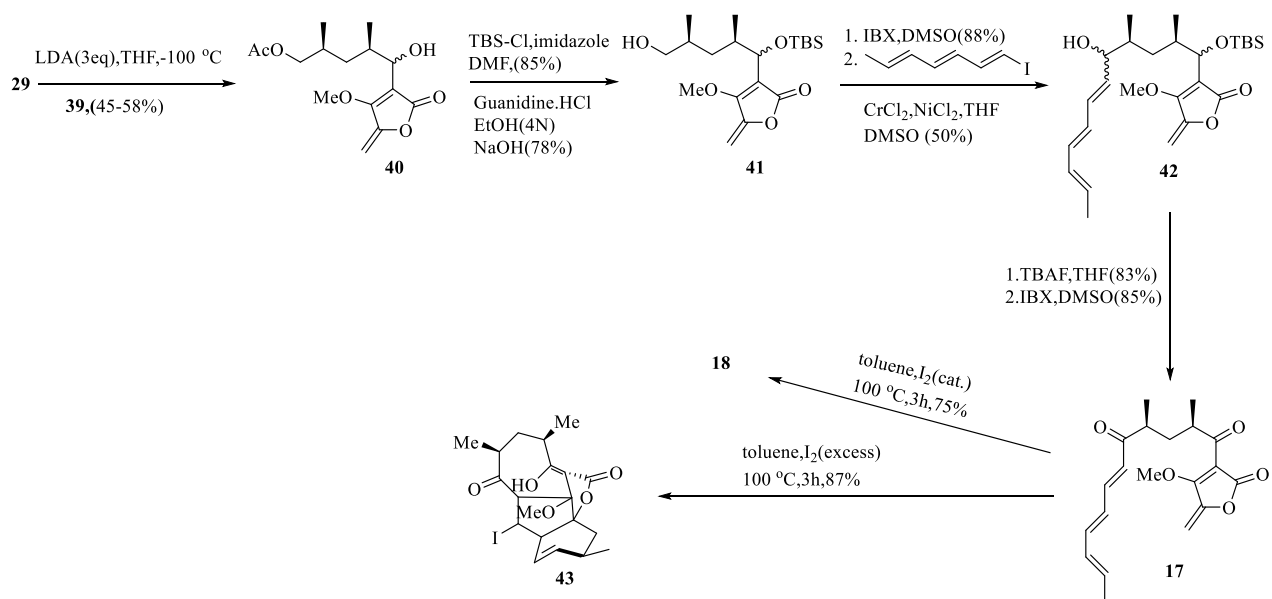
### 2.1.3 Σύνθεση του ενδιαμέσου **18** από την ομάδα του Κουλαδούρου

Σε μεταγενέστερο χρόνο, ο Κουλαδούρος<sup>60</sup> και η ομάδα του προσαρμοσαν το τριένιο με τη βοήθεια της οργανομεταλλικής αντίδρασης Kishi αμέσως πριν από μια αντίδραση αποπροστασίας και μια αντίδραση οξείδωσης που θα οδηγούσε στην ένωση **17**.



**Σχήμα 16:** Σύνθεση της αλδεΐδης **39** από την ομάδα του Κουλαδούρου.

Η σύνθεση του διμεθυλο γλουταρικού ανυδρίτη **23** έγινε από το μέθυλο μηλονικό μεθυλεστέρα και το μεθακρυλικό μεθυλεστέρα. Μέσω αναγωγής με το αντιδραστήριο LAH, ενζυματικής αποσυσυμμετροποίησης του ανυδρίτη **23** και οξείδωσης Swern, προκύπτει η αλδεΐδη **39** (Σχήμα 16). Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε σύζευξη της αλδεΐδης με το λιθιομένο παράγωγο **29**, με την αλδεΐδη να μη φέρει την ομάδα της τριενόνης μα ούτε και τον ανθρακικό σκελετό της αβυσσομυκίνης, όπου και έγκειται η βασική διαφορά με τις παραπάνω συνθέσεις.



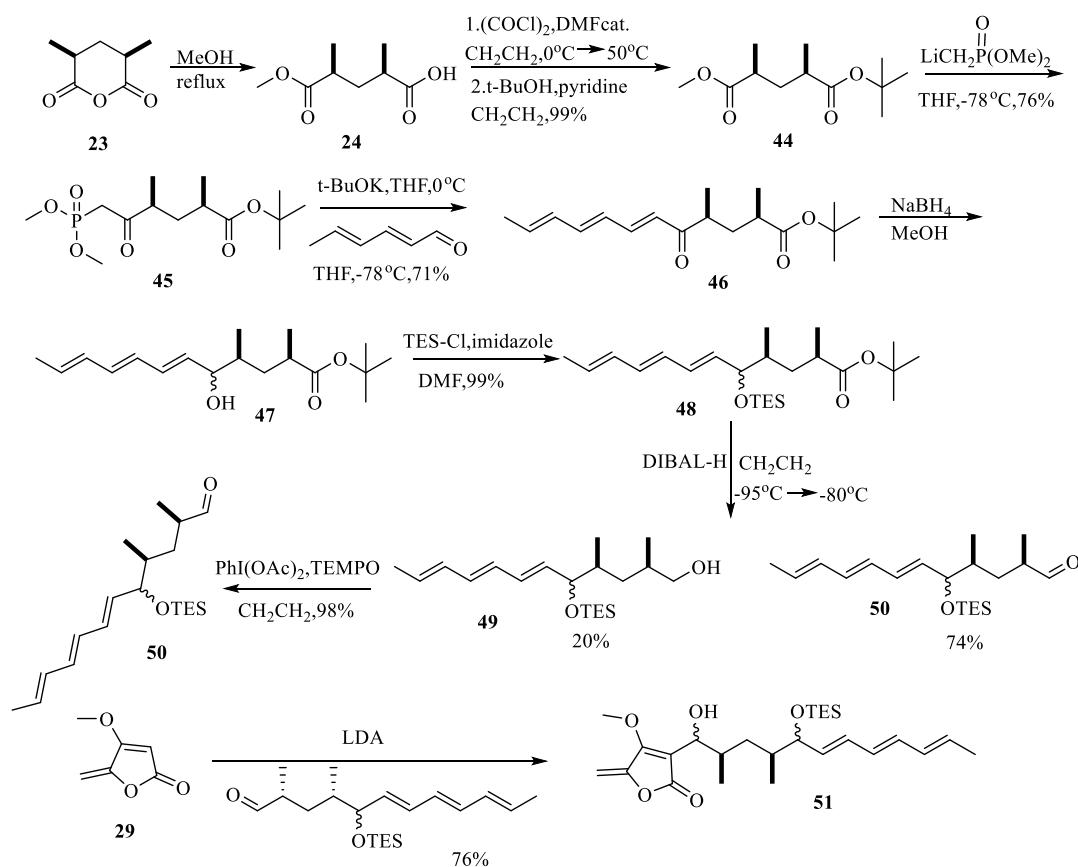
**Σχήμα 17:** Ολοκλήρωση σύνθεσης ενδιαμέσου **18** από την ομάδα του Κουλαδούρου.

Μετά την προστασία της λειτουργικής ομάδας της αλκοόλης **40** ως σιλυλαιθέρα και οξείδωση με IBX σχηματίστηκε η ένωση **41** και έλαβε χώρα η οργανομεταλλική αντίδραση Kishi με απόδοση 50%. Εν συνεχεία, αποπροστασία με TBAF και οξείδωση

οδήγησε στην ένωση **17**. Περαιτέρω κατεργασία της σε διάλυμα τολουολίου με προσθήκη καταλυτικής ποσότητας  $I_2$  οδήγησε στο επιθυμητό ενδιάμεσο **18** με απόδοση 75%. Εντύπωση προκαλεί το γεγονός πως προσθήκη περίσσειας ιωδίου αντί για καταλυτική ποσότητα, οδήγησε στο ιωδο-παράγωγο **43** το οποίο έχει τον ανθρακικό σκελετό της αβυσσομυκίνης D, όπως είχε προκύψει στον Ζου και τον Sorensen. Συνολικά, η σύνθεση του ενδιαμέσου **18** από τον Κουλαδούρο έγινε με ολική απόδοση 3.8-4.9% (**Σχήμα 17**).

### 2.1.4 Σύνθεση του **51** από την ομάδα της Βιδάλη

Πρόσφατα η ομάδα μας κατάφερε να συνθέσει τη ρακεμική μορφή της ένωσης **51**,<sup>61</sup> με καλύτερη απόδοση σύζευξης από αυτήν της βιβλιογραφίας (**Σχήμα 18**).



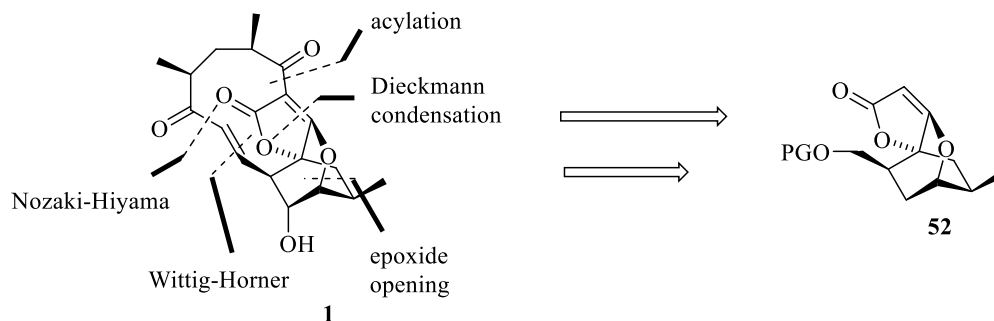
**Σχήμα 18:** Σύνθεση ενδιαμέσου **51** από την ομάδα της Βιδάλη.

Αρχικά, διάνοξη του ανυδρίτη **23** και προστασία με την *tert*-βουτυλο προστατευτική ομάδα οδήγησε στο προϊόν **44** με απόδοση 99% σε τρία στάδια. Έπειτα πυρηνόφιλη προσβολή από τον διμεθόξυ φωσφονικό μεθυλεστέρα έδωσε την **45** με απόδοση 76%. Ακολούθησε μία Horner-Emmons η οποία έλαβε χώρα με τη χρήση της 2,4-εξανοδιάλης ως αντιδραστηρίου σύζευξης. Εκλεκτική αναγωγή του καρβονυλίου της ενόνης και προστασία της προκύπτουσας λειτουργικής ομάδας της αλκοόλης ως τριαιθυλοσιλυλο αιθέρα, οδήγησε στην ένωση **48**. Το παραπάνω μόριο μέσω κινητικά ελεγχόμενης αναγωγής οδήγησε στη σύνθεση της επιθυμητής αλδεΐδης **50** σε ποσοστό 74% αλλά και της ανάλογης αλκοόλης **49** σε ποσοστό 20%. Η προαναφερθείσα αλκοόλη οξειδώθηκε στη συνέχεια με ήπιο οξειδωτικό αντιδραστήριο οδηγώντας στην επιθυμητή αλδεΐδη **50**. Τέλος σύζευξη του τετρονικού παραγώγου **29** και της αλδεΐδης **50**, οδήγησε στο επιθυμητό προϊόν **51** σε απόδοση 86%.

Αξίζει να αναφερθεί, ότι η τελευταία αντίδραση συνέβαλε στην αύξηση της απόδοσης της οργανομεταλλικής αντίδρασης από το 33-58% της βιβλιογραφίας σε 86%. Δυστυχώς, συνεχίζοντας τη σύνθεση επιτυγχάνοντας 75% (Κουλαδούρος)<sup>60</sup> στην αντίδραση IMDA και 33,5% (Sorensen)<sup>58</sup> στα τρία τελικά στάδια της ολικής σύνθεσης της αβυσσομυκίνης C, θα είχε επιτευχθεί ολική απόδοση της τάξης του 9,5-10,1% στο ρακεμικό ή 4,8-5,1% στο οπτικώς ενεργό, την ίδια στιγμή που η καλύτερη ολική απόδοση ανέρχεται σε 3,9% (Νικολάου).<sup>62</sup>

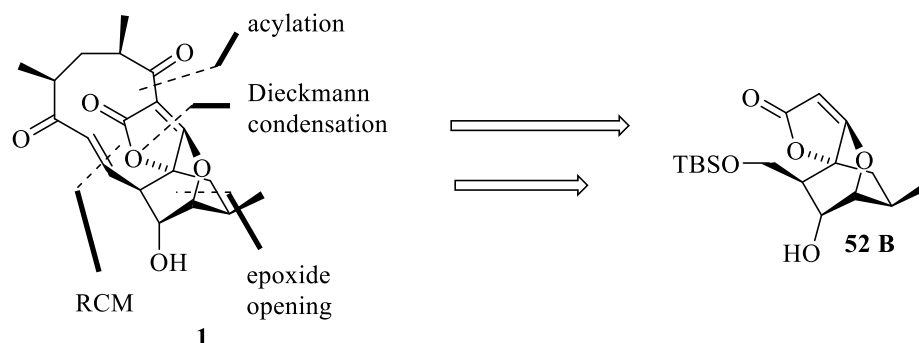
## 2.2 Μη βιομιμητικές συνθέσεις

Το αντίστοιχο ενδιάμεσο των μη βιομιμητικών συνθέσεων της αβυσσομυκίνης C ήταν ένας διύποκατεστημένος κυκλοεξανικός δακτύλιος,<sup>63</sup> ο οποίος λόγω των λειτουργικών ομάδων του, με τις κατάλληλες τροποποιήσεις, μπορούσε να σχηματίσει το σπειροτετρονικό δακτύλιο. Στο παρακάτω ρετροσυνθετικό σχήμα φαίνεται η μετατροπή του ενδιαμέσου **52** στην αβυσσομυκίνη C.



**Σχήμα 19:** Πετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση της βασικής δομής της αβυσσομυκίνης C από τον Maier.

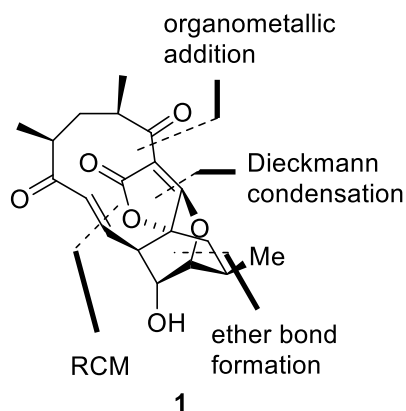
Ένα βελτιστοποιημένο ενδιάμεσο μέσω μίας αποδοτικότερης σύνθεσης προέκυψε από τον Ζωγράφο και τον Γεωργιάδη, οι οποίοι χρησιμοποίησαν μετάθεση κλεισίματος δακτυλίου (RCM) όπως ακριβώς και ο Νικολάου στη δεύτερη ολική σύνθεση της αβυσσομυκίνης C (**Σχήμα 20**).<sup>64</sup>



**Σχήμα 20:** Πετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση της βασικής δομής της αβυσσομυκίνης C από τον Γεωργιάδη.

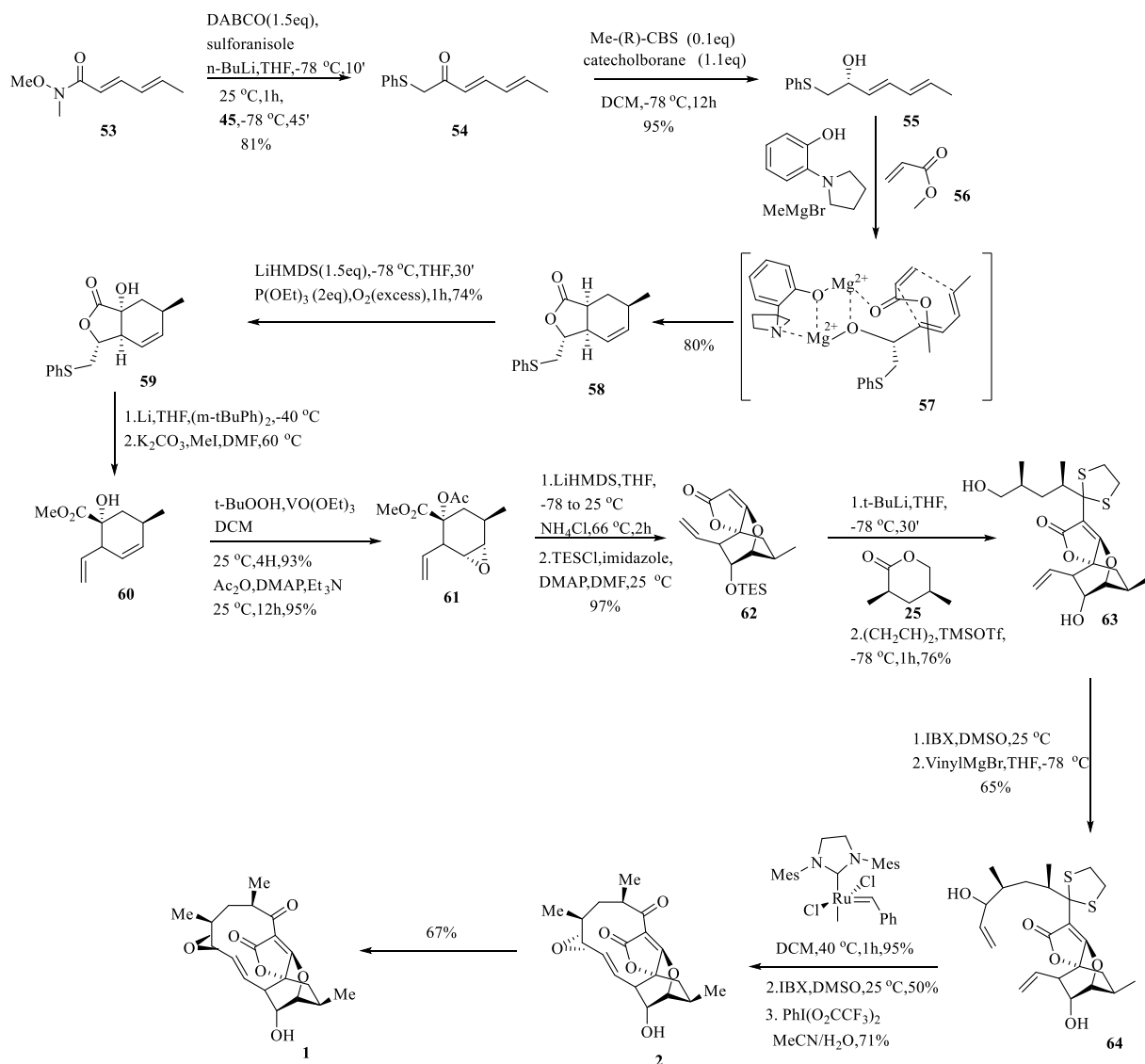
Με δύο μεμονωμένες αντιδράσεις, μία εκ των οποίων η 3-ακυλίωση, μπορούσε να προσαρμοστεί η υδρογονανθρακική αλυσίδα σχηματίζοντας τον ανθρακικό σκελετό της αβυσσομυκίνης C. Ενώ για τον Maier η μία εκ των δύο αντιδράσεων ήταν η Nozaki-Hiyama ή μια Horner-Emmons ο Νικολάου εφάρμοσε μία αντίδραση κλεισίματος δακτυλίου (RCM).

## 2.2.1 Ολική σύνθεση της αβυσσομυκίνης C από τον Νικολάου



Οι Νικολάου και Harrison,<sup>62</sup> ξεκινώντας από το αμίδιο του Weinreb **53** συνέθεσαν το διένιο **54** το οποίο αντιδρώντας με το μεθυλεστέρα του ακρυλικού οξέος, παρουσία βρωμιδίου του μεθυλομαγνησίου, οδήγησε με μία εναντιοεκλεκτική διαμοριακή κυκλοπροσθήκη DA στο ενδιάμεσο **57**. Λόγω του σχηματισμού χειλικού συμπλόκου του  $Mg^{2+}$ , το διένιο κι το διενόφιλο ενεργοποιήθηκαν με τέτοιο τρόπο, ώστε να παρασκευασθεί η δικυκλική λακτόνη με υψηλή διαστερεοεκλεκτικότητα και απόδοση. Έπειτα, με διαστερεοεκλεκτική  $\alpha$ -υδροξυλίωση, συνέθεσαν το προϊόν **59** (Σχήμα 21).





**Σχήμα 21:** Ολική σύνθεση της αβυσσομικίνης C από τον Νικολάου.

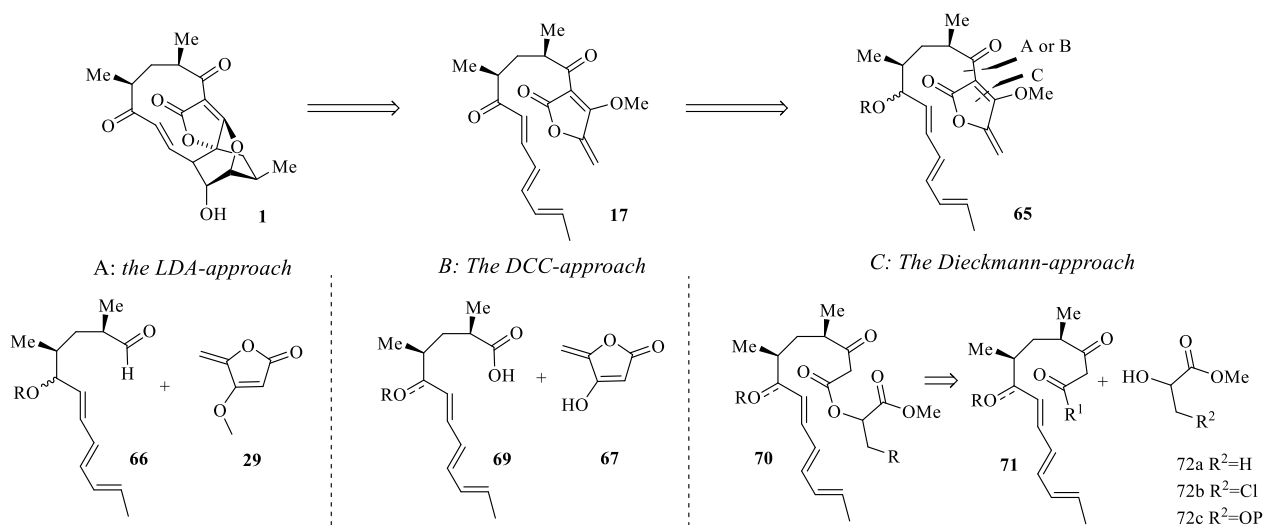
Ακολούθησε αναγωγική διάνοιξη της ένωσης **59**, εποξειδωση του κυκλοεξενικού δεσμού και ακετυλίωση της υδροξυλομάδας έδωσε το μόριο **61**. Μέσω αποπρωτονίωσης της ακετυλομάδας πυροδοτήθηκε η κυκλοποίηση Dieckmann σχηματίζοντας το αντίστοιχο τετρονικό οξύ, το οποίο με χρήση χλωριούχου αμμωνίου και αιθεροποίηση με τετρααιθυλοσιλάνιο οδήγησε στην ένωση **62**. Το λιθιομένο παράγωγο της προηγούμενης ένωσης αντέδρασε με τη λακτόνη **25** και σχηματίστηκε ένωση που προστατεύθηκε ως θειακετάλη, οδηγώντας στο **63**. Εν συνεχεία έλαβε χώρα εκλεκτική οξειδωση πρωτοταγούς αλκοόλης και αντίδραση της αλδεΐδης που προκύπτει με

βινυλομαγνησιοβρωμίδιο οδηγώντας στην ένωση **64** ως μίγμα διαστερομερών με αναλογία 3:2. Η κυκλοποίηση μέσω ολεφινικής μετάθεσης επιτεύχθηκε με καταλύτη Grubbs-II με απόδοση 85%. Οξείδωση της αλλυλικής αλκοόλης της προηγούμενης ένωσης με IBX οδήγησε στην παραγωγή μιας υδροξυ-ενόνης με *E*-διαμόρφωση στο διπλό δεσμό. Αποπροστασία του διθειανίου με  $\text{PhI}(\text{OTFA})_2$  είχε ως αποτέλεσμα τη σύνθεση του ατροποϊσομερούς της αβυσσομυκίνης C με τις δύο κετομάδες να έχουν αντι-προσανατολισμό. Το ισομερές αυτό μετατρέπεται αργά στο **1** σε διάλυμα, χωρίς σταθεροποιητικό μέσο,  $\text{CDCl}_3$ . Εν κατακλείδι οι Νικολάου και Harrison συνέθεσαν την ατροπο-αβυσσομυκίνη C με ολική απόδοση 5.8% και την αβυσσομυκίνη C με ολική απόδοση 3.9%.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

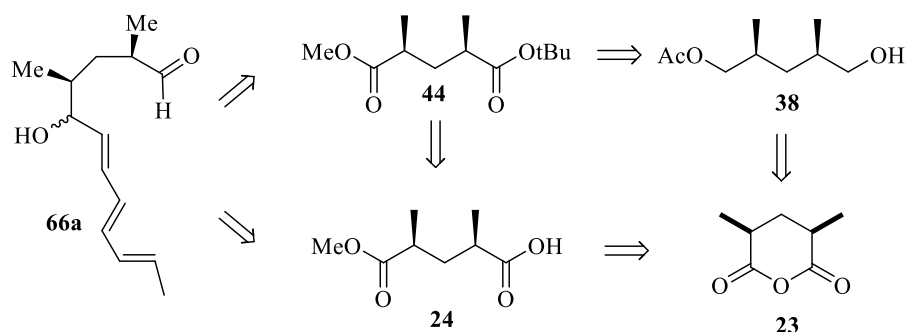
### ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Με βάση τα προβλήματα των συνθετικών πορειών των προηγούμενων εργασιών, στόχος της παρούσης εργασίας ήταν η μελέτη των παρακάτω προσεγγίσεων με σκοπό τη βιομιμητική σύνθεση της προδρόμου ένωσης της Diels-Alder, με αποδοτικότερο τρόπο (**Σχήμα 22**).



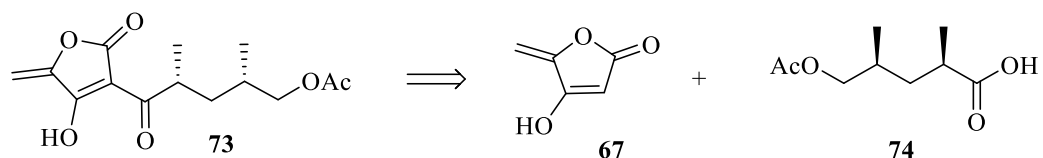
**Σχήμα 22:** Προσεγγίσεις προς μελέτη της παρούσης εργασίας.

Συγκεκριμένα, η προσέγγιση A βασίζεται στην σύζευξη της αλδεύδης **66** με το τετρονικό παράγωγο **29**, η οποία αναπτύχθηκε ήδη σε ρακεμική μορφή, από άλλα μέλη της ομάδας μας, όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, με σημαντικά καλύτερη απόδοση από αυτές των Sorensen,<sup>59</sup> των Snider & Zhou<sup>58</sup> και του Κουλαδούρου.<sup>60</sup> Στην παρούσα εργασία αναπτύχθηκαν τα πρώτα στάδια της ασύμμετρης πορείας της αλδεύδης **66**, από τον ανυδρίτη **23** προς τον διεστέρα **44**, που χρησιμοποιήθηκαν για την ολοκλήρωσή της από μέλη της ομάδας μας. Επιπλέον, στόχος της εργασίας ήταν και η σύνθεση του οππικώς ενεργού οξέος **24** με σκοπό τη μείωση των σταδίων για την περαιτέρω βελτίωση της συγκεκριμένης πορείας.



**Σχήμα 23:** Πρώτα στάδια ανάπτυξης της ασύμμετρης πορείας προς την αλδεύδη **66a** και μελέτες για τη μείωση των σταδίων της από τον ανυδρίτη **23**.

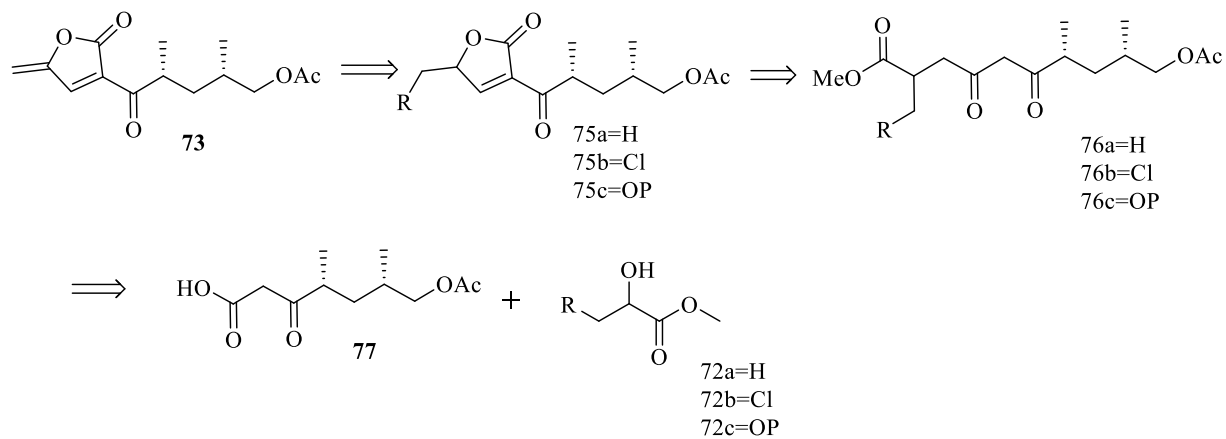
Στην προσέγγιση B, ο στόχος ήταν να μελετηθεί ένα διαφορετικό είδος σύζευξης ανάμεσα στο παράγωγο του τετρονικού οξέος **67** και του οξέος **69**. Αυτό το είδος της σύζευξης αναμένεται να είναι λιγότερο απαιτητικό και πιο εύκολο για εφαρμογή σε μεγαλύτερη κλίμακα. Στα πλαίσια της παρούσης εργασίας πραγματοποιήθηκαν μελέτες σύνθεσης της ένωσης **73**, μέσω της σύζευξης του οξέος **74** με το παράγωγο **67**, ώστε να εντοπιστούν σύντομα τυχόν προβλήματα που θα προέκυπταν (**Σχήμα 24**).



**Σχήμα 24:** Μελέτες προσέγγισης B στην παρούσα εργασία.

Τέλος, η προσέγγιση C περιλαμβάνει τη σύνθεση της προδρόμου-ένωσης της Diels-Alder, μέσω μιας κυκλοποίησης Dieckmann της ένωσης με τη γενική δομή **76**. Η ένωση αυτή θα μπορούσε να προέλθει από τη σύζευξη ενός παραγώγου του καρβοξυλικού οξέος **77** με μια δευτεροταγή αλκοόλη τύπου **72**. Η προσέγγιση αυτή αναμένεται να έχει το πλεονέκτημα της εύκολης εφαρμογής της σε μεγάλη κλίμακα και της σύντομης σύνθεσης του τετρονικού δακτυλίου, παρακάμπτοντας την μέθοδο παρασκευής του μεθυλο-τετρονικού παραγώγου **29**. Με βάση την προσέγγιση αυτή, στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, στόχος ήταν οι προκαταρκτικές μελέτες σύνθεσης της ένωσης **75** από την ένωση τύπου **76**, με σύζευξη κατάλληλα υποκατεστημένου παραγώγου του

καρβοξυλικού οξέος **77** με τις δευτεροταγείς αλκοόλες με τη γενική δομή **72** και ο εντοπισμός των προβλημάτων που θα προέκυπταν (**Σχήμα 25**).



**Σχήμα 25:** Προσέγγιση Dieckmann στα πλαίσια της εργασίας.

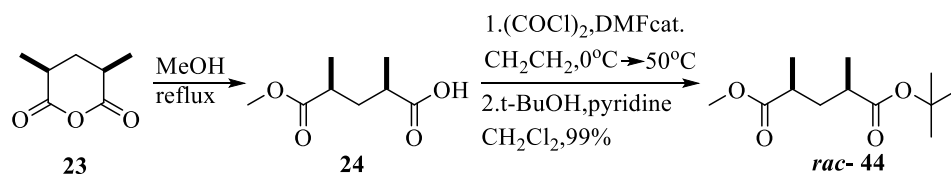
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 4.1 Προσέγγιση A - Μέθοδος LDA

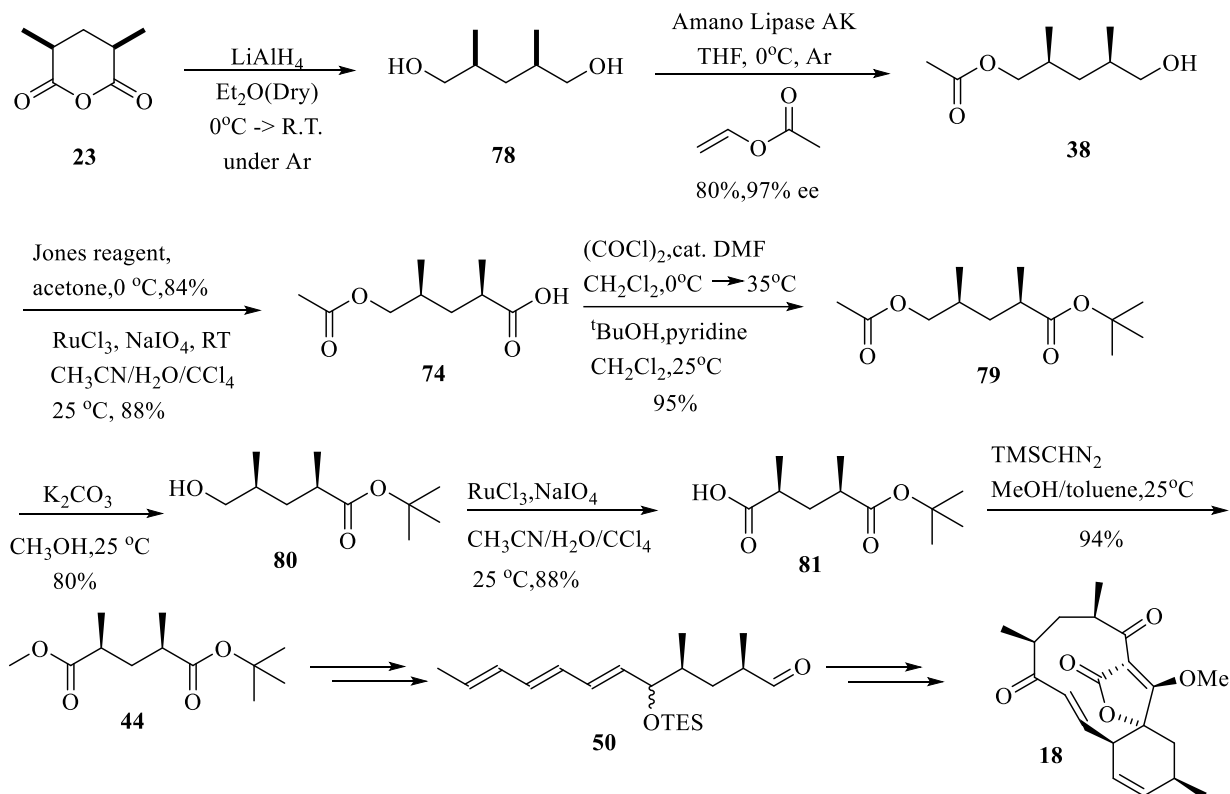
Όπως αναφέρθηκε και στον σκοπό της εργασίας, στόχος αυτής της προσέγγισης ήταν η εύρεση μιας αποδοτικής ασύμμετρης πορείας με στόχο τη σύνθεση του οπτικώς καθαρού ενδιάμεσου διεστέρα **44** για τη σύνθεση και χρήση της χειρόμορφης αλδεΐδης **50** στην σύζευξη με το ανιόν του μεθυλοτετρονικού παραγώγου **29** με τη χρήση LDA.

Όπως αναλύθηκε και παραπάνω, ο διεστέρας έχει ήδη συντεθεί σε ρακεμική μορφή από μέλη της ομάδας μας (Σχήμα 26).<sup>61</sup>



**Σχήμα 26:** Σύνθεση του ρακεμικού διεστέρα **44** από την ομάδα μας.

Για την ασύμμετρη σύνθεση της ένωσης **82** χειρόμορφη πηγή αποτέλεσε η αλκοόλη **38**. Η σύνθεση της τελευταίας σε εξαιρετική εναντιομερική περίσσεια είναι γνωστή από τη βιβλιογραφία.<sup>65</sup> Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε οξείδωση προς το αντίστοιχο οξύ **74** με τη χρήση πρόσφατα παρασκευασμένου αντιδραστήριου Jones ή παρουσία NaIO<sub>4</sub> και RuCl<sub>3</sub> ως καταλύτη. Η τελευταία μέθοδος αποδείχθηκε αποδοτικότερη και οδήγησε στην παρασκευή καθαρότερης μορφής του οξέος **74** σε ποσότητα ικανή για την περαιτέρω ανάπτυξη και ολοκλήρωση της ασύμμετρης πορείας προς τον διεστέρα **44**, και κατ' επέκταση προς την αλδεΐδη **50** και του τελικού βασικού ενδιάμεσου **18** της αβυσσομυκίνης C (Σχήμα 27).



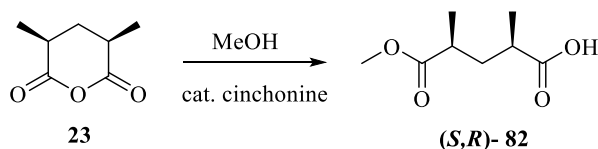
**Σχήμα 27:** Σύνθεση του διεστέρα **82** για την ανάπτυξη και ολοκλήρωση της ασύμμετρης πορείας με την προσέγγιση A.

Αρχικά η σύνθεση που έλαβε χώρα ξεκίνησε με την αναγωγική διάνοιξη του ανυδρίτη **23** και ακετυλίωση του προκύπτοντος μορίου με αμανολιπάση με απόδοση 80% και 97% e.e για να δώσει την ένωση **38**. Τέλος, οξειδωση με υπεριωδικό νάτριο οδήγησε στο οξύ **74** με απόδοση 88%. Η μέθοδος ήταν κατάλληλη για τη σύνθεση του οξέος **74** σε μεγάλη ποσότητα, η οποία επέτρεψε την ανάπτυξη της ασύμμετρης συνθετικής πορείας προς την αλδεΐδη **50** σε 14 στάδια με συνολική απόδοση 25% και κατ' επέκταση προς το καρβοκυκλικό ενδιάμεσο **18**.

Παρ' όλο που η παραπάνω πορεία οδήγησε με επιτυχία στον επιθυμητό στόχο θελήσαμε να μελετήσουμε τη δυνατότητα μείωσης των σταδίων προς τον διεστέρα **44**. Από τη βιβλιογραφία είναι γνωστή η παρασκευή των ασύμμετρων μορφών του οξέος *rac*-**74** είτε με διαχωρισμό διαστεροϊσομερικών αλάτων του με οπτικώς ενεργές αμίνες<sup>66</sup> η οποία όμως περιλαμβάνει δύσκολους και χρονοβόρους διαχωρισμούς, είτε με υδρόλυση του διεστέρα **44**, είτε με την παρουσία του μικροοργανισμού *Gliocladium roseum*.<sup>67</sup> Αν και η συγκεκριμένη μέθοδος οδηγεί στον επιθυμητό αντίποδα του οξέος

(*S,R*)-**74** με μεγάλη απόδοση και εναντιομερική περίσσεια, ο συγκεκριμένος οργανισμός δεν είναι ευρέως διαθέσιμος και απαιτεί ειδικούς χειρισμούς κατά τη χρήση του. Για το λόγο αυτό στραφήκαμε προς την ασύμμετρη διάνοϊξη του ανυδρίτη **23** με τη βοήθεια αλκαλοειδών βασισμένοι σε γνωστή μέθοδο.<sup>67</sup> Η μέθοδος αυτή οδηγεί στη σύνθεση του οξέος **82** σε 70% e.e με χρήση μεθανόλης (0.4 mmol) και κιγχονίνης (0.01 mmol) σε 5 ml τολουολίου (η εναντιομερική περίσσεια μετρήθηκε με με μέτρηση ειδικής στροφικής ικανότητας του ληφθέντος προϊόντος από κάθε δοκιμή και διαίρεση με την ειδική στροφική ικανότητα του οπτικώς καθαρού προϊόντος από τη βιβλιογραφία). Θέλοντας να βελτιώσουμε τις συνθήκες δοκιμάσαμε τη διάνοϊξη του εξαμελούς δακτυλίου με χρήση διαφορετικών αναλογιών κιγχονίνης και μεθανόλης και σε διαλύτη τολουόλιο ή αιθέρα σε διαφορετικές θερμοκρασίες, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 2**.

**Πίνακας 2:** Μέτρηση εναντιομερικής περισσειας για την διάνοϊξη του 2,4-διμεθυλογλουταρικού ανυδρίτη στις διάφορες συνθήκες.



cat	conc	MeOH	T	e.e
10%	0.02 M toluene	4 eq	RT	59.6%
20%	0.02 M Et <sub>2</sub> O	10 eq	0 °C	83%
10%	0.02 M toluene	4 eq	RT	70%
20%	0.02 M Et <sub>2</sub> O	10 eq	RT	69%
20%	0.02 M Et <sub>2</sub> O	5 eq	0 °C	52.5%
50%	0.02 M Et <sub>2</sub> O	10 eq	0 °C	20%

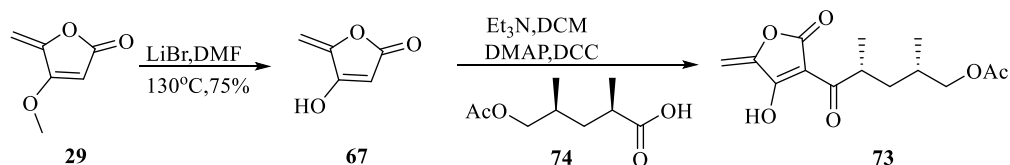


50%	0.02 M Et <sub>2</sub> O	10 eq	RT	9%
50%	0.02 M Et <sub>2</sub> O	5 eq	RT	87%
1eq	0.02 M Et <sub>2</sub> O	5 eq	RT	72%
1eq	0.02 M Et <sub>2</sub> O	10 eq	RT	46%
1eq	0.02 M	5 eq	RT	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός προϊόντος. Η μελέτη έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα φτάνοντας σε εναντιομερική περίσσεια 87% ee. Παρ' όλα αυτά μελέτες για την περαιτέρω βελτίωσή της είναι υπό εξέλιξη με τη χρήση άλλων αλκαλοειδών.

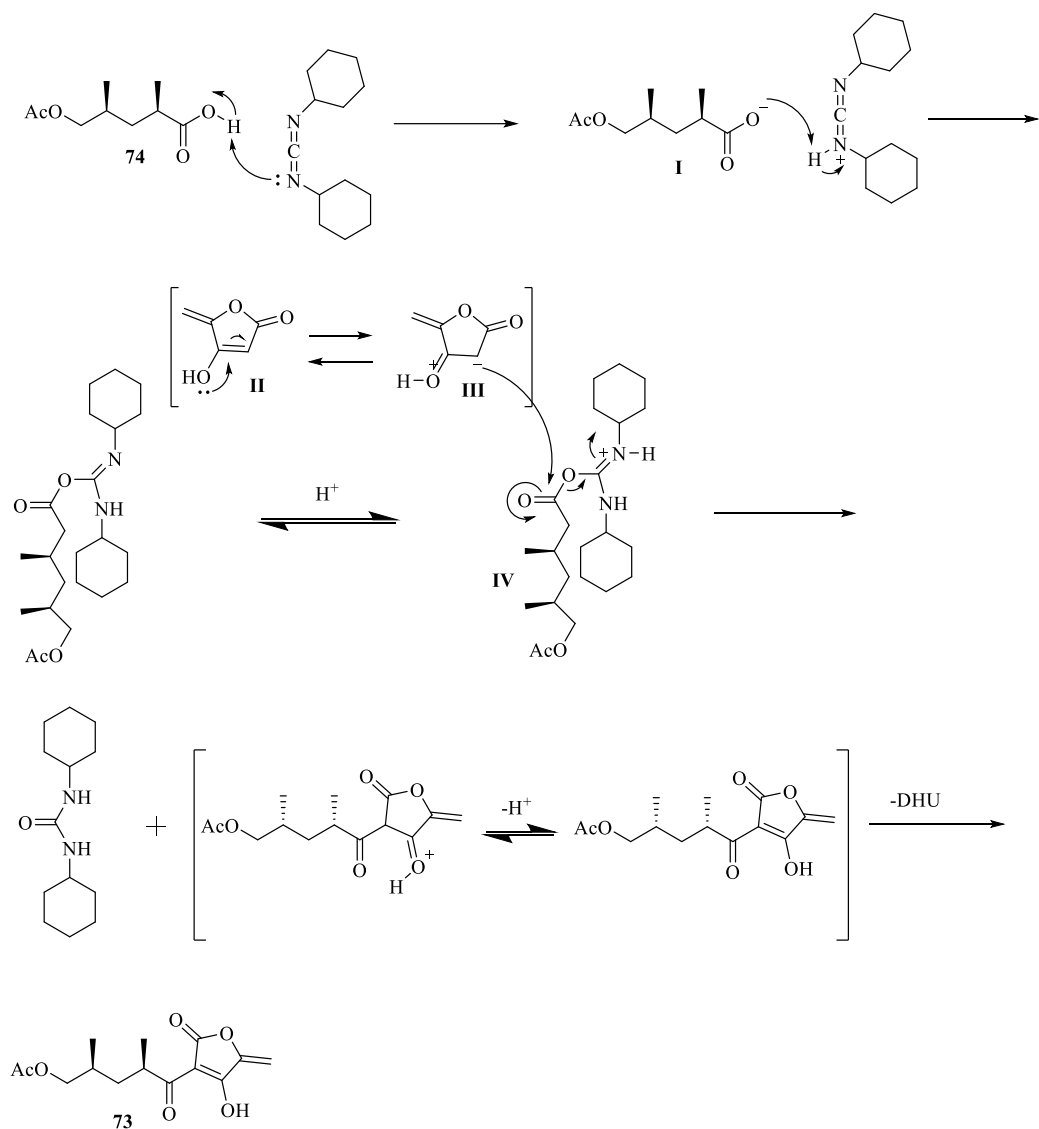
#### 4.2 Η προσέγγιση B - Σύζευξη οξέος με τον τετρονικό δακτύλιο με DCC

Το οξύ **74** χρησιμοποιήθηκε και για τη μελέτη της προσέγγισης B, για την οποία βασιστήκαμε σε γνωστή βιβλιογραφική μέθοδο σχετικά με τη σύζευξη παρόμοιων σπειροτετρονικών μορίων με καρβοξυλικά οξέα.<sup>68</sup> Έτσι, αναπτύξαμε την παρακάτω συνθετική πορεία προκειμένου να φτάσουμε στο μόριο **73**.



**Σχήμα 28:** Σύνθεση του μορίου-στόχου **73**.

Συγκεκριμένα, απομεθυλίωση του τετρονικού παραγώγου **29** οδήγησε στην ένωση **67**, η οποία συζεύχθηκε με το οξύ **74** με χρήση του αντιδραστηρίου DCC προς σχηματισμό του παραγώγου **73**, προχωρώντας με μηχανισμό που αναλύεται παρακάτω.

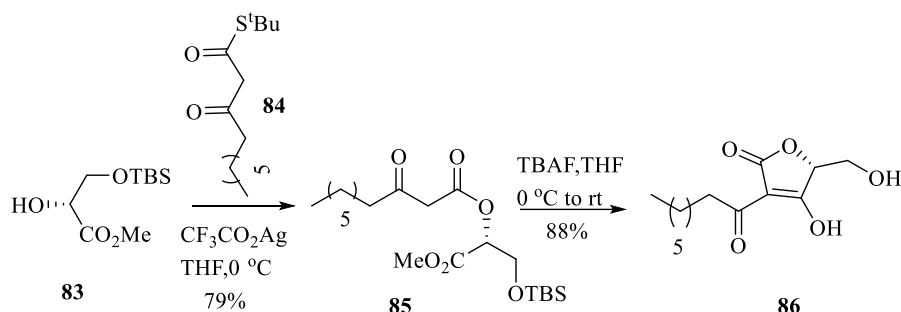


**Σχήμα 29:** Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης του μορίου- στόχου.

Αν και η αντίδραση σύζευξης προχώρησε με καλή απόδοση, η απομεθυλίωση του τετρονικού παραγώγου **29** δεν ήταν επαναλήψιμη και οδηγούσε σε μίγματα προϊόντων τα οποία δεν μπορέσαμε να ταυτοποιήσουμε. Σε εξέλιξη βρίσκονται δοκιμές από την ομάδα μας προκειμένου να βρεθούν οι βέλτιστες συνθήκες για να επιτευχθεί η αντίδραση απομεθυλίωσης.

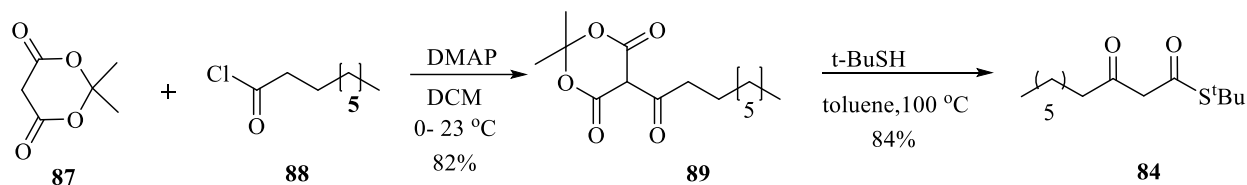
### 4.3 Προσέγγιση C - Μελέτη σύνθεσης του τετρονικού δακτυλίου μέσω της κυκλοποίησης Dieckmann

Για τη σύνθεση τετρονικών παραγώγων μέσω κυκλοποίησης Dieckmann στη βιβλιογραφία έχει εφαρμοστεί η μέθοδος που φαίνεται παρακάτω (Σχήμα 30).<sup>69</sup>



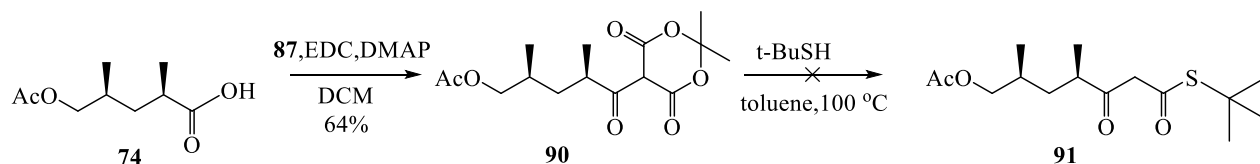
**Σχήμα 30:** Βιβλιογραφική πορεία σύνθεσης προς τον τετρονικό δακτύλιο.

Όσον αφορά τη σύνθεση του ενδιάμεσου **84** ακολουθήθηκε η παρακάτω μέθοδος.



**Σχήμα 31:** Σύνθετική πορεία ένωσης **84**.

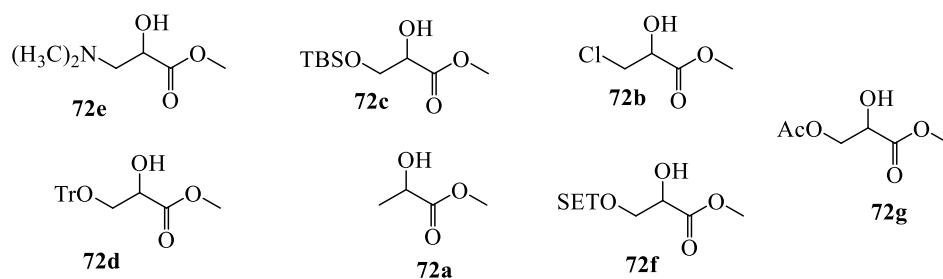
Συνεπώς και βασισμένοι στη βιβλιογραφική μέθοδο, προσπαθήσαμε αρχικά να συνθέσουμε το θειο-παραγώγο **91** ξεκινώντας από το οξύ **74**, το οποίο μετατράπηκε στο παράγωγο **90** (Σχήμα 32).



**Σχήμα 32:** Προσπάθεια σύνθεσης του θειο-παραγώγου **91**.

Η προσπάθεια σύνθεσης του **91** ήταν ανεπιτυχής, καθώς η αντίδραση δεν προχώρησε, ενώ δεν πραγματοποιήθηκαν εναλλακτικές πορείες προς το συγκεκριμένο παράγωγο, λόγω της χαρακτηριστικής και δυσάρεστης οσμής της θειόλης που καθιστά τη μέθοδο

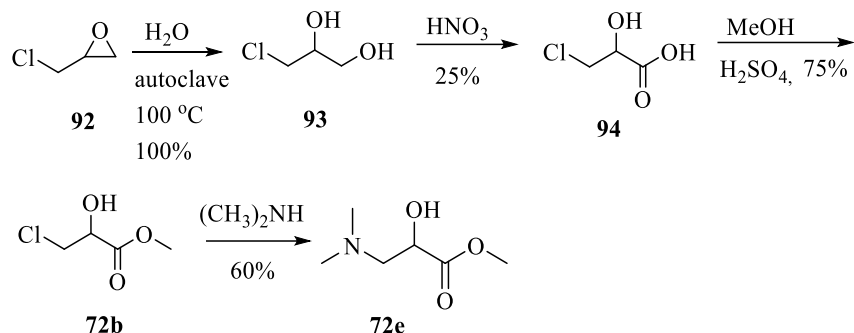
ιδιαίτερα προβληματική για σύνθεση σε μεγαλύτερη κλίμακα. Για το λόγο αυτό, οι προσπάθειές μας στράφηκαν σε διαφορετικές προσεγγίσεις προς τις προδρόμους ενώσεις κυκλοποίησης Dieckmann, όπως περιγράφεται παρακάτω. Όπως αναφέρθηκε και στον σκοπό της εργασίας, η πρόδρομος ένωση της κυκλοποίησης Dieckmann, θα μπορούσε να προέλθει με σύζευξη του της ένωσης **77** ή **90** με κατάλληλα υποκατεστημένες δευτεροταγείς αλκοόλες του τύπου **72** καθώς παρόμοια παραδείγματα είναι γνωστά στη βιβλιογραφία.<sup>70</sup> Απώτερος στόχος ήταν η δυνατότητα απόσπασης μετά την κυκλοποίηση προκειμένου να σχηματιστεί ο εξωκυκλικός διπλός δεσμός του τετρονικού δακτυλίου. Για τον σκοπό αυτό επιλέχθηκαν οι παρακάτω αλκοόλες, οι οποίες είτε ήταν εμπορικά διαθέσιμες, είτε γνωστες από τη βιβλιογραφία είτε συντέθηκαν από εμάς (**Σχήμα 33**).



**Σχήμα 33:** Υποψήφιες προς σύζευξη αλκοόλες.

#### 4.3.1 Σύνθεση αλκοολών

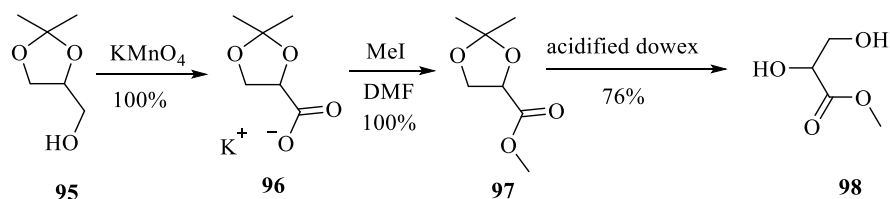
Με στόχο την σύνθεση των αλκοολών που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία προς σύζευξη με τις ενώσεις **77** και **90**, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση της αλκοόλης **72b** από την οποία συντέθηκε και η αλκοόλη **72e**. Παρακάτω παρουσιάζεται η συνθετική πορεία των **72b** και **72e**.<sup>71</sup>



**Σχήμα 34:** Συνθετική πορεία των αλκοολών **72b** και **72e**.

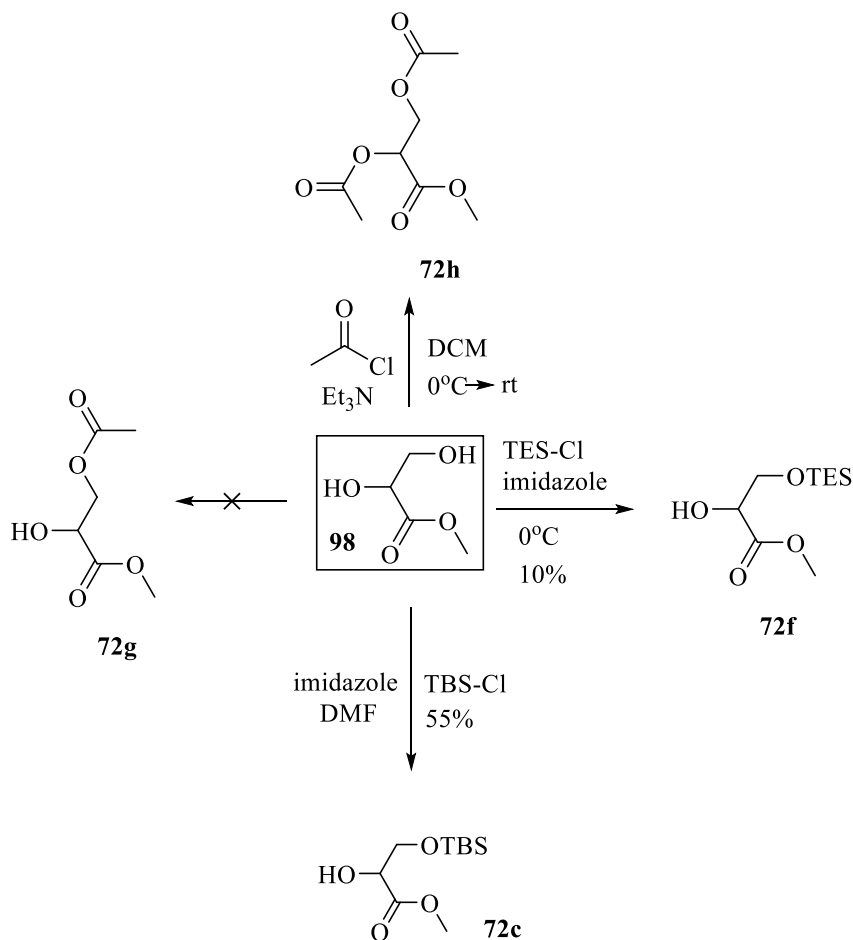
Ξεκινώντας με τη διάνοιξη του 2-χλωρομεθυλο οξιρανίου **92** συντέθηκε η ένωση **93** με 100% απόδοση. Ακολούθησε οξειδωση του συγκεκριμένου μορίου προς παραλαβή του **94** με απόδοση 25%. Εν συνεχεία η εστεροποίηση του οξέος **94** έδωσε τον εστέρα **72b** με απόδοση 75%.

Ακολούθως, από τον **72b** συντέθηκε και η αλκοόλη **72e** με πυρηνόφιλη υποκατάσταση του χλωρίου με διμεθυλαμίνη σε απόδοση 60%. Με στόχο την σύνθεση της διόλης **98** ακολουθήθηκε διαφορετική πορεία σύνθεσης όπως παρουσιάζεται παρακάτω (**Σχήμα 35**).<sup>72</sup>



**Σχήμα 35:** Συνθετική πορεία διόλης **98**.

Συγκεκριμένα, ξεκινώντας από την οξειδωση της εμπορικής διαθέσιμης ακετάλης **95** λαμβάνουμε το αλάτι του οξέος **96** με απόδοση 100%. Μεθύλιση της παραπάνω ένωσης οδήγησε στον σχηματισμό του εστέρα **97**. Διάνοιξη της συγκεκριμένης ακετάλης επετεύχθη με DOWEX 50WX8 το οποίο πρώτα είχαμε ενεργοποιήσει, μέσω οξίνισης. Η συγκεκριμένη αντίδραση έδωσε την διόλη **98** σε απόδοση 76%. Έχοντας συνθέσει την ένωση **98** πλέον, οι προσπάθειές μας επικεντρώθηκαν στη σύνθεση των παρακάτω αλκοολών όπως φαίνεται στο **Σχήμα 36**.

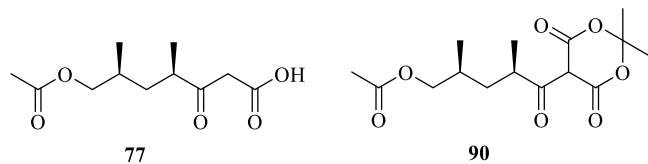


**Σχήμα 36:** Αντιδράσεις σύνθεσης αλκοολών.

Αρχικά προσπαθήσαμε να συνθέσουμε την ένωση **72g**, χωρίς όμως επιτυχία αφού λήφθηκε το διακετυλιωμένο προϊόν. Στη συνέχεια, προσπαθήσαμε να προστατέψουμε την αλκοόλη ως τριαιθυλοσίλυλο αιθέρα. Αν και η αντίδραση πέτυχε, η απόδοση που λάβαμε ήταν άκρως απογοητευτική (10%). Τέλος, χρησιμοποιήσαμε μία πιο ογκώδη προστατευτική ομάδα και συγκεκριμένα την *tert*-βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο ομάδα.<sup>69</sup> Σε διαλύτη DMF και χρησιμοποιώντας ως βάση το ιμιδαζόλιο η αντίδραση έδωσε την προστατευμένη αλκοόλη **72c** σε απόδοση 55%.

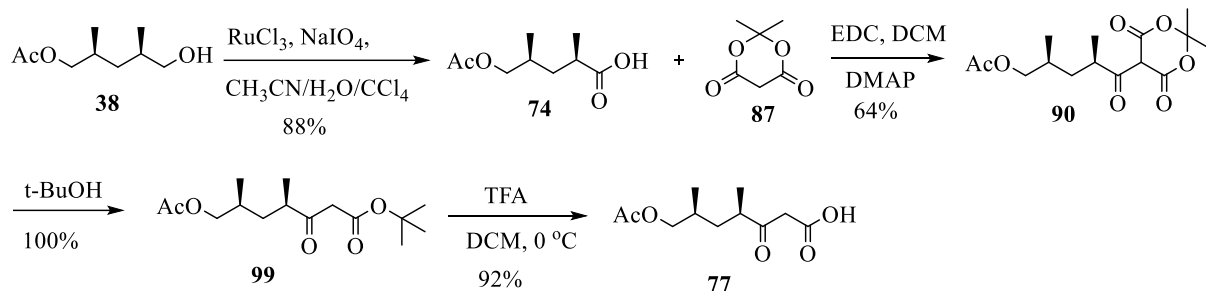
### 4.3.2 Μελέτη σύνθεσης των υποστρωμάτων σύζευξης

Αφού εξετάσαμε τις υποψήφιες για σύζευξη αλκοόλες, επικεντρωθήκαμε στη σύνθεση των υποστρωμάτων σύζευξης, τα οποία παρουσιάζονται παρακάτω (**Σχήμα 37**).



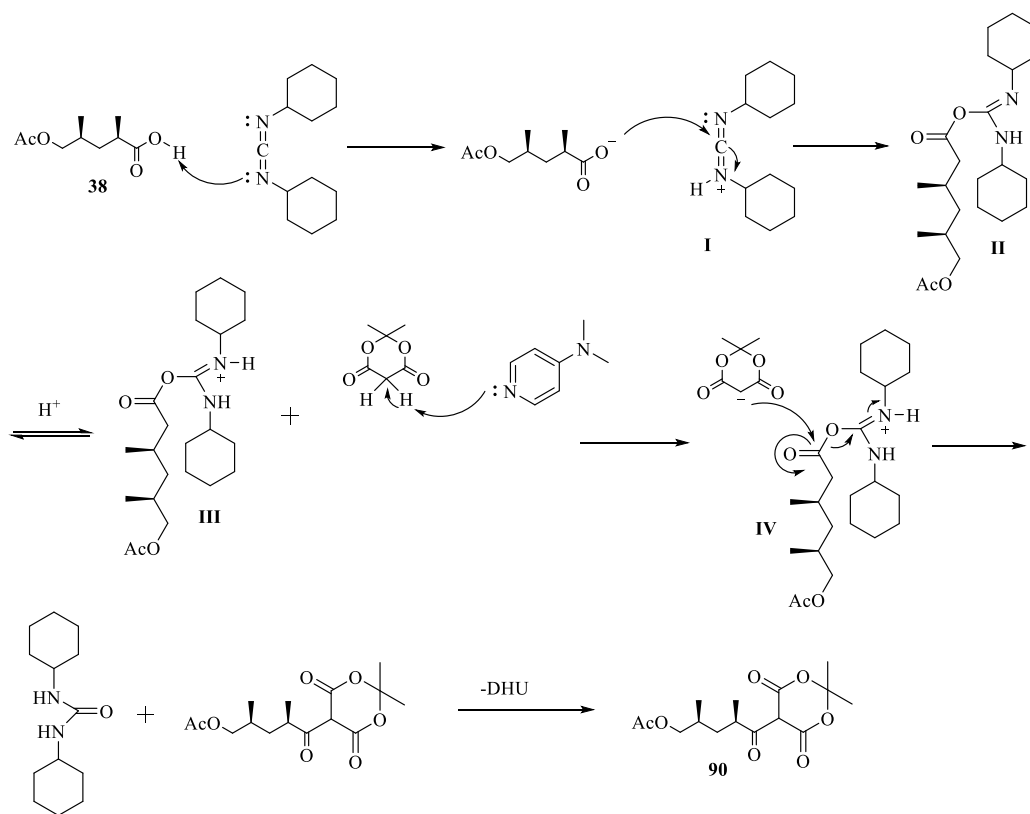
**Σχήμα 37:** Δομές υποστρωμάτων σύζευξης.

Σε πρώτο στάδιο θέλαμε να συνθέσουμε την ένωση **77** έτσι ώστε να συζευχθεί με DCC με τις αλκοόλες.



**Σχήμα 38:** Συνθετική πορεία προς την ένωση **77**.

Αρχικά οξείδωση της αλκοόλης **38** με υπεριοξικό νάτριο, παρουσία τριχλωριούχου ρουθινίου οδήγησε στο οξύ **74**, το οποίο συζεύχθηκε με το **87** για να οδηγήσει στην ένωση **90** με απόδοση 64% ακολουθώντας τον παρακάτω μηχανισμό (**Σχήμα 39**).



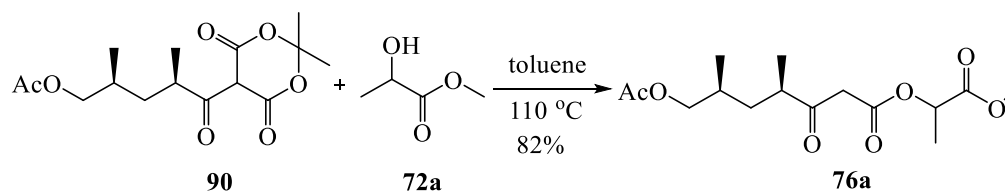
**Σχήμα 39:** Προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού της ένωσης **90**.

Μετά και από αυτή τη σύνθεση σκεφτήκαμε ότι ένας συντομότερος τρόπος σύζευξης θα ήταν αντί να κατεργαστεί η ένωση **90** με *tert*-βουτανόλη και έπειτα με TFA, να γίνει απευθείας η σύζευξή της με μία εκ των αλκοολών με διαλύτη τολουόλιο και θέρμανση στους 110 °C. Αυτός ο τρόπος, ο οποίος θα παρουσιαστεί παρακάτω, ήταν επιτυχής με απόδοση 82%.

### 4.3.3 Μελέτες σύζευξης και κυκλοποίησης

Για τις αρχικές μελέτες χρησιμοποιήθηκε η εμπορικώς διαθέσιμη αλκοόλη **72a**, ως δευτεροταγής αλκοόλη με τη μικρότερη δυνατή στεreoχημική παρεμπόδιση. Η αντίδραση σύζευξης με την **90** επετεύχθη στους 110 °C σε τολουόλιο για 40 λεπτά και οδήγησε στο επιθυμητό προϊόν με απόδοση 82% (**Σχήμα 40**).





**Σχήμα 40:** Σύζευξη της ένωσης **90** με την αλκοόλη **72a**.

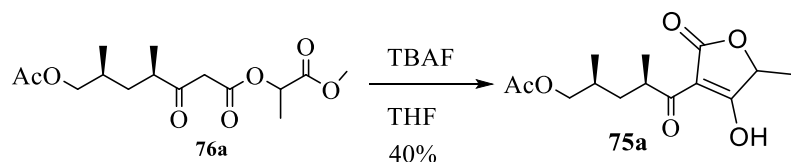
Άξιο αναφοράς είναι ότι οι παραπάνω συνθήκες αποτελούν τις βέλτιστες για την διάνοξη του δακτυλίου του παραγώγου **90** καθώς αρχικά πραγματοποιήθηκαν προσπάθειες σε διαφορετικούς διαλύτες και θερμοκρασίες (**Πίνακας 3**).

**Πίνακας 3:** Αποτελέσματα διάνοξης της ένωσης **90** από την αλκοόλη **72a** σε διαφορετικούς διαλύτες.

ΔΙΑΛΥΤΗΣ	T(°C)	α (%)	T(minutes)
Toluene	110	82	40
DMF	100	71	45
DCM	40	-	60

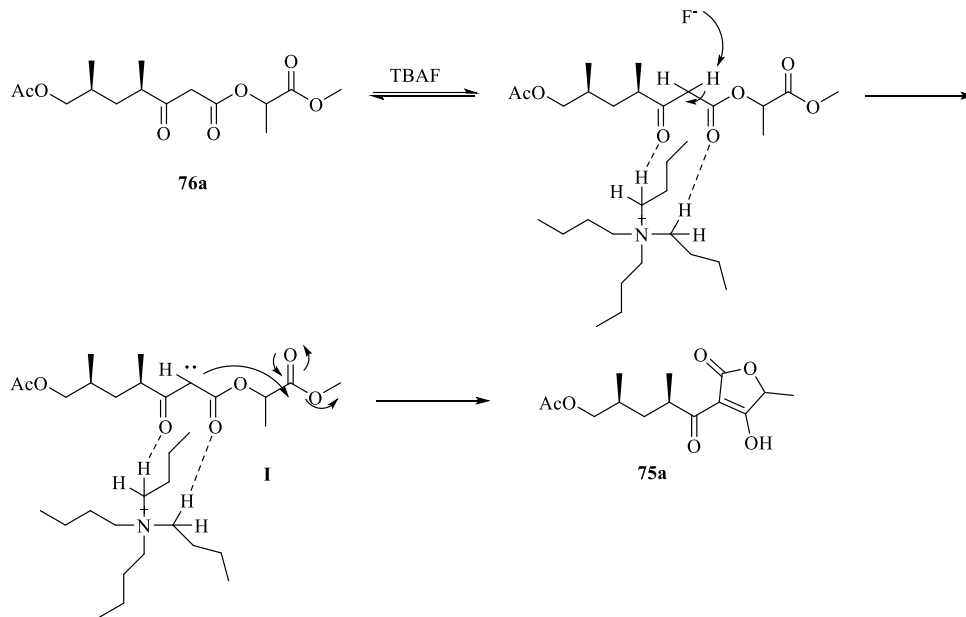
Είναι προφανές ότι ο καταλληλότερος διαλύτης για αυτήν την αντίδραση είναι το τολουόλιο, ενώ χρησιμοποιώντας διχλωρομεθάνιο δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός προϊόντος.

Ακολούθως, η ένωση **76a** υπεβλήθη σε κυκλοποίηση Dieckmann παρουσία TBAF



**Σχήμα 41:** Κυκλοποίηση της ένωσης **76a** παρουσία TBAF.

Παρακάτω παρατίθεται ένας υποθετικός μηχανισμός της αντίδρασης.

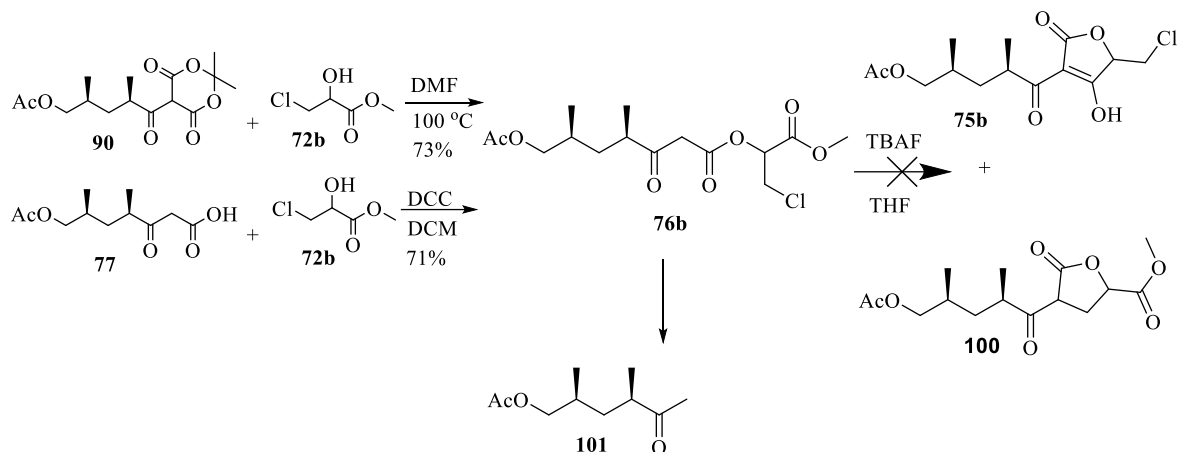


**Σχήμα 42:** Μηχανισμός κυκλοποίησης Dieckmann της ένωσης **76a**.

Τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα μας οδήγησαν στο να συνεχίσουμε τις προσπάθειες για σύζευξη του προϊόντος **90** και με τις υπόλοιπες αλκοόλες που θα παρουσιαστούν στη συνέχεια.

#### 4.3.4 Μελέτες σύνθεσης της ένωσης **75b** μέσω κυκλοποίησης Dieckmann

Στη συνέχεια γίνανε προσπάθειες σύζευξης της αλκοόλης **72b** τόσο με το οξύ **77** όσο και με την ένωση **90**. Με επιτυχία οδηγηθήκαμε στην ένωση **76b** η οποία κατεργάστηκε με TBAF προκειμένου να επιτευχθεί η Dieckmann (**Σχήμα 43**).

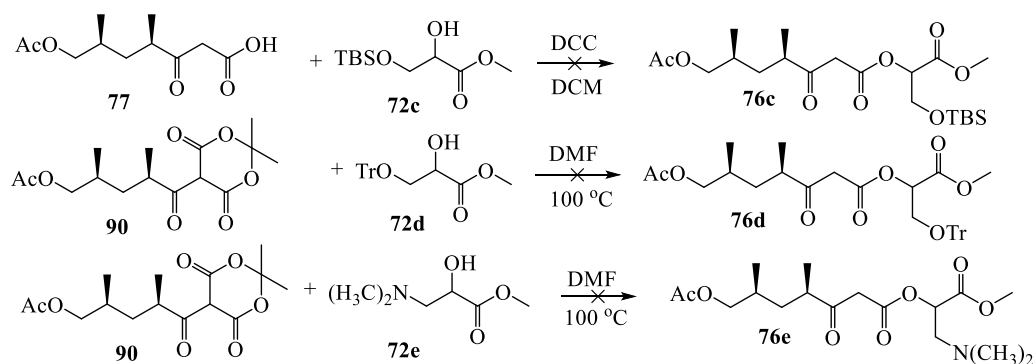


**Σχήμα 43:** Συνθετική πορεία προς την ένωση **75b**.

Θέλοντας να συνθέσουμε το παράγωγο **75b** είχαμε λάβει υπ' όψιν πως θα μπορούσε να συντεθεί η λακτόνη **100** λόγω της ηλεκτροφιλίας του άνθρακα δίπλα στη χλωρομάδα. Με τη χρήση LC-MS λάβαμε κορυφή που ταιριάζει στο μοριακό βάρος της επιθυμητής ένωσης την οποία όμως δεν καταφέραμε να απομονώσουμε. Προς μεγάλη μας έκπληξη και μέσω της χρήσης φασματοσκοπικών δεδομένων NMR, συμπεράναμε ότι λαμβάνουμε τη μεθυλοκετόνη **101**. Κάτι τέτοιο πιθανώς οφείλεται στην υδρόλυση του εστέρα **76b** και στην αποκαρβοξυλίωση του προκύπτοντος οξέος.

#### 4.3.5 Μελέτες σύζευξης άλλων συντιθέμενων αλκοολών

Οι προσπάθειες της ομάδας μας επικεντρώθηκαν στη σύζευξη του οξέος **77** και της ένωσης **90** με διαφορετικές αλκοόλες (**Σχήμα 44**).



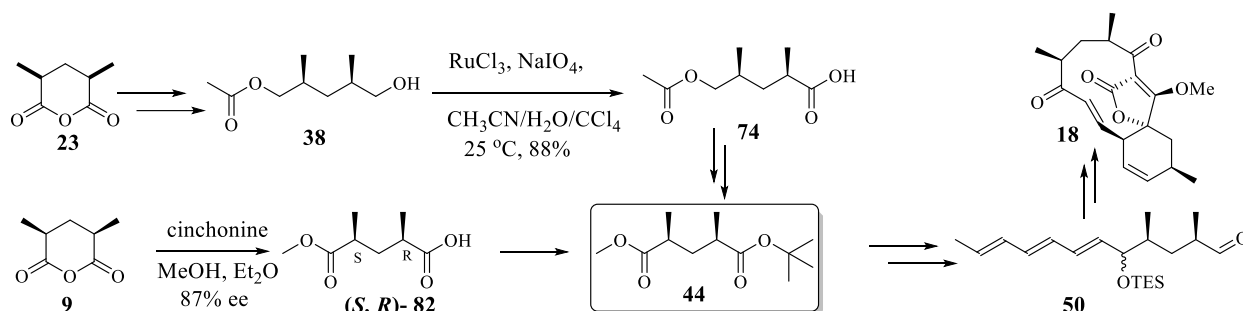
**Σχήμα 44:** Προσπάθειες σύζευξης των αλκοολών **72c,72d,72e**.

Σε αυτές τις προσπάθειες διάνοιξης του παραγώγου του meldrum και σύζευξης του οξέος **77**, οι αντιδράσεις δεν έλαβαν χώρα κάτι το οποίο πιθανώς να οφείλεται στην παρουσία ογκωδών λειτουργικών ομάδων, οι οποίες δημιουργούν αξιοσημείωτη στερεοχημική παρεμπόδιση στο χώρο. Περαιτέρω μελέτη για προσέγγιση διαφορετικών τρόπων σύζευξης βρίσκονται σε εξέλιξη από την ομάδα μας.

#### 4.4 Συμπεράσματα - Προοπτικές

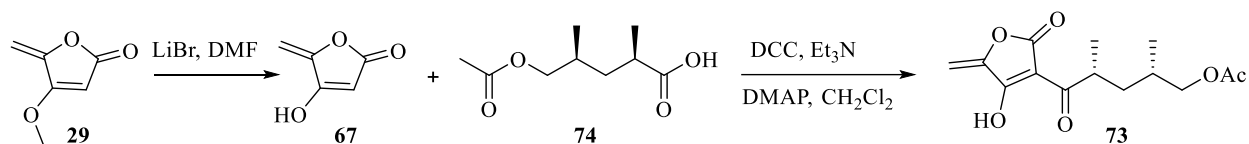
##### ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ Α

Αναγωγική διάνοιξη του ανυδρίτη **23** και οξειδωση της αλκοόλης **38** οδήγησε στο οξύ **74** από το οποίο μπορεί να συντεθεί ο χειρόμορφος εστέρας **44**. Παράλληλα προκειμένου να μειώσουμε τα στάδια προς τον διεστέρα **44**, έλαβε χώρα διάνοιξη του ανυδρίτη **23** με τη χρήση κιγχονίνης προς το οξύ **82** αυξάνοντας σημαντικά το ποσοστό εναντιομερικής περίσσειας συγκριτικά με αυτό της βιβλιογραφίας. Σε εξέλιξη είναι προσπάθειες από μέλη της ομάδας μας για διάνοιξη του ανυδρίτη με χρήση άλλων αλκαλοειδών.



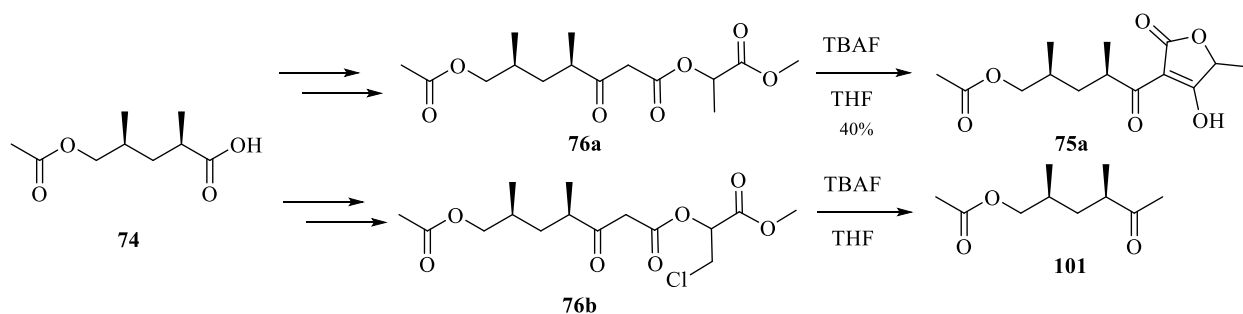
## ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ Β

Στη δεύτερη προσέγγιση η αντίδραση σχηματισμού του παραγώγου **73** ήταν επιτυχής, αλλά η απομεθυλίωση του τετρονικού παραγώγου **29** δεν ήταν επαναλήψιμη και οδηγούσε σε μίγματα προϊόντων. Προσπάθειες προκειμένου να στανταρισθεί η αντίδραση με άλλες συνθήκες προς σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος βρίσκονται σε εξέλιξη.



## ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ C

Τέλος, ξεκινώντας με το κοινό ενδιάμεσο και των τριών προσεγγίσεων, το οξύ **74**, οδηγηθήκαμε μέσω διαδοχικών σταδίων με επιτυχία στους εστέρες **76a** και **76b**. Με χρήση TBAF στον εστέρα **76a** λάβαμε το επιθυμητό τετρονικό παράγωγο **75a**. Αντίστοιχη κατεργασία στον εστέρα **76b** έδωσε τη μη επιθυμητή μεθυλοκετόνη **101**. Σε εξέλιξη είναι μελέτες σύζευξης με άλλες συνθήκες προκειμένου να συντεθούν εστέρες, από αλκοόλες με άλλες λειτουργικές ομάδες.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### 5.1 Γενικό Πειραματικό Μέρος

Τα πειράματα της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκαν στο Ινστιτούτο Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας, στο Εργαστήριο Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων και Βιοοργανικής Χημείας του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος».

#### 5.2 Αντιδραστήρια - Όργανα

Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού και με πρόσφατα αποσταγμένους διαλύτες. Για την ανάδευση χρησιμοποιήθηκαν μαγνητικοί αναδευτήρες και μαγνήτες με περίβλημα Teflon. Σε όλες τις αντιδράσεις η θερμοκρασία μετρήθηκε εξωτερικά. Στις αντιδράσεις που απαιτούνταν άνυδρες συνθήκες, τα γυάλινα σκεύη στεγνώθηκαν σε κλίβανο (120 °C για 24 ώρες) ή με φλόγα υπό κενό (flame dried). Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν αγοράστηκαν στην υψηλότερη δυνατή καθαρότητα (Aldrich, Merck, Acros ή Alfa) και χρησιμοποιήθηκαν ως είχαν εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά. Το τετραϋδροφουράνιο (THF) και ο διαιθυλαιθέρας (Et<sub>2</sub>O) αποστάχθηκαν από μεταλλικό νάτριο και βενζοφαινόνη, ενώ το διχλωρομεθάνιο (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) από υδρίδιο του ασβεστίου (CaH<sub>2</sub>). Το τολουόλιο αποστάχθηκε από μεταλλικό Na, ενώ το διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) φυλάχθηκε πάνω από ενεργοποιημένα μοριακά κόσκινα με διάμετρο πόρων 4Å.

Η πορεία των αντιδράσεων παρακολουθήθηκε με χρωματογραφία λεπτής στιβάδος (TLC), για την οποία χρησιμοποιήθηκαν γυάλινες πλάκες (0.25 mm) επιστρωμένες με silica gel (60F-254). Για την εμφάνιση χρησιμοποιήθηκε υπεριώδης ακτινοβολία (UV), καθώς και διαλύματα π-ανισαλδεΰδης, υδατικό διάλυμα υπερμαγγανικού Καλίου, βρομοκρεσόλη γκριν σε διάλυμα αιθανόλης και υδατικό διάλυμα φωσφομολυβδαινικού

οξέος θειικού δημήτριου. Οι χρωματογραφίες στήλης πραγματοποιήθηκαν με silica gel από τη Merck ή την SDS μεγέθους 0.040-0.063 mm.

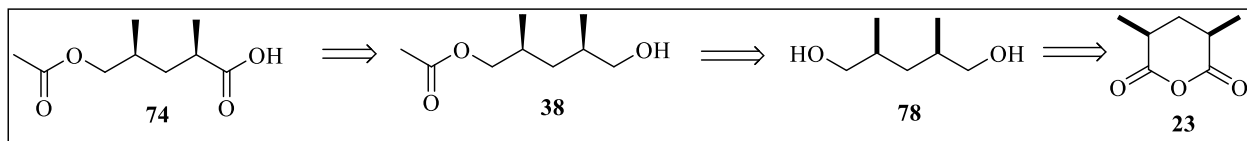
Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) ελήφθησαν σε όργανο Bruker DRX- 500 και AC- 250. Η επεξεργασία τους πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό πρόγραμμα MestRe Nova 5.2.4. Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των δειγμάτων ήταν  $\text{CDCl}_3$  και δευτεριωμένη ακετόνη. Οι χημικές μετατοπίσεις ( $\delta$ ) μετρήθηκαν σε μέρη στο εκατομμύριο (ppm) ως προς το δευτεριωμένο διαλύτη, που χρησιμοποιήθηκε στο πείραμα. Οι πολλαπλότητες στην ανάλυση των φασμάτων συμβολίζονται ως απλή (s), ευρεία απλή (brs), διπλή (d), ευρεία διπλή (bd), διπλή διπλής (dd), διπλή διπλής διπλής (ddd), τριπλή (t), πολλαπλή (m). Όπου κρίθηκε απαραίτητο, το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο διηθήθηκε από άνυδρο ανθρακικό κάλιο για την απομάκρυνση τυχόν όξινων υπολειμμάτων.

Η οπτική περιστροφή των χειρόμορφων μορίων καταγράφηκε με πολωσίμετρο Perkin-Elmer 241 polarimeter. Το μήκος κύματος της ακτίνας φωτός που χρησιμοποιήθηκε είναι 589 νανόμετρα (η γραμμή νατρίου D).

Η λήψη των φασμάτων υψηλής αναλυτικής ικανότητας (HRMS) πραγματοποιήθηκε σε φασματογράφο μάζας ιονισμού με ηλεκτροψεκάσμο θετικών / αρνητικών ιόντων. Τα δείγματα εγχύθηκαν μέσω προγράμματος οδηγούμενης σύριγγας με ρυθμό ροής 5  $\mu\text{L}$  / λεπτό και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας φασματομέτρο μάζας συντονισμού σε κύκλοτρο ιόντων με μετασχηματισμό Fourier (FT-ICR) Solarix (BrukerDaltonics, Bremen, Germany) εξοπλισμένο με υπεραγωγό μαγνήτη 4,7 T. Τα φάσματα LC-MS καταγράφηκαν σε ένα όργανο Shimadzu 2010 EUVLC-MS.

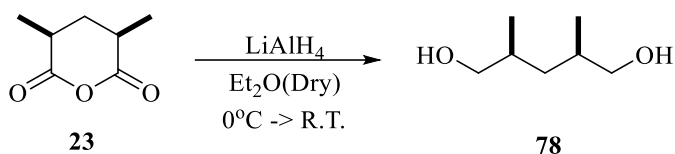
### 5.3 Συνθετικές Πορείες

#### ΡΕΤΡΟΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ Α





**Σύνθεση της (2R,4S)-2,4-διμεθυλοπεντανο-1,5-διόλης (78)**



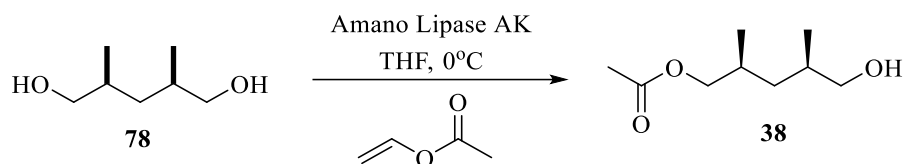
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
98%	C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	132.20	132.11	R <sub>f</sub> = 0.14 Εξάνιο / EtOAc 6 / 4

**Πειραματική Πορεία:**

Διάλυμα τετραϋδριδοργιλίουχου λιθίου (7.59 g, 200 mmol, 2 eq) σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα (300 mL) τοποθετείται στους 0 °C και υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού. Κατόπιν προστίθεται ο ανυδρίτης **23** (14.3 g, 100 mmol, 1 eq) σταδιακά σε διάστημα 1 ώρας, υπό έντονη ανάδευση. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου και αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες. Το μίγμα ψύχεται στους 0 °C και σε αυτό προστίθεται διαδοχικά, νερό (8 mL), υδατικό διάλυμα NaOH (15 %, 8 mL), διαιθυλαιθέρας (100 mL) και νερό (24 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται έως ότου αποχρωματιστεί από γκρι σε λευκό και στην συνέχεια ξηραίνεται με προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται, το στερεό εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O και οι οργανικές φάσεις ενώνονται και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) παρέχει την ένωση **78** ως άχρωμο λάδι (13 g).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 0.94 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.1 Hz, 1 H;), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6 H;), 1.53 (dd, <i>J</i> = 13.7, 6.8 Hz, 1H;), 1.74 (m, 2 H;), 1.87 (s, 2H;), 3.48 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 4H;) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 17.6 (2C), 33.1(2 C), 37.0, 67.9 (2 C) ppm

**Σύνθεση του οξικού (2*S*,4*R*)-2,4-διμεθυλο-5-υδροξυπεντυλεστέρα (38)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
81%	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	174.2	174.13	+11.61 (c 1.1, CHCl <sub>3</sub> )	R <sub>f</sub> = 0.48 Εξάνιο / EtOAc 6 / 4

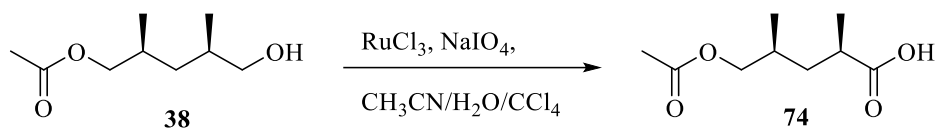
**Πειραματική Πορεία:**

Διάλυμα της διόλης **78** (4 g, 30.2 mmol, 1 eq) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (40 mL) τοποθετείται στους 0 °C και υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού. Κατόπιν πραγματοποιείται διαδοχικά προσθήκη του ένζυμου αμανολιπάση AK (220 mg) και του βινυλικού οξικού εστέρα (3.10 mL, 2.87 g, 33.22 mmol, 1.1 eq) υπό έντονη ανάδευση. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες στους 0 °C. Στην συνέχεια το μίγμα διηθείται σε σύστημα Buchner με ηθμό που εμπεριέχει celite. Ο ηθμός εκπλένεται με διαιθυλαιθέρα (20 mL) και οι οργανικές φάσεις ενώνονται και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης του ακάθαρτου μίγματος (SiO<sub>2</sub>, Εξάνιο / EtOAc, 9 / 1 προς 7 / 3) δίνει σε καθαρή μορφή την ένωση **38** ως άχρωμο λάδι (4.26 g).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) <b>25°C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 0.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H;), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H;), 1.00 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 7.7, 7.1 Hz, 1 H;), 1.45 (ddd, <i>J</i> = 13.7, 7.1, 6.6 Hz, 1H;), 1.52 (br s, 1 H;), 1.74 (m, 1H;), 1.90 (m, 1 H;), 2.06 (s, 3 H;), 3.41 (dd, <i>J</i> = 10.3, 6.6 Hz, 1H;), 3.50 (dd, <i>J</i> = 10.3, 6.6 Hz, 1H;), 3.85 (dd, <i>J</i> = 10.8, 6.8 Hz, 1 H;), 3.97 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.4 Hz, 1 H;) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) <b>25°C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 17.2, 17.8, 20.9, 30.0, 33.0, 37.3, 68.0, 69.2, 171.3 ppm

**Σύνθεση του (2*R*,4*S*)-5-ακετοξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκού οξέος (74)**

**ΜΕΘΟΔΟΣ Α**



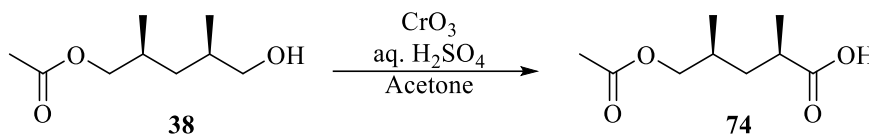
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
88%	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	188.22	188.10	-16.6 ( <i>c</i> 1.1, CHCl <sub>3</sub> )	R <sub>f</sub> = 0.38 Εξάνιο / EtOAc 6 / 4

**Πειραματική Πορεία:**

Σε διάλυμα αλκοόλης **38** (1 g, 5.74 mmol, 1 eq) σε μίγμα ακετονιτριλίου, νερού και τετραχλωράνθρακα (25 mL, σε αναλογία 1:1.5:1), το οποίο αναδεύεται ισχυρά, προστίθενται διαδοχικά NaIO<sub>4</sub> (3.7 g, 17.3 mmol, 3 eq) και RuCl<sub>3</sub> (60 mg, 0.289 mmol, 5 % eq σε θερμοκρασία δωματίου. Ύστερα από 12 ώρες ανάδευσης το μίγμα διηθείται υπό celite. Ο ηθμός εκπλένεται με οξικό αιθυλεστέρα (20 mL) και η οργανική φάση εκχυλίζεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική φάση εκχυλίζεται ξανά με EtOAc (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται, εκπλένονται με Brine (20 mL), διαχωρίζονται, ξηραίνονται με προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO<sub>2</sub>, εξάνιο / EtOAc, 8 / 2 προς 7 / 3) παρέχει την ένωση **74** σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι (951 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) <b>25 °C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 11.18 (brs, 1H; -COOH), 3.88 (dd, <i>J</i> = 6.0, 1.8 Hz, 2H; -CH <sub>2</sub> OAc), 2.57 (m, 1H; -(CH <sub>3</sub> )CH-), 2.04 (s, 3H; CH <sub>3</sub> CO-), 1.91–1.77 (m, 2H; -CH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> -, -CH(CH <sub>3</sub> )-), 1.24 – 1.15 (d and m overlapping, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4H; -CH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> - CH <sub>3</sub> -), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H; CH <sub>3</sub> -) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) <b>25 °C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 182.8, 171.3, 69.1, 37.4, 37.0, 30.6, 20.8, 17.8, 16.7 ppm

**Σύνθεση του (2R,4S)-5-ακετοξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκού οξέος (74)  
ΜΕΘΟΔΟΣ Β**

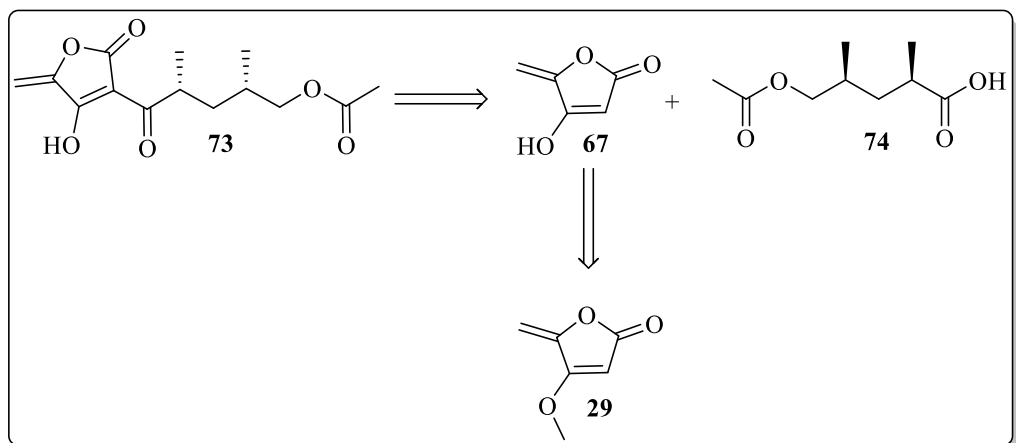


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
85%	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	188.22	188.10	-16.6 (c 1.1, CHCl <sub>3</sub> )	R <sub>f</sub> = 0.38 Εξάνιο / EtOAc 6 / 4

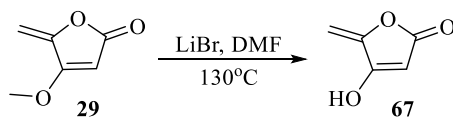
**Πειραματική Πορεία:**

Σε διάλυμα της αλκοόλης **38** (710 mg, 4.07 mmol, 1 eq) σε ακετόνη (30 mL), προστίθεται διάλυμα πρόσφατα φτιαγμένου αντιδραστήριου Jones (4.5 ml, 10.2 mmol, 2.5 eq) στους 0 °C . Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για μισή ώρα σε αυτή την θερμοκρασία και κατόπιν εξουδετερώνεται με προθήκη ισοπροπανόλης. Ακολουθεί διήθηση και έκπλυση του ηθμού με EtOAc, τα διηθήματα ενώνονται και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση, σχεδόν μέχρι ξηρού. Στην συνέχεια, προστίθενται στο μίγμα EtOAc (10 mL) και νερό (5 mL), η οργανική φάση διαχωρίζεται και ακολουθεί εκχύλιση της υδατικής φάσης με EtOAc (2 x 10 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται και εκχυλίζονται διαδοχικά με νερό και brine (10 mL), ξηραίνονται με προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός της ενώσεως με χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO<sub>2</sub>, εξάνιο / EtOAc, 8 / 2 προς 7 / 3) παρέχει την ένωση **74** σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι (652 mg)

## ΠΕΤΡΟΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ Β



### Σύνθεση του 4-υδροξυ-5-μεθυλενοφουρανο-2(5H)-όνης (67)



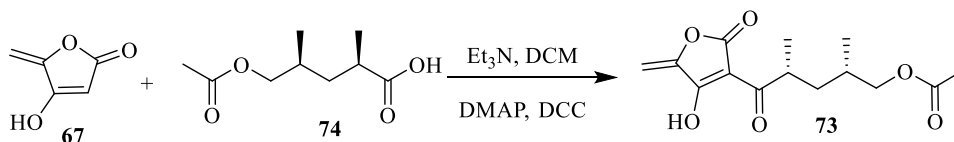
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
75%	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	112.08	112.02	-	R <sub>f</sub> = 0.14 CHCl <sub>3</sub> / MeOH 8 / 2

#### Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα του τετρονικού παραγώγου **29** (100 mg, 0.79 mmol, 1 eq) σε DMF (22 mL), προστίθεται LiBr (330 mg, 3.96 mmol, 5 eq) και τοποθετείται για ανάδευση στους 130 °C και υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού. Ύστερα από 40 λεπτά προστίθενται στο μίγμα της αντίδρασης EtOAc (10 mL) και 20 ml υδατικού διαλύματος H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (σε αναλογία π. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> / H<sub>2</sub>O, 1 / 5) και αφήνεται υπό ισχυρή ανάδευση για άλλα 15 λεπτά. Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηραίνονται με προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> / MeOH, 95 / 5 έως 8 / 2) παρέχει την ένωση **67** (66 mg) σε καθαρή μορφή ως πορτοκαλί λάδι.

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) <b>25°C CDCl<sub>3</sub></b>	δ 5.05 (s, 1H; -C=CH-(tetronate ring), 4.84 (s, 2H; CH <sub>2</sub> =C-) ppm
---	--

**Σύνθεση του οξικού (2*S*,4*R*)-2,4-διμεθυλο-5-(5-μεθυλενο-2-οξο-4-υδροξυ-2,5-διϋδροφουραν-3-υλο)-5-οξοπεντυλεστέρα (73)**



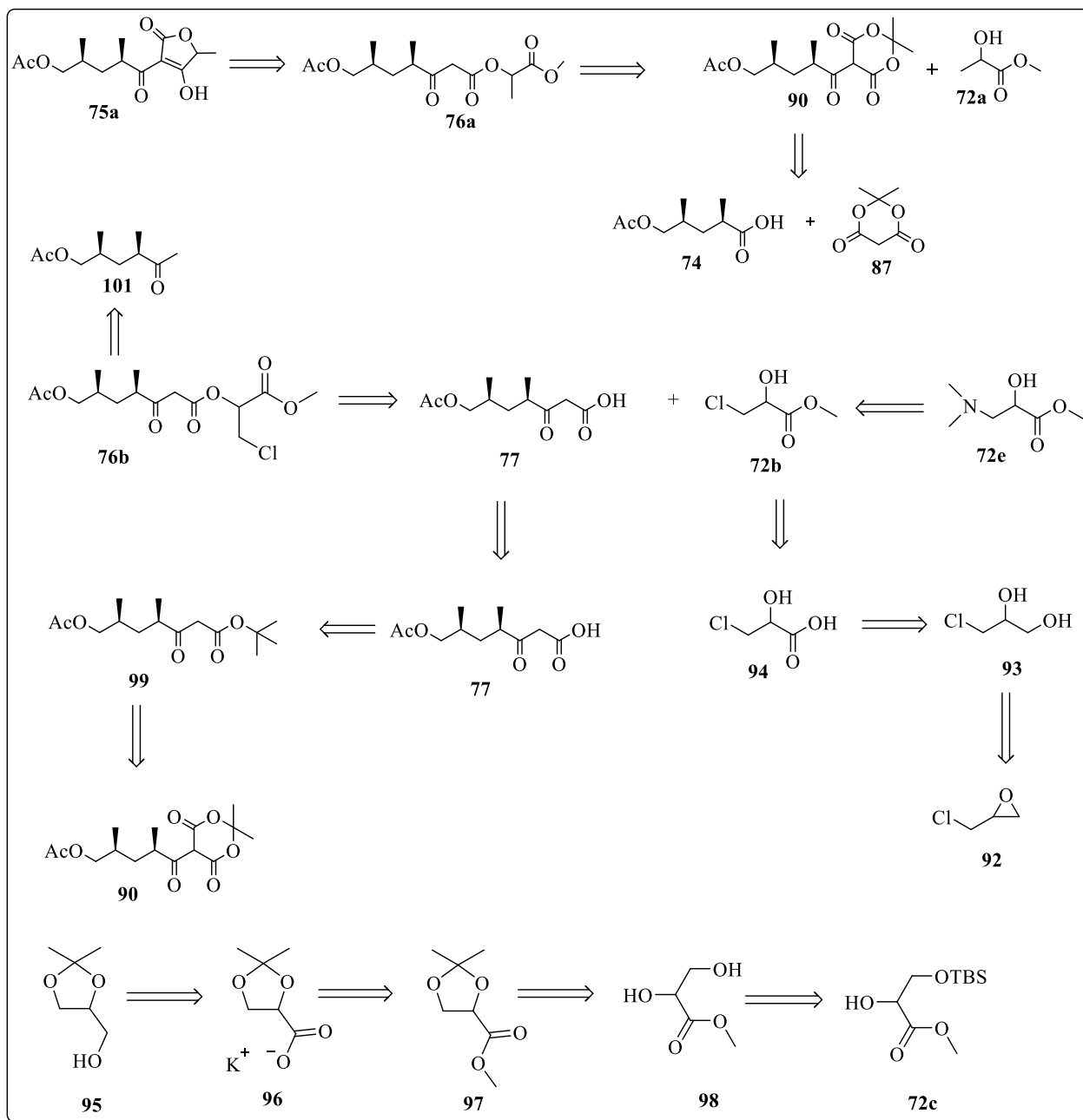
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
65%	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>	282.29	282.11	-	R <sub>f</sub> = 0.25 CHCl <sub>3</sub> / MeOH 9 / 1

**Πειραματική Πορεία:**

Σε διάλυμα του τετρονικού οξέος **67** (36 mg, 0.321 mmol, 1 eq) σε DCM (1 ml), προστίθεται διαδοχικά η **77** (78.5 mg, 0.417 mmol, 1.3 eq), DCC (108 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq), τριαιθυλαμίνη (48.7 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq) και καταλυτική ποσότητα διμεθυλάμινο-πυριδίνης. Η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μία ημέρα. Την επόμενη μέρα το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (2 x 5 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (8 mL), ξηραίνονται με προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> / MeOH, 95 / 5 έως 90 / 10) παρέχει την ένωση **73** (58 mg) σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι.

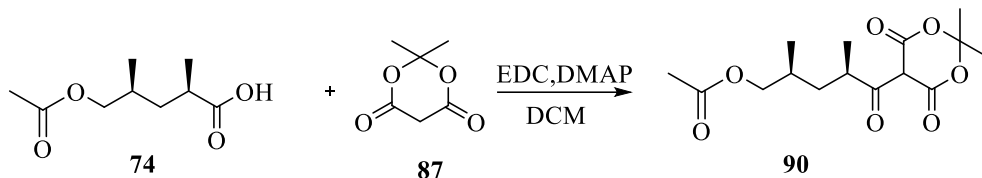
<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) <b>25 °C, acetone d-6</b>	δ 5.04 (s, 1H; CH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> =C-), 4.83 (s, 1H; CH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> =C-), 3.95 – 3.68 (m, 3H; -CH <sub>2</sub> OAc, -(CH <sub>3</sub> )CH-), 3.20 (bs, 1H; -OH), 1.98 (s, 3H; CH <sub>3</sub> CO-), 1.75 (m, 2H; -CH <sub>a</sub> CH <sub>b</sub> -, -(CH <sub>3</sub> )CH-), 1.10 – 0.98 (m, 4H; CH <sub>3</sub> -, -CH <sub>a</sub> CH <sub>b</sub> -), 0.88 (d, J = 5.5 Hz, 3H; CH <sub>3</sub> -) ppm
--	---

**ΠΕΤΡΟΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ C**





**Σύνθεση του οξικού (2*S*,4*R*)-2,4-διμεθυλο-5-οξοπεντυλο-5-(2,2-διμεθυλο-4,6-διοξο-1,3-διοξανο)-5-υλεστέρα (90)**



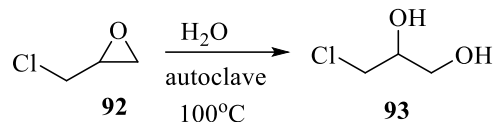
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
64%	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>7</sub>	314.33	314.14	R <sub>f</sub> = 0.25 Εξάνιο / EtOAc 7 / 3

**Πειραματική Πορεία:**

Σε διάλυμα του οξέος **74** (250 mg, 1.35 mmol, 1 eq) σε διχλωρομεθάνιο (16.3 mL), προστίθενται διαδοχικά DMAP (415 mg, 3.40 mmol, 2.5 eq) και το οξύ **87** (215 mg, 1.5 mmol, 1.1 eq) υπο αδρανή ατμόσφαιρα αργού. Το μίγμα της αντίδρασης παγώνει στους -10 °C. Διάλυμα EDC (250 mg, 1.6 mmol, 1.2 eq) σε διχλωρομεθάνιο (8.15 mL) προστίθεται στο μίγμα σε διάστημα 20 λεπτών. Το τελικό μίγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου υπο ανάδευση για 17 ώρες. Την επόμενη ημέρα, συμπυκνώνεται το μίγμα και προστίθεται 0,5 M KHSO<sub>4</sub>. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική φάση εκχυλίζεται ξανά με EtOAc (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται, εκπλένονται με Brine, διαχωρίζονται, ξηραίνονται με προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO<sub>2</sub>, εξάνιο / EtOAc, 7 / 3 προς 6 / 4) παρέχει την ένωση **90** σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι (270 mg)

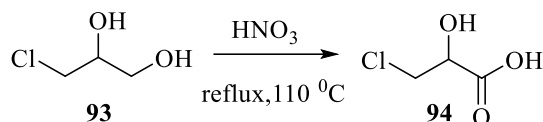
<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) <b>25 °C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 4.21 (m, 1H; -(CH <sub>3</sub> )CH-), 3.90-3.82 (m, 2H; -CH <sub>2</sub> OAc), 2.01 (s, 3H; CH <sub>3</sub> CO), 1.94-1.87 (m, 1H; -CH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> -), 1.70 (s, m overlapping, 7H; -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.29-1.20 (d, m overlapping, J = 6.9 Hz, 4H; -CH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> -), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H; CH <sub>3</sub> -) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) <b>25 °C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 201.1, 171.0, 170.7, 159.9, 104.7, 68.9, 37.4, 35.4, 30.7, 26.8, 26.5, 20.8, 18.6, 16.9 ppm

**Σύνθεση της 3-χλωροπροπανο-1,2-διόλης (93)<sup>73</sup>**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
<b>100%</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ClO <sub>2</sub>	110.54	110.01		R <sub>f</sub> = 0.50 Εξάνιο / EtOAc 8 / 2
<b>Πειραματική Πορεία:</b>					
<p>Διάλυμα του εποξειδίου <b>92</b> (20 ml, 0.26 mol) τοποθετούνται με νερό (5 ml) σε αυτόκλειστο σύστημα στους 110 °C. Έπειτα από δύο μέρες η αντίδραση έχει διαυγάσει το οποίο σημαίνει ότι το αντιδρών έχει αντιδράσει πλήρως. Συμπυκνώνουμε την ένωση και παίρνουμε την ένωση <b>93</b> (38 ml) ως άχρωμο λάδι.</p>					
<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) <b>25 °C, CDCl<sub>3</sub></b>		δ 3.92 (m, 1H; -CHOH), 3.78 – 3.50 (m, 4H; -CH <sub>2</sub> Cl, -CH <sub>2</sub> OH) ppm			
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) <b>25 °C, CDCl<sub>3</sub></b>		δ 71.9, 63.8, 45.8 ppm			

### Σύνθεση του 3-χλωρο-2-υδροξυπροπανοϊκού οξέος (94)



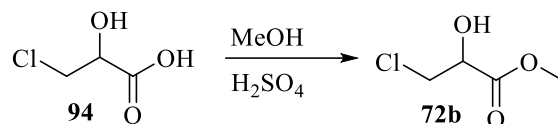
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D$	TLC
25%	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ClO <sub>3</sub>	123.99	123.52	-	R <sub>f</sub> = 0.10 CHCl <sub>3</sub> / MeOH 9 / 1

#### Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα της διόλης **93** (20 ml, 0.24 mol) διαλύεται σταδιακά σε 9 ml πυκνού νιτρικού οξέος στους 0 °C. Το διάλυμα ζεσταίνεται σταδιακά μέχρι τους 110 °C, όπου και αρχίζει να βγαίνει κοκκινο- καφετί καπνός. Μόλις σταματήσει να βγαίνει καπνός η αντίδραση αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου. Προστίθεται όξινο ανθρακικό νάτριο μέχρι να εξουδετερωθεί μερικώς (pH = 5-6). Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική φάση εκχυλίζεται ξανά με Et<sub>2</sub>O (10 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται, εκπλένονται με Brine, διαχωρίζονται, ξηραίνονται με προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (SiO<sub>2</sub>, χλωροφόρμιο / μεθανόλη, 9 / 1) παρέχει την ένωση **94** σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι (7.4 g).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz)  <b>25 °C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 4.13-3.45 (m overlapping, 5H; -CHCOOH, CHOH, CH <sub>2</sub> Cl), 1.53-0.56 (m, 1H; -ClCH <sub>2</sub> CHOH) ppm
---	--

### Σύνθεση του 3-χλωρο-2-υδροξυπροπανοϊκού μεθυλεστέρα (72b)



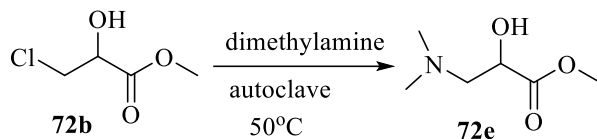
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
75%	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> ClO <sub>3</sub>	138.55	138.01	-	R <sub>f</sub> = 0.70 Εξάνιο / EtOAc 9 / 1

#### Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα του υδρόξυ- οξέος **94** (1.2 g, 9.6 mmol) σε μεθανόλη (4 ml) αναδεύεται υπό αναρροή στους 60 °C για 4 ώρες αφού πρώτα προστεθεί καταλυτική ποσότητα πυκνού θειικού οξέος, υπο αργό. Σταματάμε την αντίδραση προσθέτοντας 2 ml νερού. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική φάση εκχυλίζεται ξανά με Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται, εκπλένονται με Brine, διαχωρίζονται, ξηραίνονται με προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO<sub>2</sub>, εξάνιο / EtOAc, 7 / 3 προς 6 / 4 προς 1 / 1) παρέχει την ένωση **72b** σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι (990 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz)  <b>25 °C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 4.44 (dt, <i>J</i> = 6.9, 3.6 Hz, 1H; -CHOH), 3.75 (dd, <i>J</i> = 3.8, 2.4 Hz, 2H; -CH <sub>2</sub> Cl), 3.79 (brs, 3H; -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.70 (brs, 1H; -OH) ppm
---	--

**Σύνθεση του 3-διμεθυλαμινο-2-υδροξυπροπανοϊκού μεθυλεστέρα (72e)**



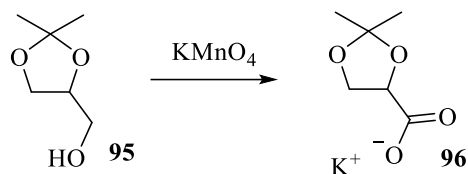
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
60%	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	147.1740	147.0895		R <sub>f</sub> = 0.68 Εξάνιο / EtOAc 6 / 4

**Πειραματική Πορεία:**

Διάλυμα του εστέρα **72b** (100 mg, 0.72 mmol, 1 eq) με υγρή διμεθυλαμίνη (2 M σε THF) (1.8 ml, 3.6 mmol, 5 eq), αναδεύονται σε αυτόκλειστο σύστημα στους 50 °C για μία ημέρα. Την επόμενη ημέρα, το μίγμα συμπυκνώνεται υπο ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO<sub>2</sub>, εξάνιο / EtOAc, 1 / 1 προς χλωροφόμιο / μεθανόλη 9 / 1) παρέχει την ένωση **72e** σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι ( 63 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 3.82 (s, 3H; -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.42 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H; -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.19 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H; -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.04 (dd, <i>J</i> = 18.9, 10.9 Hz, 6H; -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 52.9, 49.1, 36.9, 34.8, 26.7 ppm

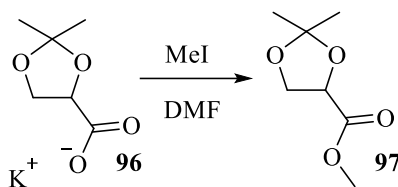
**Σύνθεση του 2,2-διμεθυλο-1,3-διοξολανο-4-καρβοξυλικού άλατος καλίου (96)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> KO <sub>3</sub>	170.25	170.03	-	R <sub>f</sub> = 0.73 Εξάνιο / EtOAc 9 / 1

**Πειραματική Πορεία:**

Διαλύεται υδροξείδιο του καλίου (0.5 g, 9 mmol, 1.2 eq) σε νερό (10 ml) στους 0 °C. Έπειτα προστίθεται στο μίγμα η ακετάλη **95** (1 g, 7.6 mmol, 1 eq). Σε άλλη σφαιρική υπερμαγνητικό κάλιο (3.6 g, 22.7 mmol, 2.9 eq) διαλύονται σε νερό (20 ml) στους 0 °C. Προστίθεται το δεύτερο μίγμα στο πρώτο και η αντίδραση αφήνεται προς ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για μία ημέρα. Την επόμενη ημέρα το μίγμα διηθείται από celite και το διήθημα συμπυκνώνεται και αφήνεται για μία ημέρα στην αντλία. Παραλαμβάνονται 1.3 g κόκκινου στερεού προϊόντος. Η ένωση προχώρα στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω κατεργασία.

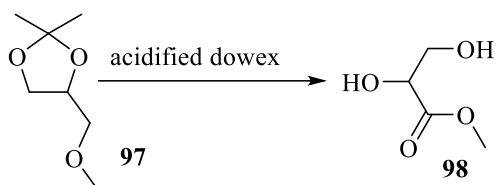
**Σύνθεση του 2,2-διμεθυλο-1,3-διοξολανο-4-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα (97)**

Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	146.19	146.09	-	R <sub>f</sub> = 0.30 Εξάνιο / EtOAc 6 / 4

**Πειραματική Πορεία:**

Διάλυμα του ιόντος του οξέος **96** (680 mg, 4 mmol, 1 eq) διαλύεται σε DMF (7 ml) υπο αργό. Ακολουθεί προσθήκη του μεθυλιοιωδιδίου (1.03 ml, 16.5 mmol, 4.1 eq) και η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μία ημέρα. Την επόμενη ημέρα σταματάμε την αντίδραση με προσθήκη όξινου ανθρακικού νατρίου. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική φάση εκχυλίζεται ξανά με Et<sub>2</sub>O (4 x 5 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται, εκπλένονται με Brine, διαχωρίζονται, ξηραίνονται με προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Το στερεό που προκύπτει προχωρά στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω κατεργασία.

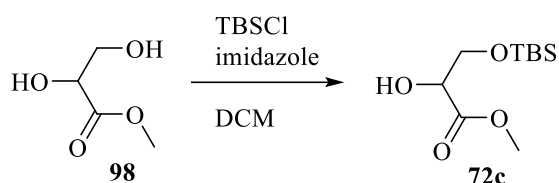
### Σύνθεση του 2,3-διϋδροξυπροπανοϊκού μεθυλεστέρα (**98**)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D$	TLC
<b>76%</b>	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	120.10	120.04	-	R <sub>f</sub> = 0.10 Εξάνιο / EtOAc 1 / 1
<b>Πειραματική Πορεία:</b>					
<p>Διάλυμα του εστέρα <b>97</b> (500 mg, 3.4 mmol) διαλύεται σε μεθανόλη (4 ml). Προστίθεται DOWEX 50W, το οποίο πρώτα έχουμε ενεργοποιήσει και η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μία ημέρα. Την επόμενη ημέρα διήθηση από celite παρέχει την ένωση <b>98</b> σε καθαρή μορφή ως λευκό στερεό (310 mg).</p>					
<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz)  <b>25 °C, CDCl<sub>3</sub></b>	<p>δ 4.27 (t, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H; CHOH), 3.88 (dd, <i>J</i> = 11.8, 3.1 Hz, 1H; -CHaHbOH), 3.82 (dd, <i>J</i> = 11.8, 4.2 Hz, 1H; -CHaHbOH), 3.79 (brs, 3H; -COOCH<sub>3</sub>), 3.56 (brs, 2H; -OH) ppm</p>				



**Σύνθεση του 3-tert-βουτυλοδιμεθυλοσιλυλοξυ-2-υδροξυπροπανοϊκού μεθυλεστέρα (72c)**



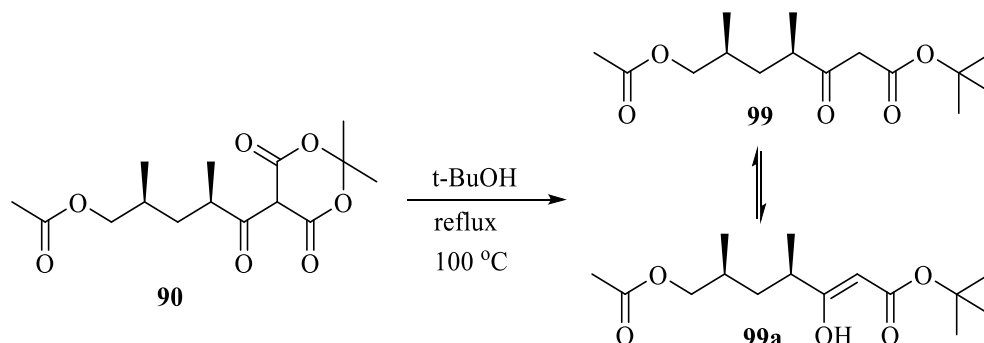
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
55%	C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> Si	234.37	234.13	-	R <sub>f</sub> = 0.7 Εξάνιο / EtOAc 6 / 4

**Πειραματική Πορεία:**

Διάλυμα της διόλης **98** (60 mg, 0.508 mmol, 1 eq) διαλύεται σε διχλωρομεθάνιο (1.4 ml) υπο αργό. Προστίθεται το ιμιδαζόλιο (104 mg, 1.52 mmol, 3 eq) και αφού διαλυθεί πλήρως, το μίγμα τοποθετείται σε παγόλουτρο και προστίθεται σταγόδην το TBSCl (84 mg, 0.56 mmol, 1.1 eq). Η αντίδραση αφήνεται για ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για μία ημέρα. Την επόμενη ημέρα σταματάμε την αντίδραση με προσθήκη χλωριούχου αμμωνίου. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική φάση εκχυλίζεται ξανά με EtOAc (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται, εκπλένονται με Brine, διαχωρίζονται, ξηραίνονται με προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO<sub>2</sub>, εξάνιο / EtOAc, 94 / 6 προς 90 / 10) παρέχει την ένωση **72c** σε καθαρή μορφή ως άχρωμο λάδι (65 mg).

<b><sup>1</sup>HNMR</b> (500 MHz)  <b>25 °C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 4.27 (dd, <i>J</i> = 6.3, 4.8 Hz, 1H; CHOH), 3.81 (dd, <i>J</i> = 10.1, 4.8 Hz, 1H; -CHaHbOTBS), 3.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 6.3 Hz, 1H; -CHaHbOTBS), 3.71 (s, 3H; -COOCH <sub>3</sub> ), 0.89 (s, 9H; Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 0.07 (brs, 6H; Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) ppm
--	---

**Σύνθεση του (2*R*,4*S*)-5-ακετοξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκού *tert*-βουτυλεστέρα (99)**



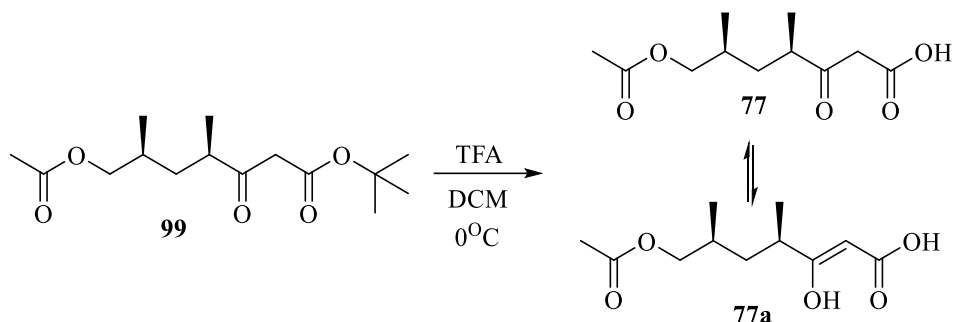
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
100%	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>	286.37	286.18		R <sub>f</sub> = 0.87 Εξάνιο / EtOAc 1 / 1

**Πειραματική Πορεία:**

Διάλυμα της ένωσης **90** (100 mg, 0.32 mmol, 1 eq) σε *tert*-βουτανόλη (10 ml) τοποθετείται στους 50 °C για 30 λεπτά υπό αργό. Στην συνέχεια αυξάνουμε την θερμοκρασία μέχρι τους 100 °C για 2 ώρες. Βάζουμε την ένωση στην αντλία και παρέχεται η ένωση **99** σε κρυσταλλική μορφή (92 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) <b>25°C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 12.19 (brs, 0.2H; -OH του <b>99a</b> ), 4.86 (brs, 0.2H; -C=CH(OH)- του <b>99a</b> ), 3.85 (brs, 2H; -CH <sub>2</sub> OAc), 3.35 (s, 2H; -COCH <sub>2</sub> CO-), 2.73 (m, 1H; (CH <sub>3</sub> )CH-), 2.02 (brs, 3H; COCH <sub>3</sub> ), 1.83-1.73 (m, 2H; -(CH <sub>3</sub> )CHCH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> C(CH <sub>3</sub> )-, (CH <sub>3</sub> )CH-), 1.42 (brs, 9H; -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.16-1.06 (d, m overlapping, J = 7.0 Hz, 4H; -(CH <sub>3</sub> )CHCH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> C(CH <sub>3</sub> ), -CH <sub>3</sub> ), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H; -CH <sub>3</sub> ) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) <b>25°C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 206.4, 171.1, 166.4, 89.7, 81.9, 69.3, 68.9, 48.9, 44.0, 37.8, 37.1, 36.4, 30.4, 28.0, 19.1, 17.3, 16.9, 16.8 ppm

**Σύνθεση του (4*R*,6*S*)-7-ακετοξυ-4,6-διμεθυλο-3-οξοεπτανοϊκού οξέος (77)**



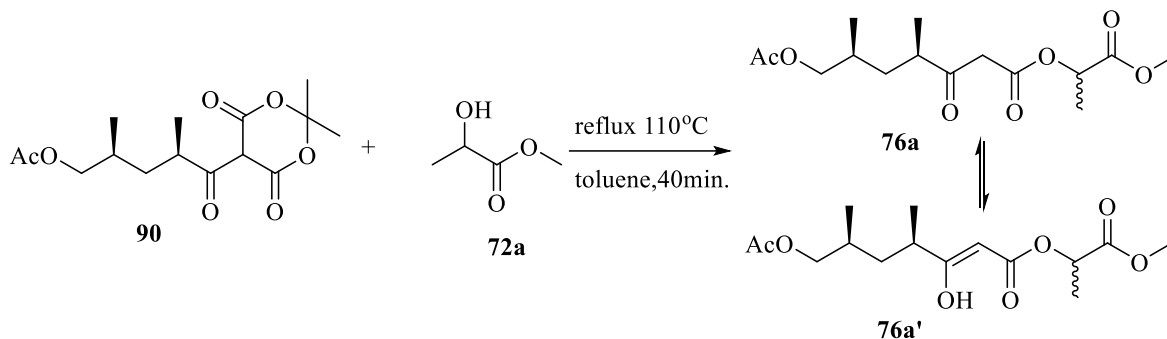
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
92%	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	230.26	230.12		R <sub>f</sub> = 0.20 Εξάνιο / EtOAc 1 / 1

**Πειραματική Πορεία:**

Διάλυμα του *tert*-βουτυλεστέρα **99** (75 mg, 0.26 mol, 1 eq) σε διχλωρομεθάνιο (1.85 ml) τοποθετείται στους 0 °C υπο αργό. Προστίθεται τριφθοροαιθανικό οξύ (0.3 ml, 0.004 mmol, 0.015 eq) και η αντίδραση αναδεύεται για δέκα λεπτά στους 0 °C. Στην συνέχεια αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου και μετά από δύο ώρες έχει τελειώσει. Καθαρισμός της ενώσεως με χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO<sub>2</sub>, εξάνιο / EtOAc 8 / 2 προς 7 / 3) παρέχει την ένωση **77** καθαρή ως υποκίτρινο λάδι (65 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 11.85 (brs, 0.2H; -OH του <b>77a</b> ), 8.46 (brs, 1H; -COOH), 5.03 (brs, 0.2H; -C=CH(OH)- του <b>77a</b> ), 3.88 (dd, <i>J</i> = 6.2, 11.8 Hz, 2H; -CH <sub>2</sub> OAc), 3.54 (brs, 2H; -COCH <sub>2</sub> CO-), 2.78 (m, 1H; (CH <sub>3</sub> )CH- του <b>77</b> ), 2.39 (m, 0.2H; (CH <sub>3</sub> )CH- του <b>77a</b> ), 2.05 (brs, 3H; COCH <sub>3</sub> ), 1.87-1.69 (m, 2H; -(CH <sub>3</sub> )CHCH <sub>α</sub> H <sub>β</sub> C(CH <sub>3</sub> )-, (CH <sub>3</sub> )CH-), 1.21-1.08 (d, m overlapping, <i>J</i> = 6.4 Hz, 4H; -(CH <sub>3</sub> )CHCH <sub>α</sub> H <sub>β</sub> C(CH <sub>3</sub> )-, -CH <sub>3</sub> ), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H; -CH <sub>3</sub> ) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 207.22, 184.82, 171.56, 87.77, 69.41, 68.90, 44.56, 37.97, 37.55, 36.34, 30.54, 20.99, 19.13, 17.32, 17.27, 16.96, 16.82 ppm

**Σύνθεση του (4*R*,6*S*)-7-ακετοξυ-4,6-διμεθυλο-3-οξοεπτανοϊκού (3*R*/*S*)-1-μεθοξυ-1-οξοπροπαν-2-υλεστέρα (76a)**



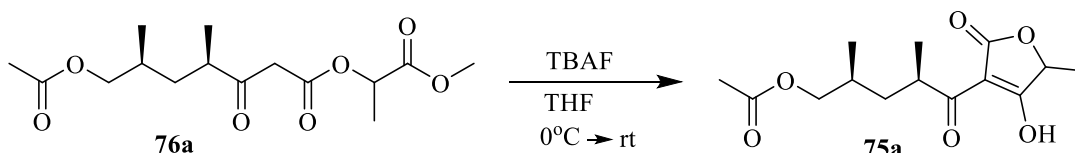
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D$	TLC
82%	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub>	316.35	316.15		R <sub>f</sub> = 0.50 Εξάνιο / EtOAc 7 / 3

**Πειραματική Πορεία:**

Διάλυμα της ένωσης **90** (80 mg, 0.25 mmol, 1 eq) διαλύεται σε τολουόλιο (1.5 ml) και προστίθεται η αλκοόλη **72a** (28.6  $\mu$ L, 0.3 mmol, 1.2 eq). Η αντίδραση αναδεύεται υπο αναρροή στους 110 °C σε αδρανείς συνθήκες. Μετά από 40 λεπτά και αφού έχει τελειώσει η αντίδραση, συμπυκνώνεται υπο ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO<sub>2</sub>, εξάνιο / EtOAc, 8 / 2 προς 7 / 3) παρέχει την ένωση **76a** σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι (64 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) <b>25°C, CDCl<sub>3</sub></b>	$\delta$ 11.76 (2 singlets overlapping, 0.17H; -OH του <b>76a'</b> ), 5.12 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H; -CH(CH <sub>3</sub> )COOCH <sub>3</sub> ), 5.08 (br s, 0.17H; -C(OH)=CH- του <b>76a'</b> ), 3.92-3.82 (m, 2H; -CH <sub>2</sub> OAc), 3.76-3.70 (singlets overlapping, 3H; -COOCH <sub>3</sub> ), 3.61-3.47 (d overlapping, 2H; -COCH <sub>2</sub> CO-), 2.81 (m, 0.7H; (CH <sub>3</sub> )CH- του <b>76a</b> ), 2.40-2.31 (m, 0.19H; (CH <sub>3</sub> )CH- του <b>76a'</b> ), 2.03 (singlets overlapping, 2.7H; COCH <sub>3</sub> του <b>76a</b> ), 1.86-1.71 (m, -2H; (CH <sub>3</sub> )CHCH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> C(CH <sub>3</sub> )-, (CH <sub>3</sub> )CH-), 1.52-1.44 (doublets overlapping, 3H; CH(CH <sub>3</sub> )COOCH <sub>3</sub> ), 1.18-1.05 (doublets overlapping, 4H; -(CH <sub>3</sub> )CHCH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> C(CH <sub>3</sub> )-, -CH <sub>3</sub> ), 0.96-0.87 (doublets overlapping, 3H; -CH <sub>3</sub> ) ppm
--	---

**Σύνθεση του οξικού (2*S*,4*R*)-2,4-διμεθυλο-5-(5-μεθυλο-2-οξο-4-υδροξυ-2,5-διϋδροφουραν-3-υλο)-5-οξοπεντυλεστέρα (75a)**



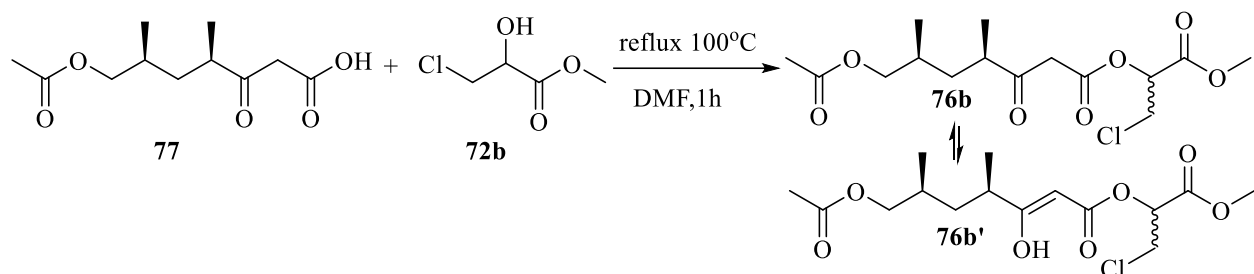
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
40%	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub>	284.31	284.13		R <sub>f</sub> = 0.30 CHCl <sub>3</sub> / MeOH 96 / 4

**Πειραματική Πορεία:**

Σε διάλυμα του εστέρα **76a** (70 mg, 0.22 mmol, 1 eq) σε THF (2.6 ml) που αναδεύεται σε παγόλουτρο υπο αργό, προστίθεται TBAF (0.08 ml, 0.28 mmol, 1.3 eq) και η αντίδραση αναδεύεται στους 0 °C για μισή ώρα. Έπειτα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μία ημέρα. Την επόμενη ημέρα προστίθεται χλωριούχο αμμώνιο (0.5 ml) και η αντίδραση σταματάει. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική φάση εκχυλίζεται ξανά με EtOAc (4 x 5 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται, εκπλένονται με Brine, διαχωρίζονται, ξηραίνονται με προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (SiO<sub>2</sub>, χλωροφόρμιο / μεθανόλη 97 / 3) παρέχει την ένωση **75a** σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι (25 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	4.48 (m, 1H; CH of tetronate), 3.99-3.59 (m, 2H; CH <sub>2</sub> OAc), 3.07 (brs, 1H; -CHaHb-), 2.04 (s, 3H; -COCH <sub>3</sub> ), 1.73 (brs, 1H; -CHaHb-), 1.48-1.30 (m, 4H; CH(CH <sub>3</sub> )-, CH <sub>3</sub> of tetronate), 1.10-0.81 (m, d overlapping, 7H; -CH(CH <sub>3</sub> ), CH(CH <sub>3</sub> )) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 173.0, 70.8, 59.5, 53.9, 26.7, 24.8, 20.9, 20.8, 20.7, 13.9 ppm

**Σύνθεση του (4*R*,6*S*)-7-ακετοξυ-4,6-διμεθυλο-3-οξοεπτανοϊκού (3*R*/*S*)-3-χλωρο-1-μεθοξυ-1-οξοπροπαν-2-υλεστέρα (76b) ΜΕΘΟΔΟΣ Α**



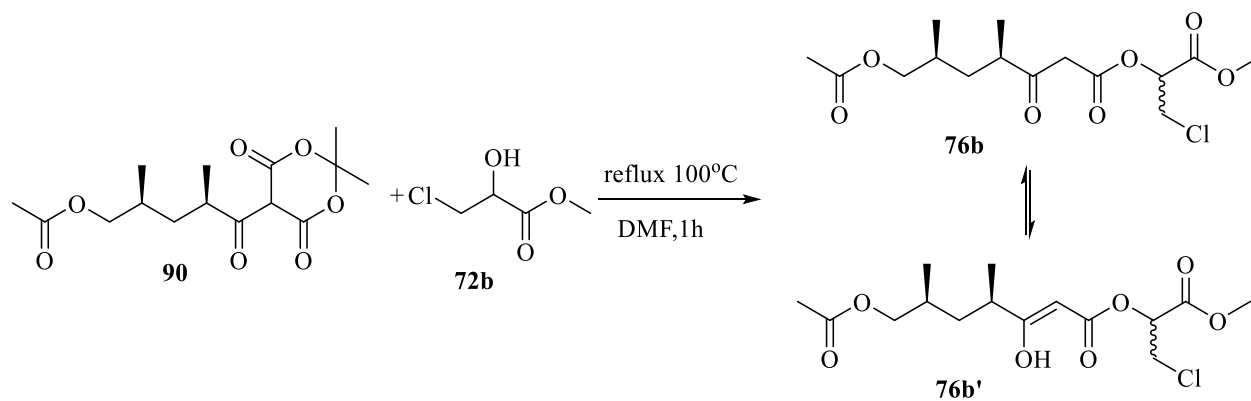
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
71%	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> ClO <sub>7</sub>	350.79	350.11		R <sub>f</sub> = 0.70 Εξάνιο / EtOAc 8 / 2

**Πειραματική Πορεία:**

Σε διάλυμα του οξέος **77** (110 mg, 0.48 mmol, 1 eq) σε διχλωρομεθάνιο (1.5 ml), προστίθενται διαδοχικά η αλκοόλη **72b** (85 mg, 0.63 mmol, 1.3 eq) και το DCC (115 mg, 0.575 mmol, 1.2 eq) και η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου υπο αργό. Μετά από 50 λεπτά η αντίδραση έχει τελειώσει και το μίγμα συμπυκνώνεται υπο ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με σύστημα (SiO<sub>2</sub>, εξάνιο / EtOAc, 78 / 22) παρέχει την ένωση **76b** σε καθαρή μορφή ως άχρωμο λάδι (119 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) <b>25°C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 11.61 (s, 0.19H; -OH του <b>76b'</b> ), 5.36 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H; -CH(CH <sub>2</sub> Cl)COOCH <sub>3</sub> ), 5.11 (s, 0.19H; -C(OH)=CH- του <b>76b'</b> ), 3.87-3.75 (m, 4H; -CH <sub>2</sub> OAc, -CH <sub>2</sub> Cl), 3.72-3.68 (m, (singlets overlapping, 3H; -COOCH <sub>3</sub> ), 3.54 (d overlapping, 2H; -COCH <sub>2</sub> CO-), 2.75 (m, 1H; (CH <sub>3</sub> )CH-), 2.33 (m, 0.20H; (CH <sub>3</sub> )CH- του <b>76b'</b> ), 1.96 (brs, 3H; COCH <sub>3</sub> ), 1.80-1.67 (m, 2H; -(CH <sub>3</sub> )CHCH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> C(CH <sub>3</sub> )-, (CH <sub>3</sub> )CH-), 1.13-1.02 (m, d overlapping, 4H; -(CH <sub>3</sub> )CHCH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> C(CH <sub>3</sub> )-, -CH <sub>3</sub> ), 0.90-0.82 (doublets overlapping, 4H; 3H; -CH <sub>3</sub> ) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125 MHz) <b>25°C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 204.8, 183.7, 183.6, 171.1, 170.8, 167.3, 166.7, 166.0, 87.7, 87.2, 72.0, 71.0, 70.3, 68.9, 68.5, 52.6, 46.4, 44.0, 42.7, 42.4, 37.6, 37.1, 36.0, 30.2, 20.6, 18.8, 17.1, 16.6, 16.5 ppm

**Σύνθεση του (4*R*,6*S*)-7-ακετοξυ-4,6-διμεθυλο-3-οξοεπτανοϊκού (3*R*/*S*)-3-χλωρο-1-μεθοξυ-1-οξοπροπαν-2-υλεστέρα (76b) ΜΕΘΟΔΟΣ Β**

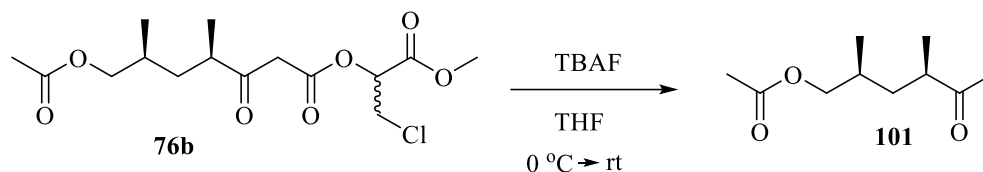


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
73%	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> ClO <sub>7</sub>	350.79	350.11		R <sub>f</sub> = 0.70 Εξάνιο / EtOAc 8 / 2

**Πειραματική Πορεία:**

Σε διάλυμα της ένωσης **90** (496 mg, 1.58 mmol, 1 eq) διαλύεται σε DMF (10 ml) και προστίθεται η αλκοόλη **72a** (411 mg, 2.98 mmol, 1.8 eq). Η αντίδραση αναδεύεται υπο αναρροή στους 100 °C σε αδρανείς συνθήκες. Μετά από μία ώρα και αφού έχει τελειώσει η αντίδραση προστίθεται νερό (3 ml) ώστε να σταματήσει.. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική φάση εκχυλίζεται ξανά με EtOAc (3 x 6 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται, εκπλένονται με Brine, διαχωρίζονται, ξηραίνονται με προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO<sub>2</sub>, εξάνιο / EtOAc, 9 / 1 προς 8 / 2) παρέχει την ένωση **76b** σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι (403 mg).

**Σύνθεση του οξικού (2*S*,4*R*)-2,4-διμεθυλο-5-οξοεξυλεστέρα (101)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] <sub>D</sub>	TLC
45%	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	186.25	186.13		R <sub>f</sub> = 0.50 CHCl <sub>3</sub> / MeOH 99 / 1

**Πειραματική Πορεία:**

Σε διάλυμα του εστέρα **76b** (70 mg, 0.19 mmol, 1 eq) σε THF (2.6 ml) που αναδεύεται σε παγόλουτρο υπο αργό, προστίθεται TBAF (0.08 ml, 0.25 mmol, 1.3 eq) και η αντίδραση αναδεύεται στους 0 °C για μισή ώρα. Έπειτα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μία ημέρα. Την επόμενη ημέρα προστίθεται χλωριούχο αμμώνιο (0.5 ml) και η αντίδραση σταματάει. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική φάση εκχυλίζεται ξανά με EtOAc (2 x 5 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται, εκπλένονται με Brine, διαχωρίζονται, ξηραίνονται με προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (SiO<sub>2</sub>, χλωροφόρμιο / μεθανόλη 99 / 1) παρέχει την ένωση **101** σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι (16 mg).

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 3.89 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.5 Hz, 1H; CH <sub>3</sub> COOCH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> -), 3.84 (dd, <i>J</i> = 10.8, 6.0 Hz, 1H; CH <sub>3</sub> COOCH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> -), 2.62 (m, 1H; -CH(CH <sub>3</sub> )-), 2.12 (s, 3H; CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> -), 2.04 (s, 3H; CH <sub>3</sub> COO-), 1.81-1.70 (m, 2H; -CH(CH <sub>3</sub> )-, -CH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> -). 1.16-1.05 (m, d overlapping <i>J</i> = 7.1 Hz, 4H; -CH <sub>a</sub> H <sub>b</sub> -, -CH(CH <sub>3</sub> )-), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H; CH(CH <sub>3</sub> )-) ppm
<sup>13</sup> C NMR (125 MHz) 25°C, CDCl <sub>3</sub>	δ 212.3, 171.2, 69.0, 44.7, 36.7, 30.6, 27.9, 20.9, 17.2 ppm

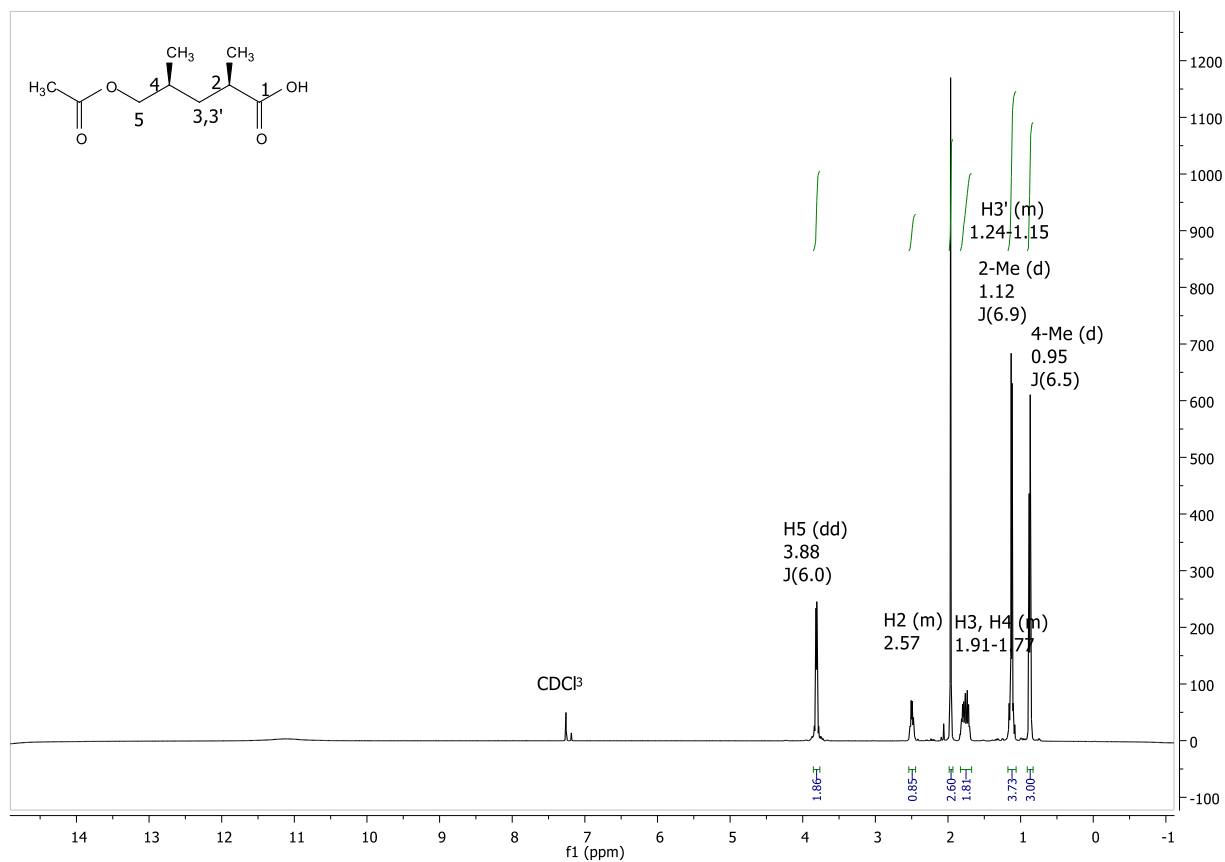


## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ - ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

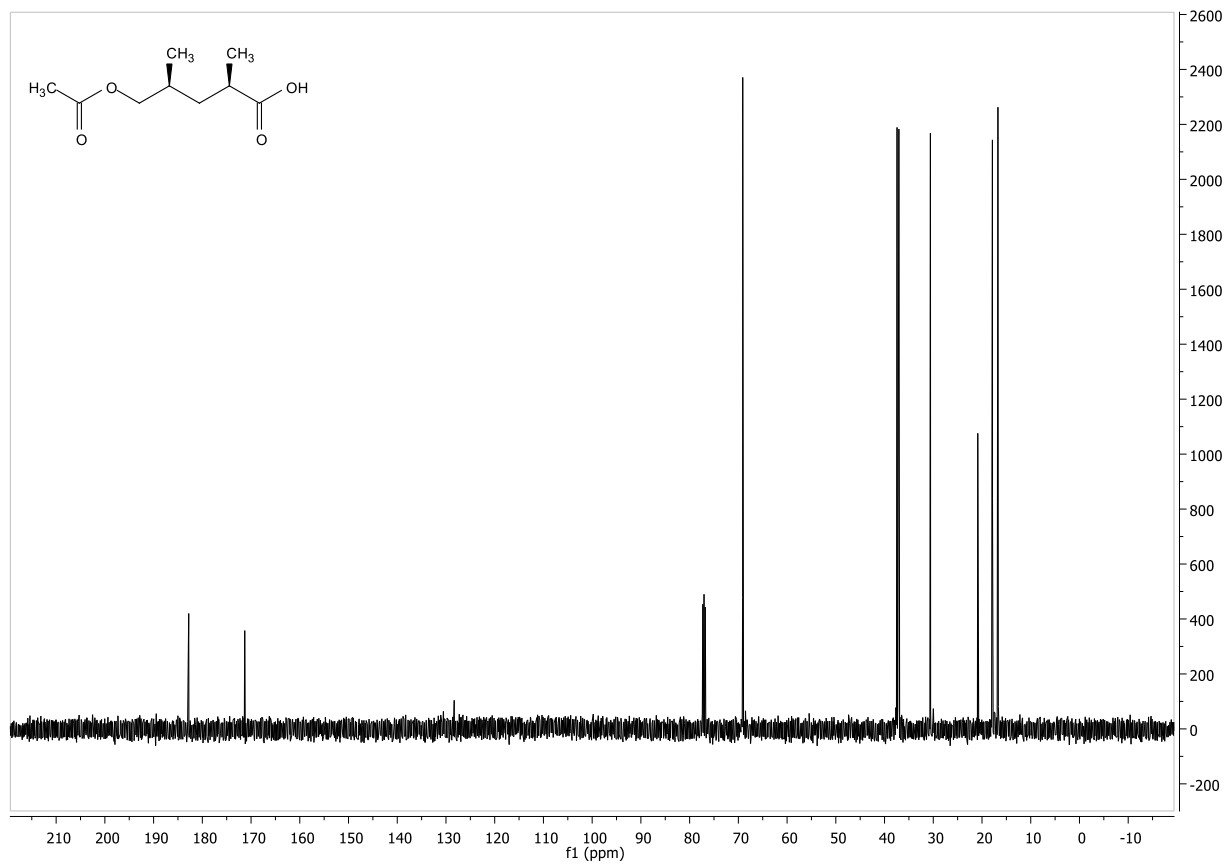
ACDS	4-amino-4-deoxychorismate synthase	4-αμινο-4-δεοξυχορμική συνθάση
ACP	Acyl carrier protein	Ακυλο πρωτεΐνη φορέας
CoA	Coenzyme A	Συνένζυμο Α
DABCO	1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane	1,4-διαζοδίκυκλο [2.2.2] οκτάνιο
DCM	Dichloromethane	Διχλωρομεθάνιο
DHPS	Dihydropteroate synthase	Διϋδροπτερική συνθάση
DIBAL-H	Diisobutylaluminum hydride	Υδρίδιο του διισοβουτυλαργιλίου
DMAP	4-Dimethylaminopyridine	4-διμεθυλαμινο πυριδίνη
DMDO	Dimethyldioxirane	Διμεθυλοδιοξιράνιο
DMF	Dimethylformamide	Διμεθυλοφορμαμίδιο
DMP	Dess-Martin periodinane	Dess-Martin αντιδραστήριο
DMSO	Dimethyl sulfoxide	Διμεθυλοσουλφοξείδιο
e.e	Enantiomeric excess	Εναντιομερική περίσσεια
FT-ICR	Fourier-transform ion cyclotron resonance	Φασματομέτρο μάζας συντονισμού σε κύκλοτρο ιόντων με μετασχηματισμό Fourier
HIV	Human Immunodeficiency Virus	Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
HRMS	High-resolution mass spectrometry	Φάσμα υψηλής αναλυτικής ικανότητας
IBX	2-Iodoxybenzoic acid	2-Ιωδοξυβενζοϊκό οξύ
IMDA	Intramolecular Diels-Alder	Ενδομοριακή Diels-Alder
LAH	Lithium aluminium hydride	Υδρίδιο του λιθιοαργιλίου
LC-MS	Liquid chromatography-Mass spectrometry	Χρωματογράφος υγρής φάσης συνδεδεμένος με φασματογράφο μάζας
LDA	Lithium diisopropylamide	Δισοπροπιλαμίδιο του λιθίου
mCPBA	meta-Chloroperoxy benzoic acid	Μετα-χλωρούπεροξυ βενζοϊκό οξύ
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Ανθεκτικός στη μεθυκιλλίνη <i>Staphylococcus aureus</i>
NMR	Nuclear magnetic resonance	Μαγνητικός πυρηνικός συντονισμός
OAc	Acetyloxy	Ακετοξυ ομάδα
pABA	para-Amino benzoic acid	παρα-Αμινο βενζοϊκό οξύ
PabB	Aminodeoxychorismate synthase	Αμινοδεοξυχορμική συνθάση
PKSI	Polyketide synthase Type I	Συνθάση πολυκετιδίου Τύπου I
RCM	Ring-closing metathesis	Μετάθεση κλεισίματος δακτυλίου
SCF	Shikimate-Chorismate-Folate	Σικιμικό-Χορμικό-Φολικό
TBAF	Tetra-n-butylammonium fluoride	Τετρα-n-βουτυλοαμμωνιο άλας του φθορίου
TBS	tert-Butyldimethylsilyl	tert-βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο
TBSOTf	tert-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate	tert-βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο τριφθορομεθανοσουλφονικό

TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxy	2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδινο-1-υλ)-οξύλο
TES	Triethylsilane	Τριαιθυλοσιλυλο
THF	Tetrahydrofolate	Τετραϋδροφολικό οξύ
THF	Tetrahydrofuran	Τετραϋδροφουράνιο
VRSA	Vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Ανθεκτικός στη βανκομυκίνη <i>Staphylococcus aureus</i>

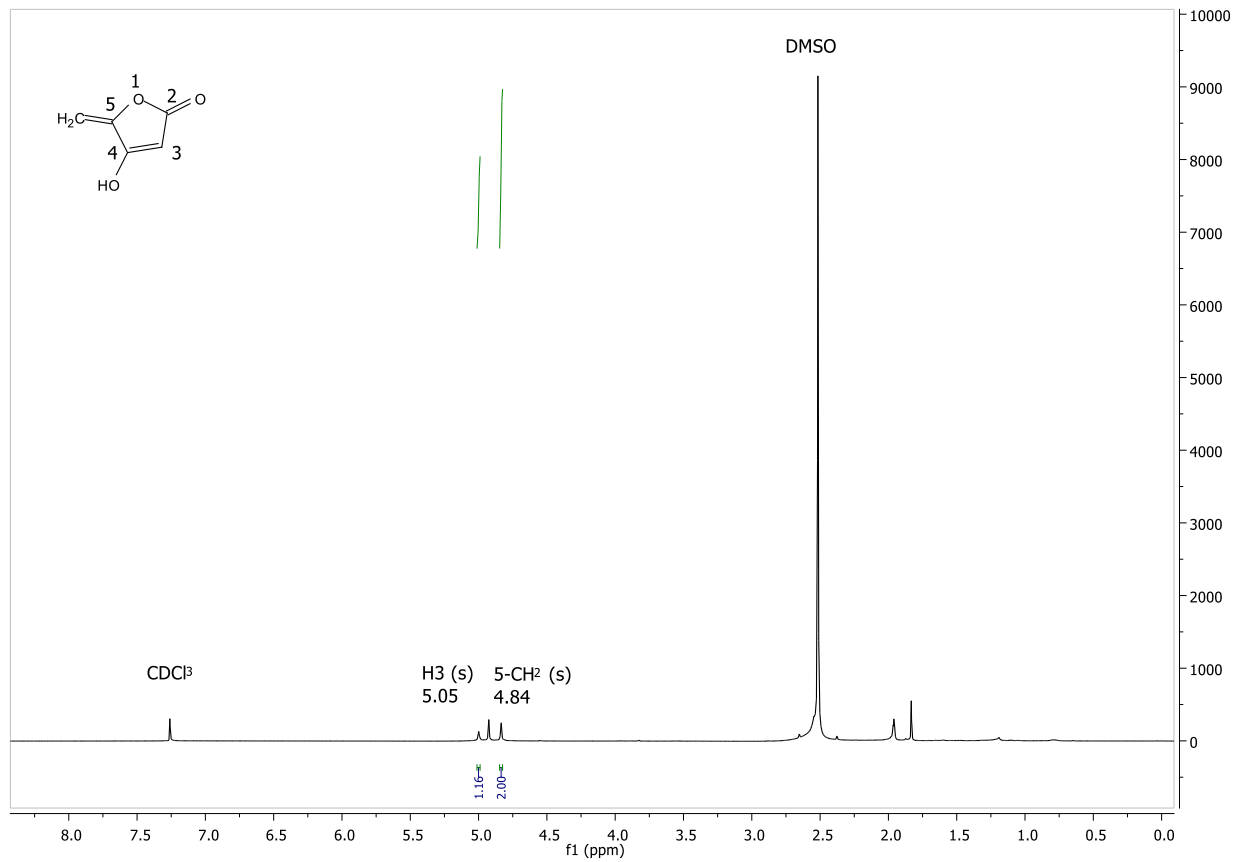
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ



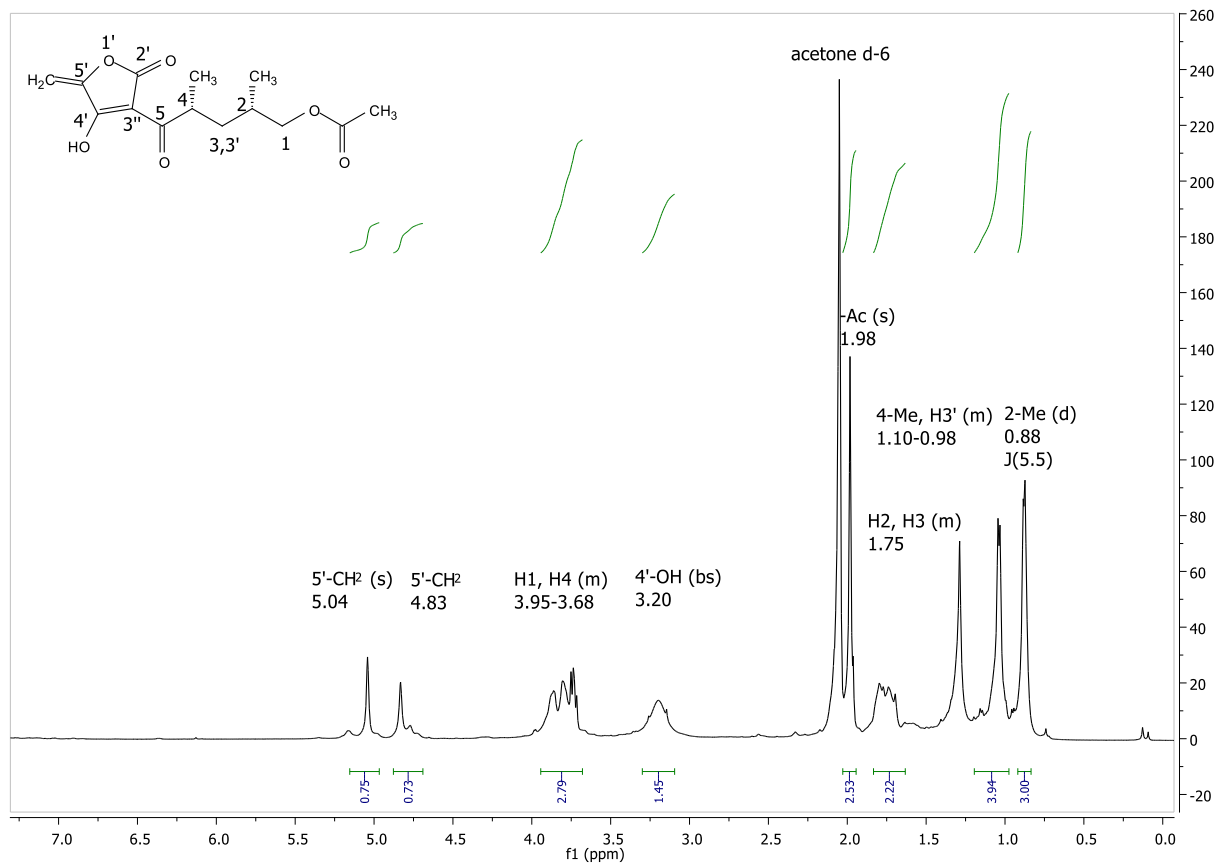
(2R,4S)-5-ακετοξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκό οξύ (74). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>



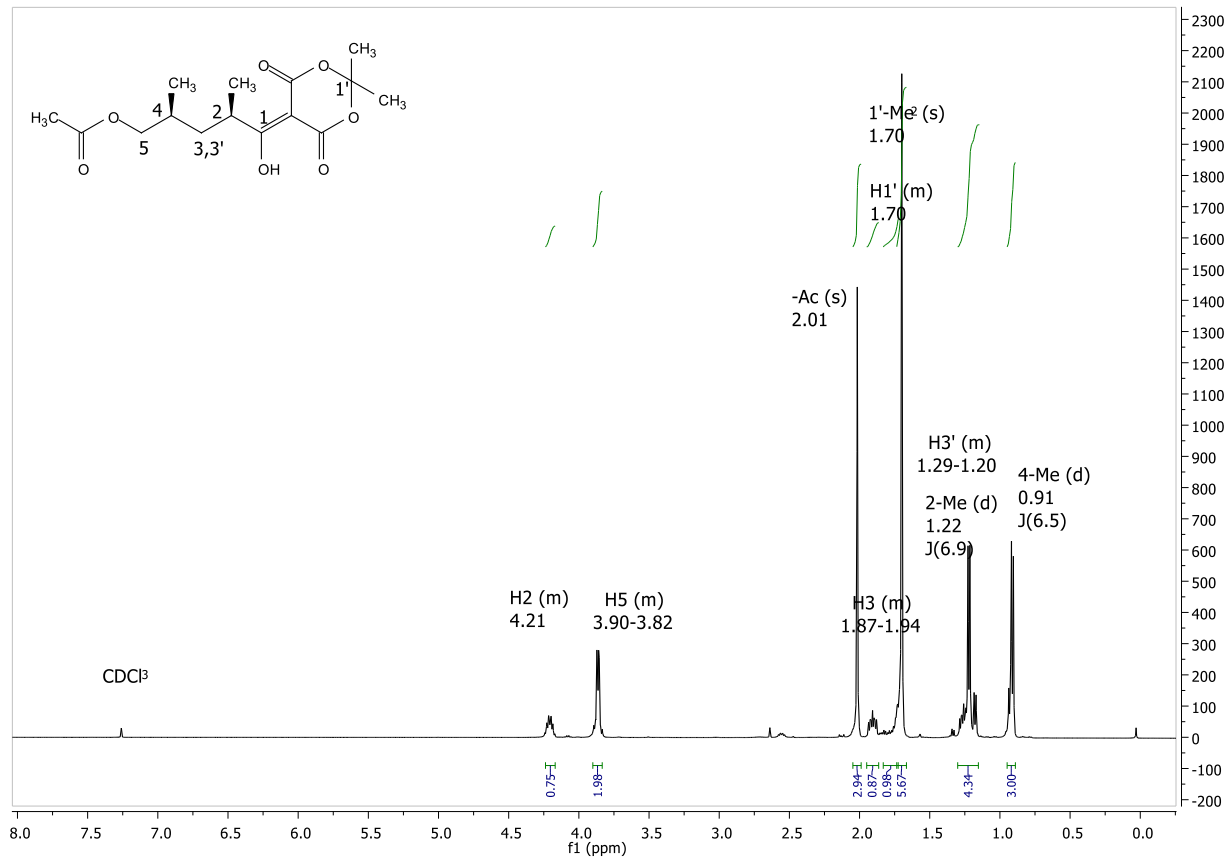
**(2R,4S)-5-ακετοξυ-2,4-δμεθυλοπεντανοϊκό οξύ (74). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>**



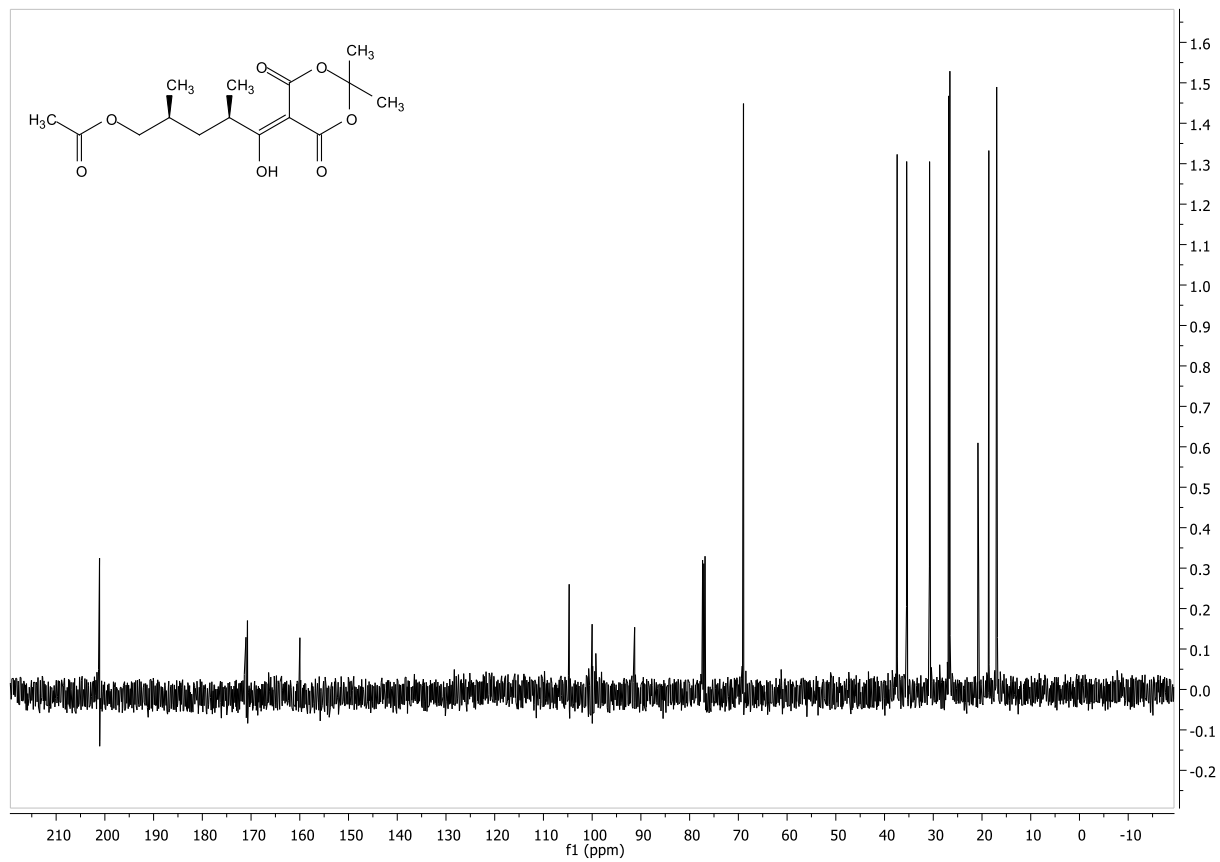
**4-υδροξυ-5-μεθυλενοφουρανο-2(5H)-όνη (67).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz) σε  $\text{CDCl}_3$**



**Οξικός (2*S*,4*R*)-2,4-διμεθυλο-5-(5-μεθυλενο-2-οξο-4-υδροξυ-2,5-διϋδροφουραν-3-υλο)-5-οξοπεντυλεστέρα (73). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) σε acetone d-6**

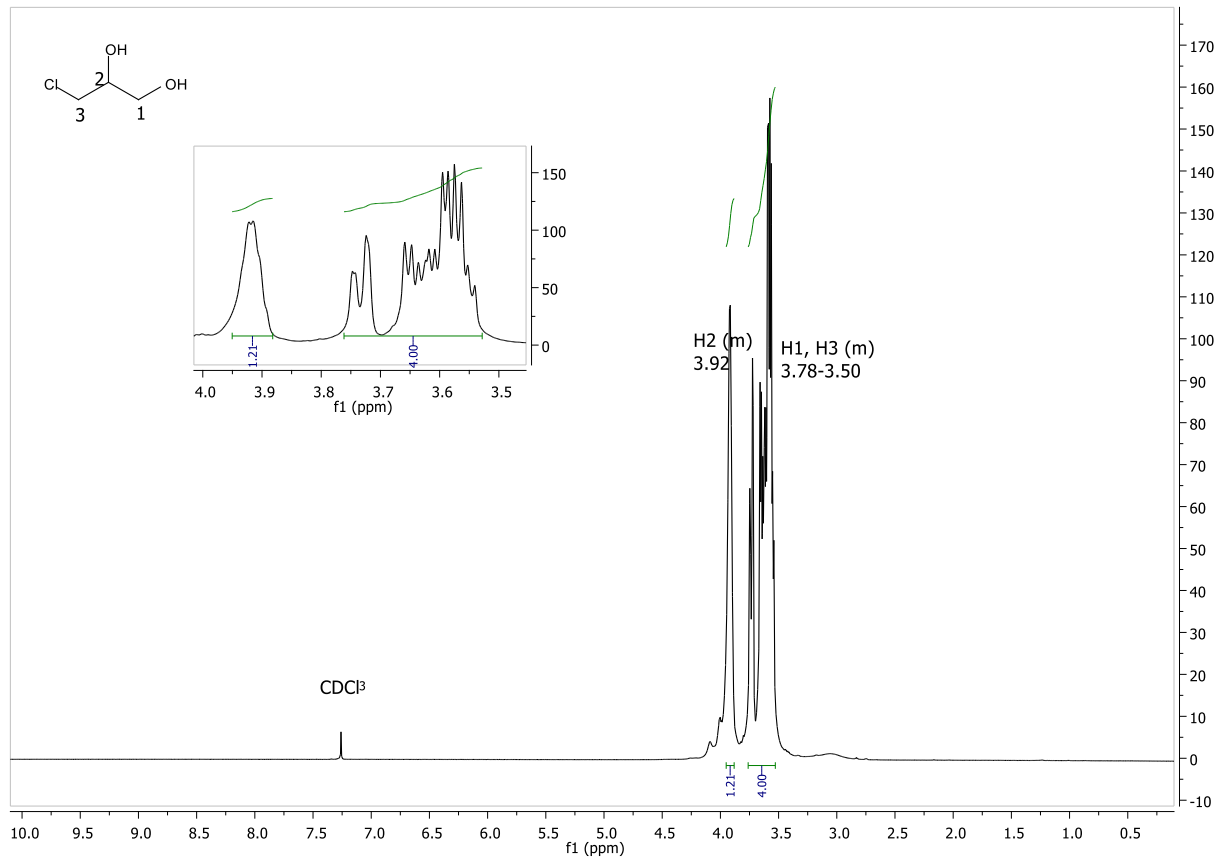


**(2*S*,4*R*)-2,4-διμεθυλο-5-οξοπεντυλο-5-(2,2-διμεθυλο-4,6-διοξο-1,3-διοξανο)-οξικός-5-υλεστέρης (90). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>**

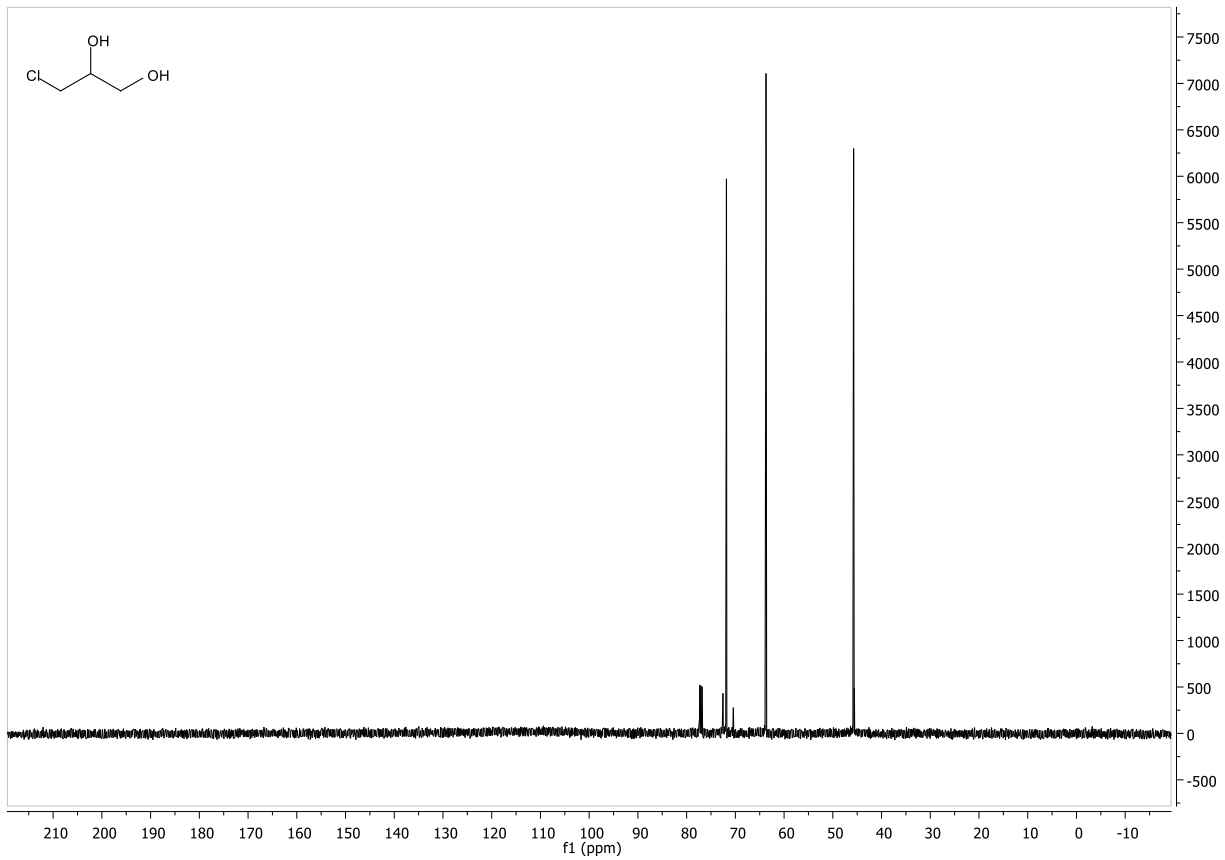


**(2*S*,4*R*)-2,4-διμεθυλο-5-οξοπεντυλο-5-(2,2-διμεθυλο-4,6-διοξο-1,3-διοξανο)-οξικός-5-υλεστέρας (90). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>**

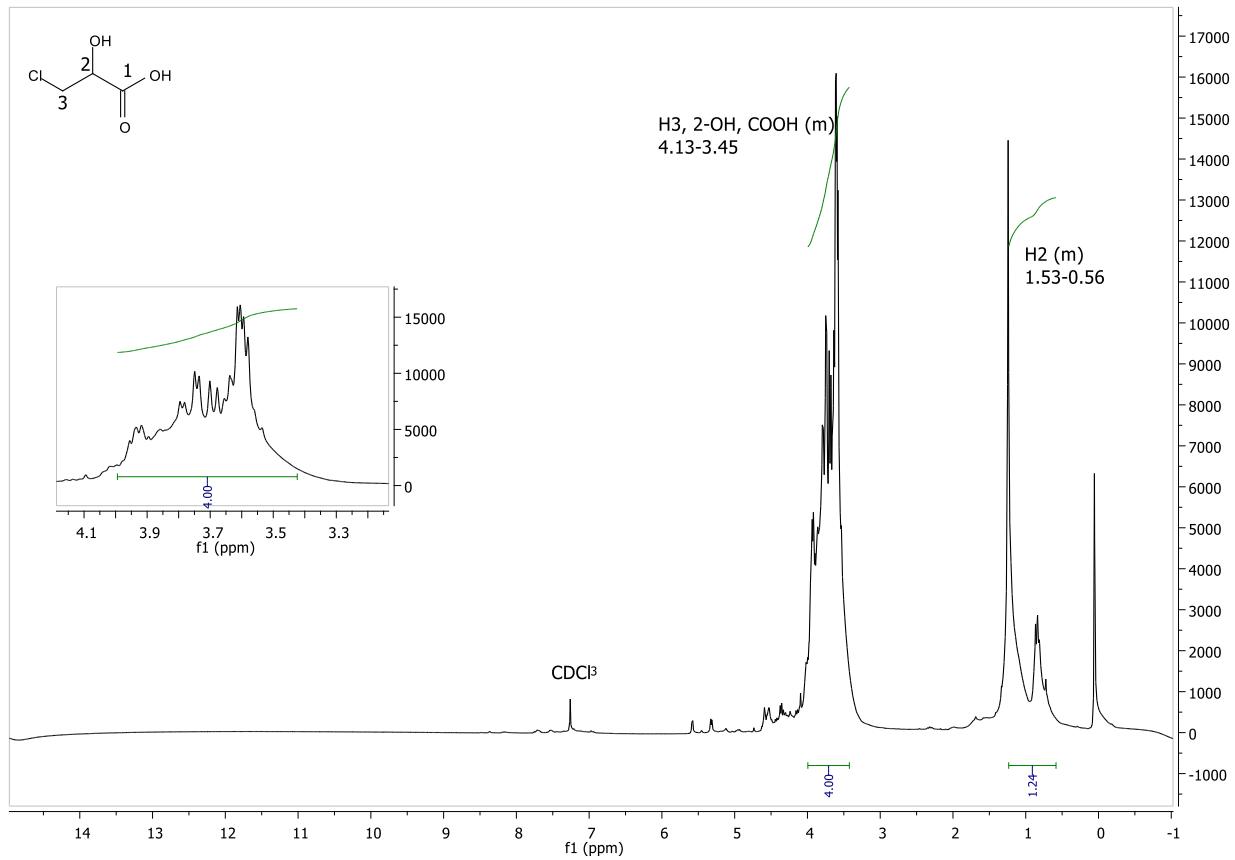




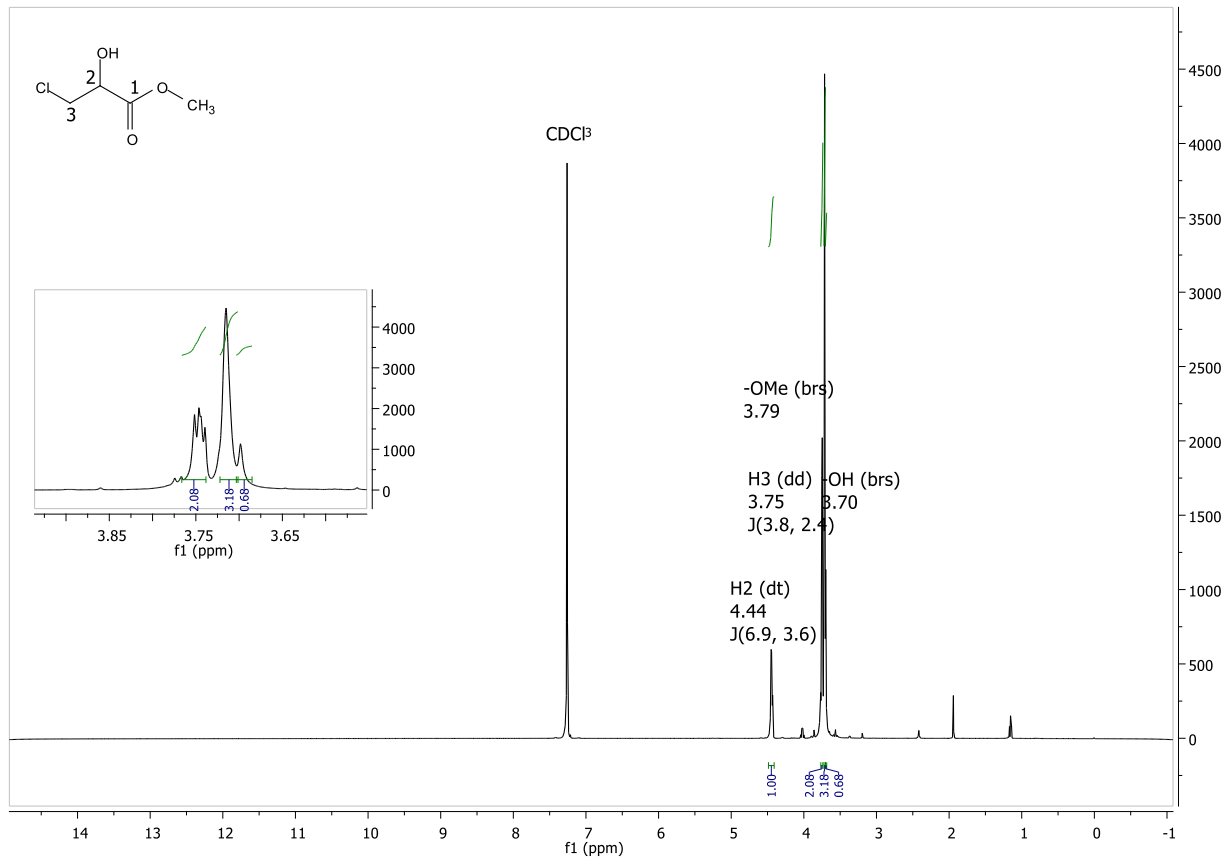
**3-χλωροπροπανο-1,2-διόλη (93). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>**



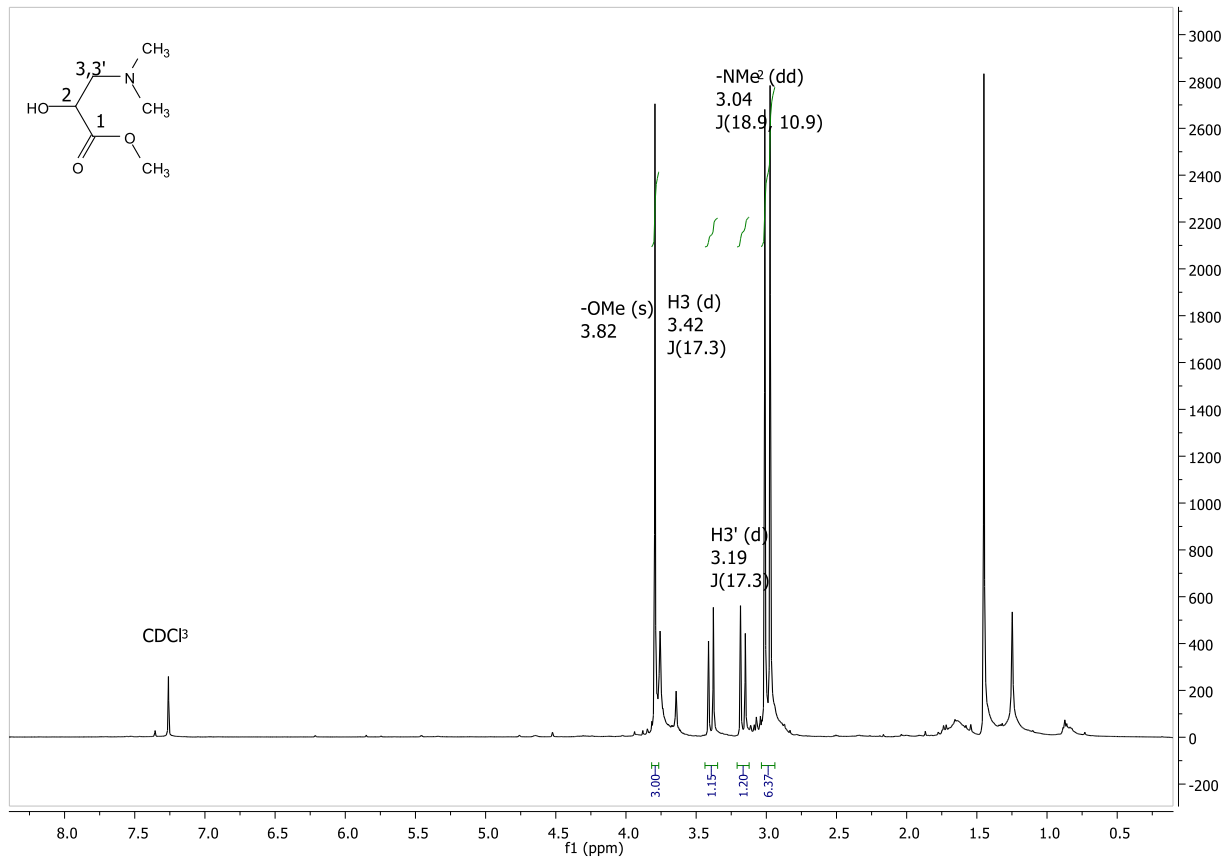
3-χλωροπροπανο-1,2-διόλη (93).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz) σε  $\text{CDCl}_3$



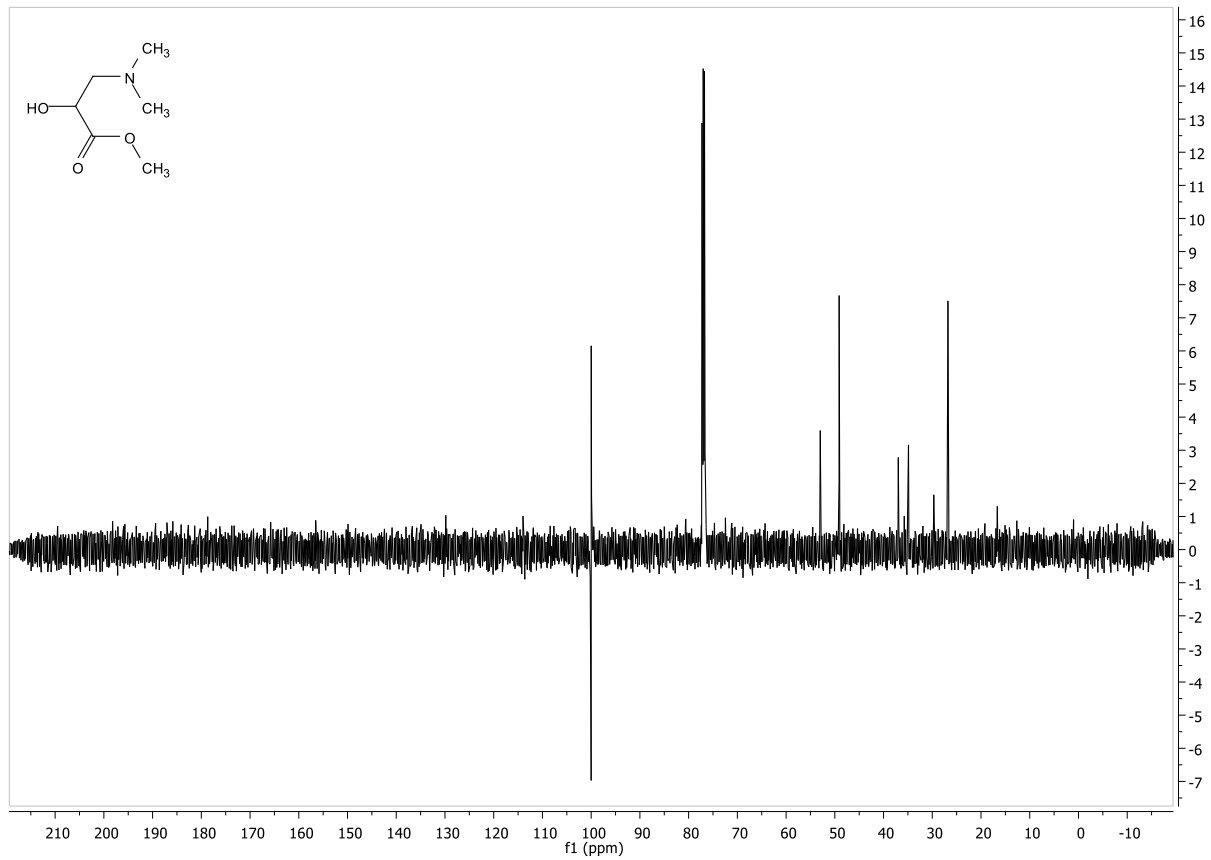
**3-χλωρο-2-υδροξυπροπανοϊκό οξύ (94).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz) σε  $\text{CDCl}_3$**



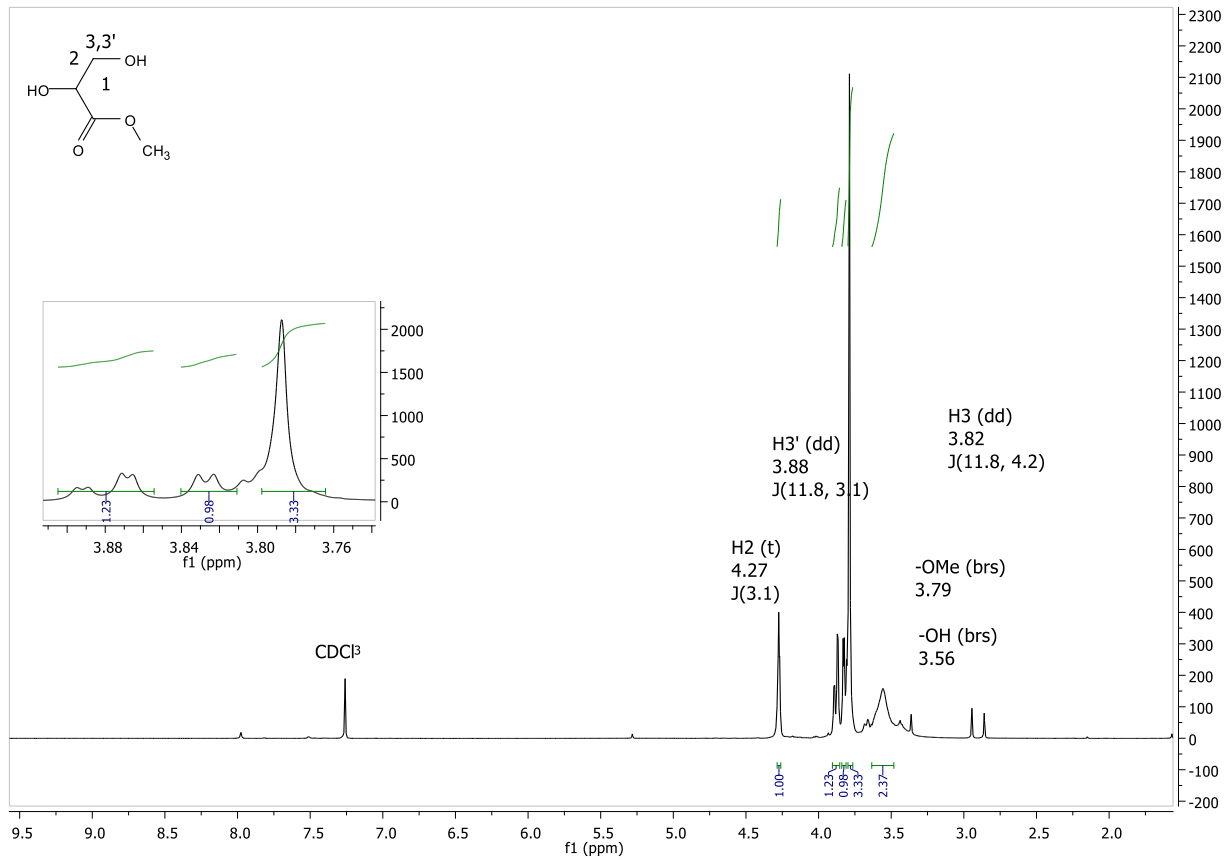
3-χλωρο-2-υδροξυπροπανοϊκός μεθυλεστέρας (72b). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>



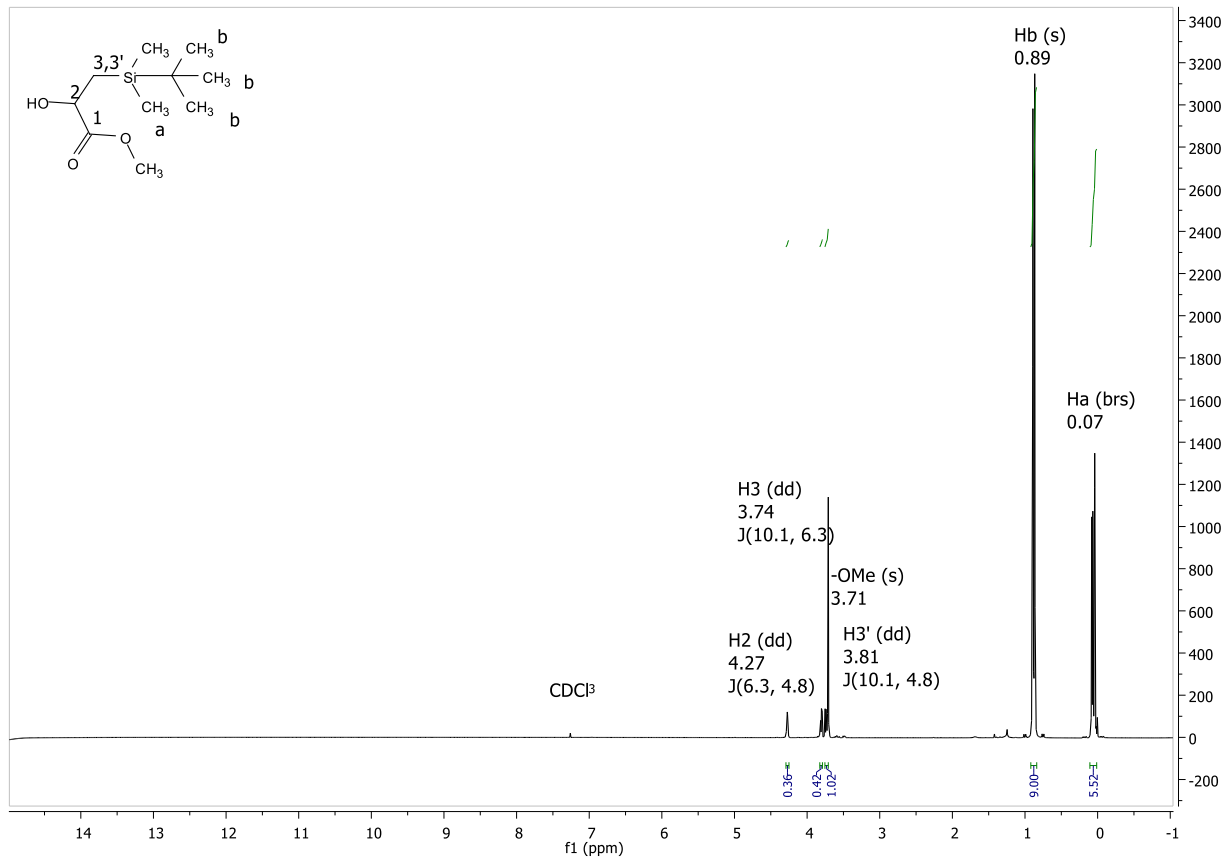
**3-διμεθυλαμινο-2-υδροξυπροπανοϊκός μεθυλεστέρας (72e). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>**



**3-διμεθυλαμινο-2-υδροξυπροπανοϊκός μεθυλεστέρας (72e).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz) σε  $\text{CDCl}_3$**

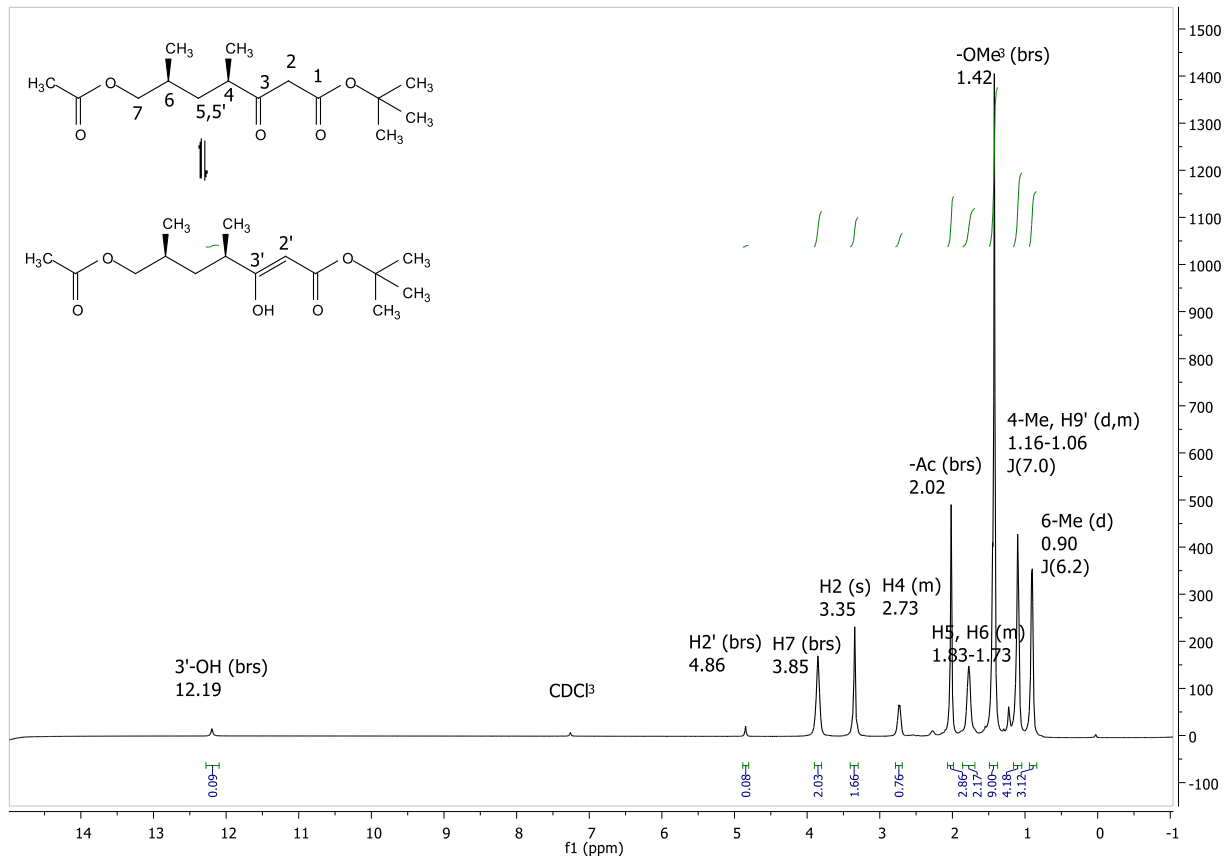


3-χλωρο-2-υδροξυπροπανοϊκός μεθυλεστέρας (98).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz) σε  $\text{CDCl}_3$

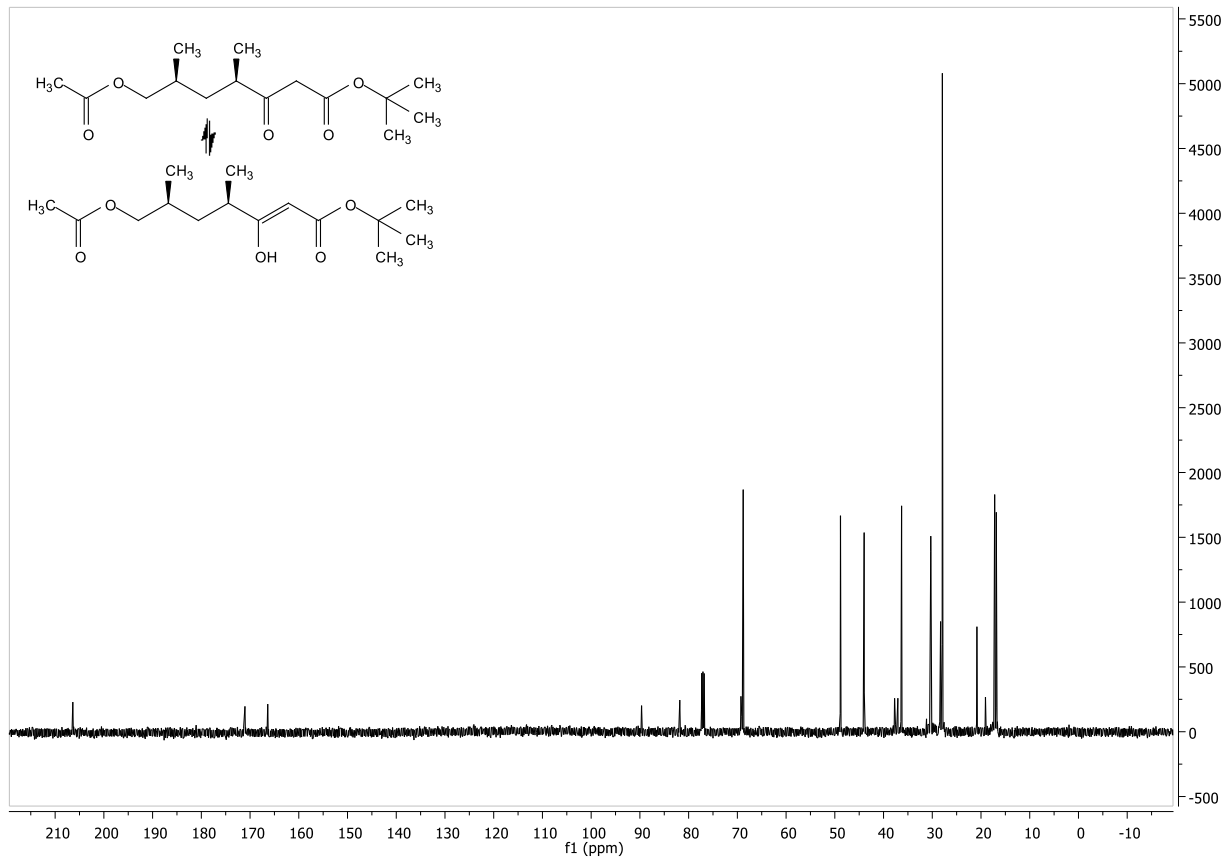


**3-*tert*-βουτυλοδιμεθυλοσιλυλοξυ-2-υδροξυπροπανοϊκός μεθυλεστέρας (72c). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>**

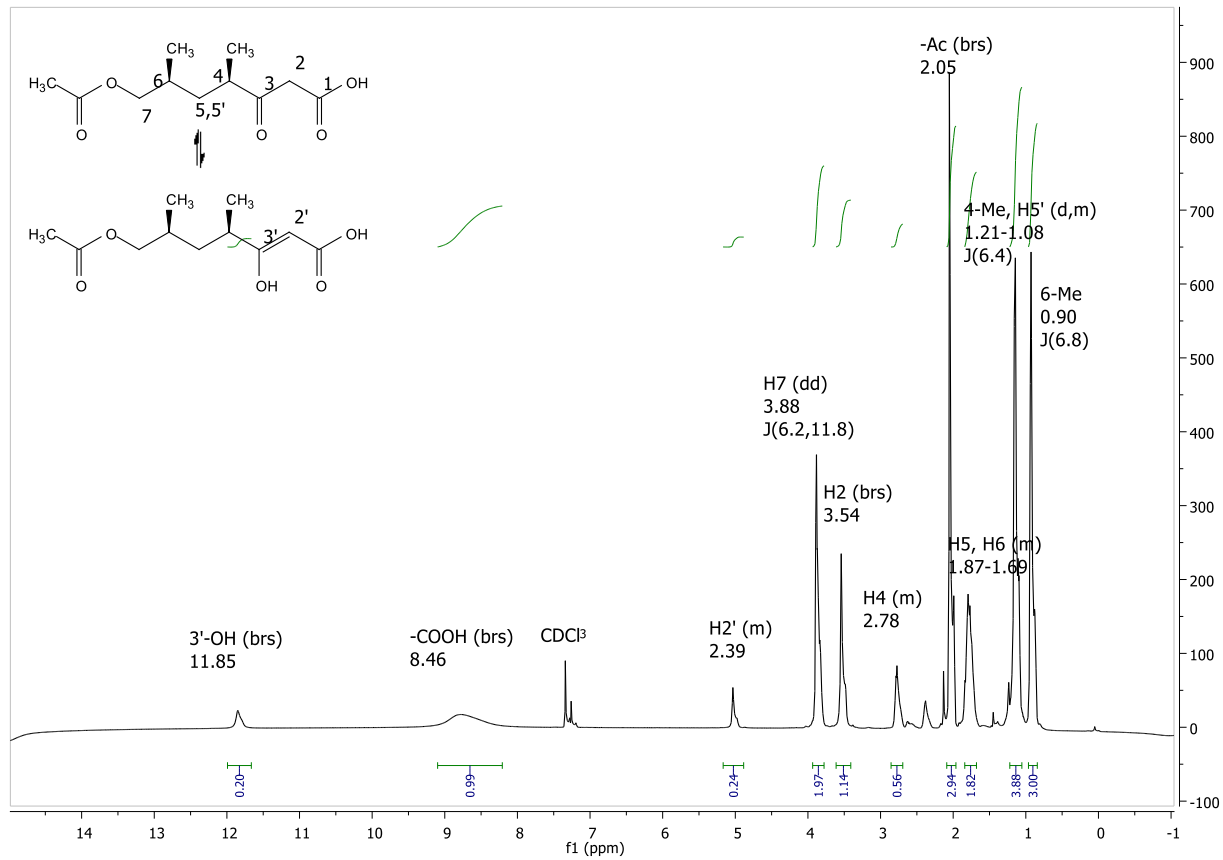




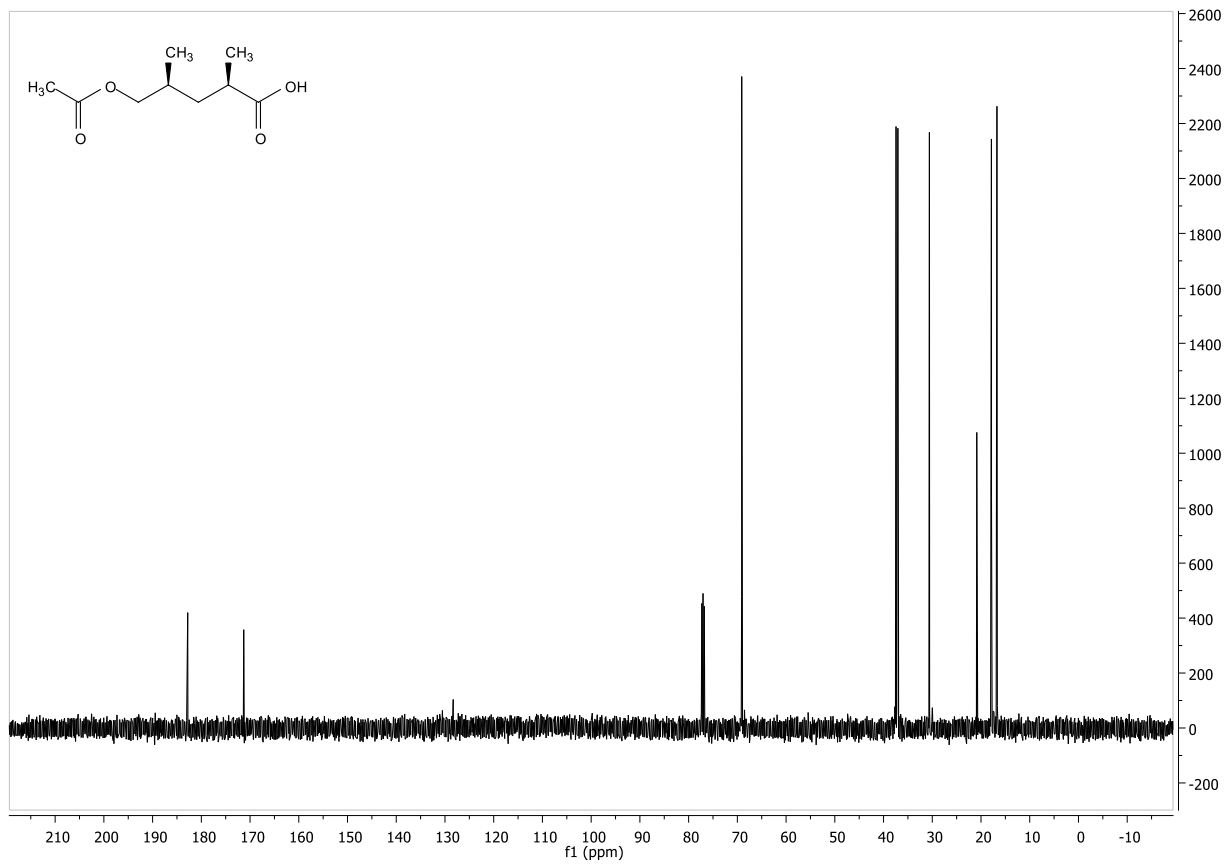
**(2R,4S)-5-ακετοξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκός *tert*-βουτυλεστέρα(99). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>**



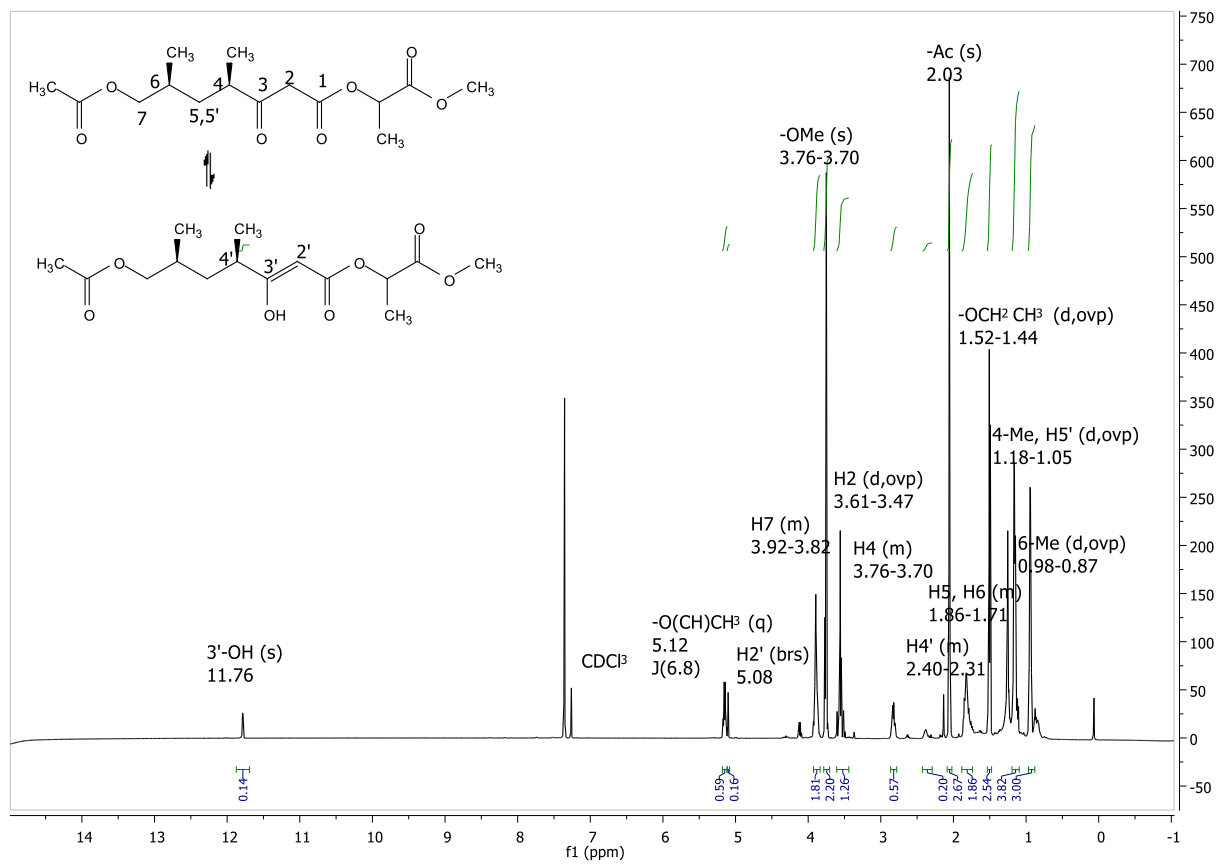
**(2R,4S)-5-ακετοξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκός *tert*-βουτυλεστέρας (99).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz) σε  $\text{CDCl}_3$**



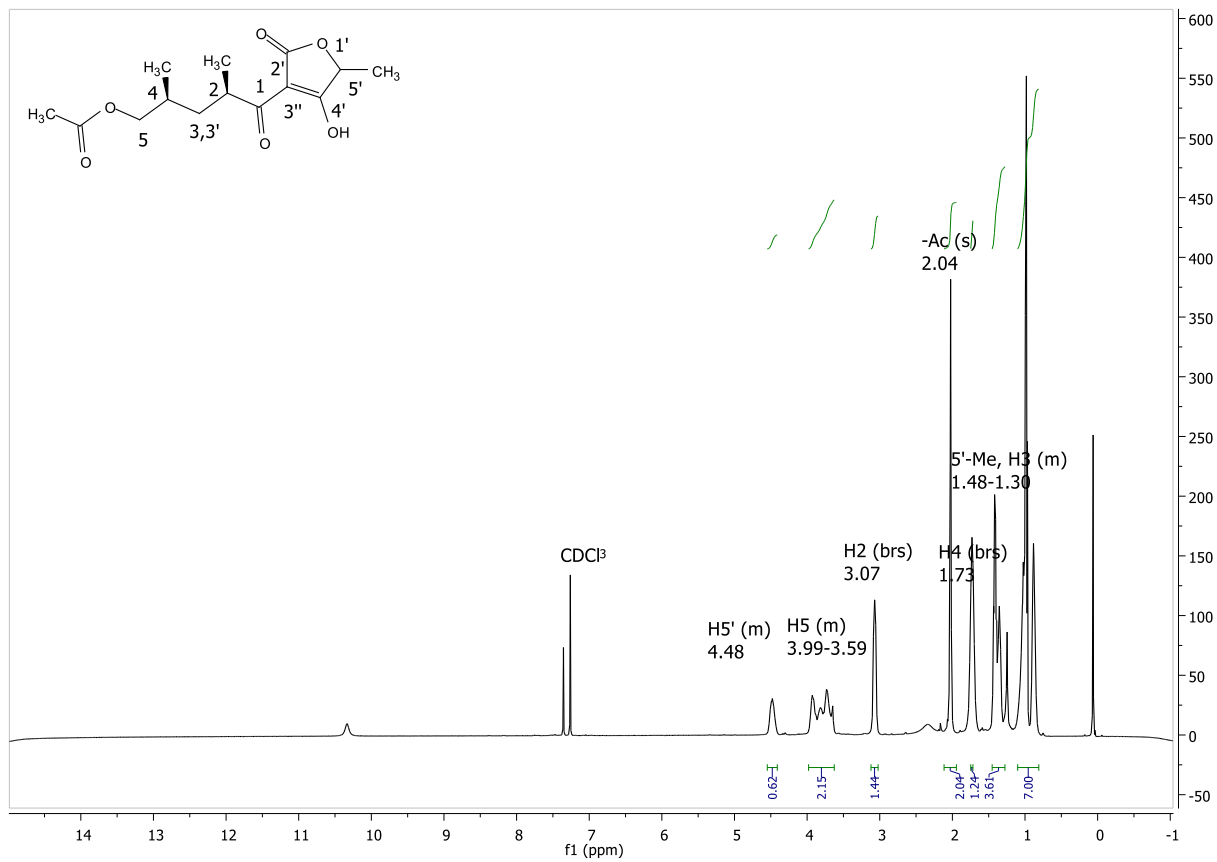
**(4R,6S)-7-ακετοξυ-4,6-διμεθυλο-3-οξοεπτανοϊκό οξύ (77). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>**



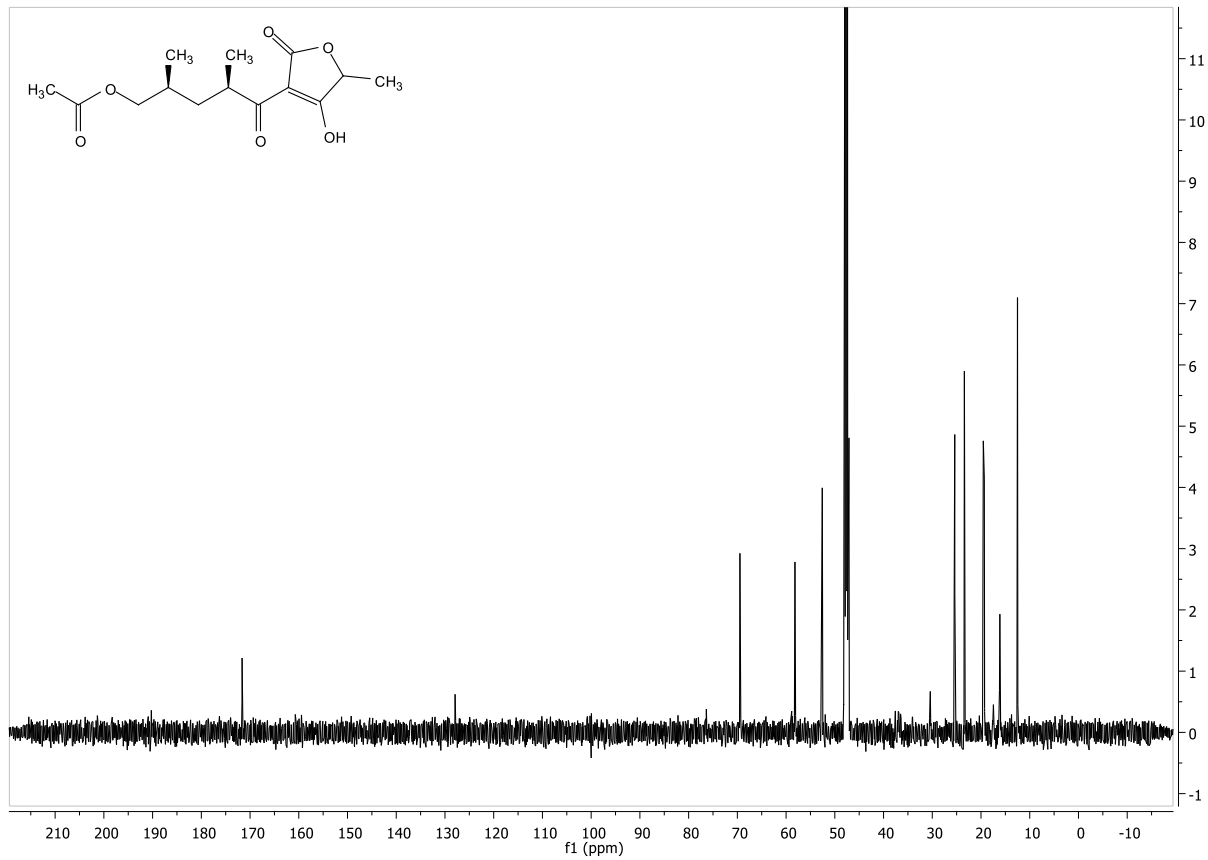
**(4R,6S)-7-ακετοξυ-4,6-διμεθυλο-3-οξοεπτανόϊκό οξύ (77). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>**



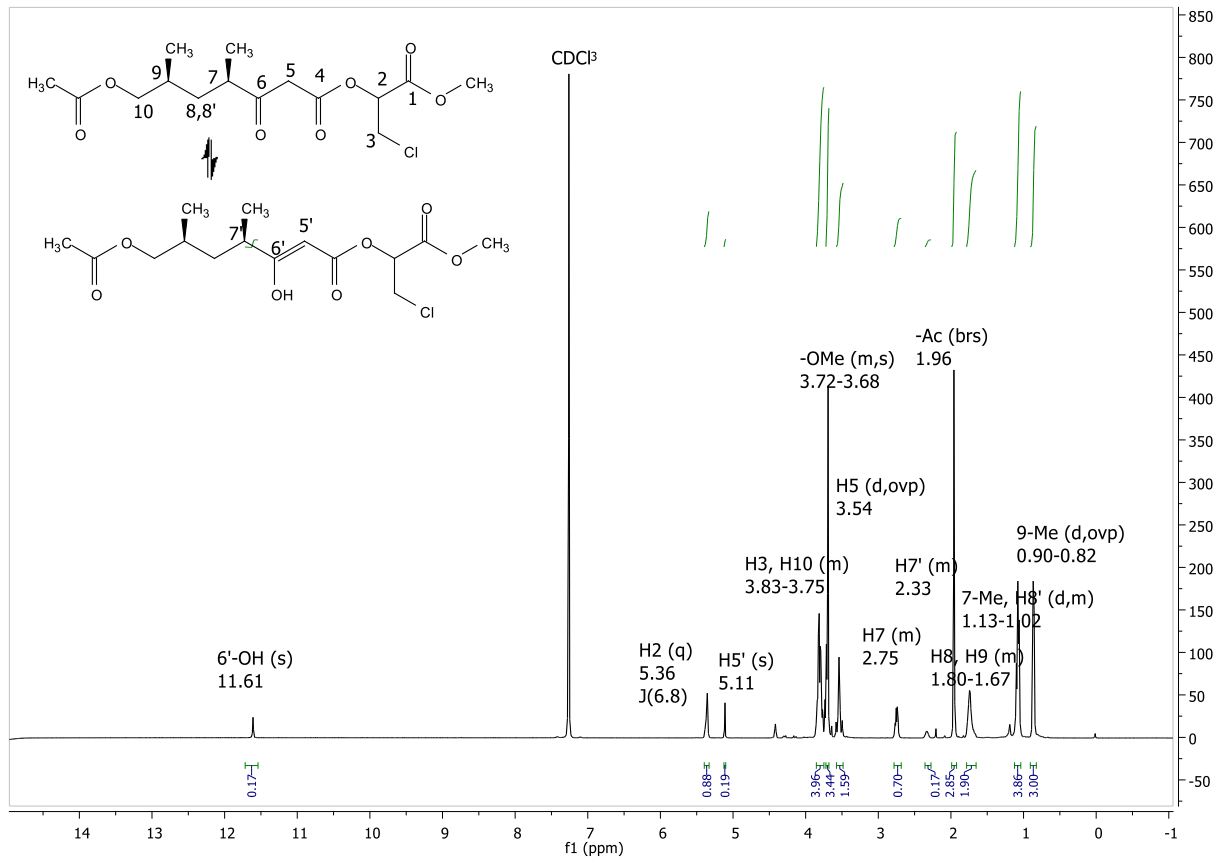
**(4*R*,6*S*)-7-ακετοξυ-4,6-διμεθυλο-3-οξοεπτανοϊκού (3*R*/*S*)-1-μεθοξυ-1-οξοπροπαν-2-υλεστέρας (76a). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>**



**Οξικός (2*S*,4*R*)-2,4-διμεθυλο-5-(5-μεθυλο-2-οξο-4-υδροξυ-2,5-διϋδροφουραν-3-υλο)-5-οξοπεντυλεστέρας (75a). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>**

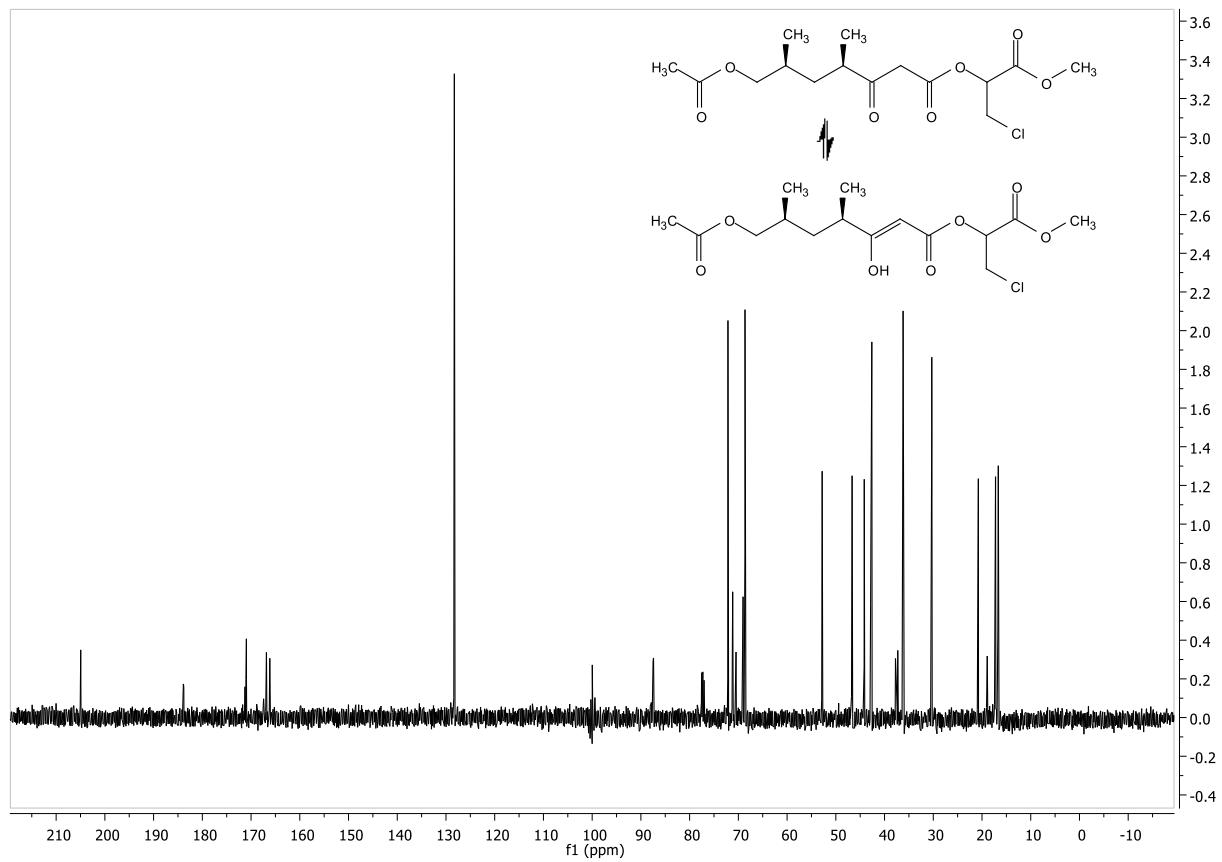


Οξικός (2*S*,4*R*)-2,4-διμεθυλο-5-(5-μεθυλο-2-οξο-4-υδροξυ-2,5-διϋδροφουραν-3-υλο)-5-οξοπεντυλεστέρας (75a). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>

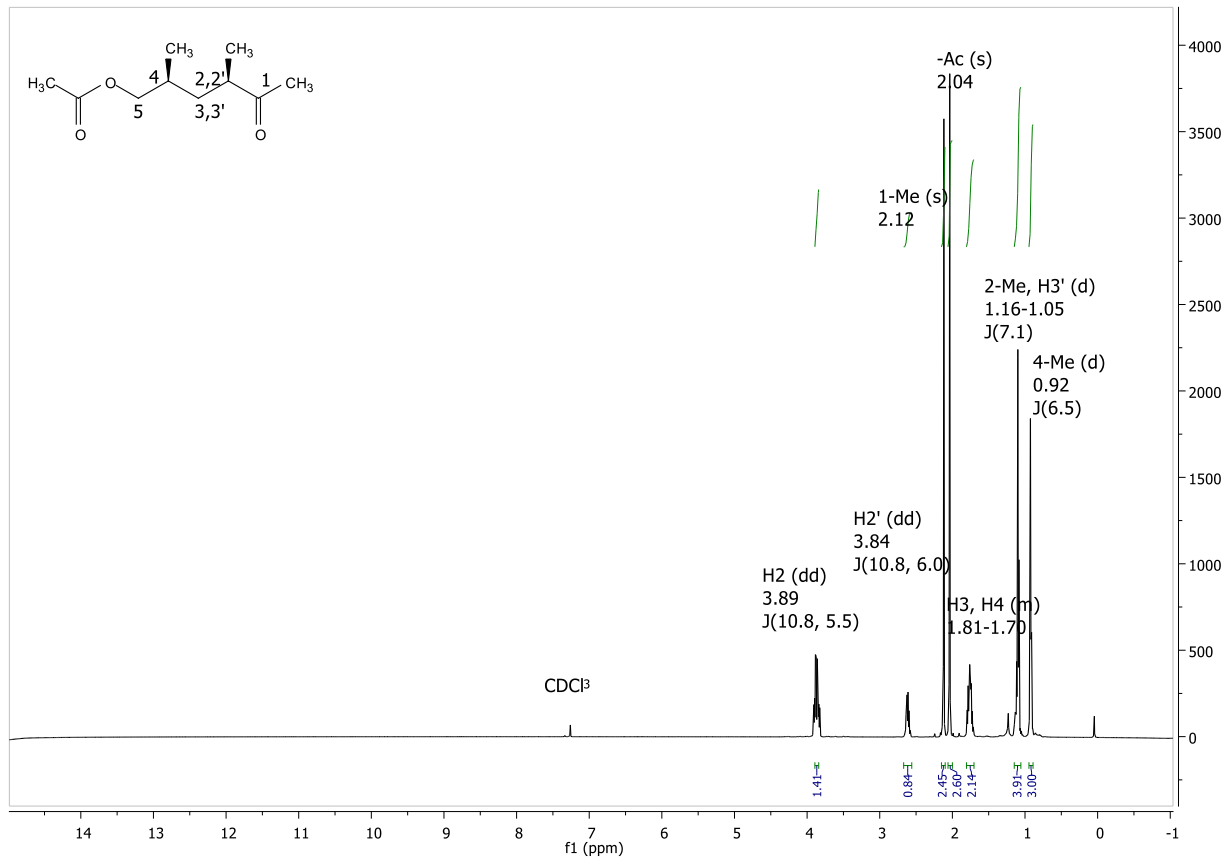


**(4R,6S)-7-ακετοξυ-4,6-διμεθυλο-3-οξοεπτανοϊκού (3R/S)-3-χλωρο-1-μεθοξυ-1-οξοπροπαν-2-υλεστέρας (76b). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>**

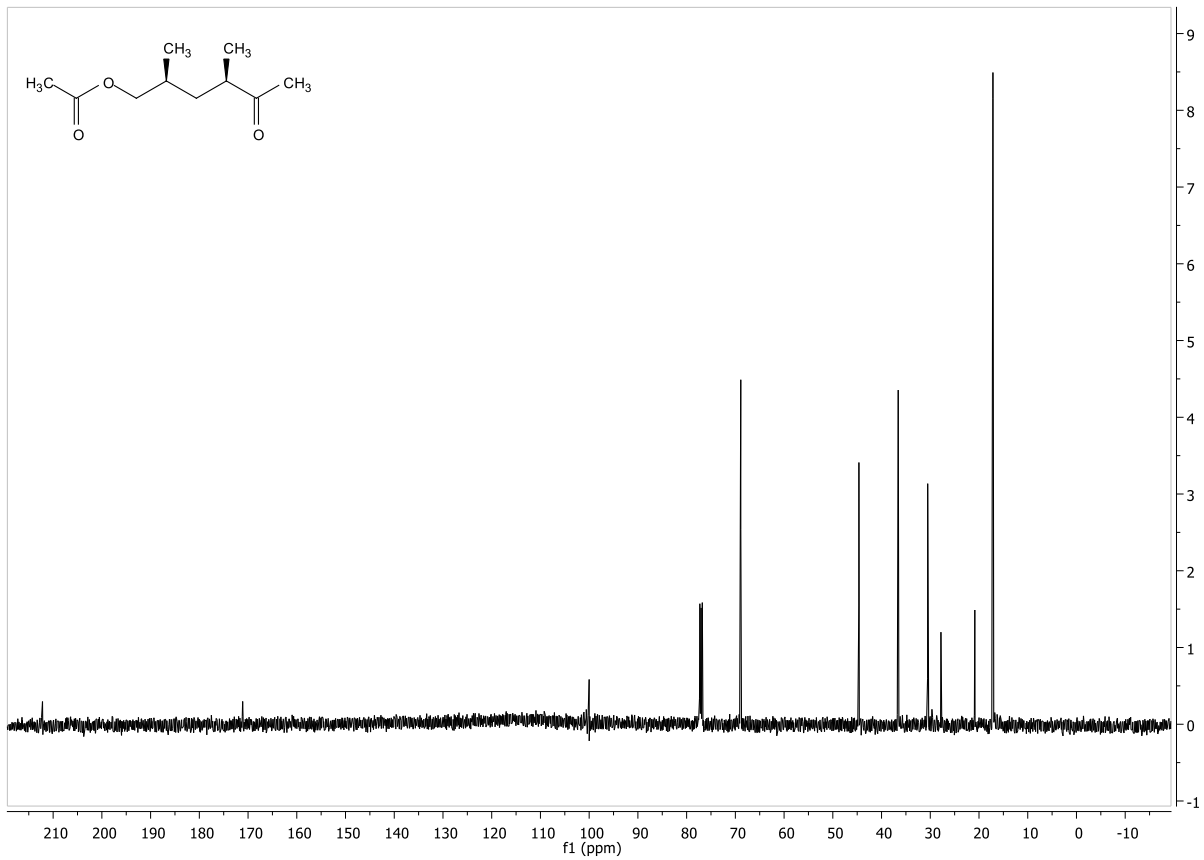




**(4*R*,6*S*)-7-ακετοξυ-4,6-διμεθυλο-3-οξοεπτανοϊκού (3*R*/*S*)-3-χλωρο-1-μεθοξυ-1-οξοπροπαν-2-υλεστέρας (76b).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz) σε  $\text{CDCl}_3$**



Οξικός (2S,4R)-2,4-διμεθυλο-5-οξοεξυλεστέρας (101). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>



Οξικός (2*S*,4*R*)-2,4-διμεθυλο-5-οξοεξυλεστέρας (101). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) σε CDCl<sub>3</sub>

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Fleming, A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Bull. World Health Organ.* **2001**, 29, 780–790. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/268396>.
2. Brauer, R. *et al.* Prevalence of antibiotic use: a comparison across various European health care data sources. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2016**, 25, 11–20. <https://doi.org/10.1002/pds.3831>.
3. WHO, Report on surveillance of antibiotic consumption. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-report-on-surveillance-of-antibiotic-consumption>.
4. Adedeji, W. A. The treasure called antibiotics. *Annals of Ibadan postgraduate medicine*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354621> (accessed Dec. 17, 2016).
5. Davies, J., Davies, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2010**, 74, 417–433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>.
6. Buhl, M. *et al.* Molecular evolution of extensively Drug-Resistant (XDR) *Pseudomonas aeruginosa* strains from patients and hospital environment in a prolonged outbreak. *Front. Microbiol.* **2019**, 10, 1742. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01742>.
7. Norrby, R. The bacterial challenge: Time to react. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdcemea-joint-technical-report-bacterial-challenge-time-react> (accessed Sep. 17, 2009).
8. O'Neill, J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. <https://wellcomecollection.org/works/rdpck35v> (accessed Dec. 15, 2014).

9. Kapoor, G., Saigal, S., Elongavan, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* **2017**, *33*, 300. [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_349\\_15](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_349_15).
10. Bolintineanu, D., Hazrati, E., Davis, H. T., Lehrer, R. I., Kaznessis, Y. N. Antimicrobial mechanism of pore-forming protegrin peptides: 100 pores to kill *E. coli*. *Peptides* **2009**, *31*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2009.11.010>.
11. Moore, D. W. Antibiotic classification and mechanism. <https://www.orthobullets.com/basic-science/9059/antibiotic-classification-and-mechanism> (accessed Feb. 23, 2015).
12. Wright, G. D. Antibiotic resistance: Where does it come from and what can we do about it? *BMC Biol.* **2010**, *8*, 123. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-8-123>.
13. Barlow, M., Hall, B. G. Phylogenetic Analysis Shows that the oxa b-lactamase genes have been on plasmids for millions of years. *J. Mol. Evol.* **2002**, *55*, 314–321. <https://doi.org/10.1007/s00239-002-2328-y>.
14. Goethem, M. W. *et al.* A reservoir of 'historical' antibiotic resistance genes in remote pristine antarctic soils. *Microbiome* **2018**, *6*, 40. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0424-5>.
15. Munita, J. M., Arias, C. A. Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens. *Microbiol. Spectr.* **2016**, *4*, 481–511. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>.
16. Abraham, P. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* **1940**, *146*, 837. <https://doi.org/10.1038/146837a0>.
17. Campbell, E. A. *et al.* Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell* **2001**, *104*, 901–912. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00286-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00286-0).
18. Leclerc, R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin. Infect. Dis.* **2002**, *34*, 482–492. <https://doi.org/10.1086/324626>.

19. Donhofer, A. *et al.* Structural basis for TetM-mediated tetracycline resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2012**, *109*, 16900–16905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208037109>.
20. Hiramatsu, K. *et al.* Genomic basis for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Infect. Chemother.* **2013**, *45*, 117. <https://doi.org/10.3947/ic.2013.45.2.117>.
21. Thomas, C. M., Nielsen, K. M. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3*, 711–721. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1234>.
22. Fair, R. J., Tor, Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. *Perspect. Med. Chem.* **2014**, *6*, 25-64. <https://doi.org/10.4137/PMC.S14459>.
23. Adler, N. E., Boyce, T., Chesney, M. A., Cohen, S., Folkman, S., Kahn, R. L., Syme, S. L. Socioeconomic status and health. The challenge of the gradient. *Am. Psychol.* **1994**, *49*, 15-24. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.49.1.15>.
24. Adler, N. E., Boyce, T., Chesney, M. A., Cohen, S., Folkman, S., Kahn, R. L., Syme, S. L. Socioeconomic status and health. The challenge of the gradient. *Am. Psychol.* **1994**, *51*, 40-45. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.49.1.15>.
25. Duckett, S. Ernest Duchesne and the concept of fungal antibiotic therapy. *Lancet* **1999**, *354*, 2068–2071. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)03162-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)03162-1).
26. Durand, G. A., Raoult, D., Dubourg, G. Antibiotic discovery: History, methods and perspectives. *Int. J. Antimicrob.* **2018**, *53*, 371–382. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010>.
27. Lewis, K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, *12*, 371–387. <https://doi.org/10.1038/nrd3975>.
28. Lewis, K. Antibiotics: Recover the lost art of drug discovery. *Nature* **2012**, *485*, 439–440. <https://doi.org/10.1038/485439a>.

29. Li, G., Lou, H. Strategies to diversify natural products for drug discovery. *Med. Res. Rev.* **2017**, *38*, 1255–1294. <https://doi.org/10.1002/med.21474>.
30. Bister, B. *et al.* A polycyclic antibiotic from a marine *Verrucosispora* strain as an inhibitor of thep-aminobenzoic acid/tetrahydrofolate biosynthesis pathway. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2574–2576. <https://doi.org/10.1002/anie.200353160>.
31. Nouioui, I. *et al.* Genome-based taxonomic classification of the phylum actinobacteria. *Front. Microbiol.* **2018**, *9*, 2007. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02007>.
32. Riedlinger, J. *et al.* Abyssomicins, inhibitors of the para-aminobenzoic acid pathway produced by the marine *Verrucosispora* strain AB-18-032. *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 271–279. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.57.271>.
33. Nicolaou, K. C., Harrison, S. T. Total synthesis of Abyssomicin C and atrop-Abyssomicin C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 3334–3338. <https://doi.org/10.1002/anie.200601116>.
34. Keller, S., Schadt, H. S., Ortel, I., Sussmuth, R. D. Action of atrop-Abyssomicin C as an inhibitor of 4-amino-4-deoxychorismate synthase PabB. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *3*, 8284–8286. <https://doi.org/10.1002/anie.200701836>.
35. Dosselaere, F., Vanderleyden, J. A Metabolic node in action: chorismate-utilizing enzymes in microorganisms. *Crit. Rev. Microbiol.* **2001**, *27*, 75–131. <https://doi.org/10.1080/20014091096710>.
36. Wright, P. M., Seiple, I. B., Myers, A. G. The evolving role of chemical synthesis in antibacterial drug discovery. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8840–8869. <https://doi.org/10.1002/anie.201310843>.
37. Sadaka, C. *et al.* Review on Abyssomicins: Inhibitors of the chorismate pathway and folate biosynthesis. *Molecules* **2018**, *23*, 1371. <https://doi.org/10.3390/molecules23061371>.

38. Skold, O. Resistance to trimethoprim and sulfonamides. *Vet. Res.* **2001**, *32*, 261–273. <https://doi.org/10.1051/vetres:2001123>.
39. Skold, O. Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. *Drug Resist. Updat.* **2000**, *3*, 155–160. <https://doi.org/10.1054/drup.2000.0146>.
40. Huovinen, P. Trimethoprim resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 1451–1456. <https://doi.org/10.1128/aac.31.10.1451>.
41. Chen, H., Du, L. Iterative polyketide biosynthesis by modular polyketide synthases in bacteria. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *100*, 541–557. <https://doi.org/10.1002/anie.200601116>.
42. Sun, Y., Hong, H., Gillies, F., Spencer, J., Leadlay, P., Glyceryl-s-acyl carrier protein as an intermediate in the biosynthesis of tetronate antibiotics. *Chembiochem* **2008**, *9*, 150–156. <https://doi.org/10.1002/cbic.200700492>.
43. Wang, Q. *et al.* Abyssomicins from the South China deep-sea sediment *Verrucospora sp.*: Natural thioether Michael addition adducts as antitubercular prodrugs. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1231–1234. <https://doi.org/10.1002/cbic.200700492>.
44. Song, Y. *et al.* Neoabyssomicins A–C, polycyclic macrolactones from the deep-sea derived streptomyces koyangensis SCSIO 5802. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5366–5372. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.07.034>.
45. Tu, J. *et al.* Characterization and heterologous expression of the Neoabyssomicin/Abyssomicin biosynthetic gene cluster from streptomyces koyangensis SCSIO 5802. *Microb. Cell Fact.* **2018**, *17*, 28. <https://doi.org/10.1186/s12934-018-0875-1>.
46. Leon, B. *et al.* Abyssomicin 2 reactivates latent HIV-1 by a PKC and HDAC independent mechanism. *Org. Lett.* **2015**, *13*, 262–265. <https://doi.org/10.1021/ja067083p>.



47. Richman, D. D. *et al.* The challenge of finding a cure for HIV infection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2009**, *323*, 1304–1307. <https://doi.org/10.1126/science.1165706>.
48. Zhang, J. *et al.* A new Abyssomicin polyketide with anti-influenza A virus activity from a marine-derived *Verrucosisspora sp.* MS100137. *Appl. Microbiol. Biot.* **2020**, *14*, 1533–1543. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10217-2>.
49. Matovic, R., Bihelovic, F., Gruden-Pavlovic, M., Saicic, R. N. Total synthesis and biological evaluation of atrop-O-benzyl-desmethylabyssomicin C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7682–7685. <https://doi.org/10.1039/C4OB01436G>.
50. Monjas, L. *et al.* Synthesis and biological evaluation of truncated derivatives of Abyssomicin C as antibacterial agents. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1468–1474. <https://doi.org/10.3762/bjoc.15.147>.
51. Li, Q. *et al.* AbmV catalyzes tandem ether installation and hydroxylation during Neoabyssomicin/Abyssomicin biosynthesis. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4854–4857. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01997>.
52. Ji, X. *et al.* A luciferase-like monooxygenase and flavin reductase pair AbmE2/AbmZ catalyzes Baeyer–Villiger oxidation in Neoabyssomicin biosynthesis. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2591–2595. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b05488>.
53. Vieweg, L., Reichau, S., Schobert, R., Leadlay, P., Sussmuth, R. D. Recent advances in the field of bioactive tetronates. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *17*, 1554–1584. <https://doi.org/10.1039/C4NP00015C>.
54. Snider, B. B., Zou, Y. Synthesis of the carbocyclic skeleton of Abyssomicins C and D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4939–4941. <https://doi.org/10.1021/ol0518941>.
55. Gottardi, E. M. *et al.* Abyssomicin Biosynthesis: Formation of an unusual polyketide, antibiotic feeding studies and genetic analysis. *Chembiochem* **2011**, *12*, 1401–1410. <https://doi.org/10.1002/cbic.201100172>.
56. Maschio, L. *et al.* Cloning, expression, and purification of intact polyketide synthase modules. *Meth. Enzymol.* **2018**, *30*, 63–82. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2018.12.018>.

57. Byrne, M. J. *et al.* The catalytic mechanism of a natural Diels-Alderase revealed in molecular detail. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6095–6098. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b00232>.
58. Zapf, C. W., Harrison, B. A., Drahl, C., Sorensen, E. J. A Diels–Alder macrocyclization enables an efficient asymmetric synthesis of the antibacterial natural product Abyssomicin C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6533–6537. <https://doi.org/10.1002/anie.200502119>.
59. Snider, B. B., Zou, Y. Synthesis of the carbocyclic skeleton of Abyssomicins C and D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4939–4941. <https://doi.org/10.1021/ol0518941>.
60. Couladouros, E. A., Bouzas, E. A., Magos, A. D. Formal synthesis of Abyssomicin C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5272–5279. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.01.106>.
61. Vidali, V. P., Canko, A., Peroulias, A., Georgas, E. T., Bouzas, E., Herniman, J., Couladouros, E. A. An improved biomimetic formal synthesis of Abyssomicin C and *atrop*-Abyssomicin C. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *29*, 4547–4557. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000671>.
62. Nicolaou, K. C., Harrison, S. T. Total synthesis of Abyssomicin C and *atrop*-Abyssomicin C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3256–3260. <https://doi.org/10.1002/anie.200601116>.
63. Rath, J. P., Kinast, S., Maier, M. E. Synthesis of the fully functionalized core structure of the antibiotic Abyssomicin C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3089–3092. <https://doi.org/10.1021/ol0511068>.
64. Zografos, A. L., Yiotakis, A., Georgiadis, D. Rapid access to the tricyclic spirotetronic core of Abyssomicins. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4515–4518. <https://doi.org/10.1021/ol051872e>.
65. Schmidt, Y., Lehr, K., Breuninger, U. Enantioselective total synthesis of the unnatural and natural stereoisomers of Vittataloctone. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4424–4433. <https://doi.org/10.1021/jo100383u>.

66. Dyer, C., Robinson, J. An efficient route to triene synthons for putative intermediates in polyether antibiotic biosynthesis. *J. Chem. Soc.* **1988**, *1*, 53–60. <https://doi.org/10.1039/P19880000053>.
67. Hiratake, J., Inagaki, M., Yamamoto, Y. Enantiotopic-group differentiation. Catalytic asymmetric ring-opening of prochiral cyclic acid anhydrides with methanol, using cinchona alkaloids. *J. Chem. Soc.* **1987**, *1*, 1053–1058. <https://doi.org/10.1039/P19870001053>.
68. Kanchanabanca, C., Tao, W., Hong, H., Liu, Y., Hahn, F., Samborsky, M., Sun, Y., Leadlay, P. F. Unusual acetylation-elimination in the formation of tetronate antibiotics. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1–5. <https://doi.org/10.1002/anie.201301680>.
69. Lees, N. R., Davies, J. A., Race, P. R. An esterase-like lyase catalyzes acetate elimination in spirotetronate/spirotetramate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1–6. <https://doi.org/10.1002/anie.201812105>.
70. Kikuchi, H., Sasaki, K., Sekiya, J. Structural requirements of dictyopyrones isolated from *Dictyostelium* spp. in the regulation of *Dictyostelium* development and in anti-leukemic activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3203–3214. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.04.001>.
71. Ammanetoulah, A. O., Chaabouni, M. M., Baklouti, A. Synthesis of F-alkyl  $\alpha$ -hydroxy acids and esters from F-alkyl epoxides and F-alkyl  $\alpha$ -bromo acids and esters from F-alkyl bromohydrins. *J. Fluor. Chem.* **1997**, *84*, 149–153. <https://doi.org/10.1002/chin.199806102>.
72. Maarseven, J. H., Hermkens, P. H., Kruse, C. G. Antiviral and antitumor structure-activity relationship studies on tetracyclic eudistomines. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3223–3230. <https://doi.org/10.1021/jm00095a019>.
73. Pinto, L. S., Silva, E. T., Souza, M. V. A scalable and efficient synthesis of 3-chloro-1,2-propanediol. *Org. Prep. Proc. Int.* **2016**, *48*, 319–320. <https://doi.org/10.1080/00304948.2016.1165062>.