



**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ**

Διδακτορική Διατριβή

Σύνθεση Βιοδραστικών Φυσικών Προϊόντων

**Αλεξσάντερ Δ. Τσάνκο
Χημικός**

Επιβλέπων Καθηγητής:
Ηλίας Α. Κουλαδούρος

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:
Ηλίας Α. Κουλαδούρος, Καθηγητής Γ.Π.Α
Βερονίκη Π. Βιδάλη, Ερευνήτρια Γ', Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. "Δημόκριτος"
Γεράσιμος Ρασσιάς, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστήμιο Πατρών

Το έργο συγχρηματοδοτείται από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας – 2^{ος} Κύκλος» (MIS-5000432), που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ).



**Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση**
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΑΘΗΝΑ 2023

ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Διδακτορική Διατριβή

Σύνθεση Βιοδραστικών Φυσικών Προϊόντων

“Synthesis of Bioactive Natural Products”

Αλεξάντερ Δ. Τσάνκο
Χημικός

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Ηλίας Α. Κουλαδούρος, Καθηγητής Γ.Π.Α. (επιβλέπων)

Βερονίκη Π. Βιδάλη, Ερευνήτρια Γ', Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. “Δημόκριτος”

Γεράσιμος Ρασιιάς, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστήμιο Πατρών

Εμμανουήλ Πιτσινός, Ερευνητής Α', Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. “Δημόκριτος”

Πέτρος Ταραντίλης, Καθηγητής Γ.Π.Α.

Χρήστος Παππάς, Καθηγητής Γ.Π.Α.

Μαρούλα Κόκοτου, Επίκουρη Καθηγήτρια Γ.Π.Α.

Σύνθεση Βιοδραστικών Φυσικών Προϊόντων

*Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων & Διατροφής του Ανθρώπου
Εργαστήριο Γενικής Χημείας*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αντικείμενο τις παρούσας διατριβής αφορά την ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων της οικογενείας των αβυσσομικινών με βιομιμητικό τρόπο. Οι αβυσσομικίνες παρουσιάζουν ποικίλες βιολογικές δράσεις με κυριότερες την αντιβιοτική, αντιική μεταξύ των οποίων και αντι-HIV. Ανήκουν δομικά στην κατηγορία των σπειροτετρονικών πολυκετιδίων τάξης I και χωρίζονται περαιτέρω σε δύο δομικές κατηγορίες τις τύπου I και τις τύπου II. Οι τύπου II αποτελούν "εναντιομερικά" ισομερή των τύπου I με βάση τη στεreoχημεία του τεταρτοταγούς άνθρακα του σπειροτετρονικού δακτυλίου. Η βιολογική δράση και ο δομικός σκελετός των αβυσσομικινών κέντρισαν το ενδιαφέρον κορυφαίων ερευνητών οι οποίοι ανέπτυξαν διάφορες πορείες για την σύνθεση κυρίως της αβυσσομικίνης C και του ατροποϊσομερούς της (εμφανίζουν υψηλή αντιβιοτική δράση κατά ανθεκτικών βακτηρίων MRSA, VRSA), αλλά και άλλων τύπου I αβυσσομικινών και συνθετικών τους αναλόγων, ενώ καμία μέθοδος για τις τύπου II δεν υπάρχει στη βιβλιογραφία. Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζεται μία βελτιωμένη μερική σύνθεση της αβυσσομικίνης C και του ατροποϊσομερούς της. Επιπλέον, παρουσιάζεται η πρώτη ολική σύνθεση τριών βιοδραστικών αβυσσομικινών τύπου II σε ρακεμική μορφή, της (±)-αβυσσομικίνης 2 (αντιβιοτική, αντι-HIV δράση), της (±)-αβυσσομικίνης 6 (αντιβιοτική δράση) και της νεοαβυσσομικίνης B (πιθανός αναστολέας της μεταλλο-β-λακταμάσης του Νέου Δελχί (NDM-1)). Επίσης, παρουσιάζεται η σύνθεση τριών νέων συνθετικών αναλόγων της οικογενείας των αβυσσομικινών με δομή τύπου I. Τα ανάλογα αυτά αποτελούν η (±)-αβυσσομικίνη 7 (ανάλογο της (±)-αβυσσομικίνης 6) και η τύπου I (±)-αβυσσομικίνη 2 και τύπου I (±)-νεοαβυσσομικίνη B.

Στο πρώτο μέρος παρουσιάζεται η οικογένεια των αβυσσομικινών. Αρχικά αναφέρεται ο χαρακτηρισμός και η δομική τους ταξινόμηση C. Στην συνέχεια παρουσιάζεται η βιολογική τους δράση και ο πιθανός μηχανισμός δράσης τους ενώ επίσης αναλύονται οι βιοσυνθετικές πορείες της αβυσσομικίνης C και των αβυσσομικινών τύπου II. Τέλος πραγματοποιείται μια ανασκόπηση των ολικών συνθέσεων των αβυσσομικινών.

Στο δεύτερο μέρος παρουσιάζεται η βελτιωμένη μερική σύνθεση της αβυσσομικίνης C, η οποία βασίζεται στην βελτίωση της κομβικής αντίδρασης ανιονικής σύζευξης ενός τετρονικού παραγώγου με μια κατάλληλα υποκατεστημένη αλδεΐδη και στην αντίδραση οξειδωσης-ενδομοριακής Diels-Alder προς τον σχηματισμό του καρβοκυκλικού σκελετού της αβυσσομικίνης C. Επιπλέον, αναπτύσσεται ανάλογη μέθοδος προς τις αβυσσομικίνες τύπου II κατά την οποία διαπιστώνεται ότι η αντίδραση Diels-Alder του αντίστοιχου προχωρημένου ενδιάμεσου στην πορεία της αβυσσομικίνης 2, σχηματίζονται δύο προϊόντα, ένα με ικρίωμα τύπου I και ένα με τύπου II. Από το τύπου II αναλύεται η πρώτη ολική σύνθεση της (±)-αβυσσομικίνης 2, της ((±)-αβυσσομικίνης 6 και της (±)-νεοαβυσσομικίνης B, ενώ από το τύπου I η πρώτη ολική σύνθεση της (±)-αβυσσομικίνης 7 και των τύπου I (±)-νεοαβυσσομικίνη B και (±)-αβυσσομικίνη 2.

Στο τρίτο μέρος παρουσιάζονται οι πειραματικές λεπτομέρειες της παρασκευής των ενώσεων της παρούσας εργασίας καθώς και οι χαρακτηρισμοί τους. Τέλος, παρατίθενται τα φάσματα NMR των ενώσεων που συντέθηκαν.

Επιστημονική περιοχή: Οργανική σύνθεση φυσικών προϊόντων

Λέξεις κλειδιά: Οργανική χημεία, Φυσικά προϊόντα, Αβυσσομικίνες, Ολική Σύνθεση, Αντιβιοτική Δράση, Αντιική Δράση, Αντι-HIV Δράση

Synthesis Of Bioactive Natural Products

*Department of Food Science & Human Nutrition
Laboratory of General Chemistry*

ABSTRACT

The subject of the present thesis concerns the total synthesis of natural products of the abyssomicin family. Abyssomicins exhibit a variety of biological activities, the main ones being antibiotic, antiviral and anti-HIV. Structurally, they belong to the class I spirotetronate polyketides and are divided into two structural categories, type I and type II. Type IIs are "enantiomeric" isomers of type I, based on the stereochemistry of the quaternary carbon of the spirotetronate ring. The biological activity and structure of abyssomicins attracted the interest of leading researchers who developed various strategies for the synthesis of mainly abyssomicin C and its atropisomer (they show high antibiotic activity against resistant bacteria MRSA, VRSA), but also other type I abyssomicins and synthetic analogues. In contrast, no method for type II is available in the literature. This thesis presents an improved partial synthesis of abyssomicin C and its atropisomer. Furthermore, the first total synthesis of three bioactive type II abyssomicins in racemic form, (\pm)-abyssomicin 2 (antibiotic, antiviral, anti-HIV activity), (\pm)-abyssomicin 6 (antibiotic activity), and neoabyssomicin B (potential inhibitor of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM-1)). Also, the synthesis of three new synthetic analogs of the abyssomicin family with type I structure is presented. These analogues are (\pm)-abyssomyacin 7 (an analogue of (\pm)-abyssomicin 6) and type I (\pm)-abyssomicin 2, and type I (\pm)-neoabyssomicin B.

In the first part, the abyssomicin family is presented. First, characterization and structural classification are discussed. Then, their biological activity and possible mechanism of action are presented, while the biosynthetic pathways of abyssomicin C and type II abyssomicins are also analyzed. Finally, the overall compositions of abyssomicins is reviewed.

In the second part, an improved partial synthesis of abyssomicin C is presented, which is based on the improvement of the anionic coupling reaction of a tetronic acid derivative with an appropriately substituted aldehyde and the oxidation-intramolecular Diels-Alder reaction to the formation of the carbocyclic skeleton of abyssomicin C. In

addition, an analogous method to type II abyssomicins was developed in which it was found that in the Diels-Alder reaction of the corresponding advanced intermediate in the course of abyssomicin 2, two products are formed: one with a type I scaffold and one with a type II scaffold. From type II, the first total synthesis of (±)-abyssomicin 2, ((±)-abyssomicin 6 and (±)-neoabyssomicin B, while from formula I, the first total synthesis of (±)-abyssomicin 7 and formula I (±)-neoabyssomicin B and (±)-abyssomicin 2.

The third part presents the synthetic procedures of the compounds of the present work as well as their characterizations. Finally, the NMR spectra of the synthesized compounds are provided.

Scientific area: Total synthesis of natural products

Keywords: Organic Chemistry, Natural Products, Total Synthesis, Abyssomicins, Antibiotic, Antiviral, Anti-HIV

Στην οικογένειά μου....

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία συγχρηματοδοτήθηκε από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας – 2^{ος} Κύκλος» (MIS-5000432), που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ).

Ειδική μνεία θα ήθελα να κάνω στην Δρ. Βερονίκη Βιδάλη, Εντεταλμένη Ερευνήτρια (Ερευνήτρια Γ') του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. «Δημόκριτος», για την επιλογή του θέματος και την πλήρη επίβλεψή του. Επιπλέον θα ήθελα να την ευχαριστήσω για την εκπαίδευση, την καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια της διατριβής και στη συγγραφή της πρότασης για τη χρηματοδότηση της διατριβής, για τις επιστημονικές συζητήσεις, για τις γνώσεις της, το πάθος για την σύνθεση που με ενέπνεε και την διαχείριση συνθετικών προβλημάτων που ήταν καθοριστικά για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας. Την ευχαριστώ επίσης και για την εύρεση χρηματοδότησης μετά το πέρας του χρονικού διαστήματος της υποτροφίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή, κ. Ηλία Κουλαδούρο, για την εμπιστοσύνη και την δυνατότητα που μου έδωσε να ασχοληθώ με την Ολική Σύνθεση Φυσικών Προϊόντων και να πραγματοποιήσω τη διατριβή μου στο Εργαστήριο Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων και Βιοοργανικής Χημείας, αλλά και τις γνώσεις του στην Οργανική χημεία που ήταν πάντα πρόθυμος να μου μεταδώσει.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Δρ. Εμμανουήλ Πιτσινό, Διευθυντή Ερευνών (Ερευνητή Α') του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. «Δημόκριτος» για την φιλοξενία που μου πρόσφερε στο εργαστήριό του, αλλά και την προσφορά των πολύπλευρων γνώσεων του στις επιστημονικές μας συζητήσεις.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αναπληρωτή Καθηγητή και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής κύριο Γεράσιμο Ρασσιά για τις συμβουλές του, καθώς και γιατί είναι το άτομο που με εισήγαγε στον μαγικό αυτό κόσμο της οργανικής σύνθεσης. Θα ήθελα να ευχαριστήσω και την Δρ. Μαρίνα Σαγνού Κύρια Ερευνήτρια (Ερευνήτρια Β') του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος» για τις συζητήσεις πάνω σε θέματα βιολογικής δράσης των ενώσεων καθώς και την άψογη συνεργασία και σε άλλα συνθετικά θέματα.

Επίσης, ευχαριστώ για την συνεργασία τους ερευνητές του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος» Δρ. Βασιλοπούλου Μαρία (Διευθύντρια Ερευνών, Ερευνήτρια Α'), Ψυχάρη Βασίλη (Διευθυντής Ερευνών, Ερευνητής Α'), Ραπτοπούλου Κατερίνα (Διευθύντρια Ερευνών, Ερευνήτρια Α') και Λαζάρου Ιωάννη (Κύριος Ερευνητής, Ερευνητής Β') καθώς και την Κύρια Ερευνήτρια (Ερευνήτρια Β') του ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ) Κούρνια Ζωή.

Επιπλέον, ευχαριστώ θερμά τους εργαστηριακούς συνεργάτες και φίλους, Γεωργία Αθανασοπούλου (MSc) και Βαγγέλη Γεωργά (MSc) για την βοήθεια και την στήριξη σε εργαστηριακά και μη ζητήματα. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της ερευνητικής ομάδας του εργαστηρίου των τελευταίων πέντε ετών για την θετική τους ενέργεια και την άριστη συνεργασία. Τα άτομα αυτά είναι η Δρ. Αγγελική Φώσκολου, ο Δρ. Ιωάννης Μαυρίδης, η Αποστολία Μακρή (MSc), η Αλεξάνδρα Παπαϊωάννου (MSc), η Γεωργία Νιγιάννη (MSc), η Βασιλική Σταματίου, ο Βασίλης Μουχτούρης, ο Δημήτρης Μάμαλης και η μεταπτυχιακή φοιτήτρια Άννα-Μαρία Κωστάκη.

Ακόμη, ευχαριστώ τη σύντροφό μου Άντζυ Καπλανάι (MSc) για τη στήριξη και τις επιστημονικές συζητήσεις και τους φίλους μου Αντρέα και Θάνο, για την στήριξη και την υπομονή τους. Τέλος, το πιο μεγάλο ευχαριστώ το οφείλω στους γονείς μου, Δημήτρη και Βασιλική αλλά και στον αδερφό μου Δημήτρη που με στήριξαν με περίσσεια αγάπη και εμπιστοσύνη σε όλα μου τα βήματα, με τον καλύτερο τρόπο όλα αυτά τα χρόνια.

Αλεξάντερ Τσάνκο

Αθήνα 2023

Με την άδειά μου, η παρούσα εργασία ελέγχθηκε από την Εξεταστική Επιτροπή μέσα από λογισμικό ανίχνευσης λογοκλοπής που διαθέτει το Γ.Π,Α και διασταυρώθηκε η εγκυρότητα και η πρωτοτυπία της.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
A.1 Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΒΥΣΣΟΜΥΚΙΝΩΝ.....	2
A.1.1 Τα φυσικά προϊόντα και η φαρμακευτική τους χρήση	2
A.1.2 Αβυσσομικίνες: μια νέα οικογένεια φυσικών προϊόντων	4
A.1.3 Δομική ταξινόμηση	6
A.2. ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	8
A.2.1 Η παγκόσμια απειλή της ανθεκτικότητας των βακτηρίων	8
A.2.2 Βιοσυνθετικό μονοπάτι σικιμικού-χορισμικού-φολικού οξέος (SCF)	11
A.2.3 Βιολογική αποτίμηση Αβυσσομικινών και συνθετικών τους αναλόγων	13
A.2.4 Μηχανισμός δράσης Αβυσσομικίνης C.....	19
A.3 ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΑΒΥΣΣΟΜΙΚΙΝΩΝ	23
A.3.1 Βιοσύνθεση Αβυσσομικίνης C	23
A.3.2 Βιοσύνθεση Αβυσσομικινών τύπου Π	25
A.4 ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΒΥΣΣΟΜΙΚΙΝΩΝ.....	29
A.4.1 Ανασκόπηση σε προηγούμενες συνθέσεις της αβυσσομικίνης C	29
A.4.1.1 Μερική Σύνθεση από τον Maier.....	30
A.4.1.2 Πρώτη Ολική Σύνθεση από τον Sorensen	31
A.4.1.3 Μερική σύνθεση από τον Γεωργιάδη	33
A.4.1.4 Σύνθεση του προχωρημένου ενδιάμεσου 93 από τους Snider και Zhou ...	34
A.4.1.5 Σύνθεση του προχωρημένου ενδιάμεσου 93 από τον Κουλαδούρο	36
A.4.1.6 Ολική σύνθεση από τον Νικολάου.....	37
A.4.1.7 Ολική σύνθεση της ατροποαβυσσομικίνης C από τον Saicic	39
A.4.2 Μερική σύνθεση Αβυσσομικινών	41
A.4.2.1 Μερική σύνθεση Αβυσσομικίνης D.....	41
A.4.2.2 Μερική σύνθεση Αβυσσομικίνης Η.....	42
A.4.2.3 Μερική σύνθεση των Αβυσσομικινών J, K και L.....	42
A.4.2.5.1 Μερική σύνθεση Αβυσσομικίνης 2	43
A.4.2.5.2 Ημισύνθεση Νεοαβυσσομικίνης C2.....	43
A.4.2.5.3 Μερική ενζυμική σύνθεση των Αβυσσομικινών 6 και 7	43
A.4.3. Συμπεράσματα συνθετικών πορειών.....	44
B. ΣΚΟΠΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	47

Γ:ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	51
Γ.1 ΒΕΛΤΙΩΜΕΝΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ 93 ΤΗΣ ΑΒΥΣΣΟΜΙΚΙΝΗΣ C ΚΑΙ ΤΟΥ ΑΤΡΟΠΟΪΣΟΜΕΡΟΥΣ ΤΗΣ	52
Γ.1.1 Αντιθετική ανάλυση των προχωρημένων ενδιαμέσων 68 και 93	52
Γ.1.2 Σύνθεση των τετρονικών αναλόγων 95, 154 και 155.....	54
Γ.1.3 Ασύμμετρη σύνθεση της αλδεΐδης 152	55
Γ.1.4 Σύνθεση των οξέων 156 και 157 σε ρακεμική μορφή.....	65
Γ.1.6 Η αντίδραση Diels-Alder	72
Γ.1.7 Ολοκλήρωση της σύνθεσης του προχωρημένου ενδιαμέσου 93	75
Γ.1.8 Συμπεράσματα - Προοπτικές	79
Γ.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΒΥΣΣΟΜΙΚΙΝΩΝ ΤΥΠΟΥ II.....	82
Γ.2.1 Αντιθετική ανάλυση αβυσσομικινών τύπου II νεοαβυσσομικίνη B και αβυσσομικίνη 2 - Συνθετικές προκλήσεις στη βιομιμητική προσέγγιση.....	82
Γ.2.2 Σύνθεση της αλδεΐδης 194	85
Γ.2.3 Μελέτες συνθετικής πορείας προς την αλδεΐδη 191 (Προσέγγιση A)	88
Γ.2.4 Μελέτες συνθετικής πορείας προς την αλδεΐδη 193 (Προσέγγιση B)	91
Γ.2.4.1 Σύνθεση του κετοφωσφονικού εστέρα 196 σε ρακεμική μορφή.....	91
Γ.2.4.2 Προκαταρκτικές μελέτες ανάπτυξης ασύμμετρης πορείας προς τον κετοφωσφονικό εστέρα 196	95
Γ.2.5 Μελέτη και βελτίωση της αντίδρασης Horner-Wadsworth-Emmons των κετοφωσφονικών εστέρων 160 και <i>rac</i> -196 με τις αλδεΐδες 97 και 194	96
Γ.2.6 Σύνθεση της αλδεΐδης 193 σε ρακεμική μορφή	100
Γ.2.7 Ολοκλήρωση της σύνθεσης της δικετόνης <i>rac</i> -150	102
Γ.2.8 Μελέτες αντίδρασης Diels-Alder της δικετόνης <i>rac</i> -150	105
Γ.2.9 Σύνθεση της αβυσσομικίνης 2 και της νεοαβυσσομικίνης B σε ρακεμική μορφή	114
Γ.3 Σύνθεση αναλόγων αβυσσομικινών	119
Γ.3.1 Σύνθεση των αβυσσομικινών 6 και 7 σε ρακεμική μορφή.....	119
Γ.3.2 Σύνθεση αναλόγων τύπου I της (±)-αβυσσομικίνης 2 και της (±)-νεοαβυσσομικίνης B	123
Γ.3.3 Συμπεράσματα - Προοπτικές	128
Δ. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	132
Δ.1 ΓΕΝΙΚΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	133
Δ.2 ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ –ΟΡΓΑΝΑ	133
Δ.3 ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ	135

Δ.3.1 Συνθετική πορεία προς την αβυσσομικίνη C	135
Δ.3.2. Συνθετική πορεία τύπου II αβυσσομικινών.....	189
Δ.3.3. Συνθετικές πορείες αναλόγων αβυσσομικινών.....	252
Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	267
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι:.....	276
ΠΙΝΑΚΕΣ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΜΕ ΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΩΝ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ.....	276
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ:	284
ΦΑΣΜΑΤΑ ^1H NMR, ^{13}C NMR, 2D NMR	284

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Ηλεκτρονικό μικρογράφημα σάρωσης (SEM) του βακτηριακού στελέχους <i>Staphylococcus aureus</i> , ανθεκτικού σε μεθικιλίνη.....	10
Εικόνα 2: Βακτήρια <i>Mycobacterium tuberculosis</i> που προκαλούν φυματίωση. Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργιολογίας και Λοιμωδών Νόσων (Η.Π.Α.).....	10
Εικόνα 3: ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CDCl_3) του ισομερούς 149a.....	107
Εικόνα 4: ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CDCl_3) του ισομερούς 149b.....	108
Εικόνα 5: Κρυσταλλική δομή της ένωσης 149b από κρυσταλλογραφική ανάλυση με ακτίνες X.....	109
Εικόνα 6: Διαμορφώσεις των ισομερών 149a και 149b.....	124
Εικόνα A1: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 162.....	285
Εικόνα A2: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 95.....	285
Εικόνα A3: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) της ένωσης 154.....	286
Εικόνα A4: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, Acetone- d_6) της ένωσης 154.....	286
Εικόνα A5: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 164.....	287
Εικόνα A6: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 164.....	287
Εικόνα A7: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) της ένωσης 155.....	288
Εικόνα A8: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, Acetone- d_6) της ένωσης 155.....	288
Εικόνα A9: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 169.....	289
Εικόνα A10: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 169.....	289
Εικόνα A11: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 170.....	290
Εικόνα A12: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 170.....	290
Εικόνα A13: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 171.....	291
Εικόνα A14: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 171.....	291
Εικόνα A15: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 172.....	292
Εικόνα A16: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 172.....	292
Εικόνα A17: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 173.....	293
Εικόνα A18: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 173.....	293
Εικόνα A19: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 177.....	294
Εικόνα A20: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 177.....	294

Εικόνα A21: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 166.....	295
Εικόνα A22: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 166.....	295
Εικόνα A23: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 160.....	296
Εικόνα A24: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 160.....	296
Εικόνα A25: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 167.....	297
Εικόνα A26: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 167.....	297
Εικόνα A27: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 167 <i>E</i> ισομερές μέθοδο $\text{Ba}(\text{OH})_2$	298
Εικόνα A28: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 178.....	298
Εικόνα A29: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 178.....	299
Εικόνα A30: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 178.....	299
Εικόνα A31: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 179.....	300
Εικόνα A32: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 179.....	300
Εικόνα A33: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 180.....	301
Εικόνα A34: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 180.....	301
Εικόνα A35: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 180.....	302
Εικόνα A36: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 152.....	302
Εικόνα A37: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 152.....	303
Εικόνα A38: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 181.....	303
Εικόνα A39: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 181.....	304
Εικόνα A40: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -156.....	304
Εικόνα A41: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 182.....	305
Εικόνα A42: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -157.....	305
Εικόνα A43: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 151.....	306
Εικόνα A44: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 151.....	306
Εικόνα A45: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 151.....	307
Εικόνα A46: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 185.....	307
Εικόνα A47: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 185.....	308
Εικόνα A48: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 185.....	308
Εικόνα A49: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 94.....	309
Εικόνα A50: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 94.....	309

Εικόνα A51: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 186.....	310
Εικόνα A52: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 93.....	310
Εικόνα A53: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 93.....	311
Εικόνα A54: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 201.....	311
Εικόνα A55: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 198.....	312
Εικόνα A56: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 199.....	312
Εικόνα A57: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 194.....	313
Εικόνα A58: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 194.....	313
Εικόνα A59: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 206.....	314
Εικόνα A60: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 205.....	314
Εικόνα A61: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 202.....	315
Εικόνα A62: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -195.....	315
Εικόνα A63: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -195.....	316
Εικόνα A64: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 208.....	316
Εικόνα A65: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 208.....	317
Εικόνα A66: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 209.....	317
Εικόνα A67: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 213.....	318
Εικόνα A68: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 212.....	318
Εικόνα A69: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 212.....	319
Εικόνα A70: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 211.....	319
Εικόνα A71: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 211.....	320
Εικόνα A72: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 210.....	320
Εικόνα A73: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 210.....	321
Εικόνα A74: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -196.....	321
Εικόνα A75: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -156.....	322
Εικόνα A76: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 221, Μέθοδος A, με <i>t</i> BuOK.....	322
Εικόνα A77: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 221, Μέθοδος A, με το <i>t</i> BuOK.....	323
Εικόνα A78: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 221, Μέθοδος B, με $\text{Ba}(\text{OH})_2$	323

Εικόνα A79: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 221, Μέθοδος B, το $\text{Ba}(\text{OH})_2$	324
Εικόνα A80: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 222.....	324
Εικόνα A81: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 223.....	325
Εικόνα A82: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 223.....	325
Εικόνα A83: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 224.....	326
Εικόνα A84: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 224.....	326
Εικόνα A85: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 225.....	327
Εικόνα A86: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 225.....	327
Εικόνα A87: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -193.....	328
Εικόνα A88: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -193.....	328
Εικόνα A89: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -192.....	329
Εικόνα A90: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -192.....	329
Εικόνα A91: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 227.....	330
Εικόνα A92: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 227.....	330
Εικόνα A93: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -150.....	331
Εικόνα A94: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -150.....	331
Εικόνα A95: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 149a.....	332
Εικόνα A96: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 149a.....	332
Εικόνα A97: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 149a.....	333
Εικόνα A98: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 149a.....	333
Εικόνα A99: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CDCl_3) της ένωσης 149a.....	334
Εικόνα A100: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CDCl_3) της ένωσης 149a.....	334
Εικόνα A101: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 149b.....	335
Εικόνα A102: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 149b.....	335
Εικόνα A103: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 149b.....	336
Εικόνα A104: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 149b.....	336
Εικόνα A105: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CDCl_3) της ένωσης 149b.....	337
Εικόνα A106: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CDCl_3) της ένωσης 149b.....	337
Εικόνα A107: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -189.....	338
Εικόνα A108: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -189.....	338

Εικόνα A109: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -189.....	339
Εικόνα A110: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -189..	339
Εικόνα A111: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -189.....	340
Εικόνα A112: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CDCl_3) της ένωσης <i>rac</i> -189.....	340
Εικόνα A113: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 230.....	341
Εικόνα A114: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 230.....	341
Εικόνα A115: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 230.....	342
Εικόνα A116: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 230.....	342
Εικόνα A117: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CDCl_3) της ένωσης 230.....	343
Εικόνα A118: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CDCl_3) της ένωσης 230.....	343
Εικόνα A119: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 2 ((\pm)-16).....	344
Εικόνα A120: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 2 ((\pm)-16).....	344
Εικόνα A121: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 2 ((\pm)-16).....	345
Εικόνα A122: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 2 ((\pm)-16).....	345
Εικόνα A123: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 2 ((\pm)-16).....	346
Εικόνα A124: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 2 ((\pm)-16).....	346
Εικόνα A125: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B ((\pm)-36).....	347
Εικόνα A126: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) της (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B ((\pm)-36).	347
Εικόνα A127: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B ((\pm)-36).	348
Εικόνα A128: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B ((\pm)-36).	348
Εικόνα A129: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CD_3OD) της (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B ((\pm)-36).....	349
Εικόνα A130: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CD_3OD) της (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B ((\pm)-36).	349

Εικόνα A131: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 6 ((\pm)-20)...	350
Εικόνα A132: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) της ένωσης (\pm)-αβυσσομικίνης 6 ((\pm)-20).....	350
Εικόνα A133: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 6 ((\pm)-20).	351
Εικόνα A134: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 6 ((\pm)-20).	351
Εικόνα A135: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 6 ((\pm)-20).	352
Εικόνα A136: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 6 ((\pm)-20).	352
Εικόνα A137: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 7 ((\pm)-12).	353
Εικόνα A138: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) της ένωσης (\pm)-αβυσσομικίνης 7 ((\pm)-12).	353
Εικόνα A139: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 7 ((\pm)-12).	354
Εικόνα A140: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 7 ((\pm)-12).	354
Εικόνα A141: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 7 ((\pm)-12).	355
Εικόνα A142: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 7 ((\pm)-12).	355
Εικόνα A143: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) του μείγματος ενώσεων 233a και 233b.....	356
Εικόνα A144: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) του μείγματος ενώσεων 233a και 233b.....	356
Εικόνα A145: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) του μείγματος ενώσεων 233a και 233b.	357
Εικόνα A146: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CDCl_3) του μείγματος ενώσεων 233a και 233b.	357
Εικόνα A147: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CDCl_3) του μείγματος ενώσεων 233a και 233b.....	358
Εικόνα A148: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CDCl_3) του μείγματος ενώσεων 233a και 233b.	358

Εικόνα A149: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 234.....	359
Εικόνα A150: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης 234.....	359
Εικόνα A151: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 234.....	360
Εικόνα A152: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης 234.....	360
Εικόνα A153: Φάσμα: ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CDCl_3) της ένωσης 234.....	361
Εικόνα A154: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) της τύπου I (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (232a) και του ατροποϊσομεροτητής (232b).....	361
Εικόνα A155: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) τύπου I (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (232a) και του ατροποϊσομερούς της (232b).....	362
Εικόνα A156: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CD_3OD) της τύπου I (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (232a) και του ατροποϊσομερούς της (232b).....	362
Εικόνα A157: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CD_3OD) της τύπου I (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (232a) και του ατροποϊσομερούς της (232b).....	363
Εικόνα A158: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CD_3OD) της τύπου I (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (232a) και του ατροποϊσομερούς της (232b).....	363
Εικόνα A159: Φάσμα: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) της τύπου I (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B (231).....	364
Εικόνα A160: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) της τύπου I (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B (231).	364
Εικόνα A161: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CD_3OD) της τύπου I (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B (231).....	365
Εικόνα A162: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CD_3OD) της τύπου I (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B (231).....	365
Εικόνα A163: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CD_3OD) της τύπου I (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B (231).	366
Εικόνα A164: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CD_3OD) της τύπου I (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B (231).	366

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Ελάχιστες συγκεντρώσεις αναστολής (MICs) ($\mu\text{g/mL}$) βιοδραστικών αβυσσομικινών έναντι διάφορων θετικά κατά Gram βακτηρίων.....	14
Πίνακας 2: Ελάχιστες συγκεντρώσεις αναστολής (MICs) ($\mu\text{g/mL}$) βιοδραστικών αβυσσομικινών έναντι διάφορων στελεχών μυκοβακτηρίων.....	16
Πίνακας 3: Προσπάθειες σύνθεσης της αλδεϋδης 172.....	59
Πίνακας 4: Συνθήκες σύζευξης του τετρονικού αναλόγου 95 με την οπτικώς καθαρή αλδεϋδη 152 προς σχηματισμό της αλκοόλης 151.....	68
Πίνακας 5: Συνθήκες διπλής οξειδωσης - IMDA της διόλης 185 προς το βασικό ενδιάμεσο 93.....	77
Πίνακας 6: Συνθήκες αντίδρασης των ενώσεων 197 και 200 προς σχηματισμό της αλδεϋδης 194.....	86
Πίνακας 7: Συνθήκες διάνοιξης της λακτόνης 207 προς σχηματισμό της αλκοόλης 206.....	89
Πίνακας 8: Συνθήκες σύζευξης του τετρονικού αναλόγου 95 με την αλδεϋδη <i>rac</i> -193 προς σχηματισμό της αλκοόλης 226.....	103
Πίνακας 9: Συνθήκες διπλής οξειδωσης-IMDA της διόλης <i>rac</i> -192 προς τα κυκλοποιημένα προϊόντα 149a και 149b.....	111
Πίνακας I: Σύγκριση ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) της φυσικής αβυσσομικίνης 2 με το ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 2 που παρασκευάστηκε σε αυτή την εργασία....	277
Πίνακας II: Σύγκριση ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) της φυσικής νεοαβυσσομικίνης B με το ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) της (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B που παρασκευάστηκε σε αυτή την εργασία.....	279
Πίνακας III: Σύγκριση ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) της βιοσυντιθέμενης αβυσσομικίνης 6 με το ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 6 που παρασκευάστηκε σε αυτή την εργασία.....	280
Πίνακας IV: Συσχετίσεις κορυφών ^1H - ^1H σύμφωνα με τα πειράματα COSY και NOESY, καθώς και συσχετίσεις κορυφών ^1H - ^{13}C NMR σύμφωνα με τα πειράματα HSQC και HMBC που πραγματοποιήθηκαν στην (\pm)-αβυσσομικίνης 6.....	281
Πίνακας V: Σύγκριση ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) της βιοσυντιθέμενης αβυσσομικίνης 7 με το ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR	

(125 MHz, CD₃OD) της (±)-αβυσσομικίνης 7 που παρασκευάστηκε σε αυτή την εργασία.....282

Πίνακας VI: Συσχετίσεις κορυφών ¹H-¹H σύμφωνα με τα πειράματα COSY και NOESY, καθώς και συσχετίσεις κορυφών ¹H-¹³C NMR σύμφωνα με τα πειράματα HSQC και HMBC που πραγματοποιήθηκαν στην (±)-αβυσσομικίνης 7.....283

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Χημικές δομές και στερεοχημεία των αβυσσομικινών (τύπου I).....	4
Σχήμα 2: Χημικές δομές και στερεοχημεία των αβυσσομικινών (τύπου II).....	5
Σχήμα 3: Γενικές δομές σπειροτερονικών πολυκετιδίων τάξης I και τάξης II με μπλε χρώμα απεικονίζεται η σπειροτετρανική μονάδα και με κόκκινο χρώμα το τμήμα δεκαλίνης.....	6
Σχήμα 4: Αντιπροσωπευτικές χημικές δομές κάθε τύπου και υποτύπου της οικογένειας των αβυσσομικινών.....	7
Σχήμα 5: Βιοσύνθεση φολικού οξέος μέσω της βιοσυνθετικής οδού συκιμικού-χωρισμικού-φολικού (SCF).....	13
Σχήμα 6: Συνθετικά ανάλογα αβυσσομικινών.....	16
Σχήμα 7: Χημικές δομές αβυσσομικίνης C (1) και ατροποαβυσσομικίνης C (2).....	20
Σχήμα 8: Λεπτομερής ανάλυση της διαδρομής δύο βημάτων που απαιτείται για τη σύνθεση pABA και αναστολή της σύνθεσής της από την αβυσσομικίνη C.....	21
Σχήμα 9: Συσχέτιση των διαμορφώσεων του χωρισμικού οξέος και της αβυσσομικίνης C.....	22
Σχήμα 10: Μη αναστρέψιμη αναστολή του PabB μέσω διπλής προσθήκης Michael στην άτροπο-αβυσσομικίνη C.....	22
Σχήμα 11: Σχηματική αναπαράσταση της βιοσυνθετικής οδού της αβυσσομικίνης C (1) και του ατροποϊσομερούς (2) της στον μικροοργανισμό M. Maris.....	25
Σχήμα 12: Σχηματική αναπαράσταση της προτεινόμενης βιοσυνθετικής οδού των αβυσσομικινών 2 και 6 και των νεοαβυσσομικινών A και B.....	27
Σχήμα 13: Προτεινόμενη βιοσυνθετική πορεία των αβυσσομικινών 4 και 5.....	28
Σχήμα 14: Προτεινόμενα βιοσυνθετικά μονοπάτια για τις νεοαβυσσομικίνες D και E.....	28
Σχήμα 15: Χρονολόγιο συνθετικών πορειών προς την Αβυσσομικίνη C.....	29
Σχήμα 16: Αντιθετική ανάλυση πορείας Maier.....	30
Σχήμα 17: Συνθετική πορεία Maier.....	31
Σχήμα 18: Αντιθετική ανάλυση πορείας Sorensen.....	31
Σχήμα 19: Σύνθεση της αλδεΐδης 103 από τον Sorensen.....	32
Σχήμα 20: Ολοκλήρωση της πρώτης ολικής σύνθεσης της αβυσσομικίνης C από τον Sorensen.....	33
Σχήμα 21: Αντιθετική πορεία Γεωργιάδη.....	33

Σχήμα 22: Συνθετική πορεία προς το ενδιάμεσο 105 από τον Γεωργιάδη.....	34
Σχήμα 23: Συνθετική πορεία προς το προχωρημένο ενδιάμεσο 93 από τους Snider και Zhou.....	35
Σχήμα 24: Σύνθεση της αλδεΐδης 63 από τον Κουλαδούρο.....	36
Σχήμα 25: Ολοκλήρωση σύνθεσης του προχωρημένου ενδιαμέσου 93 από την ομάδα του Κουλαδούρο.....	37
Σχήμα 26: Πετροανάλυση της πορείας του Νικολάου.....	37
Σχήμα 27: Ολική σύνθεση της αβυσσομικίνης C από τον Νικολάου.....	38
Σχήμα 28: Πετροανάλυση της πορείας του Saicic.....	39
Σχήμα 29: Ολική σύνθεση της ατροποαβυσσομικίνης από τον Saicic.....	40
Σχήμα 30: Μερική σύνθεση αβυσσομικίνης D.....	41
Σχήμα 31: Μερική σύνθεση της αβυσσομικίνης H.....	42
Σχήμα 32: Μερική σύνθεση των αβυσσομικινών J,K και L.....	42
Σχήμα 33: Μερική σύνθεση της αβυσσομικίνης 2.....	43
Σχήμα 34: Μερική σύνθεση της νεοαβυσσομικίνης C2.....	43
Σχήμα 35: Σύνθεση των αβυσσομικινών 6 και 7 με την χρήση της των ενζύμων AbmU και AbyU αντίστοιχα.....	44
Σχήμα 36: Αντιθετική ανάλυση των βιομιμητικών συνθέσεων των 1, 2 και του προχωρημένου ενδιαμέσου 37.....	45
Σχήμα 37: Αντιθετική ανάλυση των μη βιομιμητικών συνθέσεων προς την αβυσσομικίνη C και το ατροποϊσομερές της.....	46
Σχήμα 38: Συνοπτικό αντιθετικό σχήμα για την σύνθεση των ενδιαμέσων 68 και 93...48	48
Σχήμα 39: Προτεινόμενη βιοσύνθεση της αβυσσομικίνης 6 (20) από την ένωση 70.....49	49
Σχήμα 40: Αντιθετική ανάλυτηστης νεοαβυσσομικίνης B (36τηςαι της αβυσσομικίνης 2 (16).....50	50
Σχήμα 41: Αντιθετική ανάλυση των προχωρημένων ενδιαμέσων 68 και 93.....52	52
Σχήμα 42: Σύζευξη του τετρονικού αναλόγου 95 με την ρακεμική αλδεΐδη 152.....53	53
Σχήμα 43: Σύζευξη του τετρονικού αναλόγου 154 με το οξύ 158.....53	53
Σχήμα 44: Σύντομη αντιθετική ανάλυση της αλδεΐδης 152 και των οξέων 156 και 157.....54	54
Σχήμα 45: Συνθετική πορεία του τετρονικού εστέρα 95.....54	54
Σχήμα 46: Σύνθεση της ένωσης 154.....55	55

Σχήμα 47: Συνθετική πορεία του τετρονικού αναλόγου 155.....	55
Σχήμα 48: Ρακεμική σύνθεση της αλδεΐδης <i>rac</i> - από προηγούμενες μελέτες.....	56
Σχήμα 49: Προσεγγίσεις προς τον (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-εστέρα 165.....	57
Σχήμα 50: Σύνθεση της αλκοόλης 116.....	58
Σχήμα 51: Συνθετική πορεία προς την αλκοόλη 171.....	58
Σχήμα 52: Μηχανισμός οξείδωσης αλκοολών προς αλδεΐδες με το αντιδραστήριο TEMPO.....	59
Σχήμα 53: Προσπάθεια σύνθεσης του αλκενίου 175.....	60
Σχήμα 54: Οι δύο προσεγγίσεις για την σύνθεση του κετοφωσφονικού εστέρα 160.....	61
Σχήμα 55: Μηχανισμός αντίδρασης Horner-Wadsworth-Emmons (HWE).....	62
Σχήμα 56: Σύνθεση της οπτικώς καθαρής κετόνης 167.....	63
Σχήμα 57: Σύνθεση του σιλυλοαιθέρα 179.....	64
Σχήμα 58: Ολοκλήρωση σύνθεσης της οπτικώς καθαρής αλδεΐδης 152.....	65
Σχήμα 59: Οξέα <i>rac</i> -156 και <i>rac</i> -157 που σχεδιάστηκαν για την μελέτη της δεύτερης προσέγγισης.....	65
Σχήμα 60: Οι δύο τρόποι σύνθεσης του οξέος <i>rac</i> -156.....	66
Σχήμα 61: Σύνθεση του οξέος <i>rac</i> -157.....	67
Σχήμα 62: Σύνθεση της διόλης 185.....	70
Σχήμα 63: Σύνθεση της δικετόνης 94.....	70
Σχήμα 64: Μηχανισμός οξείδωσης δευτεροταγούς αλκοόλης με το αντιδραστήριο IBX προς σχηματισμό της αντίστοιχης κετόνης.....	71
Σχήμα 65: Προσπάθεια σύνθεσης της ένωσης 187.....	71
Σχήμα 66: Δοκιμές σύζευξης των οξέων <i>rac</i> -156 και <i>rac</i> -157 με τα τετρονικά ανάλογα 154 και 155.....	72
Σχήμα 67: Μηχανισμός αντίδρασης Diels-Alder.....	73
Σχήμα 68: Αλληλεπικάλυψη HOMO-LUMO τροχιακών στην normal demand και inverse demand της αντίδρασης Diels-Alder.....	74
Σχήμα 69: Χαρακτηριστικά στερεοχημείας της αντίδρασης Diels-Alder.....	74
Σχήμα 70: Το διαμορφωμερές TS94 της δικετόνης 94 που οδηγεί στο ενδιάμεσο 93 σύμφωνα με τους υπολογισμούς της ομάδας του Sorensen.....	78
Σχήμα 71: Η συνολική πορεία για την σύνθεση του προχωρημένο ενδιάμεσου 93 από τον ανυδρίτη 98.....	81

Σχήμα 72: Αντιθετική ανάλυση της νεοαβυσσομικίνης B (36) της αβυσσομικίνης 2 (16) ακολουθώντας βιομιμητική προσέγγιση.....	82
Σχήμα 73: Διαμόρφωση των δικετονών 94 και 150 προς τον σχηματισμό των αντίστοιχων βασικών εδιαμέσων τύπου I 93 και τύπου II 149.....	83
Σχήμα 74: Στρατηγικές προσέγγισης της δικετόνης 150.....	84
Σχήμα 75: Βασική αντιθετική ανάλυση των αλδευδών 191 και 193.....	84
Σχήμα 76: Πρώτη προσπάθεια σύνθεσης της αλδεϋδης 194.....	85
Σχήμα 77: Βέλτιστη σύνθεση της αλδεϋδης 194.....	87
Σχήμα 78: Σύντομη αντιθετική ανάλυση της ένωσης 195.....	88
Σχήμα 79: Προσπάθεια σύνθεσης της αλκοόλης 203.....	88
Σχήμα 80: Πορεία σύνθεσης της ένωσης <i>rac</i> -195.....	90
Σχήμα 81: Σύνθεση της αλκοόλης 209.....	90
Σχήμα 82: Αντιθετική ανάλυση του κετοφωσφονικού εστέρα <i>rac</i> -196.....	91
Σχήμα 83: Σύνθεση της ένωσης 212 χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την ένωση 215....	92
Σχήμα 84: Αντίδραση μετεστεροποίησης του διαιθυλεστέρα 114 προς τον διμεθυλεστέρα 213.....	93
Σχήμα 85: Σύνθεση του τριεστέρα 213 σε ένα βήμα (μετεστεροποίηση/προσθήκη Michael) από τον διεστέρα 212.....	93
Σχήμα 86: Πορεία σύνθεσης της ρακεμικής ένωσης <i>rac</i> -196.....	94
Σχήμα 87: Αντιθετική ανάλυση του κετοφωσφονικού εστέρα 196.....	95
Σχήμα 88: Προσπάθειες σύνθεσης του εστέρα 218.....	96
Σχήμα 89: Σύνθεση της ένωσης 221 με την μέθοδο του <i>t</i> BuOK.....	97
Σχήμα 90: Σύνθεση της ένωσης 221 με την μέθοδο Ba(OH) ₂ •8H ₂ O.....	98
Σχήμα 91: Σύγκριση φασμάτων ¹ H NMR στην περιοχή που αντιστοιχούν σε αλκενικά πρωτόνια, για την αντίδραση HWE της ένωσης <i>rac</i> -196 με την αλδεϋδη 194 με τις δύο μεθόδους.....	98
Σχήμα 92: Σύνθεση της κετόνης 167 με την μέθοδο του Ba(OH) ₂	99
Σχήμα 93: Σύνθεση της κετόνης 222.....	100
Σχήμα 94: Πορεία σύνθεσης του σιλυλαιθέρα 224.....	100
Σχήμα 95: Αντίδραση αναγωγής του εστέρα 224 με χρήση DIBAL-H προς σχηματισμό μίγματος προϊόντων της αλκοόλης 225 και της αλδεϋδης <i>rac</i> -193.....	101
Σχήμα 96: Σύνθεση της αλκοόλης 225 με την χρήση LiAlH ₄	101

Σχήμα 97: Σύνθεση της αλδεϋδης <i>rac</i> -193.....	102
Σχήμα 98: Σύνθεση της διόλης <i>rac</i> -192.....	104
Σχήμα 99: Σύνθεση της δικετόνης <i>rac</i> -150.....	104
Σχήμα 100: Σύνθεση της μονοκετόνης 227.....	105
Σχήμα 101: Αναδίπλωση τύπου I και τύπου II της δικετόνης <i>rac</i> -150 κατά την IMDA προς τον σχηματισμό των ενώσεων 149a και 149b, αντίστοιχα.....	106
Σχήμα 102: Κύριες συσχετίσεις ¹ H- ¹ H COSY, ¹ H- ¹ H NOESY και ¹ H- ¹³ C HMBC των δύο ισομερών 149a και 149b.....	107
Σχήμα 103: Σύγκριση των φασμάτων ¹ H NMR των καθαρισμένων ενώσεων 149a (A) και 149b (B) και του μίγματος 149a/149b (C) πριν από την παρασκευαστική TLC.....	109
Σχήμα 104: Μηχανισμός αντίδρασης προς τον σχηματισμό του παραπροϊόντος τύπου αβυσσομικίνης D στα δύο ισομερή 149a και 149b.....	110
Σχήμα 105: Προτεινόμενες διαμορφώσεις κατά την μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης Diels-Alder της δικετόνης <i>rac</i> -150 προς σχηματισμό των ενώσεων 149a και 149b.....	114
Σχήμα 106: Εκλεκτική σύνθεση του εποξειδίου <i>rac</i> -189 και της λακτόνης 91 από το βασικό ενδιάμεσο 149a.....	115
Σχήμα 107: Μηχανισμός αντίδρασης Baeyer-Villiger της σχηματιτής της επόξυ-λακτόνης 230.....	116
Σχήμα 108: Σύνθεση της (±)-αβυσσομικίνης 2 ((±)-16).....	117
Σχήμα 109: Σύνθεση της (±)-νεοαβυσσομικίνης B ((±)-36) με δύο τρόπους. Στον πρώτο τρόπο από την (±)-αβυσσομικίνη 2 ((±)-16) και στον δεύτερο τρόπο από την ένωση 230.....	118
Σχήμα 110: Σύνθεση της (±)-αβυσσομικίνης 6 ((±)-20).....	120
Σχήμα 111: Σύγκριση φασμάτων ¹ H NMR της βιοσυνθετικής αβυσσομικίνης 6 (20) 63 και της (±)-αβυσσομικίνης 6 ((±)-20) η οποία συντέθηκε στο εργαστήριο.....	121
Σχήμα 112: Σύνθεση της (±)-αβυσσομικίνης 7 ((±)-12).....	122
Σχήμα 113: Σύγκριση φασμάτων ¹ H NMR της βιοσυνθετικής αβυσσομικίνης 7 (12) και της (±)-αβυσσομικίνης 7 ((±)-12) η οποία συντέθηκε στο εργαστήριο.....	122
Σχήμα 114: Αντιθετική ανάλυση για την σύνθεση των αναλόγων τύπου I (±)-νεοαβυσσομικίνη B (231) και τύπου I (±)-αβυσσομικίνη 2 (232).....	123
Σχήμα 115: Σύνθεση του εποξειδίου 233 από την 149b ως μείγμα δύο ισομερών με αναλογία 1:2. Με κόκκινο βελάκι τονίζονται οι θέσεις πιθανής ισομέρειας.....	124
Σχήμα 116: Σύνθεση της εποξυ-λακτόνης 234 από την 149b ως μείγμα δύο ισομερών με αναλογία 10/1. Με κόκκινο βελάκι τονίζονται οι θέσεις πιθανής ισομέρειας.....	125

Σχήμα 117: Σύνθεση της τύπου I (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (232a) και του ατροποϊσομερούς της (232b), ως μείγμα δύο ισομερών με αναλογία 2.5/1.....	125
Σχήμα 118: Σύνθεση της τύπου I (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (232a) και του ατροποϊσομερούς της (232b) και της (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (16) από το εποξείδιο 233.....	126
Σχήμα 119: Επιμερίωση του άνθρακα C-6 προς τον σχηματισμό της οπτικώς καθαρής αβυσσομικίνης 2 (16) και της οπτικώς καθαρής τύπου I αβυσσομικίνης 2 (232).....	127
Σχήμα 120: Σύνθεση της τύπου I (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B (231).....	127
Σχήμα 121: Συνοπτική σύνθεση της δικετόνης <i>rac</i> -150.....	128
Σχήμα 122: Σύνθεση των ισομερών 149a και 149b από την αντίδραση Diels-Alder της δικετόνης <i>rac</i> -150.....	129
Σχήμα 123: Τα 7 μόρια μέλη τις οικογενείας των αβυσσομικινών που συντέθηκαν...	131

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

Ακρωνύμιο	Ξενόγλωσσος όρος	Ελληνικός όρος
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός
WHO	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
CDC	Center for Disease Control and Prevention	Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νόσων των ΗΠΑ
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control	Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων
MRSA	Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus	Χρυσίζων Σταφυλόκοκκος Ανθεκτικός στην Μεθικιλίνη
VRSA	Vancomycin Resistant Staphylococcus Aureus	Χρυσίζων Σταφυλόκοκκος Ανθεκτικός στην Βανκομυκίνη
Enterococci (VRE)	Vancomycin Resistant Enterococcus	Στέλεχος Εντερόκοκκου Ανθεκτικό στην Βανκομυκίνη
SEM	Scanning Electron Microscope	Μικροσκοπία Ηλεκτρονικής Σάρωσης
SAR	Structure Activity Relationship	Σχέση Δομής Δραστικότητας
SPR	Structure Property Relationship	Σχέση Δομής Ιδιοτήτων
pABA	<i>para</i> -Aminobenzoic acid	παρα-Αμινοβενζοϊκό οξύ
MOM	Methoxymethyl Ether	μεθοξυμεθυλαιθέρας
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	Ελάχιστη Συγκέντρωση Αναστολής
HIV	Human Immunodeficiency Virus	Ιός Ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου
<i>p</i> -	<i>para</i> -	<i>παρα</i> -
C-	Carbon	Άνθρακας
Cys-	Cystine	Κυστίνη
BGC	Biosynthetic Gene Cluster	Βιοσυνθετικό Γονιδιακό Σύμπλεγμα

mpks	Mitogen-Activated protein Kinase	Μιτογόνο-Ενεργοποιημένη Πρωτεϊνική Κινάση
IMDA	Intramolecular Diels-Alder	Ενδομοριακή Diels-Alder
VO(acac) ₂	Vanadyl acetylacetonate	Ακετυλοακετονικό Βανάδιο (II)
La(OTf) ₃	Lanthanum (III) trifluoromethanesulfonate	Τριφθορομεθανοσουλφονικό Λανθάνιο (III)
TBS-	tert-Butyldimethylsilyl ether	τριτοταγες-βουτυλοδιμεθυλοσιλυλαιθέρας
NBS	N-Bromosuccinimide	N-Βρωμοηλεκτριμίδιο
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide	δι(τριμεθυλοσιλιλο)αμίδιο του Λιθίου
CH ₃ PO(OMe) ₂	Dimethyl methylphosphonate	Μεθυλοφωσφονικός διμεθυλεστέρας
pClPhSH	4-chloroThiophenol	4-χλωρο θειοφαινόλη
LAH	Lithium aluminium hydride	Υδρίδιο λιθίου αργιλίου
TBAF	Tetra-n-butylammonium fluoride	τετρα-n-βουτυλαμμωνιακό φθορίδιο
PhI(OTFA)	(Bis(trifluoroacetoxy)iodo)benzene	(Δισ(τριφθοροακετοξυ)ιωδο)βενζόλιο
CHCl ₃	Chloroform	Χλωροφόρμιο
TIPS	Triisopropylsilyl	Τρισοπροπυλοσίλυλο
BBr ₃	Boron tribromide	Τριβρωμιούχο βόριο
MnO ₂	Manganese dioxide	Διοξείδιο του μαγγανίου
TFA	Trifluoroacetic acid	Τριφθοροξικό οξύ
Na ₂ S	Sodium Sulfide	Θειούχο Νάτριο
MeOH	Methanol	Μεθανόλη
NaOH	Sodium Hydroxide	Υδροξείδιο του Νατρίου
NaBH ₃ CN	Sodium cyanoborohydride	Κυανοβοροϋδρίδιο του Νατρίου
K ₂ CO ₃	Potassium carbonate	Ανθρακικό Κάλιο
CH ₃ CN, ACN	Acetonitrile	Ακετονιτρίλιο

LiCl	Lithium Chloride	Χλωριούχο λίθιο
LiBr	Lithium Bromide	Βρωμιούχο λίθιο
DMSO	Dimethyl sulfoxide	Διμεθυλοσουλφοξείδιο
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide	<i>N,N</i> -Διμεθυλοφορμαμίδιο
THF	Tetrahydrofuran	Τετραϋδροφουράνιο
Et ₃ N	Triethylamine	Τριαιθυλαμίνη
Ph ₂ Se ₂	Diphenyl diselenide	Διφαινυλοδισεληνίδιο
Et ₂ O	Diethyl ether	Διαιθυλαιθέρας
RuCl ₃	Ruthenium(III) chloride	Χλωριούχο Ρουθίνιο (III)
NaIO ₄	Sodium periodate	Υπεριωδικό νάτριο
CrO ₃	Chromium trioxide	Τριοξείδιο του Χρωμίου (VI)
CCl ₄	Carbon tetrachloride	Τετραχλωράνθρακας
(COCl) ₂	Oxalyl chloride	Οξαλυλογλωρίδιο
DCM	Dichloromethane	Διχλωρομεθάνιο
<i>t</i> BuOK	Potassium <i>tert</i> -butoxide	<i>τριτοταγες</i> -βουτοξείδιο του Καλίου
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl	(2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδιν-1-υλο)- <i>N</i> -οξυλ-ρίζα
PhI(OAc) ₂	(Diacetoxyiodo)benzene	(Διακετοξυϊωδο)βενζόλιο
PPh ₃	Triphenylphosphine	Τριφαινυλοφωσφίνη
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	<i>n</i> -Βουτυλολίθιο
TMSCHN ₂	Trimethylsilyldiazomethane	Τριμεθυλοσιλυλοδιαζωμεθάνιο
NaBH ₄	Sodium borohydride	Βοροϋδρίδιο του Νατρίου
DIBAL-H	Diisobutylaluminium hydride	Υδρίδιο του διϊσοβουτυλοαργιλίου
TES-	Triethylsilyl	Τριαιθυλοσιλύλο-
DMAP	4-dimethylaminopyridine	4-διμεθυλαμινοπυριδίνη
LiBH ₄	Lithium borohydride	Βοροϋδρίδιο του λιθίου

DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide	<i>N,N'</i> -δικυκλοεξυλοκαρβοδιμίδιο
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide	1-αιθυλο-3-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)καρβοδιμίδιο
LDA	Lithium diisopropylamide	Δισοπροπυλαμίδιο του Λιθίου
IBX	2-Iodoxybenzoic acid	2-ιοδοβενζοϊκό οξύ
EDG	Electron donating group	Ομάδα δότης ηλεκτρονίων
EWG	Electron withdrawing group	Ομάδα που έλκει ηλεκτρόνια
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol	1,1,1,3,3,3-Εξαφθορο-2-προπανόλη
LCMS	Liquid chromatography–mass spectrometry	Υγρή χρωματογραφία και φασματομετρία μάζας
TLC	Thin Layer Chromatography	Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας
HWE	Horner–Wadsworth–Emmons reaction	Αντίδραση Horner–Wadsworth–Emmons
NaH	Sodium hydride	Υδρίδιο του Νατρίου
DMP	Dess–Martin periodinane	Αντιδραστήριο Dess-Martin
MeI	Methyl iodide	Μεθυλοϊωδίδιο
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimethylpropyleneurea	<i>N,N'</i> -διμεθυλοπροπυλενουρία
EtOH	Ethanol	Αιθανόλη
PLE	pig liver esterase	εστεράση ήπατος χοίρου
Ba(OH) ₂ *8H ₂ O	Barium hydroxide octahydrate	Οκταένυδρο υδροξείδιο του βαρίου
COSY	Correlated Spectroscopy	Συσχετισμένη Φασματοσκοπία
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy	Φασματοσκοπία φαινομένου πυρηνικού Overhauser
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence	Ετεροπυρηνικός συσχετισμός πολλαπλών δεσμών
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	Ετεροπυρηνικός συσχετισμός πολλαπλών δεσμών

EtOAc	Ethyl Acetate	Οξικός αιθυλεστέρας
MeAlCl ₂	Dichloro(methyl)aluminium	Διχλωρο(μεθυλο)αλουμίνιο
ZrCl ₄	Zirconium (IV) chloride	Χλωριούχο Ζιρκόνιο (IV).
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -Chloroperoxybenzoic acid	μετα-χλωροϋπεροξυβενζοϊκό οξύ
<i>p</i> TsOH	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid	παρα-Τολουολοσουλφονικό οξύ
DMDO	Dimethyldioxirane	Διμεθυλοδιοξιράνιο
Ac	Acetyl	Ακέτυλο
<i>e.e.</i>	Enantiomeric excess	Εναντιομερική περίσσεια
eq	equivalent	ισοδύναμα

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

A.1 Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΒΥΣΣΟΜΥΚΙΝΩΝ

A.1.1 Τα φυσικά προϊόντα και η φαρμακευτική τους χρήση

Ως φυσικό προϊόν ορίζεται οποιαδήποτε χημική ένωση απομονώνεται από ζωντανούς οργανισμούς (στον χερσαίο ή υδάτινο κόσμο) αποτελώντας προϊόν του πρωτογενούς ή δευτερογενούς μεταβολισμού τους. Επιπλέον, τα φυσικά προϊόντα μπορούν να παρασκευαστούν και συνθετικά μέσω χημικής σύνθεσης (ημισυνθετικά ή με ολική σύνθεση). Έχουν διαδραματίσει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη του τομέα της οργανικής χημείας παρέχοντας στους επιστήμονες πλήθος απαιτητικών συνθετικών στόχων.¹ Από την αρχή του ανθρώπινου πολιτισμού, τα φυσικά προϊόντα έχουν χρησιμοποιηθεί δυνητικά ως υποψήφια φάρμακα για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, περίπου 3,5 δισεκατομμύρια άνθρωποι στις αναπτυσσόμενες χώρες εξαρτώνται κυρίως από φυσικά προϊόντα για την πρωτοβάθμια υγειονομική τους περίθαλψη. Οι ενώσεις αυτές αντιπροσωπεύουν μια άφθονη πηγή θεραπευτικών παραγόντων όπως αντιφλεγμονώδη, ανοσοτροποποιητές, αντιβιοτικά, αντικαρκινικά² και αντϊικά.³ Η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ), η οποία απομονώθηκε από τα φυτά *Salix* και το *Populus*, είναι ένα από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα φαρμάκου που αναπτύχθηκε από φυσικό προϊόν.⁴ Επίσης χρησιμοποιούνται για την παραγωγή αρωμάτων,⁵ σε προϊόντα περιποίησης, ως αγροχημικά και στη διατήρηση τροφίμων.⁶

Τις τελευταίες δεκαετίες, το ενδιαφέρον των φαρμακοβιομηχανιών προς τα φυσικά προϊόντα ως πηγή φαρμακευτικών παραγόντων έχει μειωθεί. Οι κύριοι λόγοι είναι η δύσκολη ταυτοποίησή τους, η μη διαθεσιμότητα πρώτων υλών, οι χαμηλές αποδόσεις απομόνωσης βιοδραστικών ενώσεων αλλά και η εσφαλμένη πεποίθηση ότι οι ζωντανοί οργανισμοί έχουν εξαντληθεί ως πηγή νέων θεραπευτικών ενώσεων. Πρόσφατη έκθεση σχετικά με τις παρενέργειες, το υψηλό κόστος, τη μικροβιακή αντοχή, τις νέες αναδύμενες ασθένειες και τη μειωμένη ροή ανακάλυψης νέων φαρμάκων, έστρεψε τις φαρμακοβιομηχανίες στην ορθολογική χρήση των ήδη υπαρχόντων φαρμάκων. Στο πλαίσιο αυτό, τα φυσικά προϊόντα θα μπορούσαν να παρέχουν νέα δεδομένα για τη σύνθεση νέων φαρμάκων λόγω της χημικής ποικιλομορφίας των δομών τους και της χαμηλής μικροβιακής ανθεκτικότητας απέναντί τους. Τα τελευταία χρόνια, έχουν διεξαχθεί εκτενείς έρευνες για τη διερεύνηση της χρησιμότητας των φυσικών προϊόντων ως πηγή νέων φαρμακευτικών παραγόντων. Συγκεκριμένα η AnalytiCon Discovery και

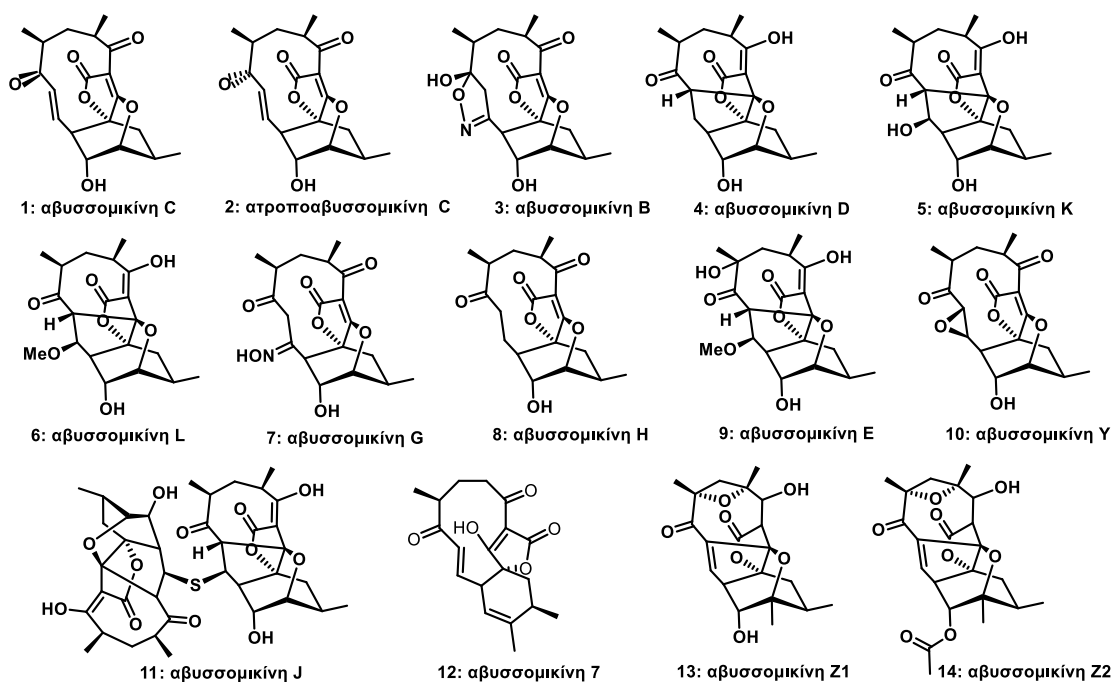
η MerLion Pharmaceuticals είναι οι δύο κύριες φαρμακευτικές εταιρείες που επικεντρώνονται κυρίως στην ανάπτυξη φαρμακευτικών ενώσεων βασιζόμενες σε φυσικά προϊόντα.⁴

Ολική σύνθεση ονομάζεται η πλήρης χημική σύνθεση ενός πολύπλοκου μορίου, συχνά ενός φυσικού προϊόντος, από απλές, εμπορικά διαθέσιμες πρόδρομες ενώσεις.⁷⁻⁹ Συνήθως αναφέρεται σε μια διαδικασία που δεν περιλαμβάνει τη βοήθεια βιολογικών διεργασιών, γεγονός που τη διαχωρίζει από την ημισύνθεση. Αρκετές φορές η σύνθεση μπορεί να καταλήγει σε ένα πρόδρομο μόριο του μορίου στόχου, το οποίο μέσω γνωστών συνθετικών οδών μπορεί να οδηγήσει στον μόριο-στόχο. Σε αυτή την περίπτωση η σύνθεση ονομάζεται μερική (Formal Synthesis). Τα μόρια-στόχοι ολικής σύνθεσης μπορεί να είναι φυσικά προϊόντα, βιολογικά δραστικές ουσίες, γνωστά ενδιάμεσα ή μόρια θεωρητικού ενδιαφέροντος. Η ενασχόληση με την ολική σύνθεση απαιτεί βαθιά γνώση χημείας και αντιδράσεων καθώς και φαντασία και οξυδέρκεια στη συνθετική οργανική χημεία.

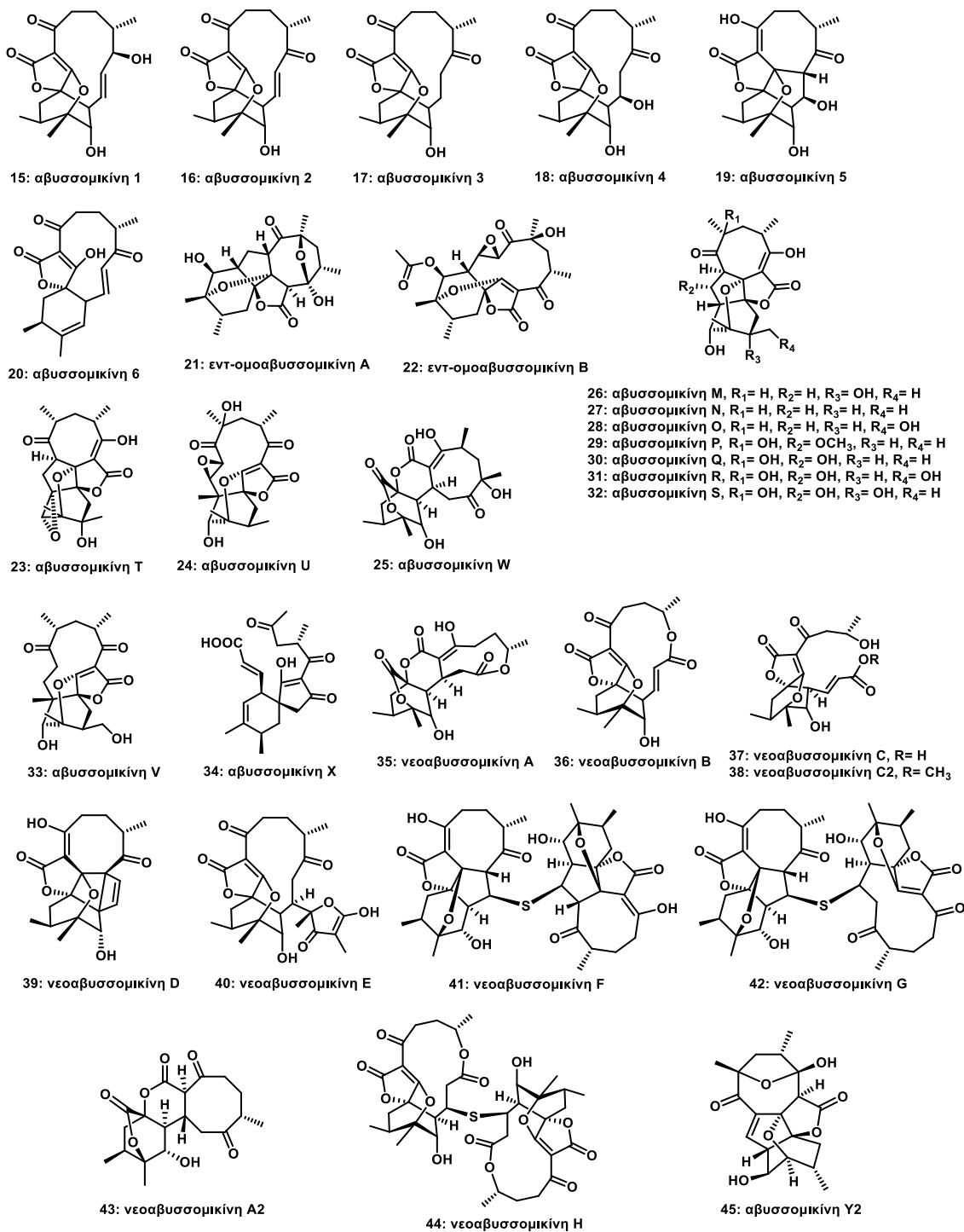
Συχνά, ο στόχος είναι να ανακαλυφθεί μια νέα οδός σύνθεσης για ένα μόριο στόχο για το οποίο υπάρχουν ήδη γνωστές πορείες. Εντούτοις αρκετές φορές, δεν υπάρχει συνθετική οδός και οι ερευνητές χημικοί ωθούνται στην έρευνα μίας βιώσιμης συνθετικής πορείας για πρώτη φορά (Πρώτη ολική σύνθεση). Η ολική σύνθεση είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ανακάλυψη νέων χημικών αντιδράσεων και νέων χημικών αντιδραστηρίων, καθώς και για τη δημιουργία συνθετικών οδών για βιολογικά δραστικές ενώσεις και την ανάπτυξη νέων φαρμάκων ενώ αποτελεί και έναν σημαντικό τομέα για την εκπαίδευση νέων συνθετικών οργανικών χημικών.¹⁰

A.1.2 Αβυσσομικίνες: μια νέα οικογένεια φυσικών προϊόντων

Τα φυσικά προϊόντα έχουν διαδραματίσει βασικό ρόλο στην ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών, με ένα μεγάλο ποσοστό αυτών να απομονώνεται από ακτινομύκητες. Το 2004 από δείγμα ιζήματος, σε βάθος 289 m στη θάλασσα της Ιαπωνίας, απομονώθηκαν από το στέλεχος θαλάσσιου Gram-θετικού ακτινομύκητα *Verrucosispora* AB-18-032 (πλέον *M.maris*), τρεις νέες φυσικές ενώσεις που ονομάστηκαν αβυσσομικίνες B (3), C (1) και D (4). Η αβυσσομικίνη C αποτέλεσε το μοναδικό βιοδραστικό μέλος μεταξύ των τριών μορίων. Η ταυτοποίηση της δομής των τριών αυτών ενώσεων πραγματοποιήθηκε με κρυσταλλογραφία ακτίνων X και με εκτεταμένα πειράματα φασματοσκοπίας NMR. Η φαρμακοφόρος δομή των αβυσσομικινών κίνησε το ενδιαφέρον τις επιστημονικής κοινότητας όταν ανακαλύφθηκε ότι η αβυσσομικίνη C αναστέλλει την βιοσύνθεση του π-αμινοβενζοϊκού οξέος, ενός συμπαραγόντα που απαιτείται για την βιοσύνθεση του φολικού οξέος. Ακολούθησε η ανακάλυψη πάνω από 40 ενώσεων-μελών της οικογένειας των αβυσσομικινών από διάφορους ακτινομύκητες, ενώ ακόμη και σήμερα συνεχίζεται η ανακάλυψη καινούργιων ενώσεων-μελών (Σχήμα 1 και Σχήμα 2). Τα μόρια της οικογένειας των αβυσσομικινών παρουσιάζουν πληθώρα βιολογικών δράσεων όπως αντιμικροβιακή δράση, έναντι θετικών κατά Gram βακτηρίων και μυκοβακτηρίων, αντικαρκινικές ιδιότητες και αντι-υικές ιδιότητες.¹¹



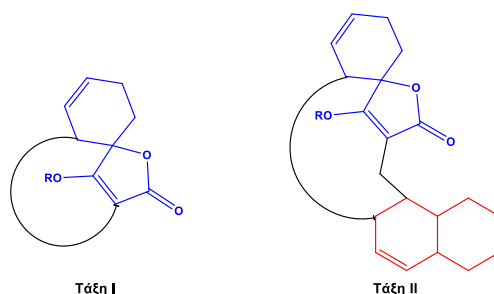
Σχήμα 1: Χημικές δομές και στερεοχημεία των αβυσσομικινών (τύπου I).^{12,13}



Σχήμα 2: Χημικές δομές και στερεοχημεία των αβυσσομικινών (τύπου II).^{11, 12, 13}

A.1.3 Δομική ταξινόμηση

Η οικογένεια των αβυσσομικινών ανήκει δομικά στην κατηγορία των τετρονικών αντιβιοτικών και πιο συγκεκριμένα στην υποκατηγορία των σπειροτερονικών πολυκετιδίων. Τα τετρονικά / σπειροτερονικά πολυκετίδια είναι μια σχετικά νέα οικογένεια μικροβιακών μεταβολιτών που εμφανίζουν κυρίως αντικαρκινικές και αντιβιοτικές ιδιότητες. Βασιζόμενη σε βιοσυνθετικές εκτιμήσεις, τα σπειροτετρονικά πολυκετίδια χωρίζονται σε δύο κατηγορίες (τάξη I και τάξη II). Στην τάξη I το σπειροτετρονικό τμήμα βρίσκεται εντός μιας μακροκυκλικής ανθρακικής αλυσίδας διαφόρων μεγεθών, ενώ στην τάξη II εμπεριέχεται επιπλέον ένα τμήμα δεκαλίνης (Σχήμα 3).¹⁴

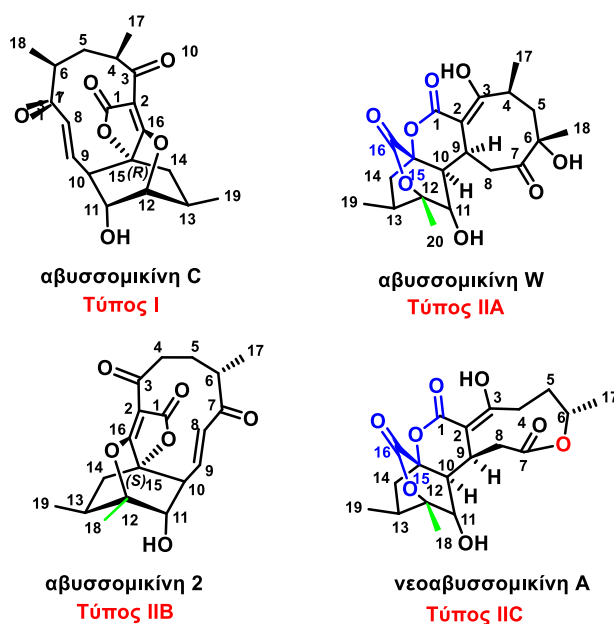


Σχήμα 3: Γενικές δομές σπειροτερονικών πολυκετιδίων τάξης I και τάξης II με μπλε χρώμα απεικονίζεται η σπειροτετρανική μονάδα και με κόκκινο χρώμα το τμήμα δεκαλίνης.

Οι Αβυσσομικίνες θεωρούνται σπειροτερονικά πολυκετίδια τάξης I και εμπεριέχουν μια 11-μελή μακροκυκλική αλυσίδα. Η πλειοψηφία των τετρονικών φυσικών προϊόντων έχει απομονωθεί από ακτινοβακτήρια. Η οικογένεια των αβυσσομικινών περιέχει επί του παρόντος δύο συγγενείς οικογένειες που προέρχονται από ακτινομύκητες, το γένος *M.maris* (αβυσσομικίνες B-L) και το γένος *Streptomyces* (αβυσσομικίνες E και I, τις εντ-ομοαβυσσομικίνες A και B, τις αβυσσομικίνες 2-5, M-X, και τις νεοαβυσσομικίνες A – C)¹¹ ενώ πρόσφατα, το 2021, απομονώθηκαν από τον ακτινομύκητα *Microbispora rhizospharae* τρία νέα μέλη (αβυσσομικίνες Z1, Z2, Y).¹³ Οι αβυσσομικίνες μπορούν επίσης να ταξινομηθούν με βάση τα δομικά τους χαρακτηριστικά. Στηριζόμενοι στο μοναδικό χημικό τους καρβοκυκλικό σκελετό (ικρίωμα) χωρίζονται σε δύο κατηγορίες τύπου I και τύπου II. Η οικογένεια τύπου I περιλαμβάνει, τις αβυσσομικίνες B-E, G, H, J-L και την ατροπο-αβυσσομικίνη C. Οι αβυσσομικίνες που ανήκουν στην κατηγορία τύπου II είναι εναντιομερικά ισομερή των ενώσεων τύπου I με βάση την απόλυτη στερεοχημεία του άνθρακα C-15 του

σπειροτετρονικού δακτυλίου και ομαδοποιούνται περαιτέρω σε τρεις υποτύπους (τύπος ΠΑ, τύπος ΠΒ και τύπος ΠC, Σχήμα 4). Συγκεκριμένα οι αβυσσομικίνες τύπου I παρουσιάζουν $-R$ στερεοχημεία στον C-15 ενώ οι τύπου II παρουσιάζουν $-S$ στερεοχημεία στον ίδιο άνθρακα. Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι, μέχρι τώρα, από ακτινομύκητες του γένους *Micromonospora maris* και τον ακτινομύκητα *Microbispora rhizospharae* sp. nov. TBRC6028, έχουν απομονωθεί μόνο αβυσσομικίνες τύπου I, ενώ από ακτινομύκητες του γένους *Streptomyces* κυρίως τύπου II με μόνη εξαίρεση την αβυσσομικίνη E που έχει τύπου I δομή.

Οι αβυσσομικίνες τύπου ΠΑ φέρουν δύο υποκαταστάτες μεθυλίου (ένα στο C-12 και ένα στο C-4) ενώ οι αβυσσομικίνες τύπου ΠΒ φέρουν έναν υποκαταστάτη μεθυλίου (στο C-12) (Σχήμα 4). Στην υποκατηγορία τύπου ΠΑ ανήκουν αβυσσομικίνες M-X και οι εντ-ομοαβυσσομικίνες A και B, ενώ στην τύπου ΠΒ η αβυσσομικίνη 1-5. Οι ενώσεις τύπου ΠC έχουν και αυτές ένα μεθύλιο (στο C-12) και διαθέτουν ένα επιπλέον άτομο οξυγόνου στην κυκλική πολυκετιδική αλυσίδα. Στον τύπο αυτό ανήκουν οι νεοαβυσσομικίνες A-D (περιέχουν μια γέφυρα λακτόνης στην μακροκυκλική αλυσίδα) (Σχήμα 4).¹⁵



Σχήμα 4: Αντιπροσωπευτικές χημικές δομές κάθε τύπου και υποτύπου της οικογένειας των αβυσσομικινών.

A.2. ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

A.2.1 Η παγκόσμια απειλή της ανθεκτικότητας των βακτηρίων

Στην εποχή μας τα αντιβιοτικά αποτελούν αναντικατάστατο εργαλείο για την καταπολέμηση των λοιμωδών νόσων και χρησιμοποιούνται παγκοσμίως για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων τόσο στον ανθρώπινο όσο και στον ζωικό πληθυσμό. Η διάρκεια και η ποιότητα ζωής, σχετίζονται άμεσα με την προσβασιμότητα στα αντιβιοτικά. Στην Αφρική, οι μολυσματικές ασθένειες αντιπροσωπεύουν 5 από τις 6 κύριες αιτίες θανάτου και το 36,6% όλων των θανάτων συνολικά. Στη Νοτιοανατολική Ασία 3 από τις 6 κύριες αιτίες θανάτου οφείλονται σε μολυσματικές ασθένειες, κάτι το οποίο εκφράζεται σε ποσοστό 14,3% των συνολικών θανάτων. Στην Ευρώπη, όπου η προσβασιμότητα σε αντιβιοτικά είναι πολύ εύκολη, ο αριθμός αυτός μειώνεται μόλις στο 2,7% των συνολικών θανάτων.¹⁶

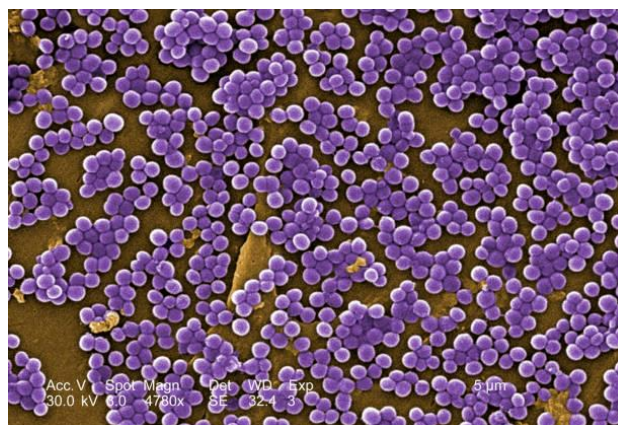
Ωστόσο, στον δυτικό κόσμο η αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών σε ανθρώπους και σε ζώα έχει οδηγήσει στην δημιουργία παθογόνων μικροοργανισμών ανθεκτικών ως προς στα ήδη υπάρχοντα αντιβιοτικά. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) η αντοχή των μικροβίων στα αντιβιοτικά αυξάνεται σε επικίνδυνα υψηλά επίπεδα σε όλα τα μέρη του κόσμου. Νέοι μηχανισμοί αντοχής αναδύονται και εξαπλώνονται παγκοσμίως, απειλώντας την ικανότητα του ανθρώπινου είδους να αντιμετωπίζει κοινές μολυσματικές ασθένειες. Ένας αυξανόμενος κατάλογος λοιμώξεων - όπως πνευμονία, φυματίωση, δηλητηρίαση αίματος, γονόρροια και τροφικές ασθένειες - γίνονται δυσκολότερο, και μερικές φορές αδύνατο, να αντιμετωπιστούν καθώς τα αντιβιοτικά γίνονται όλο και λιγότερο αποτελεσματικά. Το πρόβλημα αυτό γίνεται ακόμη πιο έντονο στα νοσοκομεία όπου παρατηρείται έντονα η ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηρίων, η οποία και ευθύνεται για την πρόκληση σοβαρών λοιμώξεων, με αποτέλεσμα την παράταση της νοσηλείας, την αύξηση του κόστους αυτής, καθώς και την αύξηση της θνησιμότητας.¹⁸

Η αντιβιοτική ανθεκτικότητα έχει χαρακτηριστεί ως μια σημαντική παγκόσμια απειλή για τη δημόσια υγεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νόσων των ΗΠΑ (CDC) και το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (ECDC). Η αναγνώριση αυτή οφείλεται τόσο στην τρέχουσα όσο και στην μελλοντική υγειονομική και οικονομική επιβάρυνση που αυτή επιφέρει. Το 2007 στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) καταγράφηκαν 400.000 ανθεκτικές σε αντιβιοτικά λοιμώξεις,, οι οποίες οδήγησαν σε 25.000 θανάτους και με εκτιμώμενο κόστος 1,5

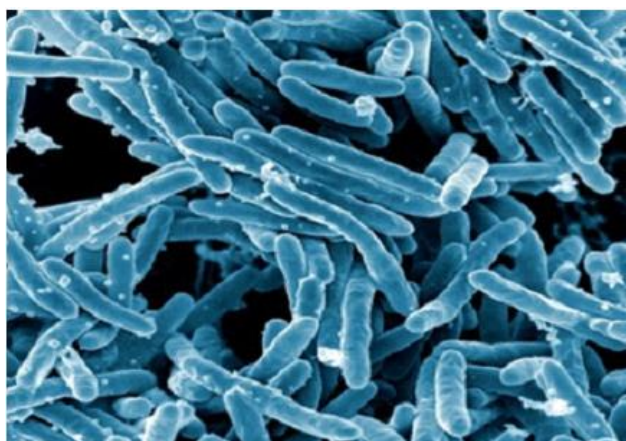
δισεκατομμύρια ευρώ. Ομοίως, το CDC αναφέρει 23.000 ετήσιους θανάτους που σχετίζονται με μικροβιακή αντοχή στις ΗΠΑ.¹⁸ Με βάση ανασκόπηση του Ηνωμένου Βασιλείου το 2014, οι μελλοντικές συνέπειες της μικροβιακής ανθεκτικότητας αναμένονται πολύ δυσοίωνες. Συγκεκριμένα, προβλέπονται 10 εκατομμύρια θάνατοι έως το 2050 και οικονομικές επιπτώσεις έως και 10 τρισεκατομμύρια δολάρια παγκοσμίως, εάν δεν ληφθούν μέτρα ώστε να περιοριστεί ο επιπολασμός της μικροβιακής αντοχής.¹⁹ Στην Ελλάδα, το Κέντρο Ελέγχου & Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.Ν.Ο.) έχει αναφέρει ότι η Ελλάδα είναι πρώτη ευρωπαϊκά στη συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών παραγόντων και συγκαταλέγεται στις ευρωπαϊκές χώρες με τα υψηλότερα επίπεδα μικροβιακής αντοχής.²⁰

Μερικά από τα πιο επικίνδυνα παθογόνα μικρόβια που έχουν αναπτύξει ανθεκτικότητα στα υπάρχοντα αντιβιοτικά αποτελούν τα εξής:

- ***Staphylococcus aureus*** (Εικόνα 1), παρουσιάζει ανθεκτικότητα στη μεθυκιλίνη (MRSA) και στη βανκομυκίνη (VRSA). Προκαλεί λοιμώξεις του δέρματος, πνευμονία, μηνιγγίτιδα, οστεομυελίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, σύνδρομο τοξικού σοκ, βακτηραιμία, και σήψη
- ***Enterococci (VRE)***, παρουσιάζει ανθεκτικότητα στη βανκομυκίνη. Προκαλεί λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, βακτηραιμία, βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα και εκκολπωματίτιδα, μηνιγγίτιδα
- ***Streptococcus pneumonia***, παρουσιάζει ανθεκτικότητα στην πενικιλίνη και προκαλεί πνευμονοκοκκικές μολύνσεις εκτός από πνευμονία.
- ***Escherichia coli***, ανθεκτικό σε β-λακτάμες, κινολόνες και αμινογλυκοσίδες.
- ***Clostridium difficile***, παρουσιάζει ανθεκτικότητα σε β-λακτάμες και κινολόνες
- ***Mycobacterium tuberculosis*** (Εικόνα 2), ανθεκτικό σε ριφαμυκίνες, κινολόνες και αμινογλυκοσίδες. Προκαλεί φυματίωση.



Εικόνα 1: Ηλεκτρονικό μικρογράφημα σάρωσης (SEM) του βακτηριακού στελέχους *Staphylococcus aureus*, ανθεκτικού σε μεθικιλίνη. Πηγή CDC



Εικόνα 2: Βακτήρια *Mycobacterium tuberculosis* που προκαλούν φυματίωση. Πηγή: Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργιολογίας και Λοιμωδών Νόσων (Η.Π.Α).

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί ορισμένες στρατηγικές για την αντιμετώπιση της εξάπλωσης της μικροβιακής αντοχής. Αυτές περιλαμβάνουν την αύξηση του αριθμού και της ποικιλομορφίας (ως προς τον μηχανισμό δράσης αλλά και ως προς την δομή) των αντιβιοτικών ενώσεων και παράλληλα προσπάθεια περιορισμού της χρήσης αντιβιοτικών μόνο σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου απαιτούνται ρητά. Αυτή η μεταγενέστερη προσέγγιση βασίζεται στην αρχή ότι ένας βασικός παράγοντας για την εξάπλωση της μικροβιακής αντοχής είναι η έκθεση των βακτηρίων σε χαμηλές και συχνές ή υψηλές και σπάνιες δόσεις αντιβιοτικών. Έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για τη μείωση των περιττών συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών και τη μείωση των περιπτώσεων μη συμμόρφωσης με τη συνταγογραφούμενη δόση. Ωστόσο, ενώ αυτές οι προσπάθειες μπορούν να επιβραδύνουν δραστικά την εξάπλωση της ανθεκτικότητας, δεν

μπορούν να οδηγήσουν στην πλήρη εξάλειψή της. Ως απόρροια των παραπάνω, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη εύρεσης νέων ενώσεων με αντιβιοτική δράση οι οποίες θα είναι κλινικά και βιομηχανικά βιώσιμες και θα αποτελέσουν μια εναλλακτική λύση στα χέρια των επιστημόνων.

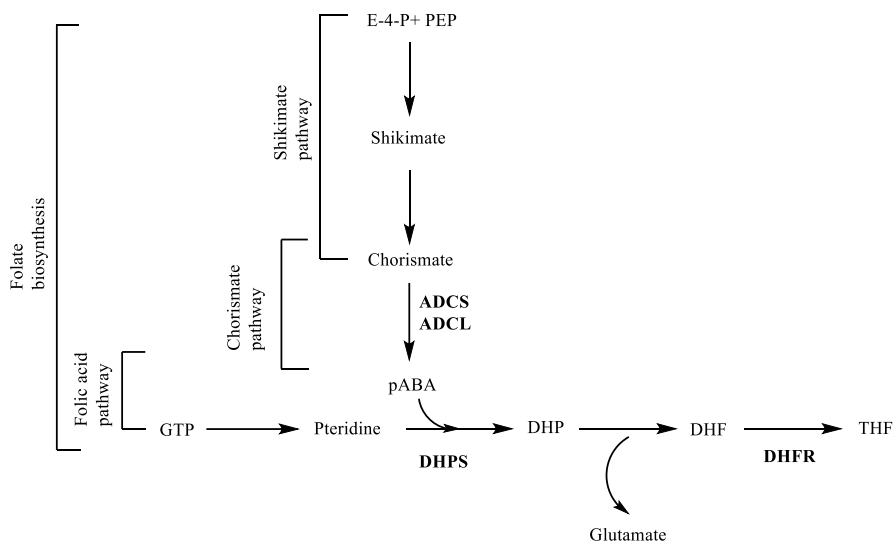
Η εξέλιξη της συνθετικής χημείας αλλά και άλλων βιοεπισημών διευκολύνει την ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών φαρμάκων και επιδιώκει την ανάπτυξη *de novo* αντιβιοτικών ικανών να στοχεύουν συγκεκριμένους μοριακούς στόχους. Στόχο αποτελεί συνήθως μια μεμονωμένη πρωτεΐνη ή ένα ένζυμο με κυρίαρχη λειτουργία σε μια βασική βακτηριακή διαδικασία απαραίτητη για την επιβίωση του μικροοργανισμού. Ιδανικά, πρόκειται για πρωτεΐνες που δεν εμπλέκονται στον ανθρώπινο οργανισμό κάτι το οποίο ελαττώνει την πιθανότητα παρενεργειών. Αυτή η μέθοδος «ορθολογικού» σχεδιασμού φαρμάκων, είχε κάποιες αξιοσημείωτες πρώιμες επιτυχίες, που οδήγησαν στην ανάπτυξη των σουλφοναμιδίων και των κινολονών.²¹ Εκτός από την ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών, επιτεύχθηκε η βελτιστοποίηση της αντιβιοτικής δράσης έναντι ανθεκτικών στελεχών, ήδη γνωστών μορίων μέσω δομικών τροποποιήσεων [Structure Activity Relationship (SAR) και Structure Property Relationship (SPR)].²²⁻²⁴

Η μικροβιακή ανοχή σε συνδυασμό με την πρόσφατη υψηλή επιτυχία εντοπισμού νέων βιοδραστικών φυσικών προϊόντων, οδήγησε σε αύξηση του ενδιαφέροντος για την ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών βασισμένων σε φυσικά προϊόντα. Η κατηγορία των αβυσομικινών έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας τόσο λόγω της υψηλής αντιβιοτικής τους δράσης κατά των ανθεκτικών βακτηρίων όσο και της ενδιαφέρουσας δομής τους.

A.2.2 Βιοσυνθετικό μονοπάτι σικιμικού-χορισμικού-φολικού οξέος (SCF)

Τα φολικά άλατα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες βιολογικές διεργασίες. Συγκεκριμένα, αποτελούν συμπαράγοντες σε αντιδράσεις μεταφοράς ενός ατόμου άνθρακα οι οποίες εμπλέκονται σε πολλές άλλες οδούς, όπως στη σύνθεση νουκλεοτιδίων, στον μεθυλιωτικό κύκλο και στην κυτταρική διαίρεση, σε προκαρυωτικούς και ευκαρυωτικούς οργανισμούς. Τα φυτά, τα προκαρυωτικά και μερικά κατώτερα ευκαρυωτικά κύτταρα στηρίζονται στη *de novo* σύνθεση φολικού οξέος μέσω του βιοσυνθετικού μονοπατιού σικιμικού-χορισμικού-φολικού οξέος (SCF) (Σχήμα 5). Τα υψηλότερα ευκαρυωτικά κύτταρα στερούνται αυτής της βιοσυνθετικής οδού και βασίζονται σε εξωγενή πηγή φολικού οξέος. Η αναστολή της βιοσύνθεσης

αυτού του ζωτικού μεταβολίτη εμποδίζει την κυτταρική διαίρεση και οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο.²⁵⁻²⁷ Μέσα στο μεταβολικό μονοπάτι SCF, το φολικό οξύ, τα χορισμικά²⁸ και τα συκιμικά²⁹ επιμέρους μονοπάτια θεωρούνται πρωτογενείς, δευτερογενείς και τριτογενείς μεταβολισμοί, αντίστοιχα, για τη βιοσύνθεση των φολικών αλάτων. Η συσχέτιση των τριών αυτών οδών (SCF) φαίνεται στο Σχήμα 5. Συνοπτικά, τα φολικά άλατα συντίθενται ενζυμικά μέσα στο μονοπάτι του φολικού οξέος από τριφωσφορική γουανωσίνη (GTP) μέσω μια σειράς επτά ενζύμων που απαιτούν τη συμπύκνωση του π-αμινοβενζοϊκού οξέος (pABA) με την περιδίνη. Το pABA, συντίθεται μέσω μετατροπής των προδρόμων ενώσεων εντός του σικιμικού-χορισμικού μονοπατιού. Η βιολογική σημασία του φολικού οξέος και η απουσία της βιοσυνθετικής οδού SCF στα θηλαστικά το καθιστούν ελκυστικό στόχο για την ανάπτυξη αντιμικροβιακών, αντιπαρασιτικών και ζιζανιοκτόνων. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται από την επιτυχία του ζιζανιοκτόνου glyphosate (στοχεύοντας το συκιμικό μονοπάτι), και των σουλφοναμιδικών αντιβιοτικών (στοχεύοντας το μονοπάτι φολικού οξέος). Από τα γνωστά κλινικά χρησιμοποιούμενα αντιμικροβιακά και αντι-ελονοσιακά, μόνο τα σουλφοναμίδια και οι διαμινοπυριμιδίνες, στοχεύουν την οδό του φολικού οξέος εντός της μεταβολικής οδού SCF. Ένας από τους αποτελεσματικούς μηχανισμούς αντοχής που έχουν αναπτυχθεί απέναντι στα αντιφολικά είναι η υπερπαραγωγή του pABA. Με την εμφάνιση αντοχής σε αυτές τις ενώσεις μειώνεται η θεραπευτική τους χρησιμότητα ενώ παράλληλα δημιουργείται επείγουσα και επιτακτική ανάγκη για την ανάπτυξη νέων αντιφολικών που είναι αποτελεσματικά τόσο έναντι των ευαίσθητων όσο και των ανθεκτικών στελεχών. Σε αντίθεση με το μονοπάτι σικιμικού-φολικού που έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό από τις βιομηχανίες ζιζανιοκτόνων και φαρμακευτικών προϊόντων,³⁰ το χορισμικό μονοπάτι αποτελεί ένα νέο και πολλά υποσχόμενο στόχο για την ανάπτυξη νέων αντιμικροβιακών ενώσεων.¹¹



Σχήμα 5: Βιοσύνθεση φολικού οξέος μέσω της βιοσυνθετικής οδού συκιμικού-χορισμικού-φολικού (SCF). Λύση του αμινο-δεοξυχωρισμικού (ADCL); Συνθάση του αμινο-δεοξυχωρισμικού (ADCS); Διϋδροφολικό (DHF); Διϋδροπτεροϊκό (DHP); Αναγωγή του Διϋδροφολικού (DHFR); Συνθάση του διϋδροπτεροϊκού (DHPS); 4-φωσφορική ερυθρόζη (E-4-P); 5-τριφωσφορική γουανοσίνη (GTP); π-αμινοβενζοϊκό οξύ (pABA); Φωσφονενολοπυρουβικό (PEP); και τετραϋδροφολικό (THF).¹¹

A.2.3 Βιολογική αποτίμηση Αβυσσομικινών και συνθετικών τους αναλόγων

Η βιολογική δράση των μελών της οικογένειας των αβυσσομικινών παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Συγκεκριμένα, οι αβυσσομικίνες εμφανίζουν ισχυρή αποτελεσματικότητα έναντι των Gram-θετικών βακτηρίων και μυκοβακτηρίων. Ακόμη έχουν καταγραφεί αντικαρκινικές ιδιότητες,³¹ ιδιότητες λανθάνουσας επανενεργοποίησης του ανθρώπινου ιού ανοσοανεπάρκειας (HIV),³² αντι-HIV ιδιότητες, και ιδιότητες επαγωγής της αντιγραφής του HIV.¹⁵ Αντίθετα δεν έχει παρατηρηθεί δραστηριότητα έναντι Gram-αρνητικών βακτηρίων ή μυκήτων για οποιοδήποτε μέλος αυτής της οικογένειας. Μερικοί σπειροτετρονικοί εστέρες, όπως η κιτζανιμικίνη (kijanimicin), είναι γνωστό ότι εμφανίζουν αντι-ελονοσιακές ιδιότητες *in vivo*, αλλά ο μηχανισμός δράσης που είναι υπεύθυνος για το αντιπαρασιτικό αποτέλεσμα παραμένει άγνωστος.³³ Η δραστηριότητα των αβυσσομικινών έναντι της ελονοσίας δεν έχει διερευνηθεί μέχρι σήμερα κάτι το οποίο παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Επί του παρόντος, από όλες τις αβυσσομικίνες που εξετάστηκαν για αντιμικροβιακή δράση, βρέθηκαν ενεργές επτά φυσικές αβυσσομικίνες (αβυσσομικίνη 2, 6, C, J, η ατροποαβυσσομικίνη C και οι νεοαβυσσομικίνες F και G), οκτώ συνθετικά ανάλογα και η αβυσσομικίνη 7 που συντέθηκε ενζυμικά (Πίνακες 1 και 2, Σχήμα 1, 2 και

6).^{11,34,35} Η δραστηριότητα αυτή συνδέεται με την παρουσία των δύο δεκτών Michael που υπάρχουν σε αυτά τα μόρια κάτι το οποίο θα αναλυθεί στην επόμενη ενότητα. Οι δραστικές αβυσσομικίνες κατά Gram-θετικών βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των *Micrococcus luteus*, *Bacillus thuringiensis*, *Enterococcus faecalis*, MRSA, *Staphylococcus aureus*, και ανθεκτικών στη βανκομυκίνη στελέχη *S. aureus* (VRSA), είναι η αβυσσομικίνη C, το ατροποϊσομερές της, τέσσερα ανάλογα της ατροπο-αβυσσομικίνης C [βενζυλο-αιθερικό ανάλογο, χλωρο ανάλογο και δύο διαστερεοϊσομερικά μεθοξυ-μέθυλο (MOM) ανάλογα], η ατροπο-Ο-βενζυλο-απομεθυλιωμένη αβυσσομικίνη C, η ακετυλο-ατροποαβυσσομικίνη C, η 3-διθιολανο-αβυσσομικίνη C, η διθιολανο-αβυσσομικίνη C, το οξειδωμένο ανάλογο της αβυσσομικίνης I (η αβυσσομικίνη I αποδείχθηκε αργότερα ότι έχει δομή τύπου II και μετονομάστηκε σε αβυσσομικίνη I με το οξειδωμένο ανάλογο της να είναι ουσιαστικά η αβυσσομικίνη 2)³¹ οι αβυσσομικίνες 2, 6, και 7 και οι νεοαβυσσομικίνες F και G.^{11, 35-37} Οι δραστικές αβυσσομικίνες κατά των μυκοβακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των *Mycobacterium smegmatis*, *M. bovis Bacille Calmette Guerin* (BCG), και *M. tuberculosis* είναι η αβυσσομικίνη C, η ατροποαβυσσομικίνη C και η αβυσσομικίνη J (Πίνακας 2). Η αβυσσομικίνη J μπορεί να δράσει ως προφάρμακο, το οποίο μετασχηματίζεται στην ατροπ-αβυσσομικίνη C μέσω οξειδωτικής ενεργοποίησης.^{37,38}

Πίνακας 1: Ελάχιστες συγκεντρώσεις αναστολής (MICs) (μg/mL) βιοδραστικών αβυσσομικινών έναντι διάφορων θετικά κατά Gram βακτηρίων.^{11, 12, 35}

Ένωση	MIC σε μg/mL		
	<i>M. luteus</i> ATCC 9343	<i>B. subtilis</i> PCI 219	<i>S. aureus</i> IFO 12732
αβυσσομικίνη 2	29	29	29

Ένωση	MRSA 1862	MRSA 991	MRSA A1	<i>M.luteus</i> ML01	<i>B.thurin giensis</i> BT01	<i>S.aureus</i> ATCC 29213	<i>E.faecalis</i> ATCC 29212
αβυσσομικίνη 2	14.5	58	115	3.6	7.2	14.5	14.5

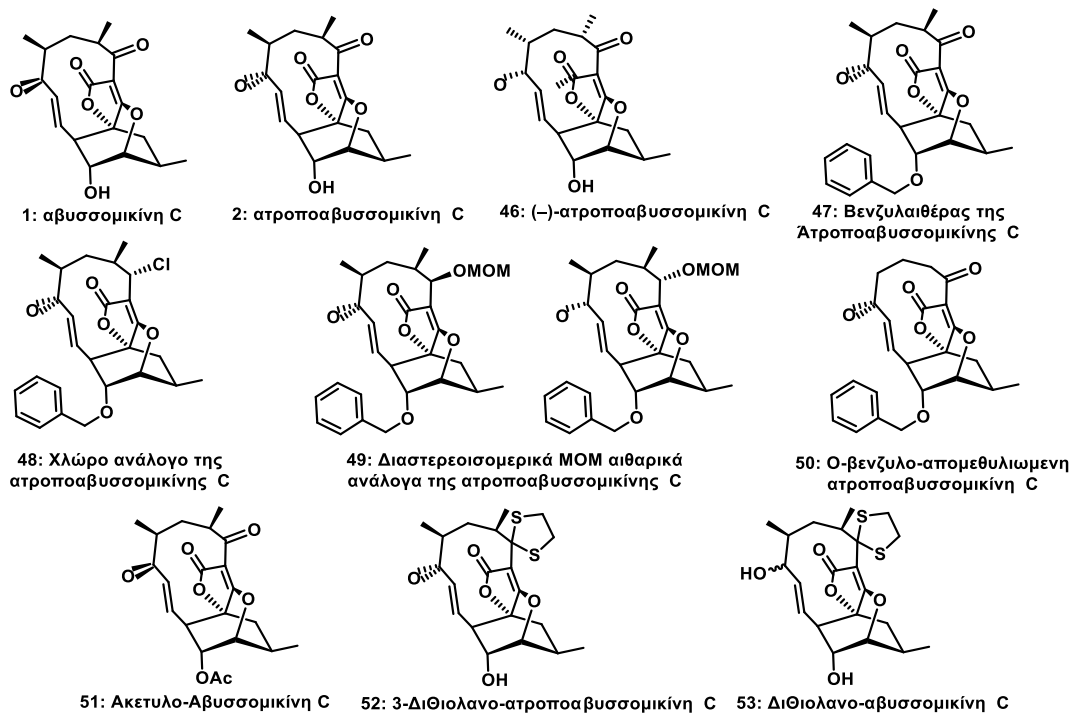
Ένωση	MIC σε µg/mL					
	MRSA shhs A1	MRSA 699	MRSA 1862	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>M. luteus</i> ML01
Ampicillin	64	0.5	1	0.5	0.25	1
Vancomycin	0.5	0.5	0.125	0.25	0.125	0.5
αβυσσομικίνη 6	16	16	16	32	32	16
αβυσσομικίνη 7	32	16	32	32	32	32
νεοαβυσσομικίνη F	16	16	16	32	32	-
νεοαβυσσομικίνη G	16	16	16	32	32	-

Ένωση	MIC σε µg/mL				
	MRSA N315	MRSA 100b	MRSA 2775	VRSA Mu50	MRSA ATCC 33591
αβυσσομικίνη C	4	-	-	13	5.2
ατροποαβυσσομικίνη C	~5	20	20	-	3.5
(-)-ατροποαβυσσομικίνη C	~5	20	20	-	-
Βενζυλο-αιθερικό ανάλογο ατροποαβυσσομικίνης C	-	8	10	-	-
Χλώρο ανάλογο ατροποαβυσσομικίνης C	-	15	15	-	-
1 ^ο διαστερεοϊσομερικό MOM αιθερικό ανάλογο ατροποαβυσσομικίνης C	-	12	15	-	-
2 ^ο διαστερεοϊσομερικό MOM αιθερικό ανάλογο ατροποαβυσσομικίνης C	-	12	15	-	-
ατροπο-O-βενζυλο-απομεθυλιωμένη αβυσσομικίνη C	-	44	58	-	-
ακέτυλο αβυσσομικίνη C	8	-	-	-	-
3-διθιολανο ατροποαβυσσομικίνη C	32	-	-	-	-
διθιολανο αβυσσομικίνη C	-	-	-	-	17

Πίνακας 2: Ελάχιστες συγκεντρώσεις αναστολής (MICs) (μg/mL) βιοδραστικών αβυσσομικινών έναντι διάφορων στελεχών μυκοβακτηρίων.¹¹

Ένωση	MIC σε μg/mL		
	<i>M. Smegmatis</i> mc2155	<i>M. Bovis</i> BCG	<i>M. Tuberculosis</i> H38Rv
αβυσσομικίνη C	-	~2	-
(-)-αβυσσομικίνη C	~10	~2.5	1
(+)-αβυσσομικίνη C	~38	~20	-
(-)-ατροποαβυσσομικίνη C	~20	~5	~2.5
(+)-ατροποαβυσσομικίνη C	~38	~10	-
αβυσσομικίνη J	-	3.125	-

Το 2021, άλλα δύο μέλη της οικογένειας των αβυσσομικινών (αβυσσομικίνες Z1 και Z2, Σχήμα 1) απομονώθηκαν για πρώτη φορά από τον ακτινομύκητα *Microbispora rhizosphaerae* sp.nov. TBRC6028. Η αβυσσομικίνη Z1 παρουσίασε ασθενή δράση κατά του *B. cereus* (MIC 50 μg/mL), ενώ και οι δύο δεν εμφάνισαν κάποια δράση έναντι των μικροβίων της φυματίωσης. Επίσης η Z2 εμφάνισε κυτταροτοξικότητα. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή είναι η πρώτη αναφορά ενώσεων-μελών τις οικογένειας των αβυσσομικινών που απομονώνονται από το γένος *Microbispora*.¹²



Σχήμα 6: Συνθετικά ανάλογα αβυσσομικινών.

Οι αβυσσομικίνες 2–5, που απομονώθηκαν από το *Streptomyces* RLUS1487, είναι οι πρώτες αβυσσομικίνες που αναφέρονται ως επανενεργοποιητές της λανθάνουσας μορφής του HIV. Μεταξύ των τεσσάρων ενώσεων, η αβυσσομικίνη 2 επέδειξε την πιο ισχυρή δράση, επανενεργοποιώντας τον ιό HIV-1 κατά 56% σε EC₅₀ 13.9 μΜ ενώ οι αβυσσομικίνες 3 και 4 (Σχήμα 2) εμφάνισαν οριακή δράση.^{32,39} Οι αβυσσομικίνες 3-5 (Σχήμα 2) στερούνται του συστήματος δέκτη Michael και λόγω αυτού δεν παρουσιάζουν αντιμικροβιακή δράση. Εφόσον η αβυσσομικίνη 2 ενεργοποιεί τον λανθάνοντα HIV, άλλες αντιμικροβιακά δραστικές αβυσσομικίνες θα μπορούσαν επίσης να επιτελούν παρόμοια δράση, αν και αυτές οι υποθέσεις παραμένουν να αποδειχθούν πειραματικά. Παρόλο που η αβυσσομικίνη 2 αποδείχθηκε ως ισχυρός επανενεργοποιητής της λανθάνουσας μορφής του HIV,³² σε μια διαφορετική μελέτη εμφάνισε αντι-HIV ιδιότητες.¹¹ Αυτή η ασυμφωνία των αποτελεσμάτων εξηγείται από τα διαφορετικά μοντέλα ικών κυττάρων που χρησιμοποιήθηκαν στα δύο πειράματα. Επιπλέον, οι νεοαβυσσομικίνες A και C (Σχήμα 2) φαίνεται να προάγουν την αντιγραφή του ιού HIV-1.¹⁵

Ένα από τα κύρια εμπόδια για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιο του HIV είναι ότι ο ιός μπορεί να παραμείνει κρυμμένος και ανενεργός (λανθάνουσα μορφή) μέσα σε ορισμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (όπως τα κύτταρα CD4) για μήνες ή και χρόνια. Ενώ ο HIV βρίσκεται σε αυτή τη λανθάνουσα κατάσταση, το ανοσοποιητικό σύστημα δεν μπορεί να αναγνωρίσει τον ιό και η αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) δεν έχει καμία επίδραση σε αυτόν. Οι παράγοντες επανενεργοποιούν την λανθάνουσα μορφή του ιού HIV εντός των κυττάρων CD4, επιτρέπουν στην ART και στο ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος να επιτεθούν στον ιό.⁴⁰

Η υψηλά δραστική αντιρετροϊκή θεραπεία (Highly active antiretroviral therapy, HAART) είναι αποτελεσματική στη μείωση των ενεργών ικών φορτίων σε ασθενείς με HIV, ωστόσο δεν αποτελεί μέθοδο θεραπείας της νόσου και η διακοπή της έχει ως αποτέλεσμα την ανάκαμψη του ιού και εξέλιξη της νόσου. Δεδομένου η λανθάνουσα μορφή του ιού την εκρίζωση του HIV, μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για την επίτευξη θεραπείας για τον HIV είναι η επανενεργοποίηση του λανθάνοντος προ-ιού σε συνδυασμό με το HAART. Η σκόπιμη επαγωγή ικής αντιγραφής από την λανθάνουσα κατάσταση του, προτείνεται για την εξάλειψη των κυττάρων που φιλοξενούν τον HIV, είτε με άμεσες ικές κυτταροπαθητικές επιδράσεις, είτε καθιστώντας τα κύτταρα αυτά

επιρρεπή σε ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος.^{41,42} Η προσέγγιση λανθάνουσας ιικής επαγωγής χρησιμοποιεί φαρμακολογικούς ρυθμιστές των μονοπατιών σηματοδότησης που σχετίζονται με την επανενεργοποίηση του ιού. Οι δημοσιευμένοι παράγοντες επανενεργοποίησης έχουν περιοριστεί κυρίως σε αναστολείς αποακετυλάσης ιστόνης (histone deacetylase, HDAC), αγωνιστές πρωτεϊνικής κινάσης C (protein kinase C, PKC) και αγωνιστές παραγόντων επιμήκυνσης μεταγραφής. Οι αβυσσομικίνες αντιπροσωπεύουν μία νέα δομική κατηγορία παράγοντα επανενεργοποίησης με δραστικότητα *ex vivo* μέσω ενός ανεξάρτητου μηχανισμού HDAC και PKC, που τα καθιστά συναρπαστικά από μηχανιστική άποψη.⁴³ Ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί. Επιπλέον, ο αναδιπλασιασμός του ιού HIV και ο αντι-HIV μηχανισμός δράσης ορισμένων αβυσσομικινών είναι επί του παρόντος υπό έρευνα.¹⁵

Επιπλέον η αβυσσομικίνη 1 και η αβυσσομικίνη 2 (το οξειδωμένο παράγωγο της 1) παρουσίασαν οι ιδιότητες διείσδυσης κατά αντικαρκινικών κυττάρων σε μη κυτταροτοξικές συγκεντρώσεις, ενώ άλλα μέλη της οικογένειας ήταν κυτταροτοξικά.^{15,44} Τον Ιανουάριο του 2020, η ερευνητική ομάδα του Zhang ανέφερε την απομόνωση της αβυσσομικίνης Y (Σχήμα 1) η οποία αποδείχθηκε ότι έχει ισχυρή αντική δράση, ειδικά κατά της γρίπης τύπου A.⁴⁵

Τέλος, σε μια πρόσφατη μελέτη εικονικής διαλογής (virtual screening) και μελέτη προσομοίωσης μοριακής δυναμικής στην οικογένεια αβυσσομικινών τις χαρακτήρισε ως δυνητικούς αναστολείς της κύριας πρωτεάσης του ιού COVID-19 και της πρωτεΐνης ακίδας (spike). Σε αυτή τη μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν υπολογιστικές προσεγγίσεις για τη διερεύνηση του μηχανισμού δέσμευσης και της ανασταλτικής ικανότητας 38 αβυσσομικινών έναντι της κύριας πρωτεάσης (M^{pro}) και του τομέα δέσμευσης υποδοχέων πρωτεΐνης ακίδας (RBD) του κορονοϊού που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2 (SARS-CoV-2). Τα αποτελέσματα αναγνώρισαν τις αβυσσομικίνες C, J, W, ατροπο-Ο-βενζυλο αβυσσομικίνη C και την απομεθυλιωμένη ατροπο-Ο-βενζυλο-αβυσσομικίνη C ως τους πιο δυνητικούς αναστολείς των M^{pro} και RBD με εύρος ενέργειας δέσμευσης μεταξύ -8,1 και -9,9 kcal/mol και μεταξύ -6,9 και -8,2 kcal/mol, αντίστοιχα. Περαιτέρω αναλύσεις των φυσικοχημικών ιδιοτήτων και σύγκριση με τους κανόνες του Lipinski, πρότειναν ότι όλες οι επιλεγμένες ενεργές αβυσσομικίνες, με εξαίρεση την αβυσσομικίνη J, υπάκουαν στους πέντε κανόνες του Lipinski. Ως εκ τούτου, οι αναφερόμενες αβυσσομικίνες θεωρήθηκαν από την ομάδα του

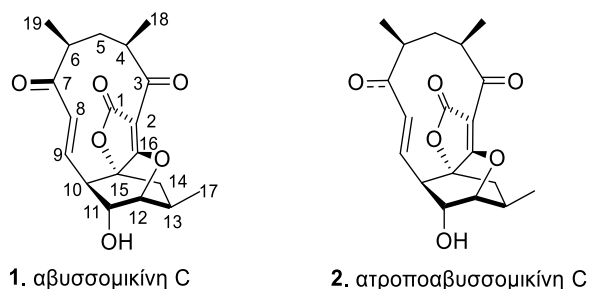
Wael M. Abdel-Mageed, βιώσιμοι υποψήφιοι για περαιτέρω αξιολόγηση *in vitro* και *in vivo*.⁴⁶

A.2.4 Μηχανισμός δράσης Αβυσσομικίνης C

Στο πλαίσιο μιας συνεχιζόμενης προσπάθειας αντιμετώπισης της αντιβιοτικής κρίσης μέσω της ανακάλυψης νέων φυσικών προϊόντων, το 2004 η εργαστηριακή ομάδα του R.D. Sussmuth απομόνωσε την αβυσσομικίνη C από τον ακτινομύκητα *Verrucosisspora sp.* AB 18-032. Πρόσφατα, ωστόσο, η επίσημη ταξινόμηση αυτού του στελέχους ακτινομυκητών, *Verrucosisspora maris*, αναθεωρήθηκε σε *Micromonospora maris*, ως μέρος μιας μείζονος επαναταξινόμησης των ακτινομυκητών.⁴⁷ Ο *M. maris* απομονώθηκε για πρώτη φορά από ένα δείγμα ιζήματος που ελήφθη σε βάθος σχεδόν 300 μέτρων από την ακτή της Ιαπωνίας. Η αβυσσομικίνη C παρουσίασε ισχυρή βιοδραστικότητα έναντι μιας ποικιλίας θετικών κατά Gram βακτηρίων, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.⁴⁸ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει από στερεοχημικής άποψης η δομή της αβυσσομικίνης C, καθώς παρά το μικρό σχετικά μοριακό βάρος περιέχει ασυνήθιστα μεγάλο αριθμό δακτυλίων, στερεογονικών κέντρων και τεταρτοταγών ατόμων άνθρακα. Συγκεκριμένα, η αβυσσομικίνη C με μοριακό τύπο $C_{19}H_{22}O_6$, περιέχει 7 στερεογονικά κέντρα, 4 δακτυλίους, εκ των οποίων έναν 11μελή, έναν 5μελή τετρονικού τύπου και ένα οξαδικυκλο[2.2.2]οκτανικό σύστημα, καθώς και τον τεταρτοταγή C(15).

Ύστερα από προσεκτική επανεξέταση των εκχυλισμάτων *M. maris* απομονώθηκε η άτροπο-αβυσσομικίνη C και αποδείχθηκε ότι έχει αυξημένη δράση έναντι των MRSA *S. aureus* (1,5 φορές μικρότερη τιμή MIC συγκεκριμένα 3.5 έναντι 5.2). Επίσης διαπιστώθηκε ότι η άτροπο-αβυσσομικίνη C ήταν ο κύριος μεταβολίτης που παράγεται από αυτό το στέλεχος, ενώ η αβυσσομικίνη C ήταν το παραπροϊόν.³⁶ Η σύγκριση μέσω ακτίνων X των δομών της αβυσσομικίνης C (**1**) και της άτροπο-αβυσσομικίνης C (**2**) αποκαλύπτει μικρές αλλά σημαντικές διαφορές. Η πιο εντυπωσιακή απόκλιση μεταξύ των δύο βρίσκεται στην περιοχή της α,β-ακόρεστης κετόνης όπου οφείλεται και η άτροποϊσομέρεια. Στην (**1**), το καρβονύλιο υιοθετεί μια διαμόρφωση *transoid* σε σχέση με την ολεφίνη C8-C9 (δίεδρη γωνία O=C7-C8=C9, $\varphi=144,8^\circ$) ενώ στην (**2**), το καρβονύλιο υιοθετεί μια *cisoid* διαμόρφωση (δίεδρη γωνία O=C7-C8=C9, $\varphi=26,4^\circ$). Σύμφωνα με τον Νικολάου (2006),⁴⁹ η διαφορά στην δραστηριότητα οφείλεται στο

γεγονός πως η ένωση (2) είναι πιο δραστικός δέκτης Michael από την (1), λόγω καλλίτερης αλληλεπικάλυψης των τροχιακών του καρβονυλίου και του διπλού δεσμού.

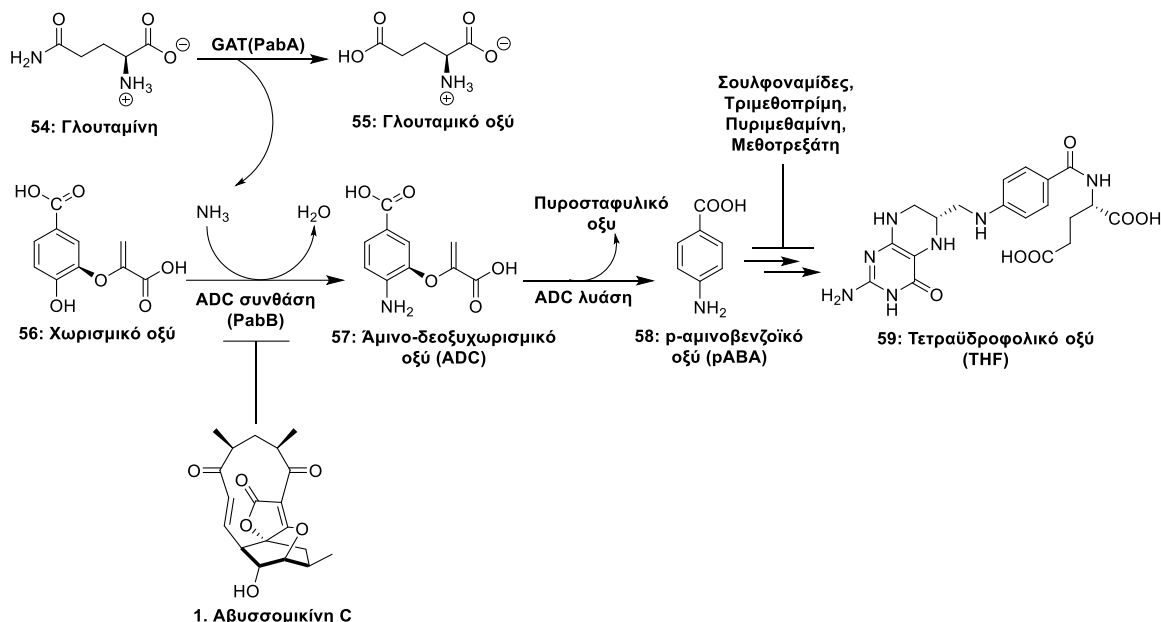


Σχήμα 7: Χημικές δομές αβυσσομικίνης C (1) και ατροπο-αβυσσομικίνης C (2)

Όπως αναφέραμε και σε προηγούμενη ενότητα, οι αβυσσομικίνες έχουν αντιφολική δράση αναστέλλοντας τη σύνθεση του *ρ*ABA εντός της οδού του χορισμικού, η οποία πραγματοποιείται στα βακτήρια αλλά απουσιάζει από τον άνθρωπο. Η αβυσσομικίνη C συνδέεται μη αντιστρεπτά με την ADCS μέσω προσθήκης Michael, ενός κατάλοιπου κυστεΐνης.^{36,50}

Για να κατανοηθεί καλύτερα ο μηχανισμός δράσης της αβυσσομικίνης C, θα πρέπει πρώτα να κατανοηθεί ο μοριακός της στόχος. Σε έναν δευτερογενή μεταβολισμό που οδηγεί σε φυλικά άλατα, το *ρ*ABA συντίθεται εντός της οδού του χορισμικού από το χορισμικό άλας σε δύο στάδια που απαιτούν στερεοεκλεκτική αμίνωση και αρωματοποίηση, με διατήρηση της συνολικής στερεοχημείας. Το χορισμικό (56) και η γλουταμίνη (54) αμινοποιούνται από το ADCS, δίδοντας γλουταμινικό και 4-αμινο-4-δεοξυχορισμικό άλας (ADC). Στη συνέχεια, το ADC (57) αρωματικοποιείται με τη βοήθεια της 4-αμινο-4-δεοξυχορισμικής λυάσης (ADCL) για τη δημιουργία *ρ*ABA (58), με απώλεια πυροσταφυλικού (Σχήμα 8). Το *ρ*ABA στη συνέχεια εισέρχεται στο μονοπάτι του φυλικού οξέος, και προστίθεται στο τμήμα της περίνης από την DHPS ώστε αποδώσει αργότερα ενεργά τετραϋδροφυλικά άλατα (59) (Σχήμα 8).²⁸ Ο σχηματισμός του ενδιάμεσου ADC (57) στο χορισμικό μονοπάτι απαιτεί την δράση δύο ένζυμων, της γλουταμινικής αμιδοτρανσφεράσης (GAT) και της ADC συνθάσης (Σχήμα 8). Σε πολλά βακτήρια, όπως το *Escherichia coli*, η σύνθεση ADC απαιτεί δύο ξεχωριστά ένζυμα για την εκτέλεση των αντίστοιχων ενζυματικών δραστηριοτήτων GAT και ADCS. Τα περισσότερα προκαρυωτικά έχουν τρία ξεχωριστά γονίδια που κωδικοποιούν τις τρεις διαφορετικές ενζυματικές λειτουργίες που απαιτούνται για τη σύνθεση *ρ*ABA, το PabA που κωδικοποιεί το GAT, το PabB που κωδικοποιεί το ADCS και το PabC που

κωδικοποιεί το ADCL (Σχήμα 8).^{27,51,52} Αντίθετα, τα φυτά και οι κατώτεροι ευκαρυωτικοί οργανισμοί διαθέτουν δύο γονίδια που κωδικοποιούν δύο ξεχωριστά ένζυμα: το ένζυμο που έχει διπλή λειτουργία τη γλουταμινική αμιδοτρανσφεράση-αμινοδεοξυχορισμική συνθάση (GAT-ADCS) και το ένζυμο ADCL.⁵³

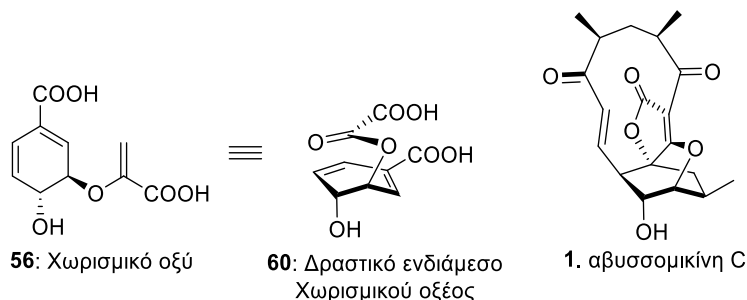


Σχήμα 8: Λεπτομερής ανάλυση της διαδρομής δύο βημάτων που απαιτείται για τη σύνθεση pABA και αναστολή της σύνθεσής της από την αβυσσομικίνη C.

Έρευνες από διάφορους επιστημονικούς κλάδους, συνδυάστηκαν για να αποκρυπτογραφήσουν τον μηχανισμό δράσης των αβυσσομικινών σε μοριακό επίπεδο. Μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η αβυσσομικίνη C και η ατροποαβυσσομικίνη C είναι μιμητές υποστρώματος [εμφανίζουν ομοιότητα με τη δραστική διαμόρφωση του χορισμικού οξέος στη μεταβατική κατάσταση **60** (Σχήμα 9)] που δεσμεύουν μη αντιστρεπτά το κατάλοιπο Cys-263 της υπομονάδας PabB του ADCS μέσω προσθήκης Michael, σχηματίζοντας μια δομή τύπου αβυσσομικίνης D (Σχήμα 9 και 10). Η αναδιάταξη αυτή λαμβάνει χώρα μέσω μιας διαδοχικής αντίδρασης προσθήκης / κυκλοποίησης θειόλης, όπου η Cys-263 της υπομονάδας PabB του ADCS δρα ως S-πυρηνόφιλο και συνδέεται ομοιοπολικά με την αβυσσομικίνη αξιοποιώντας την δραστικότητα της συζυγιακής ενόνης στον C-9. Η αρχική πυρηνόφιλη προσβολή της Cys-263 επί του C-9 παράγει ένα μεταβατικά σχηματιζόμενο πυρηνόφιλο στον C-8 (**61**). Στην συνέχεια ακολουθεί προσθήκη Michael του παραγόμενου ενολικού ανιόντος στο τετρονικό δακτύλιο (ο C-8 αντιδρά με τον C-16), μη αναστρέψιμη σύνδεση με το ADCS και τέλος σχηματισμός του πεντακυκλικού παραγώγου (**62**) της αβυσσομικίνης D (Σχήμα 10).^{43,54,55} Ως αποτέλεσμα,

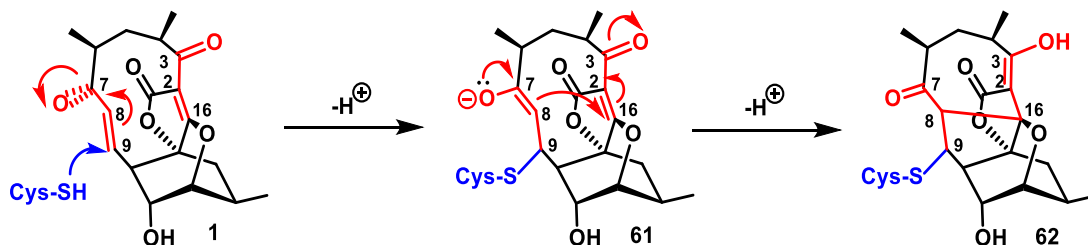
αναστέλλονται τα επόμενα βιοσυνθετικά στάδια της μεταβολικής οδού του χορισμικού. Ως θέση πρόσδεσης της ατροποαβυσομικίνης C στην πλευρική αλυσίδα αμινοξέος της υπομονάδας PabB, προσδιορίστηκε η πλευρική αλυσίδα θειόλης της Cys263 του πεπτιδίου TPDFQIICGSPE, που βρίσκεται κοντά στην ενεργή θέση του PabB.¹¹

Η αντιβακτηριδιακή δράση της αβυσομικίνης C και του ατροποϊσομερούς της είναι άμεσα συνδεδεμένη με την ύπαρξη μιας δομικής μονάδας δέκτη Michael, την ενόνη (C(7) – C(9)), στους μακροκυκλικούς δακτυλίους των μορίων τους. Τα μέλη της οικογένειας των αβυσομικινών που δεν εμπεριέχουν τη συζυγιακή ενόνη δεν παρουσιάζουν αντιβιοτική δράση. Σε περίπτωση αναγωγής του καρβονυλίου της ενόνης (δέκτης – Michael), το μόριο χάνει την αντιβακτηριδιακή του δράση κάτι το οποίο αποδεικνύει τη σημασία της παραπάνω δομικής μονάδας στη βιολογική δράση του μορίου.



Σχήμα 9: Συσχέτιση των διαμορφώσεων του χωρισμικού οξέος και της αβυσομικίνης C.¹¹

Αξίζει να σημειωθεί ότι η αβυσομικίνη J (Σχήμα 2) αποτελεί το πρώτο φυσικό προφάρμακο της ατροποαβυσομικίνης C. Συγκεκριμένα η αβυσομικίνη J υφίσταται αντίστροφη προσθήκη Michael, *in vivo*, μέσω ενζυμικής οξείδωσης *in situ* από το μεταβολικό ένζυμο P450 για να δώσει την ατροποαβυσομικίνη C.³⁷



Σχήμα 10: Μη αναστρέψιμη αναστολή του PabB μέσω διπλής προσθήκης Michael (Αποδέκτες Michael με κόκκινο χρώμα) στην ατροποαβυσομικίνη C.

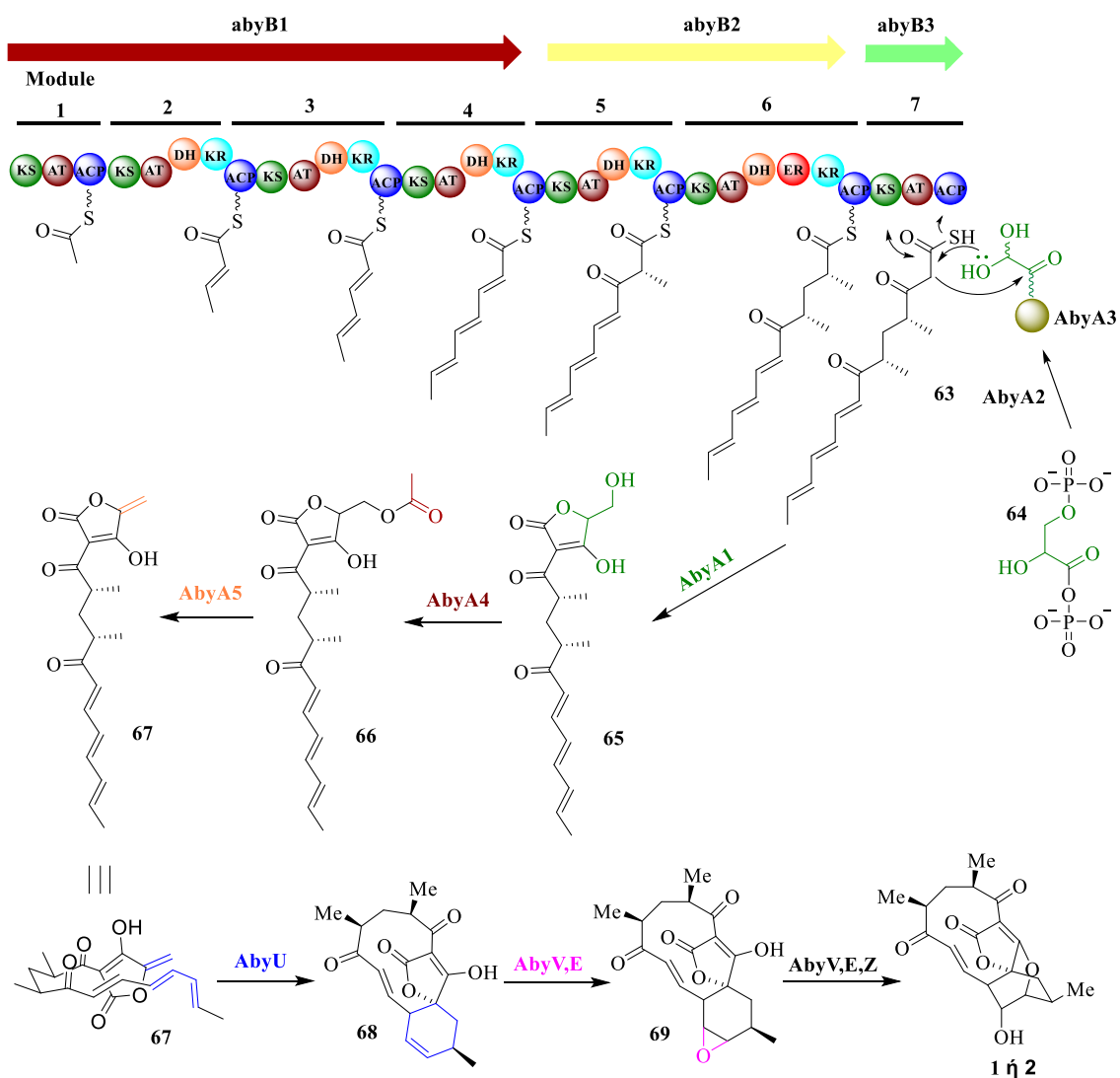
A.3 ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΑΒΥΣΣΟΜΙΚΙΝΩΝ

A.3.1 Βιοσύνθεση Αβυσσομικίνης C

Η αβυσσομικίνη C κίνησε το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας όχι μόνο λόγω της πιθανής κλινικής της αξίας, αλλά και για τη μοναδική και πρωτόγνωρη χημική δομή της, που φαίνεται να ενσωματώνει πολλά ασυνήθιστα βιοσυνθετικά βήματα.³³ Μετά την αρχική απομόνωση της, η αβυσσομικίνη C ταξινομήθηκε επίσημα ως πολυκετίδιο αντιβιοτικό και το 2011 πραγματοποιήθηκε η πρώτη επίσημη διερεύνηση της βιοσυνθετικής της πορείας. Ο Süßmuth και οι συνάδελφοί του χαρακτήρισαν με επιτυχία το BGC (biosynthetic gene cluster) που κωδικοποιεί την αβυσσομικίνη C μέσω μελετών σε καλλιέργειες *M. maris* με χρήση ¹³C-επισημασμένου υποστρώματος εκτροφής. Η διαδικασία αυτή αποκάλυψε ότι η αβυσσομικίνη C κατασκευάστηκε από 5 μονάδες οξικού, δύο μονάδες προπιονικού και ένα μόριο 2-ανθράκων από αποικοδομημένο μόριο γλυκόζης (το θραύσμα προήλθε από τη γλυκολυτική οδό). Η μελέτη αυτή ταυτίζεται απόλυτα με τη διαδικασία προσδιορισμού του γενετικού προφίλ, η οποία προσδιόρισε ότι τα τύπου I mPKS γονίδια abyB1, abyB2 και abyB3, περιέχουν 7 ενότητες (Modules, M), που προβλέπεται να εισάγουν τα 5 μαλόνυλο-CoA και 2 μεθυλομαλόνυλο-CoA ως μονάδες εκκίνησης και επέκτασης, που απαιτούνται για το σχηματισμό της γραμμικής αλυσίδας άνθρακα. Η ενότητα 5 είχε προβλεφθεί ότι περιέχει ανενεργούς τομείς KR και DH προκειμένου να διατηρηθεί η αλληλουχία κάτι που επιβεβαιώθηκε από τη γενετική ανάλυση που έδειξε ότι υπήρχαν μεταλλάξεις αδρανοποίησης στα ενεργά κέντρα των ενζύμων αυτών.⁵⁶

Ύστερα από την πρώτη ανάλυση του BGC της αβυσσομικίνης C, περαιτέρω μελέτες έχουν διευκρινίσει τη λειτουργία, τη δομή και τους μηχανισμούς με τους οποίους τα προϊόντα των γονιδίων mPKS και τα σχετικά ένζυμα προσαρμογής συναρμολογούν τις (1) και (2). Μια ενημερωμένη επισκόπηση του βιοσυνθετικού μονοπατιού παρουσιάζεται στο Σχήμα 11. Ολόκληρο το BGC έχει μήκος ~ 57 kb, εκ των οποίων το abyB1 αντιστοιχεί σε > 17 kb (περίπου 30%), abyB2 > 11 kb και abyB3 ~ 3 kb. Ενώ τα τρία γονίδια mPKS αποτελούν > 55% του BGC, υπάρχουν τουλάχιστον 24 περαιτέρω πιθανά ένζυμα που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση των (1) και (2), τα οποία δεν έχουν χαρακτηριστεί πλήρως μέχρι σήμερα. Αν και δεν έχει μελετηθεί διεξοδικά, η διαδρομή προς το τετρονικό τμήμα έχει διευκρινιστεί μέσω συγκριτικών γοδιδιωματικών μελετών με άλλα γνωστά σπειροτετρονικά πολυκετίδια (Chlorothricin και Kijanamicin).⁵⁷⁻⁵⁹

Η κατασκευή της πολυκετιδικής αλυσίδας ξεκινά με την συμπύκνωση μονάδων οξικού οξέος και η επιμήκυνση της ανθρακικής αλυσίδας προχωρά μέσω προσάρτησης μονάδων ακετυλίου ή προπανουλίου (abyB1, abyB2 και abyB3) στην πρωτεΐνη φορέα ακευλίου (ACP) (AbyA3) από τη άκυλο-τρανσφεράση (abyA2). Το AbyA3 έχει αναγνωριστεί ως αυτόνομο ACP (acyl-carrier-proteins), υπεύθυνο για τη αποικοδόμηση του γλυκερικού και δρα σε συνδυασμό με το AbyA2 για τη σύνδεση του προϊόντος αυτού με την πολυκετιδική αλυσίδα. Το AbyA1 καταλύει το σχηματισμό δεσμών C-C, σχηματίζοντας ταυτόχρονα τον τετρονικό δακτύλιο και απελευθερώνοντας την πολυκετιδική αλυσίδα από το AbyB3.⁶⁰ Μόλις σχηματιστή ο τετρονικός δακτύλιος, το ένζυμο AbyA4, ακετυλιώνει το πρωτοταγές υδροξύλιο του πολυκετιδίου. Αυτό το βήμα προετοιμάζει την τροποποίηση της αλυσίδας από την AbyA5, μια λύαση οξικού ανιόντος. Αυτή η κατηγορία ενζύμων είναι σημαντική για το σχηματισμό σπειροτετρανικών / σπειροτετραμινικών φυσικών προϊόντων, καθώς δημιουργεί τον διενοφιλικό διπλό δεσμό που είναι απαραίτητος για την κυκλοποίηση Diels Alder που θα ακολουθήσει. Το AbyA5 έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι είναι ένας στερεοεκλεκτικός καταλύτης, απομακρύνοντας αποτελεσματικά το οξικό οξύ χωρίς την παραγωγή προϊόντων υδρόλυσης στο φυσικό σύστημα.⁶¹ Στην συνέχεια η δικετόνη **67**, που περιέχει το σύστημα διενίου στην ουρά της υδρογονάνθρακικής αλυσίδας και το διενόφιλο που δημιουργήθηκε από την AbyA5, υποβάλλεται σε [4 + 2] κυκλοποίηση, καταλυόμενη από μία Diels-Alderase (DAase). Το ένζυμο αυτό ονομάστηκε AbyU και ο μηχανισμός του δράσης του περιεγράφηκε μόλις το 2016 από την ερευνητική ομάδα του Race και ήταν το πρώτο αναφερόμενο φυσικό ένζυμο που εξελίχθηκε ειδικά για να καταλύσει μια αντίδραση DA.⁶⁰ Το AbyU, όπως όλες οι σπειροτερονικές κυκλάσες, δεν μοιράζεται καμία ομοιότητα ακολουθίας με τις υποτιθέμενες DAases από άλλα συστήματα και ως εκ τούτου δεν συμπεριλήφθηκε στον αρχικό σχολιασμό BGC από την ερευνητική ομάδα του Gottardi το 2011. Τα τελικά βήματα για τη μετατροπή της κυκλοποιημένης ένωσης **68** στις **1** και **2** δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητά. Έχει προβλεφθεί ότι ένας συνδυασμός ενζύμων AbyV και AbyE, εποξειδώνει τον διπλό δεσμό του κυκλοεξενίου. Στην συνέχεια ακολουθεί διάνοιξη του εξαιρετικά δραστικού εποξειδίου από το υδροξύλιο του τετρονικού δακτυλίου προς σχηματισμός ενός συστήματος ετεροκυκλικού, εξαμελούς, δικυκλικού δακτυλίου που πιθανώς καταλύεται και ελέγχεται από τα ένζυμα, AbyV AbyE και AbyZ.³³

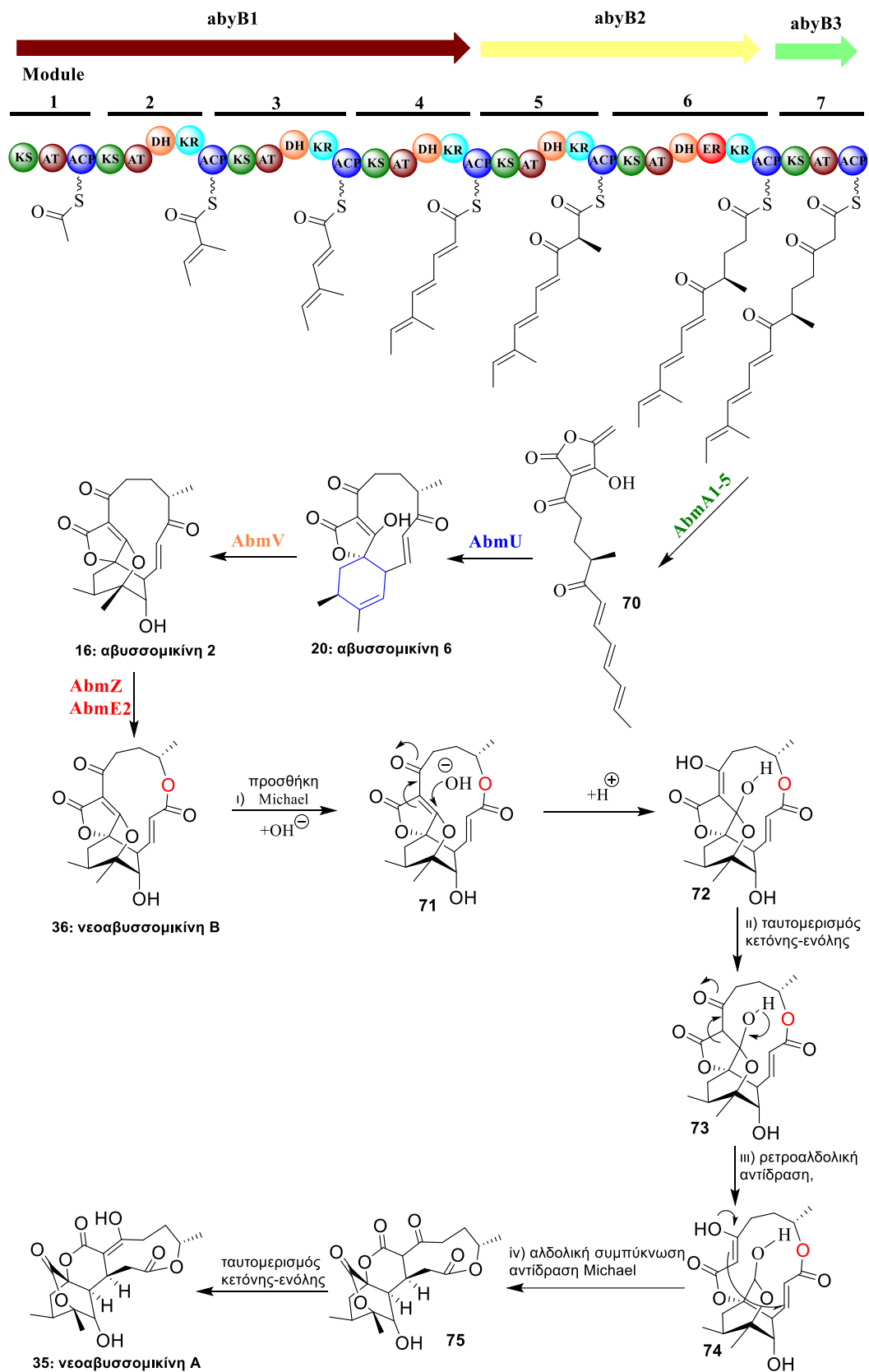


Σχήμα 11: Σχηματική αναπαράσταση της βιοσυνθετικής οδού της αβυσσομικίνης C (1) και του ατροποϊσομερούς (2) της στον μικροοργανισμό *M. maris*. Κέτο-συνθάση (KS); Άκυλο-τρανσφεράση (AT); Αφυδατάση (DH); Κέτο-ρεντουκτάση (KR); Ενόυλο-ρεντουκτάση (ER); Πρωτεϊνικός φορέας ακυλίου (ACP);⁵⁹

A.3.2 Βιοσύνθεση Αβυσσομικινών τύπου II

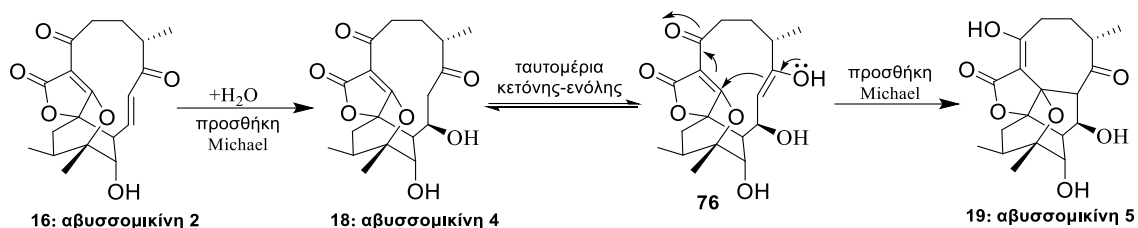
Οι αβυσσομικίνες τύπου II, βιοσυντίθενται μέσω παρόμοιας ενζυματικής οδού με την αβυσσομικίνη C (Σχήμα 12). Η βιοσυνθετική αυτή οδός περιλαμβάνει τρία mPKS πολυπεπτιδία που περιέχουν 7 μονάδες. Από αυτές 4 ανήκουν στο AbmB1, οι 2 στο AbmB2 και μία μονάδα βρίσκεται στο AbmB3. Κάθε μονάδα συμβάλλει εξίσου στην μετατροπή της αναπτυσσόμενης αλυσίδας πολυκετιδίου, με τρόπο παρόμοιο της αβυσσομικίνης C. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ της εκλεκτικότητας

των υποστρωμάτων των δύο οδών στις μονάδες 2 και 6. Συγκεκριμένα, στη βιοσύνθεση των νεοαβυσομικινών, η μονάδα 2 μεταφέρει μεθυλομαλονυλο-CoA αντί για μαλονυλο-CoA που παρατηρείται στη βιοσύνθεση της αβυσομικίνης C, ενώ στην μονάδα 6 πραγματοποιείται ακριβώς το αντίστροφο. Αυτές οι δύο μικρές αλλαγές στην σύνθεση της αλυσίδας, καθώς και το διαφορετικό στερεοϊσομερές που προκύπτει από την καταλυόμενη κυκλοποίηση Diels-Alder οδηγούν σε διαφορετική βιολογική δράση. Για παράδειγμα, η αβυσομικίνη 2 εμφανίζει κυρίως αντική παρά αντιβιοτική δράση.¹¹ Το προϊόν των PKS τροποποιείται μέσω της εισαγωγής της τετρονικής ομάδας που φέρουν τα ένζυμα AbmA1- AbmA5. Η ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder δίνει το κυκλοποιημένο ισομερές που αποτελεί το φυσικό προϊόν αβυσομικίνη 6 (**20**), καταλυόμενη από το ένζυμο AbmU (αποδείχθηκε από την ομάδα του Ju).⁶² Στην συνέχεια η AbmV, μια μονοοξυγενάση P450, προκαλεί μια αλυσιδωτή αντίδραση (Domino reaction) που οδηγεί στην εποξειδωση του κυκλοεξενικού δακτυλίου και μετέπειτα στην διάνοιξή του από το υδροξύλιο του τετρονικού δακτυλίου, που οδηγεί στον σχηματισμό της αβυσομικίνης 2 (**16**). Μετά από αυτό το σημείο οι πορείες διακλαδώνονται ώστε να προκύψουν μερικά ακόμη μόρια τύπου II. Η νεοαβυσομικίνη B (**36**) προκύπτει μέσω μίας αντίδρασης Bayer-Villiger στην αβυσομικίνη 2 (**16**), ώστε να εισαχθεί ένα άτομο οξυγόνου στον μακροκυκλικό δακτύλιο.⁶³ 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 δακτύλιο⁶⁴. Αυτά τα δύο ένζυμα αποτελούν ένα σύστημα μονοοξυγενασών Τύπου II, ένα παράδειγμα σπάνιας και ελάχιστα μελετημένης βιοκαταλυτικής διαδικασίας. Επιπλέον, η νεοαβυσομικίνη A μπορεί να προκύψει μέσω της παρακάτω ακολουθίας: (i) μέσω προσθήκης H₂O, τύπου Michael, (ii) ταυτομερισμός κετόνης-ενόλης, (iii) ρετροαλδολική αντίδραση, (iv) δημιουργία της σύνδεσης C-2 με C-9 μέσω μιας αντίδρασης Michael τύπου αλδολικής συμπύκνωσης και τέλος, (v) έναν απλό ταυτομερισμό κετόνης-ενόλης. Τα ένζυμα που εμπλέκονται και οι ακριβείς λεπτομέρειες για τον τρόπο που πραγματοποιούν τις χημικές αντιδράσεις μένει να καθοριστούν.⁴⁴



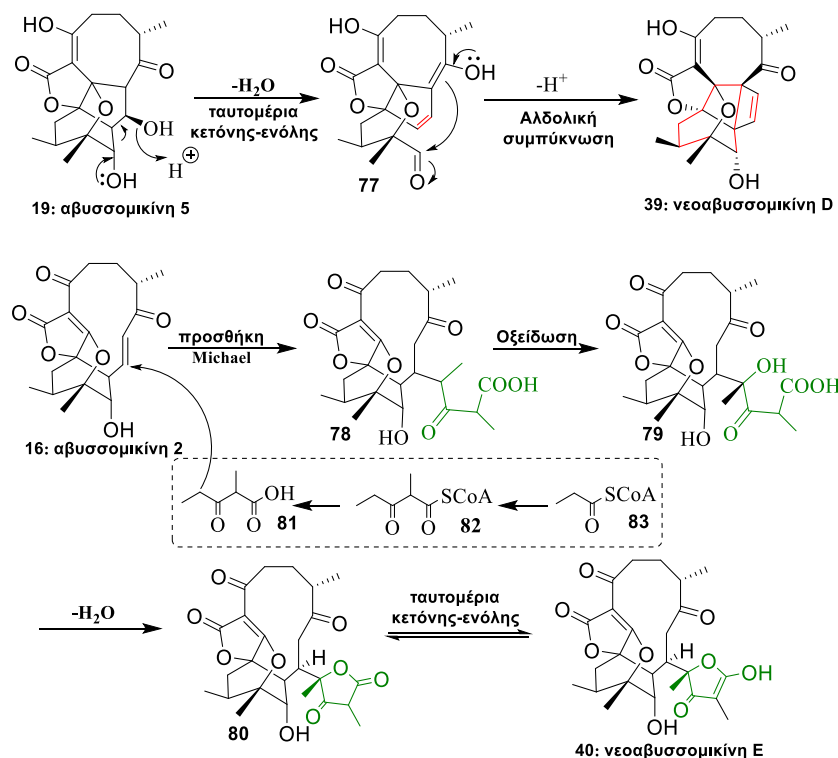
Σχήμα 12: Σχηματική αναπαράσταση της προτεινόμενης βιοσυνθετικής οδού των αβυσσομικινών 2 και 6 και των νεοαβυσσομικινών A και B.

Από την αβυσσομικίνη 2 (**16**) έχει προταθεί, ότι μπορεί να προκύψει η αβυσσομικίνη 4 (**18**), μέσω προσθήκης H₂O, τύπου Michael, στον διπλό δεσμό δίπλα στην καρβονυλομάδα.⁴⁴ Επιπλέον, η αβυσσομικίνη 4 (**18**) μέσω μίας ταυτομέριας κετόνης-ενόλης και μετέπειτα προσθήκης Michael στον διπλό δεσμό του τετρονικού δακτυλίου μπορεί να δώσει την αβυσσομικίνη 5 (**19**) όπως προτείνεται από την ομάδα από την ομάδα του Ju (Σχήμα 13).⁶²



Σχήμα 13: Προτεινόμενη βιοσυνθετική πορεία των αβυσσομικινών 4 και 5.

Η ομάδα του Ju πρότεινε επίσης ένα βιοσυνθετικό μονοπάτι για την νεοαβυσσομικίνη D η οποία μπορεί να προκύψει από την αβυσσομικίνη 5 και μία βιοσυνθετική πορεία για την νεοαβυσσομικίνη E η οποία μπορεί να συντεθεί από την αβυσσομικίνη 2. Η δύο πορείες αυτές παρουσιάζονται στο παρακάτω σχήμα και αναμένεται να αποδειχθούν και πειραματικά.⁶²

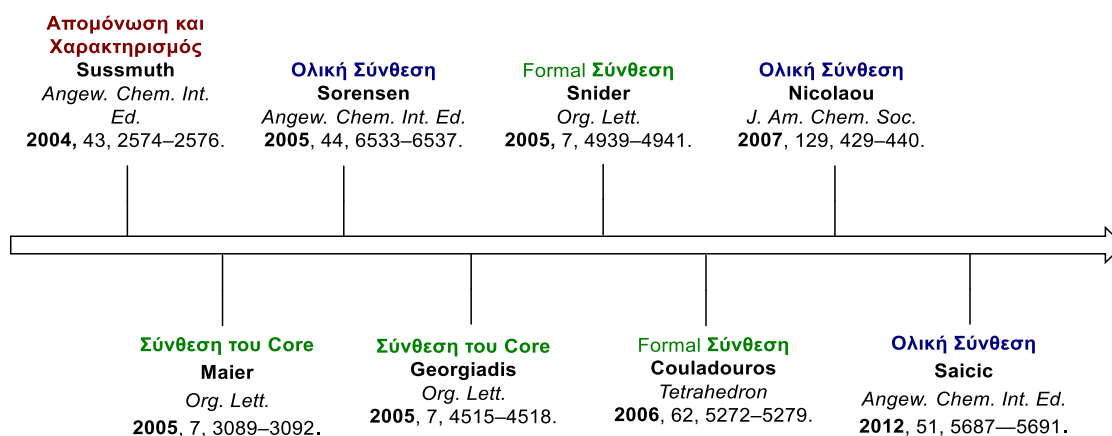


Σχήμα 14: Προτεινόμενα βιοσυνθετικά μονοπάτια για τις νεοαβυσσομικίνες D και E.⁶²

A.4 ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΒΥΣΣΟΜΙΚΙΝΩΝ

A.4.1 Ανασκόπηση σε προηγούμενες συνθέσεις της αβυσσομικίνης C

Η συναρπαστική δομική διάταξη και το βιολογικό προφίλ της αβυσσομικίνης C (**1**, Σχήμα 1) και του ατροποϊσομερούς της, κίνησαν το ενδιαφέρον των συνθετικών χημικών σχεδόν αμέσως μετά την απομόνωση και την ταυτοποίησή της.⁶⁵ Η **1** αποτελείται δομικά από έναν συμπυκνωμένο τετρονικό δακτύλιο, ένα οξαδικυκλο [2.2.2] οκτάνιο και έναν 11-μελή μακροκυκλικό δακτύλιο. Ένα επιπλέον στοιχείο που συμβάλλει στη δομική πολυπλοκότητα είναι η παρουσία αρκετών χειρόμορφων κέντρων. Αν και αυτές οι ιδιότητες καθιστούν την αβυσσομικίνη C ένα δύσκολο συνθετικό στόχο, τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί αρκετές συνθετικές πορείες. Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζεται ένα συνοπτικό χρονολόγιο των προηγούμενων συνθέσεων προς την αβυσσομικίνη C.

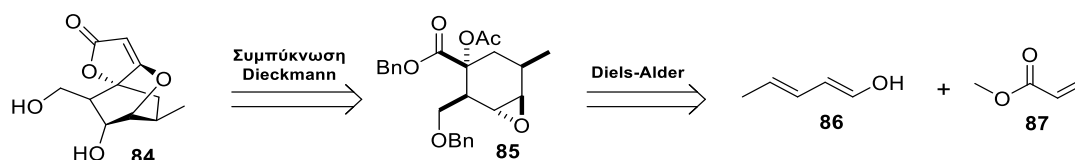


Σχήμα 15: Χρονολόγιο συνθετικών πορειών προς την Αβυσσομικίνη C.

Οι συνθετικές πορείες που έχουν αναπτυχθεί μέχρι σήμερα χωρίζονται σε δύο επιμέρους κατηγορίες, τις βιομιμητικές (Sorensen, Κουλαδούρος, Snider και Zhou) και τις μη βιομιμητικές (Maier, Γεωργιάδης, Νικολάου και Saicic). Η βιοσύνθεση της αβυσσομικίνης C πραγματοποιείται μέσω μίας ενδομοριακής αντίδρασης Diels–Alder (IntraMolecular Diels-Alder, IMDA). Οι συνθετικές πορείες που βασίζονται στον σχηματισμό του ανθρακικού σκελετού της αβυσσομικίνης C διαμέσου μιας αντίδρασης IMDA και προσομοιάζουν την βιοσυνθετική πορεία, ονομάζονται βιομιμητικές ενώ οι υπόλοιπες μη βιομιμητικές. Παρακάτω θα αναλυθούν και οι δύο αυτές κατηγορίες.

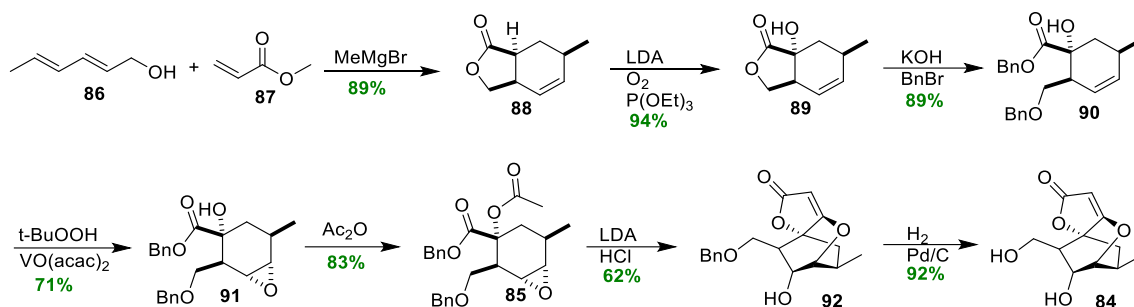
A.4.1.1 Μερική Σύνθεση από τον Maier ⁶⁶

Η συνθετική πορεία της ομάδας του Maier ήταν η πρώτη ερευνητική εργασία που δημοσιεύτηκε σχετικά με τη σύνθεση της αβυσσομικίνης C το 2005 και μέρη αυτής αποτελούν πηγή έμπνευσης για αρκετές ακόλουθες προσπάθειες. Τα κύρια βήματα της πορείας αυτής είναι ο σχηματισμός του σπυροτετρονικού ενδιαμέσου **84**, που θα μπορούσε να προέλθει από μία συμπύκνωση Dieckmann του οξικού εστέρα με τον βενζυλεστέρα του κυκλοεξανίου **85** (Σχήμα 16). Αντίστοιχα η ένωση **85** μπορεί να προκύψει από μία αντίδραση κυκλοπροσθήκης Diels-Adler με την (*E,E*)-2,4-εξαδιενόλη **86** με τον ακρυλικό μεθυλεστέρα **87**.



Σχήμα 16: Αντιθετική ανάλυση πορείας Maier.

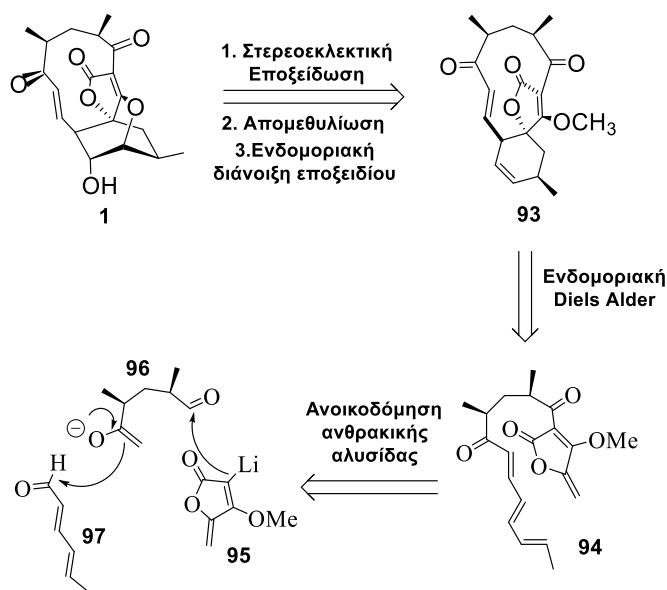
Η ομάδα του Maier κατάφερε να ρυθμίσει τη σχετική στερεοχημεία του βασικού πυρήνα μέσω μιας διαμοριακής αντίδρασης Diels-Alder μεταξύ της (*E,E*)-2,4-εξαδιενόλης (**86**) και του ακρυλικού μεθυλεστέρα (**87**) με την χρήση ενός οξέος Lewis (Σχήμα 17). Εκμεταλλευόμενοι τη στερεοχημεία του παραγόμενου μορίου **88**, πραγματοποίησαν μια επιλεκτική υδροξυλίωση για να παραχθεί η λακτόνη **89**. Ακολούθως διάνοιξη της λακτόνης με βάση, προστασία του παραγόμενου καρβοξυλικού οξέος καθώς και της πρωτοταγούς αλκοόλης υπό μορφή βενζυλικού αιθέρα έδωσε την ένωση **90** σε καλή απόδοση. Στην συνέχεια το επιθυμητό συν εποξειδίο **91**, συντέθηκε με $\text{VO}(\text{acac})_2$ παρουσία *tert*βουτυλο υπεροξειδίου. Η ακετυλίωση της τριτοταγούς αλκοόλης της ένωσης **91** διεξήχθη σε καλή απόδοση για να δώσει την ένωση **85**. Συμπύκνωση Dieckmann του ενολικού ανιόντος της ακετυλομάδας της **85** με τον γειτονικό βενζυλεστέρα οδήγησε στον σχηματισμό του επιθυμητού σπυροτετρονικού δακτυλίου. Η ταυτομέρεια της ενόλης υπό βασικές συνθήκες (LDA) σχημάτισε ένα αλκοξειδίο που άνοιξε το εποξειδίο για να δώσει τον πλήρως κυκλοποιημένο πυρήνα **92** της αβυσσομικίνης C. Τέλος, αποπροστασία της βενζυλο ομάδας ολοκλήρωσε τον σχηματισμό του πρόδρομου ενδιαμέσου **84** της αβυσσομικίνης C σε 7 στάδια με συνολική απόδοση 25%. Εντούτοις, ο Maier και οι συνεργάτες του δεν δημοσίευσαν στην συνέχεια την ολική σύνθεση.



Σχήμα 17: Συνθετική πορεία Maier.

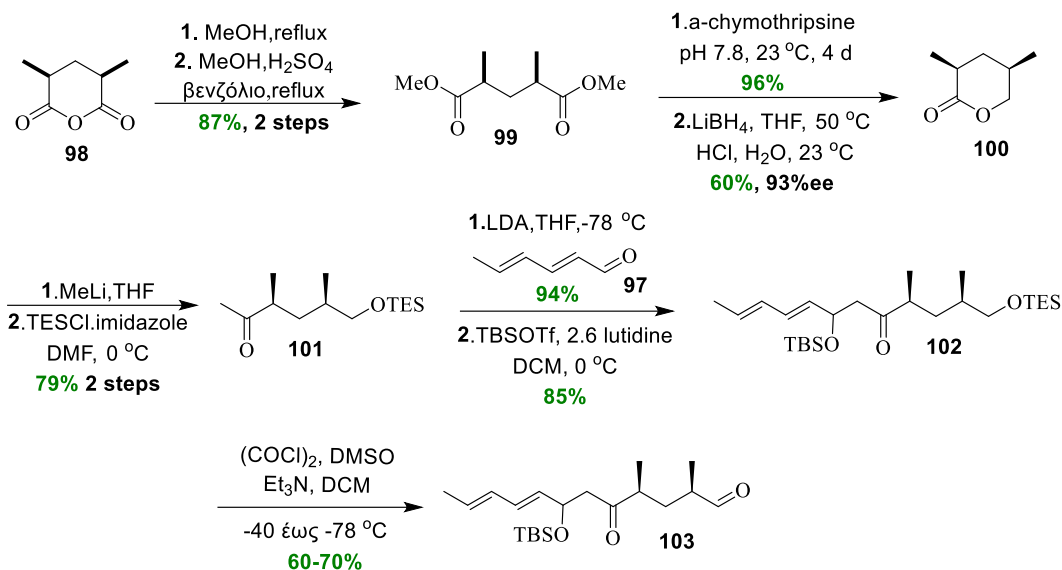
A.4.1.2 Πρώτη Ολική Σύνθεση από τον Sorensen ⁶⁷

Ένα χρόνο μετά από την απομόνωση της αβυσσομικίνης C (**1**), ο Sorensen και η ομάδα του δημοσίευσαν την πρώτη ολική σύνθεσή της. Στην πορεία αυτή μέσω μίας ενδομοριακής αντίδρασης Diels-Alder συνέθεσαν τον 11-μελή μακροκυκλικό δακτύλιο και το σπειροκυκλοεξάνιο ταυτόχρονα σε ένα βήμα δημιουργώντας παράλληλα 3 στερεογονικά κέντρα με την επιθυμητή στερεοχημεία (Σχήμα 18).



Σχήμα 18: Αντιθετική ανάλυση πορείας Sorensen.

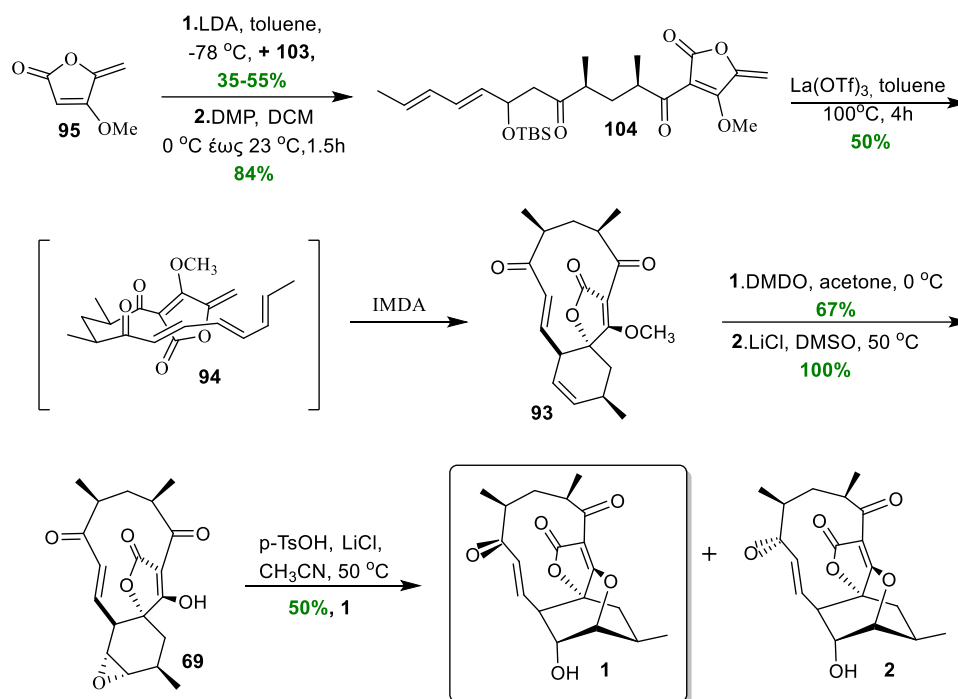
Ως πρώτη ύλη για την συνθετική πορεία, η ομάδα του Sorensen χρησιμοποίησε την ασύμμετρη δ-λακτόνη **100**, η οποία συντέθηκε με αποσυμμετροποίηση του 2,4-διμεθυλογλουταρικού ανυδρίτη **98** με 93% ee όπως παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα.



Σχήμα 19: Σύνθεση της αλδεΐδης **103** από τον Sorensen.

Αρχικά, η διάνοιξη του λακτονικού δακτυλίου της ένωσης **100** μέσω μεθυλίωσης με την χρήση μεθυλολιθίου και προστασία της υδροξυλομάδας υπό την μορφή τριαιθυλοσιλλυλο-αιθέρα, οδήγησε στον σχηματισμό της κετόνης **101**. Αλδολική συμπύκνωση αυτής με την (*E,E*)-2,4-εξαδιενάλη (**97**) και ακολούθως σιλιλίωση έδωσε την ένωση **102**. Τέλος, αποπροστασία και οξείδωση Swern έδωσαν την αλδεΐδη **103** σε ολική απόδοση 40% από την λακτόνη **100** και 21% από τον ανυδρίτη **98**.

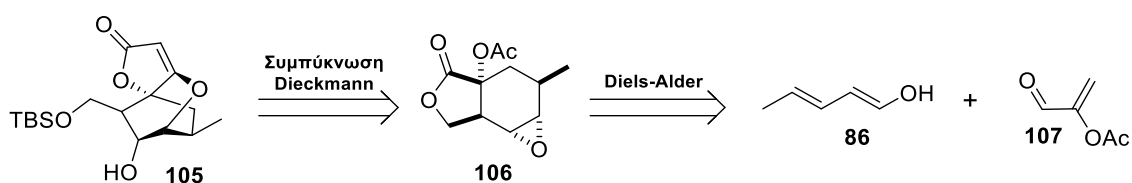
Μετέπειτα σύζευξη της αλδεΐδης **103** με το μετά λιθίου ανιόν του τετρονικού παραγώγου **95** και ακολούθως, οξείδωση της παραγομένης αλκοόλης έδωσε την κετόνη **104**. Στην συνέχεια, θέρμανση παρουσία La(OTf)₃ οδήγησε στην απόσπαση της σιλανόλης (-OTBS) ακολουθούμενη από μία ενδομοριακή, διαστερεοεκλεκτική Diels-Alder της **94** προς σχηματισμό το ανθρακικού σκελετού της αβυσσομικίνης C και του σπειροτετρονικού ενδιάμεσου **93**, σε απόδοση 50%. Τέλος, τοποεκλεκτική εποξειδωση του κυκλοεξανικού δακτυλίου, αποπροστασία του μεθυλο-αιθέρα προς σχηματισμό της αντίστοιχης ενόλης και τοποεκλεκτική διάνοιξη του εποξειδίου της ένωσης **69**, οδήγησαν στην ολοκλήρωση της σύνθεσης της αβυσσομικίνης C (**1**) και του ατροποϊσομερούς (**2**) (το οποίο δεν είχε ταυτοποιηθεί και είχε ονομαστεί αρχικά από τον Sorensen ως ισο-αβυσσομικίνη C) σε αναλογία 1:1.^{44,45} Συμπερασματικά, ο Sorensen και η ομάδα του συνέθεσαν το προχωρημένο ενδιάμεσο **93**, με ολική απόδοση 3.5-5.6 % και από εκεί σε τρία βήματα την **1** σε 33.5 % απόδοση. Η ολική απόδοση από το **100** ήταν 1.2-1.9% (Σχήμα 20).



Σχήμα 20: Ολοκλήρωση της πρώτης ολικής σύνθεσης της αβυσομικίνης C από τον Sorensen.

A.4.1.3 Μερική σύνθεση από τον Γεωργιάδη⁶⁸

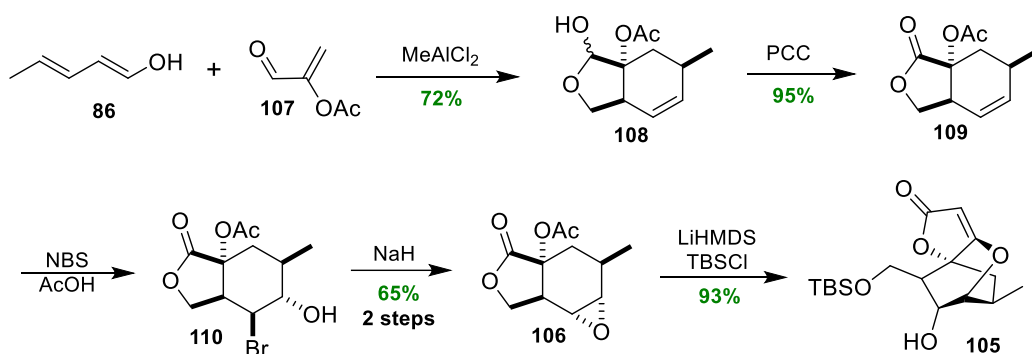
Η τρίτη κατά σειρά δημοσίευση που σχετίζεται με την αβυσομικίνη C ήταν η σύνθεση ενός βασικού ενδιαμέσου (**105**) από τον Γεωργιάδη και τους συνεργάτες του το 2005, παρόμοια με τη πορεία του Maier. Τα κύρια βήματα της πορείας αυτής είναι ο σχηματισμός του σπιροτετρονικού δακτυλίου μέσω μίας συμπύκνωσης Dieckmann του οξικού εστέρα και της λακτόνης της ένωσης **106**, και ο σχηματισμός αυτής μέσω μίας αντίδρασης Diels-Alder μεταξύ της (*E,E*)-2,4-εξαδιενόλης (**86**) και της αλδεϋδης **107** (Σχήμα 21).



Σχήμα 21: Αντιθετική πορεία Γεωργιάδη.

Ο Γεωργιάδης και οι συνεργάτες του ξεκίνησαν την συνθετική τους πορεία με την αντίδραση Diels Alder της (*E,E*)-2,4-εξαδιενόλης (**86**), με την αλδεϋδη **107** παρουσία τριχλωριούχου μεθυλοαλουμινίου (III), η οποία έδωσε την ένωση **108** με την επιθυμητή στερεοχημεία, σε μέτρια απόδοση (Σχήμα 22). Στην συνέχεια η λακτόλη οξειδώθηκε

δίνοντας την αντίστοιχη λακτόνη **109**. Το αλκένιο κατεργάστηκε με NBS για να σχηματίσει την βρωμοϋδρίνη **110** η οποία στη συνέχεια κυκλοποιήθηκε με χρήση υδριδίου του νατρίου στο επιθυμητό εποξείδιο **106**. Τέλος η χρήση LiHMDS ως βάση για την απόσπαση του άλφα υδρογόνου του οξικού εστέρα οδήγησε στην συμπύκνωση Dieckmann με τη γειτονική λακτόνη, το πρωτοταγές υδροξύλιο προστατεύτηκε με TBSCl ενώ, το ελεύθερο δευτεροταγές αλκοξύδιο (του τετρονικού δακτυλίου) άνοιξε το εποξείδιο και έδωσε το προχωρημένο ενδιάμεσο **105** σε καλή απόδοση. Η πορεία αυτή μείωσε τον συνολικό αριθμό βημάτων σε 5 βήματα και αύξησε την ολική απόδοση σε 42%. Όπως και η ομάδα του Maier δεν δημοσιεύθηκε μελλοντικά η ολική σύνθεση της αβυσομικίνης C με τη μέθοδο αυτή.



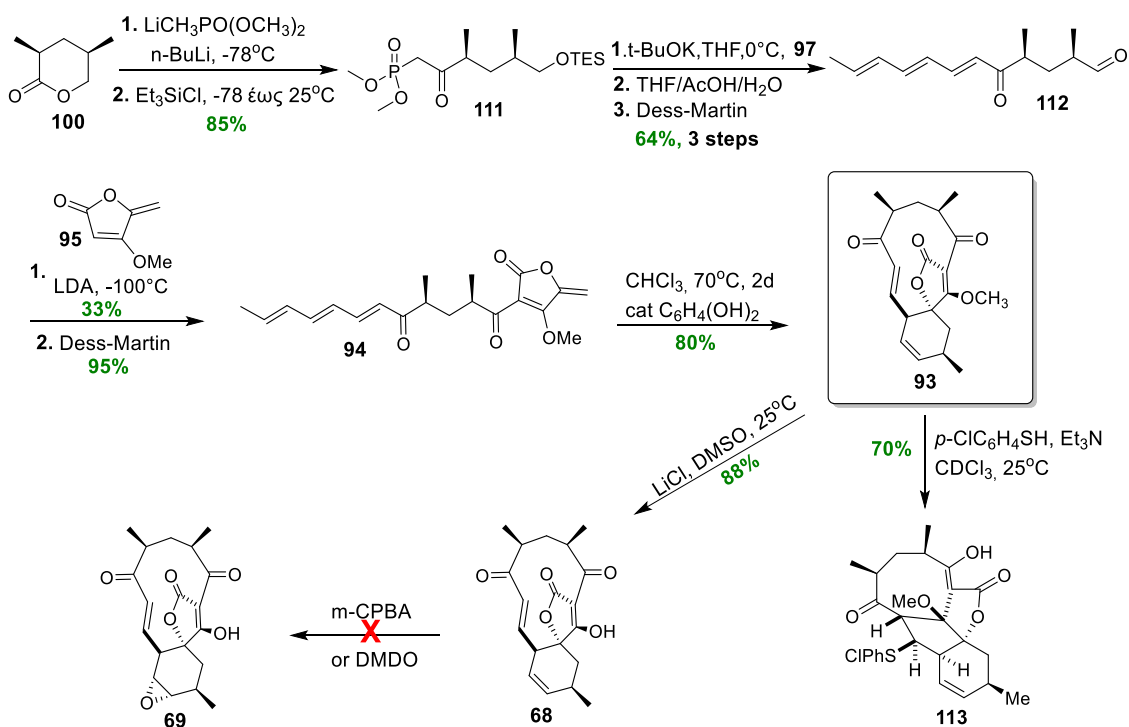
Σχήμα 22: Συνθετική πορεία προς το ενδιάμεσο **105** από τον Γεωργιάδη.

A.4.1.4 Σύνθεση του προχωρημένου ενδιαμέσου **93** από τους Snider και Zhou⁶⁹

Λίγο αργότερα ο Snider και ο Zhou δημοσίευσαν την σύνθεση του προχωρημένου ενδιαμέσου **93** στηριζόμενοι και αυτοί στην δύναμη τη ενδομοριακής Diels Alder αλλά με τη διαφορά σε σχέση με τον Sorensen, ότι η σύζευξη του τετρονικού εστέρα **95** με την αλδεΐδη **112** πραγματοποιήθηκε παρουσία της ευαίσθητης κετο-τριενικής ομάδας.

Η συνθετική πορεία ξεκίνησε με την διάνοιξη της λακτόνης **100** με την χρήση $\text{LiCH}_2\text{PO}(\text{OMe})_2$ και *in situ* σιλυλίωση της παραγόμενης αλκοόλης προς σχηματισμό της ένωσης **111** σε ικανοποιητική απόδοση (Σχήμα 23). Ακολούθησε η αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) της ένωσης **111** με την σορβαλδεΐδης και μετέπειτα αποπροστασία του σιλυλαιθέρα και οξείδωση της αντίστοιχης αλκοόλης προς την αλδεΐδη **112**. Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε η σύζευξη της αλδεΐδης με το ανιόν λιθίου του τετρονικού παραγώγου **95**, σε σχετικά μικρή απόδοση 33% (χαμηλότερη από την αντίστοιχη του Sorensen (35-55%) και οξείδωση της δευτεροταγούς αλκοόλης με το αντιδραστήριο Dess-Martin δίνοντας την ένωση **94** με αναλογία *E:Z* ισομερών 4:1. Με

θέρμανση στους 70 °C σε διάλυμα χλωροφορμίου και καταλυτικής ποσότητας υδροκινόνης, επιτεύχθηκε η σύνθεση του προχωρημένου ενδιάμεσου **93** μέσω μίας αντίδρασης IMDA, με απόδοση 80% βασισμένη στο αντιδρών *E* στερεοϊσομερές, καθώς το *Z* ισομερές παρέμενε αναλλοίωτο.



Σχήμα 23: Συνθετική πορεία προς το προχωρημένο ενδιάμεσο **93** από τους Snider και Zhou.

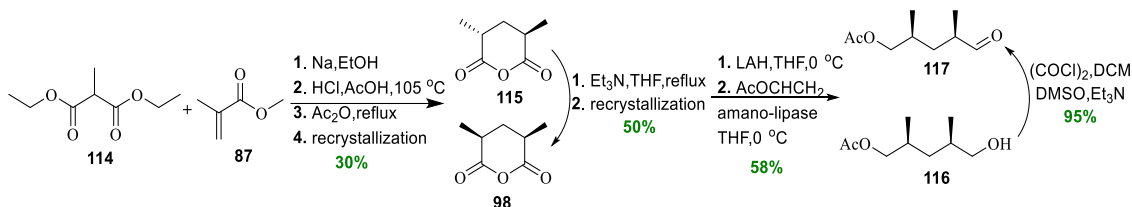
Οι δύο ερευνητές στην συνέχεια πέτυχαν την απομεθυλίωση με χρήση χλωριούχου λιθίου, της ένωσης **93** συνθέτοντας την ένωση **68** σε πολύ καλή απόδοση, ωστόσο η τοποεκλεκτική εποξειδωση του κυκλοεξενικού δακτυλίου έναντι της ενόνης δεν στέφθηκε με επιτυχία. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν τους επιστήμονες στο να αναζητήσουν την προστασία της ενόνης υπό μορφή σουλφιδίου στην ένωση **93**. Η προσπάθεια αυτή είχε ως συνέπεια την πραγματοποίηση μίας δεύτερης ενδομοριακής προσθήκης Michael του ενολικού ιόντος της ενόνης που σχηματίζεται κατά την προσβολή του $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SH}$ και οδήγησε στην σύνθεση της ένωσης **113** η οποία είχε τον ανθρακικό σκελετό της αβυσσομικίνης D.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι Snider και Zhou θεωρούν πως η εμπορικά διαθέσιμη σορβαλδεΐδη αποτελεί μίγμα των δύο γεωμετρικών ισομερών ($2E,4E$) και ($2E,4Z$) σε αναλογία 4:1 και ότι η στην επιθυμητή IMDA λαμβάνει μέρος μόνο το *E,E* ισομερές. Αντίθετα ο Sorensen παρασκευάζει τη γεωμετρικά καθαρή ($2E,4E$)-εξαδιενάλη μέσω

οξειδωσης Swern από την αντίστοιχη αλκοόλη. Συμπερασματικά οι Snider και Zhou συνέθεσαν το προχωρημένο ενδιάμεσο **93** από την λακτόνη **100** με ολική απόδοση 13,6% ενώ αν μετρήσουμε από τον ανυδρίτη **98** (από όπου παρασκευάζεται η λακτόνη) η ολική απόδοση για τον **93** πέφτει στο 9.5%.

A.4.1.5 Σύνθεση του προχωρημένου ενδιαμέσου **93** από τον Κουλαδούρο⁷⁰

Σε μεταγενέστερο χρόνο, η ερευνητική ομάδα του Κουλαδούρου εισήγαγε την τριενική ομάδα μέσω μιας οργανομεταλλικής αντίδρασης Kishi, αμέσως πριν από μια αντίδραση αποπροστασίας και μια αντίδραση οξειδωσης, η οποία θα οδηγούσε στη κατασκευή του ενδιαμέσου **94**.

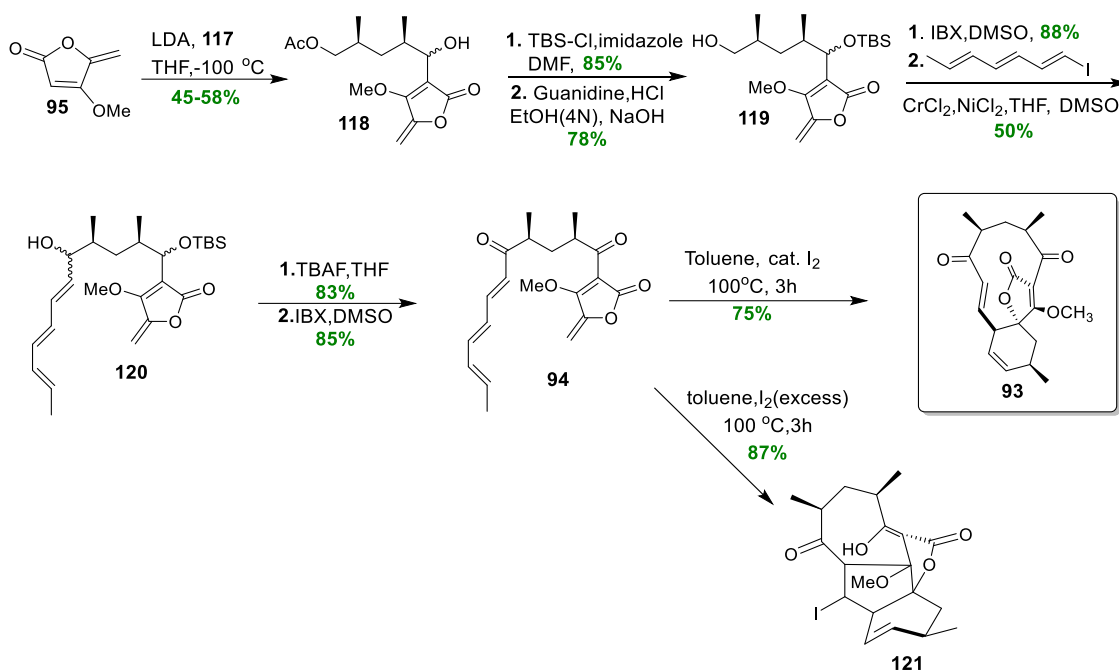


Σχήμα 24: Σύνθεση της αλδεύδης **63** από τον Κουλαδούρο.

Η σύνθεση του ανυδρίτη **98** πραγματοποιήθηκε από το μεθυλο μηλονικό διαιθυλεστέρα (**114**) και το μεθακρυλικό μεθυλεστέρα (**87**) μετά από μια σειρά αντιδράσεων. Ακολούθησε αναγωγή της ένωσης **98** με το αντιδραστήριο LiAlH₄ (LAH), ενζυματική αποσυμετροποίηση και οξείδωση Swern, για να προκύψει η αλδεΐδη **117** (Σχήμα 24).

Κατόπιν έλαβε μέρος η σύζευξη της αλδεΐδης με το μετα λιθίου άλας της ένωσης **95**, με κύρια διαφορά σε σχέση με τις προηγούμενες πορείες την απουσία της τριενικής ομάδας στην αλδεΐδη **117** (Σχήμα 25). Η σύζευξη αυτή παρουσίασε αρκετά καλύτερη απόδοση σε σύγκριση με τις προηγούμενες πορείες, ωστόσο δεν εμφάνισε επαναληψιμότητα, οδηγώντας στην σύνθεση του μόριου **118** με απόδοση 45-58%. Ακολούθησε προστασία της υδροξυλομάδας της ένωσης **118** υπό μορφή σιλυλαιθέρα, και αποπροστασία του οξικού εστέρα της πρωτοταγούς αλκοόλης, δίνοντας την ένωση **119**. Οξείδωση της αλκοόλης έδωσε την επιθυμητή αλδεΐδη για να λάβει χώρα η οργανομεταλλική αντίδραση Kishi σε απόδοση 50% (**120**). Στη συνέχεια, αποπροστασία με TBAF και οξείδωση έδωσε την ένωση **94**. Τέλος, κατεργασία σε διάλυμα τολουολίου με προσθήκη καταλυτικής ποσότητας ιωδίου οδήγησε στην σύνθεση του ενδιαμέσου **93** με απόδοση 75%. Αξίζει να σημειωθεί ότι η προσθήκη περίσσειας ιωδίου έδωσε το ίωδο-

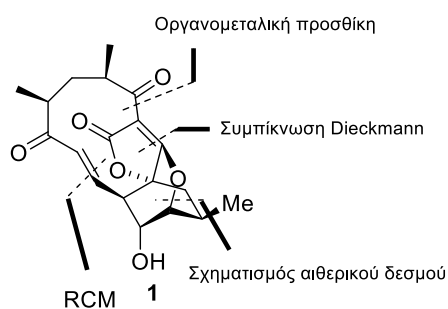
παράγωγο **121** το οποίο εμφάνισε τον ανθρακικό σκελετό της αβυσσομικίνης D, όπως είχε προκύψει στους Snider και Zhou.



Σχήμα 25: Ολοκλήρωση σύνθεσης του προχωρημένου ενδιάμεσου **93** από την ομάδα τον Κουλαδούρο.

Ολοκληρώνοντας, η ομάδα του Κουλαδούρου κατάφερε να συνθέσει το προχωρημένο ενδιάμεσο **93** από τον ανυδρίτη **98** με ολική απόδοση 3,8-4,9%. Συγκρίνοντας με τις δυο προηγούμενες συνθετικές ομάδες θα λέγαμε ότι συνθετικά η ολική απόδοση για την σύνθεση του **93**, είναι παρόμοια με της ομάδας του Sorensen (3.5-5.6 %) αλλά χαμηλότερη των Zhou και Snider (9.5%).

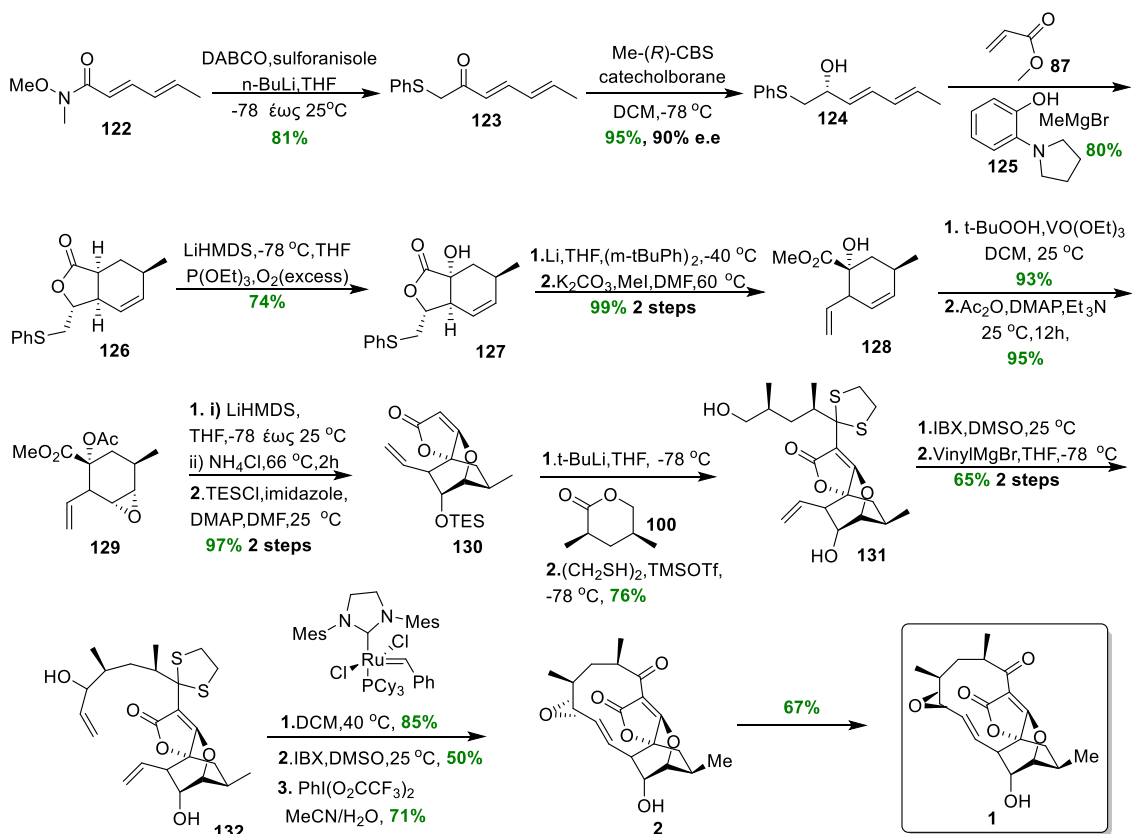
A.4.1.6 Ολική σύνθεση από τον Νικολάου



Σχήμα 26: Ρετροανάλυση της πορείας του Νικολάου.

Οι Νικολάου και Harrison,^{49,50} ξεκίνησαν την συνθετική τους πορεία από αμίδιο του Weinreb **122** που οδήγησε στην σύνθεση του διενίου **123** (Σχήμα 27). Ακολούθησε

ασύμμετρη αναγωγή της κετόνης προς την αντίστοιχη αλκοόλη **124** η οποία μέσω μίας αντίδρασης DA με το μεθυλεστέρα του ακρυλικού οξέος, έδωσε το ενδιάμεσο **125**. Λόγω του σχηματισμού χειλικού συμπλόκου του Mg^{2+} , το διένιο και το διενόφιλο ενεργοποιήθηκαν με τέτοιο τρόπο, ώστε να παρασκευασθεί η δικυκλική λακτόνη με υψηλή διαστερεοεκλεκτικότητα και απόδοση. Έπειτα, με διαστερεοεκλεκτική αδροξυλίωση, συντέθηκε η ένωση **126**.

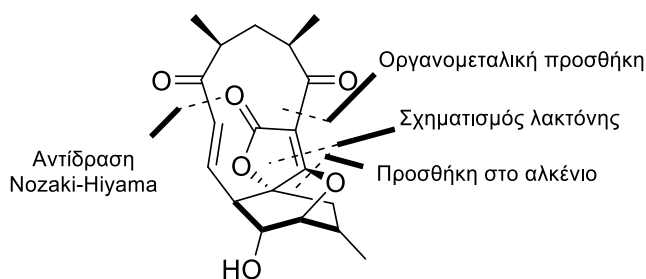


Σχήμα 27: Ολική σύνθεση της αβυσσομικίνης C από τον Νικολάου.

Στην συνέχεια, αναγωγική διάνοιξη της ένωσης **127**, εποξειδωση του κυκλοεξενικού δεσμού και ακετυλίωση της υδροξυλομάδας έδωσε το μόριο **129**. Αποπρωτονίωση της ακετυλομάδας ενεργοποίησε την αντίδραση κυκλοποίησης Dieckmann σχηματίζοντας το αντίστοιχο τετρονικό οξύ, το οποίο με χρήση χλωριούχου αμμωνίου και προστασία την υδροξυλομάδας υπό μορφή αιθέρα οδήγησε στην ένωση **130**. Το ανιόν λιθίου της ένωσης **130** αντέδρασε με τη λακτόνη **100** και σχηματίστηκε ένωση που προστατεύθηκε ως θειακετάλη (ένωση **131**). Μετέπειτα πραγματοποιήθηκε εκλεκτική οξείδωση της πρωτοταγούς αλκοόλης και αντίδραση της παραγόμενης αλδεΐδης με βινυλομαγνησιοβρωμίδιο οδηγώντας στο μόριο **132** ως μίγμα

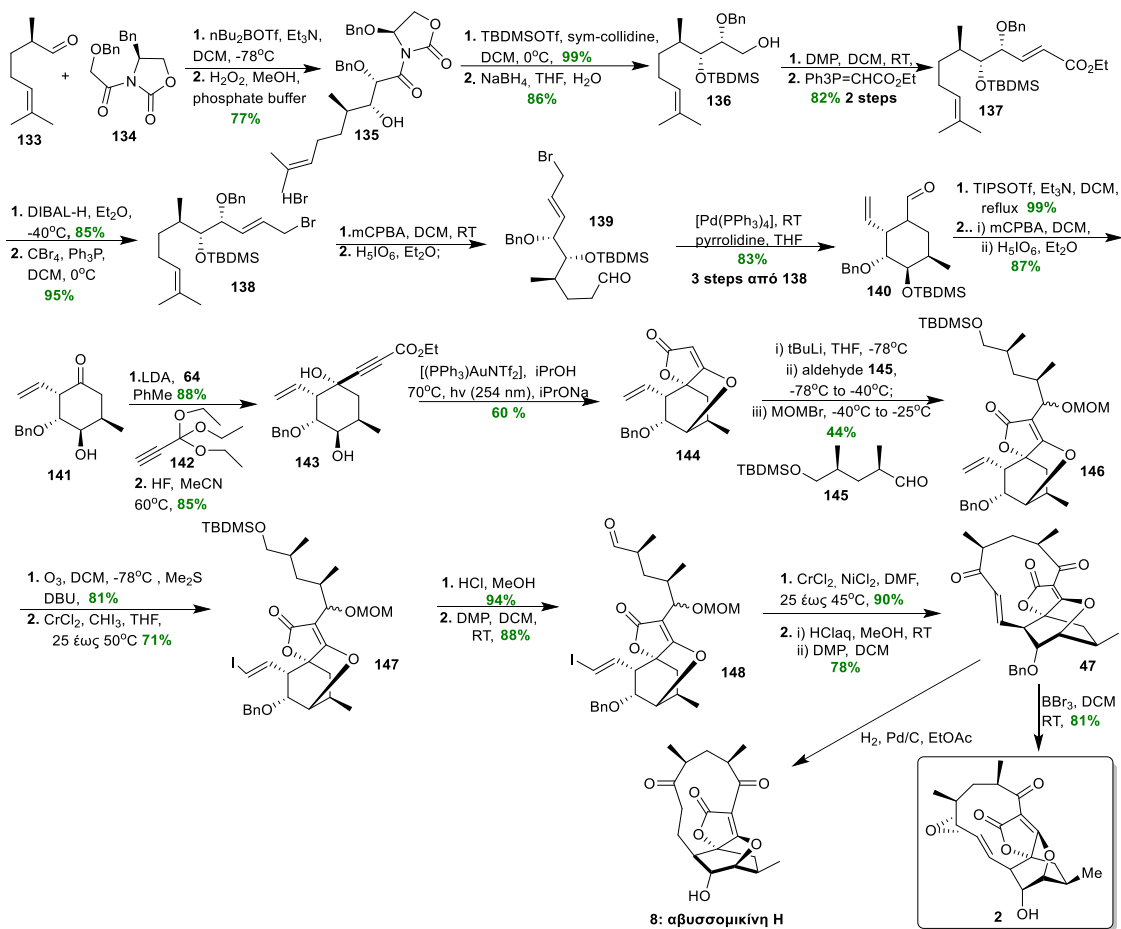
διαστερομερών (αναλογία 3:2). Με χρήση καταλύτη Grubbs-II επιτεύχθηκε η κυκλοποίηση μέσω κυκλοποιητικής ολεφινικής μετάθεσης σε απόδοση 85%. Οξείδωση της αλλυλικής αλκοόλης με IBX οδήγησε στην παραγωγή μιας υδροξυ-ενόνης με *E*-διαμόρφωση στο διπλό δεσμό. Τέλος, αποπροστασία του διθειανίου με $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CF}_3)_2$ οδήγησε στη σύνθεση του ατροποϊσομερούς της αβυσσομικίνης **C** (**2**) με τις δύο κετομάδες να έχουν αντι-προσανατολισμό. Η ένωση **2** μετατρέπεται αργά σε διάλυμα CHCl_3 στην αβυσσομικίνη **C** (**1**). Εν κατακλείδι, οι Νικολάου και Harrison συνέθεσαν την ατροπο-αβυσσομικίνη **C** με ολική απόδοση 5.8% σε 17 βήματα και την αβυσσομικίνη **C** με ολική απόδοση 3.9% σε 18 βήματα.

A.4.1.7 Ολική σύνθεση της ατροποαβυσσομικίνης **C** από τον Saicic^{54, 55}



Σχήμα 28: Πετροανάλυση της πορείας του Saicic.

Η ομάδα του Saicic επιχείρησε να δημιουργήσει τον τετρονικό και τον αιθερικό δακτύλιο ταυτόχρονα μέσω πυρηνόφιλης προσθήκης τύπου ενδομοριακής εταίρο-Michael μιας υδροξυλομάδας στον τριπλό δεσμό προς σχηματισμό του τετρονικού δακτυλίου. Για να επιτύχει τον παραπάνω στόχο σύνθεσε το κατάλληλα υποκατεστημένο κυκλοεξάνιο **140** μέσω μιας μεγάλης σειράς αντιδράσεων (ξεκινώντας από την ένωση **133** με ολική απόδοση 43% για 8 βήματα), με τελικό βήμα μια καταλυόμενη με παλλάδιο Tsuji-Trost κυκλοποίηση του φόρμυλο-άλληλο-βρωμιδίου **139** (Σχήμα 29). Η ένωση **140** μετατράπηκε σε υποκατεστημένη κυκλοεξανόνη διαμέσου σχηματισμού ενολικού αιθέρα με χρήση TIPS triflate και οξειδωτική διάσπαση του διπλού δεσμού μεταξύ ανθράκων στον εν λόγω ενολο-αιθέρα.



Σχήμα 29: Ολική σύνθεση της ατροποαβυσσομικίνης από τον Saicic.

Η κυκλοεξανόνη **141** υπέστη πυρηνόφιλη προσβολή από το λιθιωμένο παράγωγο **142**. Η ελεύθερη υδροξυλομάδα, στην *πάρα* θέση, με μία προσβολή στο σύμπλοκο του Au με τον τριπλό δεσμό σχηματίζει τον αιθερικό δεσμό εκκινώντας ταυτόχρονα το σχηματισμό του τετρονικού δακτύλιου. Ο τετρονικός δακτύλιος σχηματίζεται από το *E* ισομερές ως προς τον διπλό δεσμό δίπλα στον νεοσχηματισμένο αιθερικό δεσμό, για αυτό τον λόγο χρησιμοποιήθηκε ακτινοβολία για να μετατοπιστεί η ισορροπία προς το δραστικότερο *E* ισομερές. Στην συνέχεια ακολούθησε μια μετεστεροποίηση δημιουργώντας το τρικυκλικό μόριο **144**. Μετέπειτα σύζευξη του ανιόντος λιθίου του τετρονικού παραγώγου **144** με την αλδεϋδη **145** και προστασία της παραγόμενης αλκοόλης με MOM έδωσε την ένωση **146**. Η ένωση αυτή μετατράπηκε στο *E*-βινυλοϊωδίδιο **147** μέσω μίας αντίδρασης Takai. Η απομάκρυνση της προστατευτικής ομάδας και η οξείδωση της προκύπτουσας αλκοόλης με Dess-Martin οδήγησε στην ένωση **148**. Ύστερα έλαβε μέρος η αντίδραση Nozaki–Hiyama–Kishi με απόδοση 90% δίνοντας μείγμα τεσσάρων διαστεροεισομερών. Ακολούθως, απομάκρυνση της

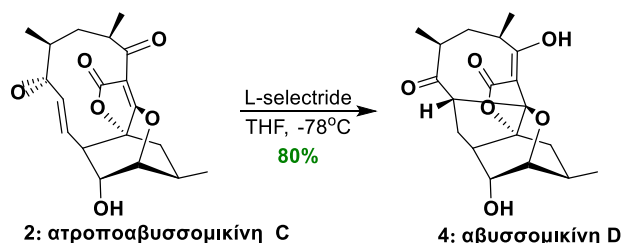
προστατευτικής ομάδας MOM και οξείδωσης της διόλης που προέκυψε οδήγησε στη σύνθεση της ένωσης **47**. Τέλος αποπροστασία με χρήση BBr_3 , οδήγησε στην εναντιοεκλεκτική σύνθεση της ατροποαβυσομικίνης C, με ολική απόδοση 2% από την ένωση **133**.

A.4.2 Μερική σύνθεση Αβυσομικινών

Στο κεφάλαιο αυτό θα αναλυθούν οι μερικές συνθέσεις άλλων μορίων μελών της οικογένειας των αβυσομικινών. Αξίζει να τονιστεί ότι μέχρι σήμερα δεν έχει πραγματοποιηθεί η σύνθεση αβυσομικινών τύπου II καθώς και ότι η αβυσομικίνες που θα αναλυθούν παρακάτω έχουν συντεθεί είτε από προχωρημένα ενδοιάμεσα συνθετικών πορειών που οδηγούν στην αβυσομικίνη C, είτε με αντιδράσεις ενός βήματος από άλλες απομονωμένες αβυσομικίνες. Επιπλέον, αρκετοί επιστήμονες έχουν ασχοληθεί εξολοκλήρου με την σύνθεση αναλόγων της ομάδας των αβυσομικινών όπως η ομάδα του Saicic⁵⁵ και η ομάδα του Wallentin⁷¹ με σκοπό την ανάπτυξη μορίων αυξημένης βιολογικής δράσης και μειωμένης τοξικότητας.

A.4.2.1 Μερική σύνθεση Αβυσομικίνης D

Ο Κουλαδούρος και οι συνεργάτες, όπως αναφέραμε παραπάνω, κατά την προσπάθειά τους για την σύνθεση του προχωρημένου ενδοιάμεσου **93** με την χρήση περίσσειας ιωδίου στην αντίδραση Diels–Alder λαμβάνανε ως προϊόν το ίωδο-παράγωγο **123** που εμφανίζει τον ανθρακικό σκελετό της αβυσομικίνης D (**4**). Με παρόμοιο τρόπο και οι Snider και Zou με χρήση *p*-ClC₆H₄SH στο ενδοιάμεσο **93** συνέθεσαν την ένωση **113** η οποία και αυτή παρουσίασε τον ανθρακικό σκελετό της αβυσομικίνης D. Τέλος η ομάδα του Νικολάου, πραγματοποίησε τη σύνθεση της αβυσομικίνης D (**4**) από την ατροποαβυσομικίνη C (**2**) με την χρήση L-selectride σε απόδοση 60% (Σχήμα 30).

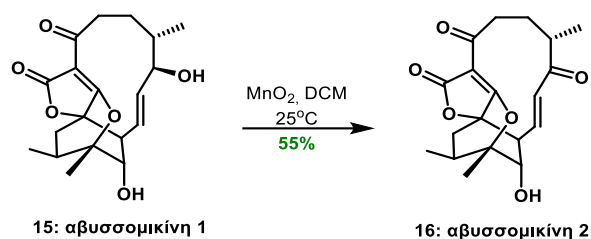


Σχήμα 30: Μερική σύνθεση αβυσομικίνης D.

A.4.2.5 Μερική σύνθεση τύπου II αβυσσομικινών

A.4.2.5.1 Μερική σύνθεση Αβυσσομικίνης 2

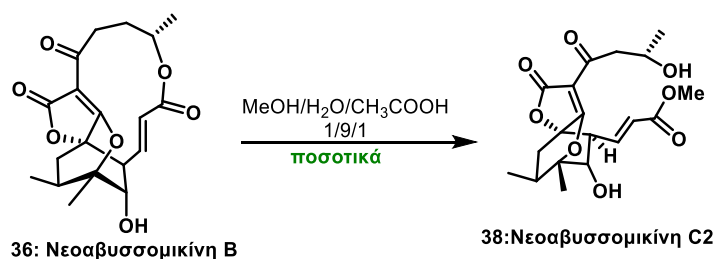
Το 2010 η ομάδα του Igarashi σύνθεσε το οξειδωμένο παράγωγο της αβυσσομικίνης I με την χρήση MnO_2 .³¹ Η αβυσσομικίνη I αποδείχθηκε αργότερα από την ομάδα του Leon³² ότι έχει δομή τύπου II και μετονομάστηκε σε αβυσσομικίνη 1. Το οξειδωμένο ανάλογο της αβυσσομικίνης 1 (ύστερα από σύγκριση των φασμάτων NMR) αποτελεί την αβυσσομικίνη 2 (Σχήμα 33).



Σχήμα 33: Μερική σύνθεση της αβυσσομικίνης 2.

A.4.2.5.2 Ημισύνθεση Νεοαβυσσομικίνης C2

Το 2017 η ομάδα του Song ανέφερε την μερική σύνθεση της νεοαβυσσομικίνης C2. Η επεξεργασία της νεοαβυσσομικίνης B με μεθανόλη/ H_2O /οξικό οξύ (10:90:0.1) στους 90 °C για 1 ημέρα έδωσε την νεοαβυσσομικίνη C2 ποσοτικά (Σχήμα 34).¹⁵

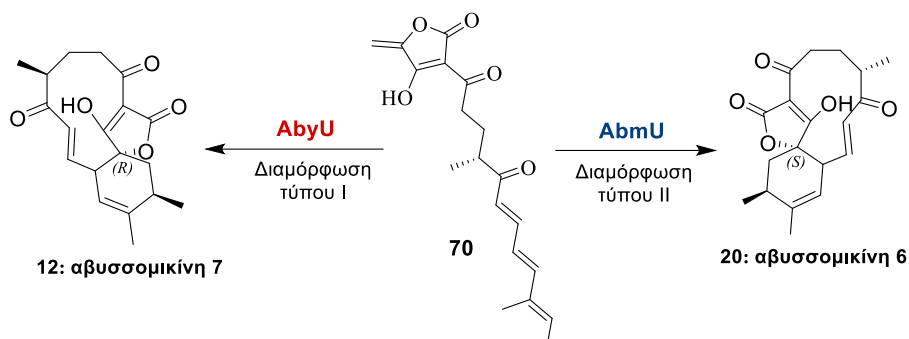


Σχήμα 34: Μερική σύνθεση της Νεοαβυσσομικίνης C2.

A.4.2.5.3 Μερική ενζυμική σύνθεση των Αβυσσομικινών 6 και 7

Τέλος η ομάδα του Ju το 2021 κατάφερε να συνθέσει ενζυμικά από την απομονωμένη δικετόνη **70** την αβυσσομικίνη 6 και το διαστεροϊσομερές το οποίο ονόμασε αβυσσομικίνη 7 (**12**). Συγκεκριμένα η χρήση του ενζύμου AbmU (Dielsalderase πορείας νεοαβυσσομικινών) στην ένωση **70** οδήγησε στην εκλεκτική σύνθεση της αβυσσομικίνης 6 (**20**) (τύπου II) ως μόνο προϊόν (Σχήμα 35). Επίσης, η χρήση του ενζύμου AbyU που καταλύει την αντίδραση Diels–Alder στη βιοσύνθεση της

αβυσσομικίνης C οδήγησε στη σύνθεση της αβυσσομικίνης 7 (τύπου I). Τα αποτελέσματα αυτά ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέροντα καθώς δείχνουν την σημασία και τον ρόλο των ενζύμων στην στεreoχημεία του σχηματιζόμενου δακτυλίου.¹²



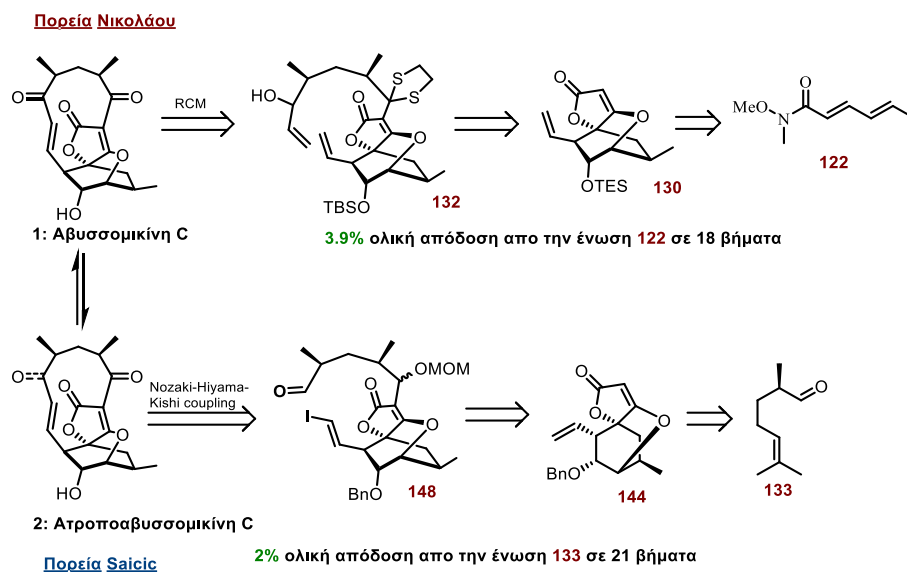
Σχήμα 35: Σύνθεση των Αβυσσομικινών 6 και 7 με την χρήση της των ενζύμων AbmU και AbyU αντίστοιχα.

A.4.3. Συμπεράσματα συνθετικών πορειών

Μελετώντας τις παραπάνω συνθέσεις προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα:

A. Για τις αβυσσομικίνες τύπου I:

- ❖ Υπάρχει έντονο ενδιαφέρον από την επιστημονική κοινότητα για τις αβυσσομικίνες τύπου I τόσο λόγω της βιολογικής τους δράσης όσο και της εντυπωσιακής αρχιτεκτονικής των μορίων.
- ❖ Κύριο στόχο των ερευνητών αποτέλεσε η ολική σύνθεση της αβυσσομικίνης C (1) και του ατροποϊσομερούς της (2) όπου οι στρατηγικές για την σύνθεσή τους χωρίζονται σε βιομιμητικές (Sorensen, Snider, Κουλαδούρος) και σε μη βιομιμητικές (Νικολάου, Saicic). Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί συνθέσεις παραγώγων της αβυσσομικίνης C (1) αλλά και η μερική σύνθεση άλλων μελών της οικογενείας μέσω αυτής.
- ❖ Όσον αφορά τις βιομιμητικές πορείες της ομάδας του Sorensen, των Snider και Zhou, και της ομάδας Κουλαδούρου: Οι μικρές και μη επαναλήψιμες αποδόσεις των οργανομεταλλικών αντιδράσεων σύζευξης του τετρονικού παραγώγου 95 με τις αλδεΐδες 103, 112 και 117, αποτελούν καθοριστικό περιοριστικό παράγοντα για την συνολική απόδοση των συνθέσεων (Σχήμα 36).^{67, 69, 70}
- ❖ Οι ερευνητικές ομάδες των Sorensen και Κουλαδούρου, συνέθεσαν το προχωρημένο ενδιάμεσο 93, το προϊόν της IMDA του τετρονικού παραγώγου 94, από τον ανυδρίτη 98 με ολική απόδοση 3.5-5.6 % και 3.8-4.9% αντίστοιχα και από εκεί την



Σχήμα 37: Αντιθετική ανάλυση των μη βιομιμητικών συνθέσεων προς την αβυσσομικίνη C και το ατροποϊσομερές της.

- ❖ Η βιολογική δράση της αβυσσομικίνης C καθώς και το ότι αποτελεί πρόδρομο ένωση για την σύνθεση άλλων μελών τύπου I της οικογενείας καθιστά αναγκαία την βελτιστοποίηση των παλαιότερων μεθόδων καθώς και την εύρεση νέων πιο αποτελεσματικών πορειών. Από τις υπάρχουσες μεθόδους, η πιο αποτελεσματική για την κατασκευή του καρβοκυκλικού σκελετού της αβυσσομικίνης C είναι η βιομιμητική, καθώς ο καρβοκυκλικός σκελετός και ο σχηματισμός των επιθυμητών στερεογονικών κέντρων προκύπτουν σε ένα στάδιο μέσω μίας διαστεροεκλεκτικής ενδομοριακής αντίδρασης Diels-Alder (IMDA). Ωστόσο, οι αποδόσεις για την σύνθεση του ενδιάμεσου **93** (προϊόν IMDA) που έχουν αναπτυχθεί είναι ιδιαίτερα χαμηλές

B. Για τις αβυσσομικίνες τύπου II

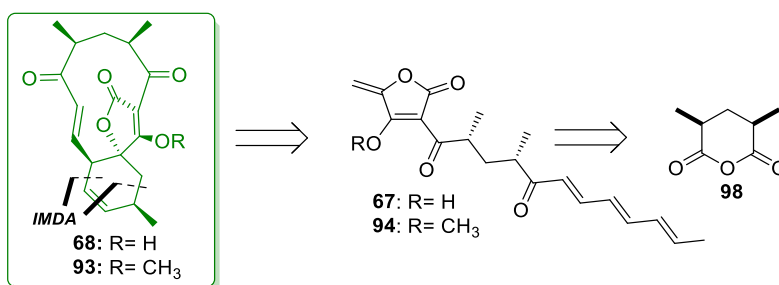
- ❖ Παρά το ιδιαίτερο βιολογικό ενδιαφέρον (αντιβιοτική, αντιική, αντι-HIV δράση) των αβυσσομικινών τύπου II μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί η εργαστηριακή ολική σύνθεση κανενός μέλους αυτής της κατηγορίας ενώσεων. Δεδομένου ότι η δικετόνη **94** μέσω της αντίδρασης IMDA δίνει μόνο προϊόν τύπου I (ένωση **93**, Σχήμα 36), η σύνθεση δομών τύπου II μέσω της βιομιμητικής στρατηγικής και το στερεοχημικό αποτέλεσμα αυτής παραμένει μία συνθετική πρόκληση.

Β. ΣΚΟΠΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Με βάση τα παραπάνω, είναι δεδομένη η αξία των αβυσσομικινών **C (1)** και **2 (16)** και λόγω της βιολογικής τους δράσης, και της χρήσης τους ως εργαλεία για τη μελέτη νέων βιοσυνθετικών μονοπατιών αλλά και επειδή αποτελούν πρόδρομες ενώσεις για τα υπόλοιπα μέλη των αβυσσομικινών. Εντούτοις, για την αβυσσομικίνη **C** (τύπου **I**) οι μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί μέχρι τώρα χαρακτηρίζονται από χαμηλές αποδόσεις ή/και ακριβές μεθόδους σύνθεσης και χρήζουν βελτίωσης, ενώ για τις τύπου **II** δεν έχει αναφερθεί καμία μέθοδος ολικής σύνθεσης. Στα πλαίσια αυτά, ο σκοπός της παρούσας εργασίας αφορά την ανάπτυξη αποτελεσματικών συνθετικών πορειών προς τα μέλη της οικογενείας των αβυσσομικινών τύπου **I** και **II** και τη διερεύνηση της χημείας των συστημάτων τους με τις παρακάτω βασικές κατευθύνσεις

1. Βελτίωση της βιομιμητικής πορείας προς την αβυσσομικίνη **C**

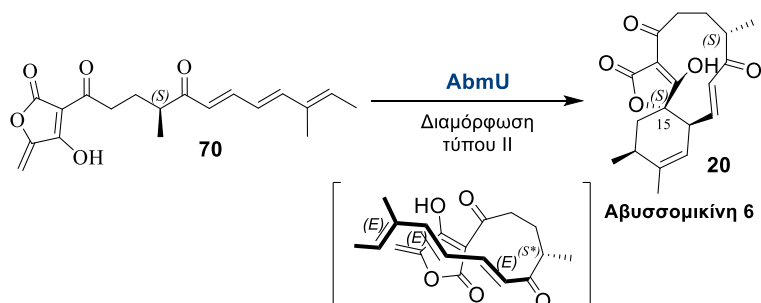
Όπως αναλύθηκε στην εισαγωγή, από τις στρατηγικές σύνθεσης που έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα, η βιομιμητική πορεία που περιλαμβάνει την κατασκευή του καρβοκυκλικού βασικού ενδιάμεσου της αβυσσομικίνης **C** είναι η πιο αποτελεσματική. Το κύριο πρόβλημα των βιομιμητικών συνθέσεων που έχουν αναπτυχθεί έως τώρα, είναι η χαμηλή απόδοση στο στάδιο της σύζευξης του τετρονικού αναλόγου **95** με τις αντίστοιχες αλδεϋδες (Σχήμα 37). Οι χαμηλές αποδόσεις, σε αυτό το κομβικό βήμα, είχαν σοβαρό αντίκτυπο στην ολική απόδοση των τελικών ενώσεων **1** και **2** αλλά και των προχωρημένων ενδιάμεσων **68** και **93**. Ως εκ τούτου, στόχος είναι να διερευνηθεί η βελτιστοποίηση του σταδίου της σύζευξης (Σχήμα 38). Έτσι, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον ανυδρίτη **98**, ως συνθετικοί στόχοι επιλέχθηκαν τα προχωρημένα ενδιάμεσα **68** και **93**, καθώς τα τελευταία τρία στάδια (εποξειδωση, απομεθυλίωση και ενδομοριακή διάνοιξη του εποξειδίου) έχουν πραγματοποιηθεί από την ομάδα του Sorensen, σε πολύ υψηλές αποδόσεις (34% και για τα τρία βήματα).



Σχήμα 38: Συνοπτικό αντιθετικό σχήμα για την σύνθεση των ενδιάμεσων **68** και **93**.

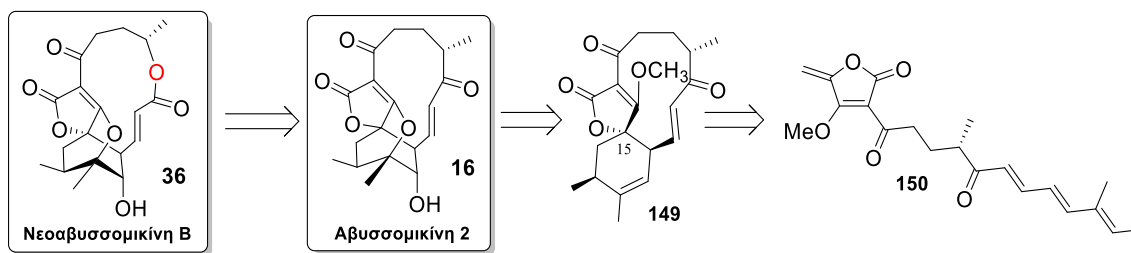
2. Ανάπτυξη συνθετικής μεθόδου προς τις αβυσσομικίνες τύπου II.

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο A.4, μέχρι σήμερα, δεν έχει αναφερθεί καμία ολική σύνθεση μορίων της οικογενείας των αβυσσομικινών τύπου II ή κατασκευή του καρβοκυκλικού συστήματός τους, παρόλο που είναι αριθμητικά περισσότερες και παρουσιάζουν πληθώρα βιολογικών ιδιοτήτων. Στο πλαίσιο αυτό, έναν ακόμη στόχο της παρούσας διατριβής αποτελεί η ανάπτυξη μιας συνθετικής πορείας η οποία θα οδηγήσει στην πρώτη σύνθεση αβυσσομικινών τύπου II. Ως πρώτος συνθετικός στόχος τέθηκε η αβυσσομικίνη 2 (**16**) (αντιική, αντιμικροβιακή δράση), καθώς αποτελεί βιοσυνθετικό πρόδρομο για τα υπόλοιπα μέλη της οικογενείας των αβυσσομικινών τύπου II και η νεοαβυσσομικίνη B (**36**) (πιθανός αναστολέας της μεταλλο-β-λακταμάσης του Νέου Δελχί (NDM-1), που οδηγεί σε βακτηριακή αντίσταση).^{11,15} Όπως και στην περίπτωση της αβυσσομικίνης C, το καρβοκυκλικό σύστημα των δύο ενώσεων προκύπτει βιοσυνθετικά μέσω μιας ενδομοριακής αντίδρασης Diels Alder μέσω μιας ελεγχόμενης αναδίπλωσης του υποστρώματος **70** εντός της ενεργού θέσης του ενζύμου AbmU, έτσι ώστε να δώσει την αβυσσομικίνη 6 (**20**) με την *S*-στεreoχημεία στο σπιροτετρονικό κέντρο C-15 (Σχήμα 39).¹²



Σχήμα 39: Προτεινόμενη βιοσύνθεση της αβυσσομικίνης 6 (**20**) από την ένωση **70**.

Με βάση τις προτεινόμενες βιοσυνθετικές πορείες, η νεοαβυσσομικίνη B (**36**) μπορεί να προκύψει από την αβυσσομικίνη 2 (**16**), μέσω μίας αντίδρασης Baeyer-Villiger (Σχήμα 40). Ο ανθρακικός σκελετός της αβυσσομικίνης 2 (**16**) με την επιθυμητή στεreoχημεία θα μπορούσε να συντεθεί στοχεύοντας στο βασικό ενδιάμεσο **149** που θα μπορούσε να προκύψει από την ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder (IMDA) της δικετόνης **150** χωρίς όμως την παρουσία ενζύμου όπως προτείνεται βιοσυνθετικά. Τέλος, η σύνθεση της τελευταίας θα βασιστεί στα αποτελέσματα που θα ληφθούν από την συνθετική πορεία του ενδιάμεσου **93** της αβυσσομικίνης C.



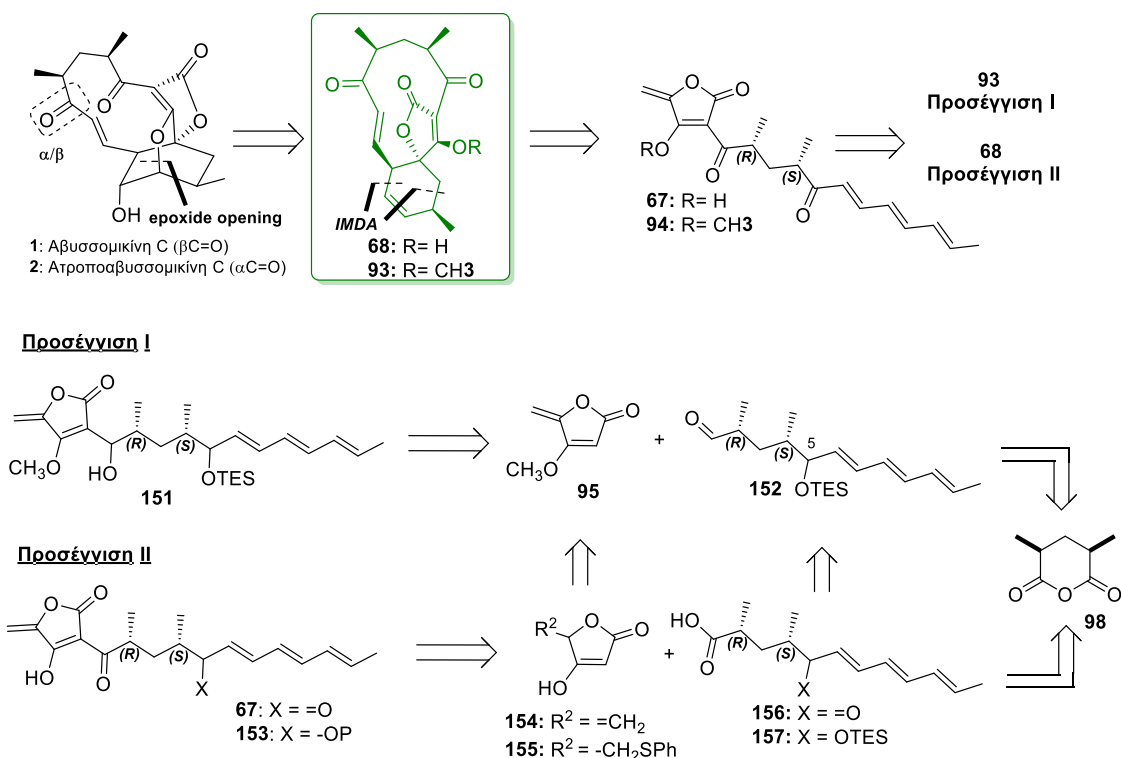
Σχήμα 40: Αντιθετική ανάλυση της νεοαβυσσομικίνης Β (36) και της αβυσσομικίνης 2 (16).

Γ:ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γ.1 ΒΕΛΤΙΩΜΕΝΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ 93 ΤΗΣ ΑΒΥΣΣΟΜΙΚΙΝΗΣ C ΚΑΙ ΤΟΥ ΑΤΡΟΠΟΪΣΟΜΕΡΟΥΣ ΤΗΣ

Γ.1.1 Αντιθετική ανάλυση των προχωρημένων ενδιάμεσων 68 και 93

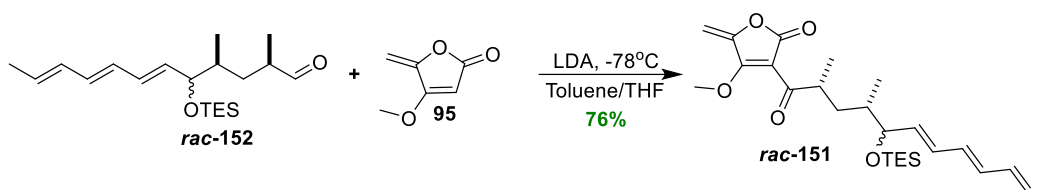
Όπως έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία,^{67,69,70} τα προχωρημένα ενδιάμεσα **68** και **93** θα μπορούσαν να προκύψουν, από την ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder των δικετονών **67** και **94** αντίστοιχα (Σχήμα 41). Ακολούθως, οι δικετόνες **67** και **94** θα μπορούσαν να συντεθούν μέσω δύο προσεγγίσεων. Στην πρώτη περίπτωση η δικετόνη **94** θα μπορούσε να προκύψει από την αλκοόλη **151** μέσω μιας αλληλουχίας σταδίων αποπροστασίας και διπλής οξείδωσης (Προσέγγιση I). Κομβικό βήμα της πορείας αποτελεί η σύζευξη του μετα λιθίου άλατος του τετρονικού αναλόγου **95** με την αλδεΐδη **152**, στην οποία το δεύτερο καρβονύλιο έχει «καλυφθεί» ως σιλυλαιθέρας, για τη σύνθεση της ένωσης **151**. Με αυτόν τον τρόπο, η αλδεΐδη **152**, όπως και η αλκοόλη **151**, θα έπαιναν να είναι ευαίσθητες σε ενδεχόμενη πυρηνόφιλη προσβολή στις συνθήκες της σύζευξης.



Σχήμα 41: Αντιθετική ανάλυση των προχωρημένων ενδιάμεσων **68** και **93**.

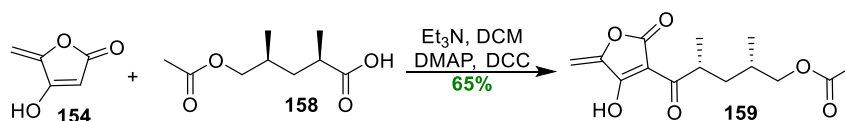
Η προσέγγιση αυτή μέχρι και την σύνθεση της δικετόνης **94** έχει πραγματοποιηθεί σε προγενέστερο χρόνο από την ερευνητική μας ομάδα σε ρακεμική μορφή με βελτίωση της απόδοσης στο στάδιο της σύζευξης (76%, Σχήμα 42). Παρόλ' αυτά η συνολική

απόδοση προς τη ρακεμική μορφή της δικετόνης **94** παρέμεινε χαμηλή κυρίως λόγω της ευαισθησίας του μορίου κατά την απομόνωση και τον καθαρισμό της.⁷²



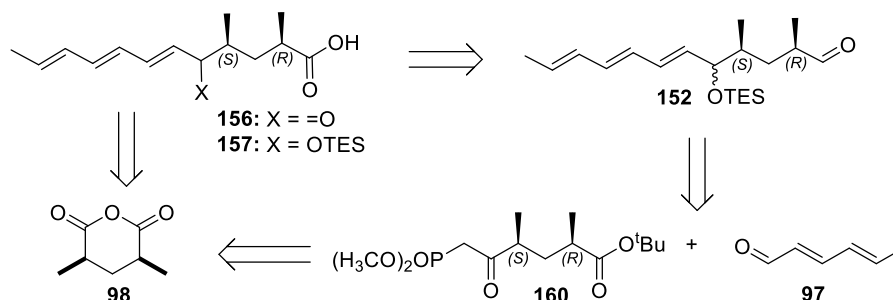
Σχήμα 42: Σύζευξη του τετρονικού αναλόγου **95** με την ρακεμική αλδεύδη **152**.

Στην δεύτερη προσέγγιση, η δικετόνη **67** θα μπορούσε προκύψει μέσω μιας σειράς αντιδράσεων αποπροστασίας και οξείδωσης από την κετόνη **153** (Σχήμα 41, Προσέγγιση II). Η τελευταία θα μπορούσε να σχηματιστεί από την σύζευξη των τετρονικών αναλόγων **154**, **155** με τα οξέα **156**, **157** με την χρήση DCC ως συζευκτικού αντιδραστηρίου. Προγενέστερες μελέτες από μέλη της ερευνητικής μας ομάδας έδωσαν επιτυχή αποτελέσματα του τετρονικού παραγώγου **154** με απλούστερα οξέα, όπως το οξύ **158** σε καλή απόδοση (65%), (Σχήμα 43).⁷³



Σχήμα 43: Σύζευξη του τετρονικού αναλόγου **154** με το οξύ **158**.

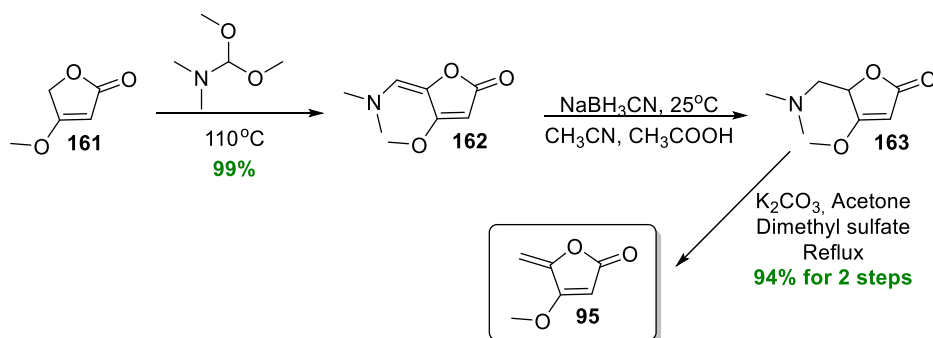
Για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της μεθόδου επιλέχθησαν τα οξέα **156**, όπου η κετοτριενική αλυσίδα έχει εγκατασταθεί εξ' αρχής, και **157**, όπου η καρβονυλική ομάδα της τριενικής αλυσίδας θα εγκαθίστατο μετά τη σύζευξη (Σχήμα 44). Η μέθοδος αυτή είναι ηπιότερη δίνοντας την δυνατότητα εφαρμογής της σε μεγάλη κλίμακα, ενώ παράλληλα αναμένεται να αποτρέπει τον σχηματισμό παραπροϊόντων ακόμη και παρουσία ελεύθερου καρβονυλίου. Τέλος, σε όλες τις παραπάνω προσεγγίσεις η ανθρακική αλυσίδα με την κατάλληλη διμεθυλο-υποκατάσταση αναμένεται να προέλθει από τον γνωστό ανυδρίτη **98**,⁷⁰ ενώ η εισαγωγή της τριενικής αλυσίδας βασίζεται σε μια αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) του κατάλληλα υποκατεστημένου κετοφωσφονικού εστέρα **160**, με τη σορβαλδεύδη (**97**) (Σχήμα 44).



Σχήμα 44: Σύντομη αντιθετική ανάλυση της αλδεϋδης **152** και των οξέων **156** και **157**.

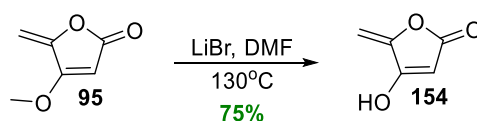
Γ.1.2 Σύνθεση των τετρονικών αναλόγων **95**, **154** και **155**

Για την εφαρμογή των δύο στρατηγικών σύζευξης που περιγράφησαν παραπάνω (Σχήμα 41) συντέθηκαν τα τετρονικά ανάλογα **95**, **154** και **155**. Αρχικά, διερευνήθηκαν οι συνθήκες σύνθεσης των τετρονικών αναλόγων. Στηριζόμενοι στην βιβλιογραφία,⁷⁴ ξεκινήσαμε με την συμπύκνωση του τετρονικού μεθυλεστέρα **161** με τη διμεθυλοακετάλη του *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιου στους 110 έως 120 °C για την εισαγωγή της *N,N*-διμεθυλαμινο-μεθυλενο ομάδας στον τετρονικό δακτύλιο (Σχήμα 45) που οδήγησε στην επιθυμητή ένωση **162** σε εξαιρετική απόδοση (99%). Στη συνέχεια, η αναγωγή του διπλού δεσμού επιτεύχθηκε με την χρήση NaBH_3CN ως αναγωγικού αντιδραστηρίου σε διάλυμα ακετονιτριλίου, παρουσία οξικού οξέος. Απλή κατεργασία καθαρισμού σε βασικές συνθήκες έδωσε την ένωση **163**, η οποία χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο βήμα, χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Τέλος, ο τετρονικός εστέρας **95** συντέθηκε, από το τετρονικό παράγωγο **163**, μέσω μιας αποικοδόμησης Hofmann, με την χρήση μεθυλιωτικού αντιδραστηρίου τον θειικό διμεθυλεστέρα σε βασικές συνθήκες (K_2CO_3) και σε συνολική απόδοση 94% από την ένωση **162**. Η ένωση **95** απομονώθηκε σε υψηλή καθαρότητα, και στην συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε σαν ενδιάμεσο για την σύνθεση των υπόλοιπων τετρονικών αναλόγων.



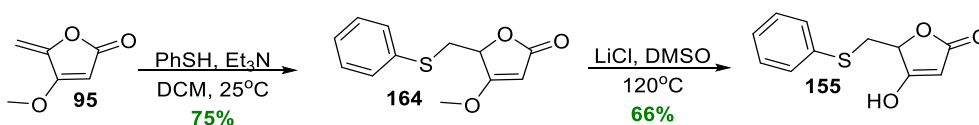
Σχήμα 45: Συνθετική πορεία του τετρονικού εστέρα **95**.

Απομεθυλίωση του τετρονικού εστέρα **95** θα μπορούσε να οδηγήσει στο τετρονικό ανάλογο **154** (Σχήμα 46). Για αυτό το συνθετικό βήμα χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι συνδυασμοί αντιδραστηρίων (πυκνό HCl, LiCl, BBr₃, LiBr) σε διάφορους διαλύτες (DMSO, DMF, THF) και θερμοκρασίες (από 40°-150°C). Η καλύτερη απόδοση λήφθηκε με την χρήση 5 ισοδυνάμων LiBr σε διαλύτη DMF στους 130 °C για 40 λεπτά. Κατεργασία σε όξινες συνθήκες και χρωματογραφία στήλης έδωσε την ένωση **154** σε ικανοποιητική απόδοση (75%). Ωστόσο, η επαναληψιμότητα της μεθόδου ήταν χαμηλή καθώς αρκετές φορές σχηματίζονταν προϊόντα διάνοιξης του τετρονικού δακτυλίου.



Σχήμα 46: Σύνθεση της ένωσης **154**.

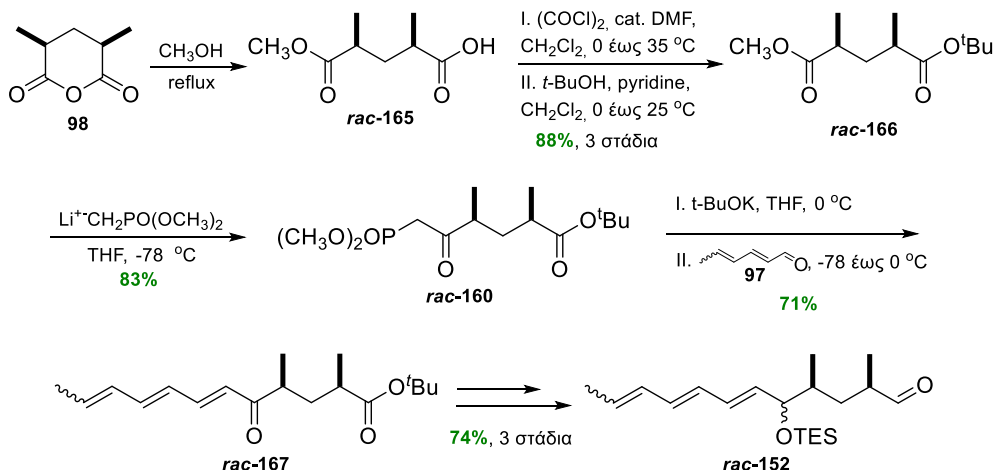
Ακολουθώντας, στοχεύσαμε στην σύνθεση του τετρονικού αναλόγου **155**. Προσθήκη Michael της θειοφαινόλης στον διπλό δεσμό της ένωσης **95**, παρουσία βάσης Et₃N, οδήγησε στον σχηματισμό της ένωσης **164** σε απόδοση 75%, κατόπιν καθαρισμού με χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 7). Επόμενο συνθετικό βήμα αποτέλεσε η απομεθυλίωση της ένωσης **164**, η οποία πραγματοποιήθηκε με την χρήση LiCl σε διάλυμα της, σε DMSO στους 120°C και οδήγησε στην σύνθεση της ένωσης στόχου **155**, σε απόδοση 66%.



Σχήμα 47: Συνθετική πορεία του τετρονικού αναλόγου **155**.

Γ.1.3 Ασύμμετρη σύνθεση της αλδεΐδης **152**

Με βάση την αντιθετική ανάλυση που σχεδιάστηκε (κεφάλαιο Γ.1.1, σελ. 52), η ασύμμετρη σύνθεση της οπτικώς καθαρής αλδεΐδης **152** βασίστηκε στην ασύμμετρη σύνθεση του κετοφωσφονικού εστέρα **160**. Προϋπάρχουσα μελέτη στο εργαστήριό μας, περιλάμβανε τη σύνθεση της αλδεΐδης **152** σε ρακεμική μορφή (*rac*-**152**) ξεκινώντας από τον ανυδρίτη **98** με βάση το παρακάτω συνοπτικό σχήμα.⁷²

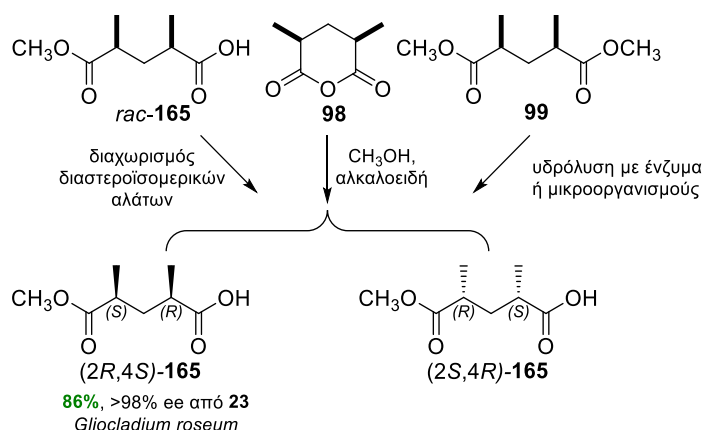


Σχήμα 48. Ρακεμική σύνθεση της αλδεΐδης **rac-152** από προηγούμενες μελέτες.

Τα κύρια στάδια της σύνθεσης περιλάμβαναν την εισαγωγή της κετοφωσφονικής ομάδας με εκλεκτική αντικατάσταση της ομάδας του μεθυλεστέρα του διεστέρα **rac-166** από το ανιόν ${}^{-}\text{CH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ και την εισαγωγή της τριενικής αλυσίδας μέσω μιας αντίδραση HWE με την εμπορικά διαθέσιμη (*E,E*)-2,4-εξαδιενάλη **97** για τον σχηματισμό του ρακεμικού κετοεστέρα **rac-167**. Η συνολική απόδοση προς την ρακεμική αλδεΐδη **152** από τον ανυδρίτη **98** ήταν 48% σε 9 στάδια.⁷² Επομένως, για την ανάπτυξη μιας ασύμμετρης σύνθεσης έπρεπε να αναζητηθεί κατάλληλος τρόπος εισαγωγής της ασυμμετρίας για τη σύνθεση του (*2R,4S*)-εστέρα **165** με ένα σύντομο και αποδοτικό τρόπο (Σχήμα 49).

Κατόπιν προσεκτικής μελέτης της βιβλιογραφίας, διαπιστώθηκε ότι η σύνθεση της ένωσης **165** έχει επιτευχθεί είτε μέσω εναντιοεκλεκτικής μεθανόλυσης του ανυδρίτη **98** χρησιμοποιώντας αλκαλοειδή,⁷⁵ είτε μέσω διαχωρισμού διαστερεοϊσομερικών αλάτων του επιθυμητού και του ανεπιθύμητου αντίποδα του ρακεμικού εστέρα **165** με χρήση οπτικώς ενεργών αμινών (Σχήμα 49).⁷⁶ Ωστόσο, οι προσεγγίσεις αυτές οδηγούσαν είτε σε μέτριες τιμές εναντιομερικής περίσσειας (*e.e.*), είτε απαιτούσαν επίπονες και χρονοβόρες διαδικασίες καθαρισμού που οδηγούσαν σε μείωση της απόδοσης. Αντίθετα, η ασύμμετρη υδρόλυση του διεστέρα **99** προς τον επιθυμητό (*2R,4S*)-εστέρα **165** έχει επιτευχθεί με την χρήση του οργανισμού *Gliocladium roseum* σε απόδοση 86% και >98% *e.e.* (Σχήμα 49).^{77,78} Εντούτοις, πρόκειται για έναν εξαιρετικά δυσεύρετο μικροοργανισμό, ο οποίος χρήζει ιδιαίτερης μεταχείρισης, όπως πρέκυψε από έρευνα και επικοινωνία με τον καθηγητή Gary. A. Strobel στο Πανεπιστήμιο της Montana, ο οποίος προσεφέρθη να μας προμηθεύσει μικρή ποσότητα για τις δοκιμές μας. Με τη μέθοδο

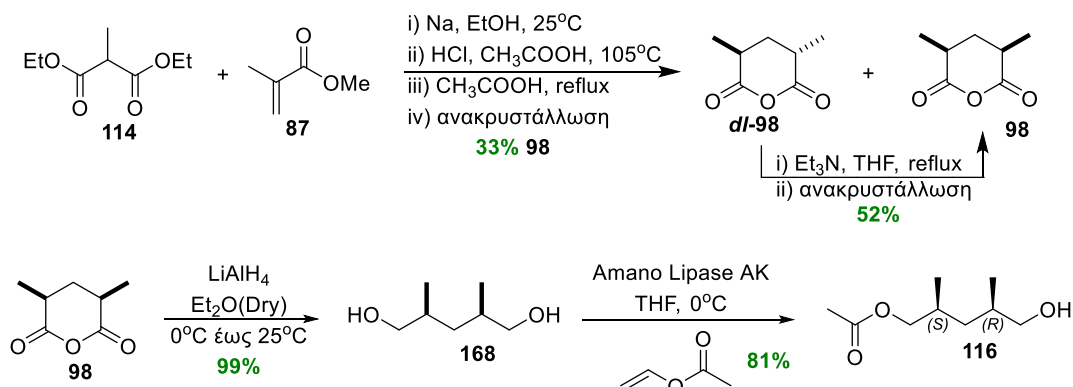
αυτή, θα μπορούσε να επιτευχθεί η σύνθεση της οπτικώς καθαρής αλδεϋδης **152** σε 42% ολική απόδοση (σε 9 βήματα από τον ανυδρίτη **98**) ακολουθώντας τα στάδια της ρακεμικής πορείας. Ωστόσο, επειδή ο στόχος ήταν να αναπτυχθεί μια αποδοτική πορεία με ευρέως διαθέσιμα αντιδραστήρια η έρευνα προσανατολίστηκε σε εναλλακτικές πηγές χειρομορφίας.



Σχήμα 49: Προσεγγίσεις προς τον (2*R*,4*S*)-εστέρα **165**.

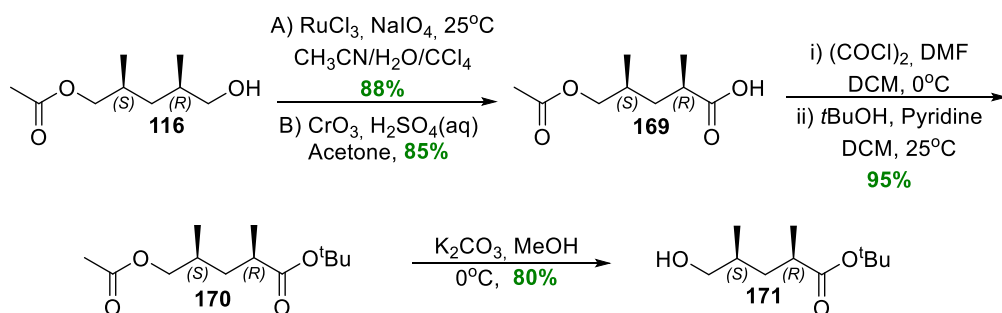
Συνεπώς, στοχεύθηκε η σύνθεση της γνωστής αλκοόλης **116**,⁷⁰ ως εναλλακτική πηγή χειρομορφίας (Σχήμα 50). Η προσέγγιση αυτή βασίστηκε στην χρήση του ανυδρίτη **98** ως πρώτη ύλη, του οποίου η σύνθεση είναι βιβλιογραφικά γνωστή και επιτρέπει την παρασκευή του σε μεγάλη κλίμακα από τον διαιθυλομεθυλομηλονικό εστέρα (**114**) και τον μεθακρυλικό μεθυλεστέρα (**87**) (Σχήμα 50).^{70,79,80} Ο ανυδρίτης **98** κρυσταλλώθηκε εκλεκτικά από την *dl*- μορφή του σε απόδοση 33% και για τα τρία βήματα. Χρήση θέρμανσης και Et_3N στο υπερκείμενο διάλυμα της ανακρυστάλλωσης (εμπλουτισμένο σε *dl*- μορφή) οδήγησε στον σχηματισμό της επιθυμητής μεσομορφής του ανυδρίτη **98** αυξάνοντας περαιτέρω την συνολική απόδοση έως και 65%. Αναγωγή του ανυδρίτη **98** προς την αντίστοιχη διόλη **168** με την χρήση LiAlH_4 και ενζυμική μονο-ακετυλίωση με την χρήση του οξικού βινυλεστέρα, παρουσία του ενζύμου ΑΚ Αμανολιπάση, στους 0°C το οποίο έδωσε την αλκοόλη **116** με την επιθυμητή στερεοχημεία σε απόδοση 81% και με εναντιομερική περίσσεια (e.e.) 97% (Σχήμα 50). Συγκεκριμένα, η ένωση **168** αποτελεί ένα προ-χειρόμορφο συμμετρικό μόριο (μεσομορφή) το οποίο σε ένα βήμα μπορεί να οδηγήσει σε χειρόμορφη ένωση. Όταν ένα προ-χειρόμορφο υπόστρωμα στερεωθεί στην επιφάνεια ενός ενζύμου, η ασυμμετρία του ενζύμου προάγει την αντίδραση αποκλειστικά στη μία πλευρά του προχειρόμορφου επιπέδου, παράγοντας ένα εναντιομερικά καθαρό χειρόμορφο προϊόν.⁸¹ Η ευρεία διαθεσιμότητα και το χαμηλό κόστος της ΑΚ

Αμανολιπάσης, καθώς και η απλότητα της μεθόδου, επέτρεψαν την σύνθεση της ένωσης **116**, σε μεγάλη κλίμακα.



Σχήμα 50: Σύνθεση της αλκοόλης **116**.

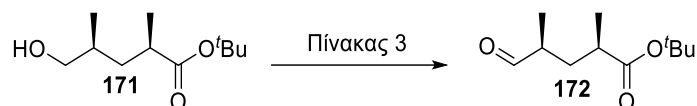
Επόμενο συνθετικό βήμα αποτέλεσε η οξείδωση της αλκοόλης **116** προς το αντίστοιχο οξύ **169**, η οποία υλοποιήθηκε σε υψηλή απόδοση, με δύο τρόπους (Σχήμα 51). Ο πρώτος περιλάμβανε την χρήση NaIO_4 παρουσία RuCl_3 ως καταλύτη και σε μείγμα διαλυτών $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CCl}_4$ και ο δεύτερος με χρήση αντιδραστηρίου Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) σε ακετόνη, με αποδόσεις 88% και 85%, αντίστοιχα. Ακολούθησε η εστεροποίηση του οξέος **169** με *tert*-βουτανόλη προς στον αντίστοιχο *tert*-βουτυλεστέρα **170** με απόδοση 95%, με τη χρήση οξαλυλο χλωριδίου, το οποίο *in situ* οδηγεί στον σχηματισμό του αντίστοιχου χλωριδίου του οξέος. Ακολούθως, αποκετυλίωση του εστέρα **170** σε βασικές συνθήκες με μεθανόλη παρουσία K_2CO_3 σε διάλυμα μεθανόλης έδωσε την αλκοόλη **171** σε υψηλή απόδοση (80%).



Σχήμα 51: Συνθετική πορεία προς την αλκοόλη **171**.

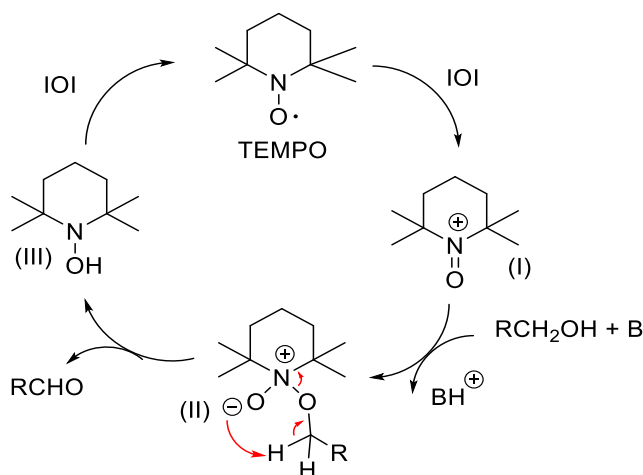
Στην συνέχεια, μελετήθηκε η μερική οξείδωση της αλκοόλης **171** προς την αντίστοιχη αλδεΐδη **172** σε διάφορες συνθήκες (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Προσπάθειες σύνθεσης της αλδεΐδης **172**.



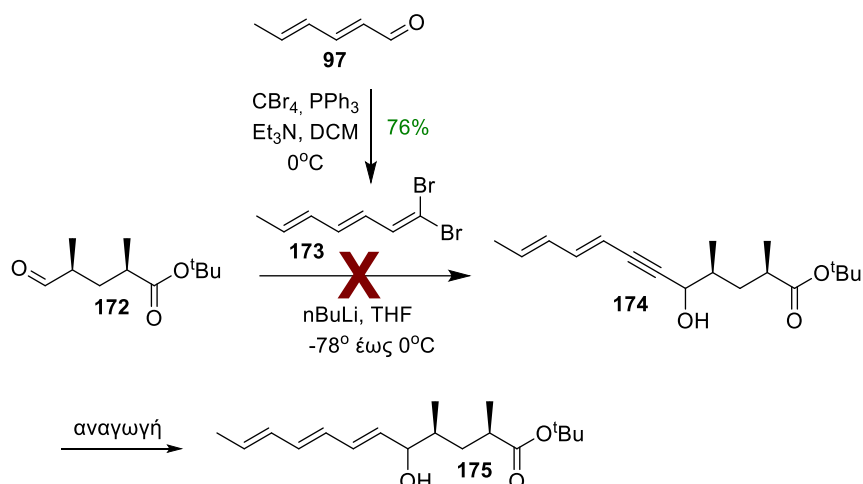
A/A	Αντιδραστήριο Οξείδωσης	Διαλύτης	T (°C)	Χρόνος (ώρες)	Απόδοση (%)
1	SO ₃ •πυριδίνη	DCM/DMSO	0	0.5	90
2	TEMPO/PhI(OAc) ₂	DCM	25	2	94
3	Dess Martin periodinate	DCM	25	1	80

Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν διάφορα ήπια οξειδωτικά αντιδραστήρια από τα οποία η υψηλότερη απόδοση (94%) λήφθηκε με το μείγμα αντιδραστηρίων TEMPO και PhI(OAc)₂ σε διάλυμα DCM. Στην αντίδραση αυτή, το κατιόν *N*-οξοαμμωνίου (I) που παράγεται από την οξείδωση του TEMPO λειτουργεί ως το ενεργό οξειδωτικό μέσο, το οποίο και αναγεννάται από ένα δεύτερο οξειδωτικό παράγοντα, όπως φαίνεται στον μηχανισμό της αντίδρασης (Σχήμα 52).



Σχήμα 52: Μηχανισμός οξείδωσης αλκοολών προς αλδεΐδες με το αντιδραστήριο TEMPO.⁸²

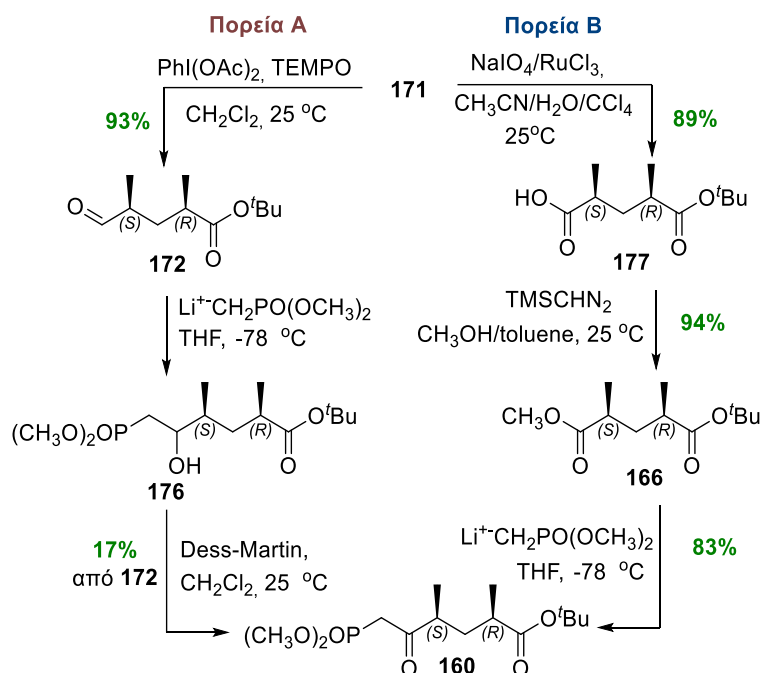
Έχοντας συνθέσει την αλδεΐδη **172**, αποφασίστηκε αρχικά η διερεύνηση μιας εναλλακτικής συντομότερης πορείας για την εισαγωγή της τριενικής ομάδας στην ανθρακική αλυσίδα (Σχήμα 53).



Σχήμα 53: Προσπάθεια σύνθεσης του αλκενίου **175**.

Ο τρόπος αυτός περιλάμβανε τη μέθοδο Corey-Fuchs,⁸³ κατά την οποία η αλδεύδη **172** θα υφίστατο πυρηνόφιλη προσβολή από το ανιόν αλκινίου που παράγεται από το διβρωμίδιο **173** με την χρήση $n\text{BuLi}$ και στην συνέχεια, μερική αναγωγή προς το επιθυμητό τριένιο **174** (Σχήμα 53). Το διβρωμίδιο συντέθηκε σχετικά εύκολα από την εμπορικά διαθέσιμη αλδεύδη **97**, με απόδοση της τάξης του 76%, με την χρήση CBr_4 και PPh_3 . Ωστόσο, το δεύτερο βήμα του σχηματισμού του αλκινικού ανιόντος με την προσθήκη $n\text{BuLi}$, δεν ήταν επιτυχές και οδήγησε σε λήψη μείγματος μη διαχωρίσιμων προϊόντων με αποτέλεσμα η πορεία να εγκαταλειφθεί.

Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στον αρχικό σχεδιασμό και την σύνθεση του κετοφωσφονικού εστέρα **160**. Πυρηνόφιλη προσθήκη του μετα λιθίου ανιόντος του μεθυλοφωσφονικού διμεθυλεστέρα στην αλδεύδη **172** έδωσε την αλκοόλη **176** και οξείδωση αυτής, με το αντιδραστήριο Dess-Martin, οδήγησε στον κετοφωσφονικό εστέρα **160** σε χαμηλή απόδοση (17% και για τα δύο βήματα, Σχήμα 54, Πορεία Α). Αξίζει να σημειωθεί ότι η ένωση **176** ήταν αδύνατο να καθαριστεί ακόμη και με χρωματογραφία στήλης και χρησιμοποιήθηκε ως μείγμα στην αντίδραση οξείδωσης.

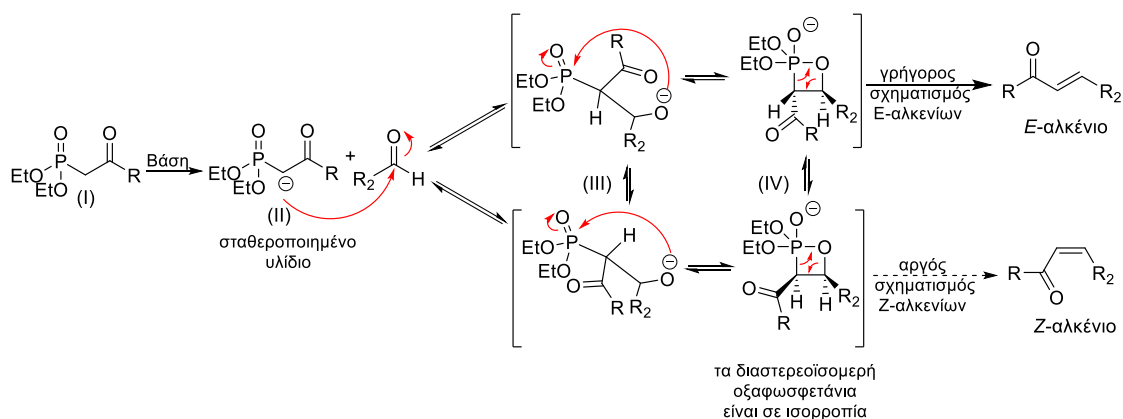


Σχήμα 54: Οι δύο προσεγγίσεις για την σύνθεση του κετοφωσφονικού εστέρα **160**.

Συνεπώς, επανασχεδιάστηκε η συνθετική πορεία προς τον κετοφωσφονικό εστέρα **160** (Σχήμα 54, Πορεία B). Συγκεκριμένα, το οξύ **177** συντέθηκε από την αλκοόλη **172**, σε υψηλή απόδοση 89%, με τις συνθήκες οξειδωσης που είχαν εφαρμοστεί και στην αλκοόλη **116** ($\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$). Επόμενο βήμα, αποτέλεσε η εστεροποίηση του οξέος **177** προς τον αντίστοιχο (2*R*,4*S*)-διεστέρα **166**, του οποίου η ρακεμική μορφή χρησιμοποιήθηκε στη ρακεμική πορεία (Σχήμα 9). Με σκοπό την αποφυγή προϊόντων μετεστεροποίησης του *tert*-βουτυλεστέρα σε περιπτώσεις εφαρμογής συνθηκών σύζευξης με τη μεθανόλη παρουσία καρβοδιμιδίων και βάσης, επιλέχθηκε σαν μέθοδος η μεθυλίωση του οξέος **177** με την χρήση TMSCHN_2 , σε μίγμα διαλυτών (μεθανόλη/τολουόλιο), η οποία και οδήγησε στον σχηματισμό της ένωσης **166** σε απόδοση 89% και υψηλή καθαρότητα. Οι συνθήκες που επιλέχθηκαν δεν επηρέασαν την σταθερότητα του *tert*-βουτυλεστέρα. Πυρηνόφιλη υποκατάσταση του διεστέρα **166** από το μετα λιθίου ανιόν του μεθυλοφωσφονικού διμεθυλεστέρα ($\text{Li}^+\text{CH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$) σε διάλυμα THF στους -78°C οδήγησε στην σύνθεση του επιθυμητού κετοφωσφονικού εστέρα **160** σε υψηλή απόδοση (83%) και εύκολη κατεργασία καθαρισμού. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε ο σχηματισμός προϊόντων πυρηνόφιλης υποκατάστασης στην ομάδα του *tert*-βουτυλο εστέρα, λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης. Η προσέγγιση αυτή, επέτρεψε την σύνθεση του σημαντικού ενδιαμέσου

160 με γρήγορο και εύκολο τρόπο, σε μεγάλες ποσότητες, ακολουθώντας απλά συνθετικά βήματα.

Καθοριστικό βήμα για την σύνθεση της αλδεΐδης **152** αποτέλεσε η εισαγωγή της τριενικής ομάδας στην ανθρακική αλυσίδα. Η αντίδραση Horner-Wandsworth-Emmons (HWE) χρησιμοποιείται ευρέως στην Οργανική Χημεία για την σύνθεση E-αλκενίων, με υψηλή εκλεκτικότητα (Σχήμα 55). Η εκλεκτικότητα βασίζεται στην αντίδραση σταθεροποιημένων υλιδίων (καρβανιόντων φωσφονικών εστέρων, **II**) με αλδεΐδες (σε κετόνες η στερεοεκλεκτικότητα είναι χαμηλότερη). Τα σταθεροποιημένα υλίδια φέρουν υποκαταστάτες που σταθεροποιούν το αρνητικό φορτίο, μέσω συζυγίας (π.χ. καρβονύλια), στην γειτονική λειτουργική ομάδα σε αντίθεση με τα μη σταθεροποιημένα υλίδια (αντίδραση Wittig) που αποτελούνται συνήθως από αλκυλομάδες. Η αντίδραση ξεκινάει με την αποπρωτονίωση του φωσφονικού εστέρα (**I**) που οδηγεί στον σχηματισμό του φωσφονικού καρβανιόντος (**II**) (Σχήμα 55). Ακολουθεί πυρηνόφιλη προσθήκη του καρβανιόντος **II** στην αλδεΐδη που παράγει το ενδιάμεσο (**III**), με το βήμα αυτό να αποτελεί το καθοριστικό για την ταχύτητα στάδιο. Στην συνέχεια, πραγματοποιείται σχηματισμός του οξαφωσφετανίου (**IV**) απόσπαση του οποίου παράγει το αλκένιο και τον φωσφονικό εστέρα.

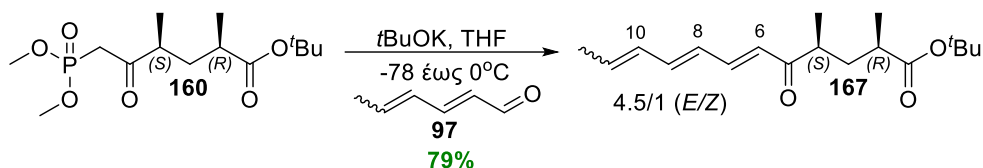


Σχήμα 55: Μηχανισμός αντίδρασης Horner-Wandsworth-Emmons (HWE).⁸⁴

Ως προς τον σχηματισμό του *E* ισομερούς, η εκλεκτικότητα οφείλεται στο ότι η χρήση του σταθεροποιημένου υλιδίου (**II**) επιτρέπει τον αμφίδρομο σχηματισμό του οξαφωσφετανίου (**IV**). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η στερεοεκλεκτικότητα να είναι θερμοδυναμική και όχι κινητική (*Z*-αλκένια), επιτρέποντας το μετασχηματισμό των διαστερεοϊσομερών του οξαφωσφετανίου. Λαμβάνοντας υπόψιν πως η ταχύτητα μετασχηματισμού των διαστερεοϊσομερών είναι μεγαλύτερη από την ταχύτητα της

αντίδρασης απόσπασης (και σχηματισμό του αλκενίου), το στάδιο της απόσπασης δεν θα πραγματοποιείται με την αρχική κινητική αναλογία των διαστερεοϊσομερών του οξαφωσφετανίου. Εφόσον το θερμοδυναμικά σταθερότερο διαστερεοϊσομερές είναι το *trans*-, στο οποίο οι δυο πιο ογκώδεις ομάδες βρίσκονται σε αντι-θέση στον τετραμελή δακτύλιο, η απόσπαση σε αυτό οδηγεί στον σχηματισμό *E*-αλκενίου. Επιπλέον, λόγω της στερεοχημικής παρεμπόδισης ως προς τον σχηματισμό του *Z* ισομερούς, στην μεταβατική κατάσταση (**IV**), η ταχύτητα σύνθεσης των *E*-αλκενίων είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των *Z*- οδηγώντας στη σύνθεση του *E*- αλκενίου σχεδόν αποκλειστικά.⁸⁴

Στη συνέχεια, η αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons της ένωσης **160** με την εμπορικά διαθέσιμη σορβαλδεΰδη **97** παρουσία *t*BuOK ως βάσης, οδήγησε στην κετόνη **167** σε ικανοποιητική και επαναλήψιμη απόδοση (79%), με την επιθυμητή *E*-στερεοχημεία στον σχηματιζόμενο διπλό δεσμό Δ^{6,7} (Σχήμα 56).

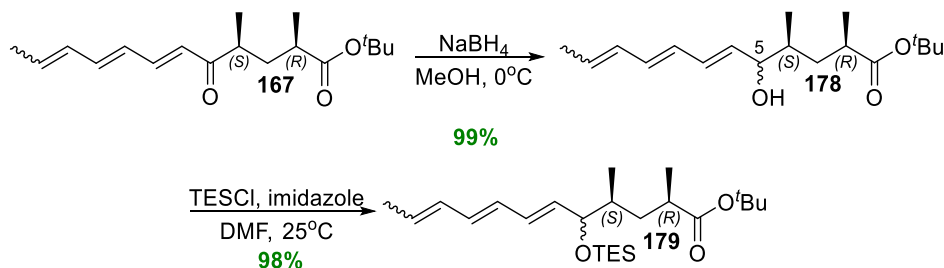


Σχήμα 56: Σύνθεση της οπτικώς καθαρής κετόνης **167**.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η εμπορικά διαθέσιμη σορβαλδεΰδη (**97**) που χρησιμοποιήθηκε αποτελείται από μίγμα γεωμετρικών ισομερών στον τελικό διπλό δεσμό με περιεκτικότητα ~ 11% σε *Z*-ισομερές. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα το προϊόν **167** να αποτελεί μίγμα γεωμετρικών (6*E*,8*E*,10*E*) και (6*E*,8*E*,10*Z*) ισομερών σε αναλογία 4.5/1 (*E/Z*), η οποία ήταν αυξημένη σε σχέση με αυτήν της αλδεΰδης **97** ως προς το *Z* ισομερές. Για τη διερεύνηση του σταδίου της ισομερείωσης τόσο η εμπορικά διαθέσιμη αλδεΰδη **97** όσο και η κετόνη **167** υποβλήθηκαν ξεχωριστά στις συνθήκες σύζευξης ώστε να διαπιστωθεί αν η ισομερίωση του διπλού δεσμού πραγματοποιείται στην αρχική αλδεΰδη ή στο προϊόν της αντίδρασης. Ωστόσο και στις δύο περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή της αναλογίας *E/Z* στους διπλούς δεσμούς. Τα αποτελέσματα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι είτε το στάδιο της ισομερείωσης πραγματοποιείται κατά την αντίδραση, είτε ότι το *Z* ισομερές της σορβαλδεΰδης **97** είναι πιο δραστικό από το *E* οπότε λαμβάνεται αυξημένη αναλογία υπέρ αυτού (χρησιμοποιούνται 1.5 ισοδύναμα σορβαλδεΰδη στην αντίδραση). Σε κάθε περίπτωση, το στάδιο αυτό χρήζει περαιτέρω

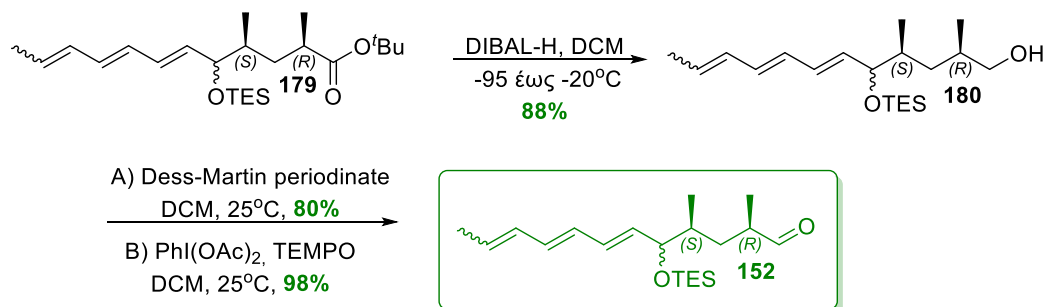
διερεύνησης για την πλήρη αποσαφήνιση των αιτίων που οδήγησαν στο παραπάνω αποτέλεσμα.

Εκλεκτική αναγωγή της κετόνης **167** με NaBH₄ σε μεθανόλη, έδωσε την αλκοόλη **178** ως μίγμα 1:1 διαστεreoϊσομερών στον άνθρακα C-5 (Σχήμα 57), χωρίς παράπλευρα προϊόντα. Προστασία της ένωσης **178**, υπό μορφή σιλυλαιθέρα, με TESCl και ιμιδαζόλιο, σε διαλύτη DMF, έδωσε τον σιλυλο αιθέρα **179** με συνολική απόδοση 97% και για τα δύο βήματα. Η συγκεκριμένη προστατευτική ομάδα επιλέχθηκε λόγω της ευκολίας της εισαγωγής της στην στερεοχημικά παρεμποδισμένη δευτεροταγή υδροξυλομάδα της αλκοόλης **178** και της σταθερότητάς της, στις συνθήκες αναγωγής του *tert*-βουτυλεστέρα, αλλά και στις συνθήκες σύζευξης της αλδεΐδης **152** με τον τετρονικό εστέρα **95**. Επιπλέον, οι συνθήκες κατά το στάδιο απομάκρυνσής της στα μεταγενέστερα στάδια της συνθετικής πορείας αναμένονταν να είναι ήπιες. Επιπλέον, προηγούμενες προσπάθειες από την ομάδα μας για προστασία της δευτεροταγούς υδροξυλομάδας με TBDMSCl, είχαν πολύ μικρές αποδόσεις, πιθανότατα λόγω στερεοχημικής παρεπόδησης του υποστρώματος.



Σχήμα 57: Σύνθεση του σιλυλαιθέρα **179**.

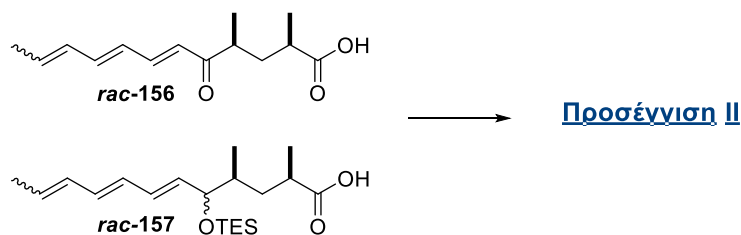
Αναγωγή του *tert*-βουτυλεστέρα **179** με την χρήση DIBAL-H σε DCM, σε χαμηλή θερμοκρασία (-78 έως -20°C), οδήγησε στην σύνθεση της αλκοόλης **180** σε υψηλή απόδοση (88%) (Σχήμα 68). Τέλος, η μερική οξείδωση της τελευταίας επιτεύχθηκε με διαφορετικές μεθόδους που περιλάμβαναν οξείδωση Dess-Martin και οξείδωση με TEMPO και PhI(OAc)₂, σε διάλυμα DCM, με την τελευταία μέθοδο να δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα και να οδηγεί στην αλδεΐδη **152** με απόδοση 98%. Με την πορεία αυτή, η οπτικώς καθαρή αλδεΐδη **152** συντέθηκε σε 14 βήματα από τον ανυδρίτη **98** και με ολική απόδοση 24.6%.



Σχήμα 58: Ολοκλήρωση σύνθεσης της οπτικώς καθαρής αλδεΐδης **152**.

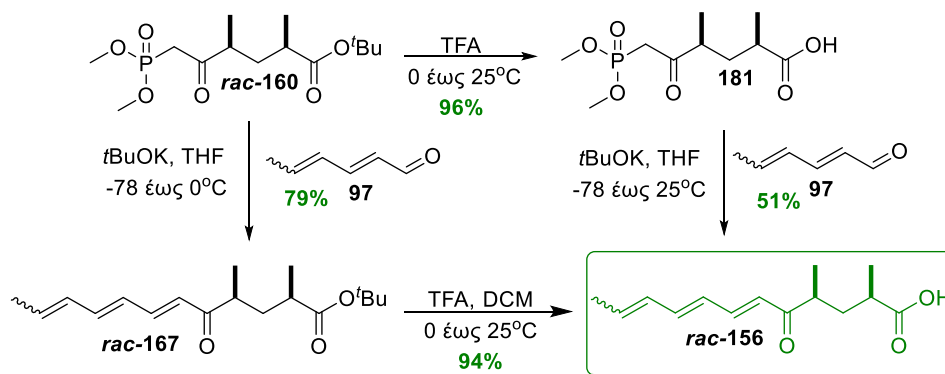
Γ.1.4 Σύνθεση των οξέων **156** και **157** σε ρακεμική μορφή

Για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της προσέγγισης II (βλ. κεφάλαιο B.1.1) στοχεύθηκε η σύνθεση των ρακεμικών οξέων **156** και **157** (Σχήμα 59) η οποία στηρίχθηκε στο εύκολα διαθέσιμο ρακεμικό ενδιάμεσο *rac*-**160** (Σχήμα 60), το οποίο είχε συντεθεί σε μεγάλη ποσότητα.



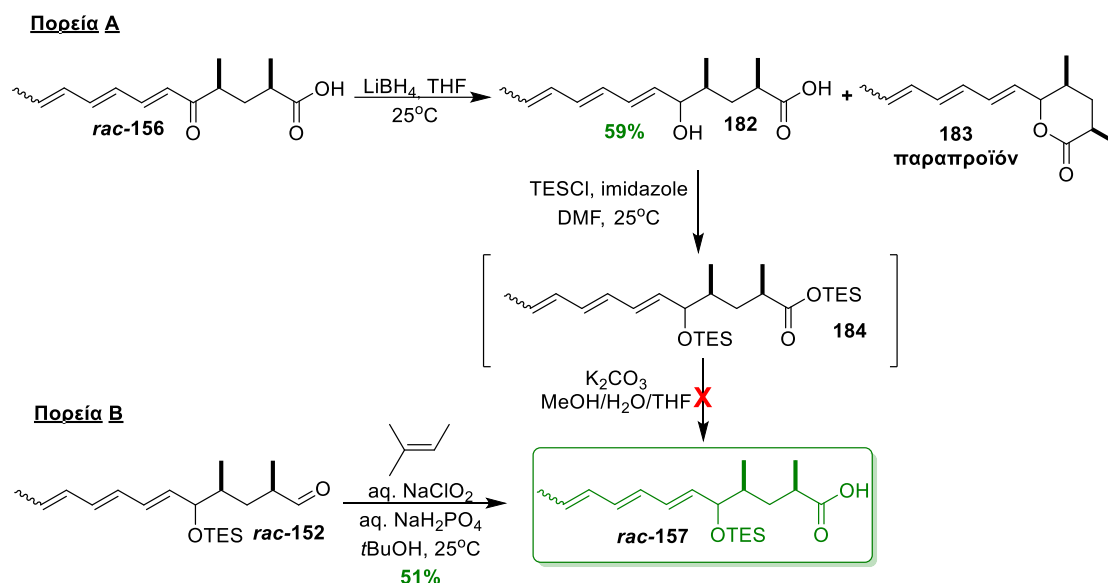
Σχήμα 59: Οξέα *rac*-**156** και *rac*-**157** που σχεδιάστηκαν για την μελέτη της δεύτερης προσέγγισης.

Συγκεκριμένα, για τη σύνθεση του οξέος *rac*-**156** πραγματοποιήθηκε αποπροστασία του κετοφωσφονικού εστέρα *rac*-**160** σε όξινες συνθήκες (TFA), για την απομάκρυνση της *tert*-βουτυλο-ομάδας που οδήγησε στον σχηματισμό του οξέος **181** σε 96% απόδοση (Σχήμα 60). Ακολούθως, μέσω μιας αντίδρασης HWE της ένωσης **181** και της σορβαλδεΐδης (**97**) συντέθηκε το οξύ *rac*-**156**, σε μέτρια μη επαναλήψιμη απόδοση (51%). Κατά την αντίδραση αυτή, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός διαφόρων παραπροϊόντων, τα οποία δεν κατέστη δυνατό να απομονωθούν και να ταυτοποιηθούν. Εναλλακτικά, δοκιμάστηκε η αποπροστασία του *tert*-βουτυλο εστέρα της τριενόνης *rac*-**167** με τη χρήση του αντιδραστήριου TFA σε διάλυμα της ένωσης σε DCM, και παρά την ευαισθησία της ομάδας του κετοτριενίου, το οξύ *rac*-**156** συντέθηκε σε υψηλή απόδοση 94%. Με την πορεία αυτή, η συνολική απόδοση σύνθεσης του οξέος *rac*-**156** από τον ανυδρίτη **98** ήταν 27.6%.



Σχήμα 60: Οι δύο τρόποι σύνθεσης του οξέος *rac-156*.

Μετά την ολοκλήρωση της σύνθεσης της ένωσης *rac-156*, στόχο αποτέλεσε η σύνθεση του οξέος *rac-157*, στο οποίο η ευαίσθητη κετονική ομάδα του άνθρακα C-5 θα "καλυπτόταν" ως προστατευμένη αλκόλη. Χρησιμοποιώντας αρχικά σαν ενδιάμεσο το *rac-157* (Σχήμα 61, Πορεία Α), πρώτο βήμα της συνθετικής πορείας αποτέλεσε η εκλεκτική αναγωγή της καρβονυλομάδας του άνθρακα C-5 προς την αντίστοιχη αλκοόλη χωρίς να αναχθεί η καρβοξυλική ομάδα. Ως αντιδραστήριο αναγωγής επιλέχθηκε το LiBH_4 σε διαλύτη THF, το οποίο και οδήγησε στην σύνθεση της επιθυμητής αλκοόλης **182**, σε απόδοση 59%, εντούτοις σε χαμηλή καθαρότητα. Επίσης, η μέτρια απόδοση οφείλεται στην κυκλοποίηση του υδροξυοξέος **182** κατά τη διάρκεια της κατεργασίας καθαρισμού, η οποία οδηγεί στον σχηματισμό της εξαμελούς λακτόνης **183**. Το αποτέλεσμα αυτό πιθανόν να οφείλεται στο ελαφρώς όξινο pH της υδατικής φάσης (κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl) κατά την κατεργασία εκχυλίσεων αλλά και στην ελαφρώς όξινη silica-gel κατά την διάρκεια της χρωματογραφίας στήλης. Επόμενο βήμα αποτέλεσε η εκλεκτική προστασία της υδροξυλομάδας με TESCl, η οποία και θα οδηγούσε στο οξύ *rac-157*. Κατά την διάρκεια της αντίδρασης παρατηρήθηκε ο σχηματισμός ενός πολύ άπολου προϊόντος το οποίο πιθανόν να αποτελεί προϊόν διπλής σιλυλίωσης (ένωση **184**), ωστόσο, προσπάθεια υδρόλυσης του σιλυλεστέρα με χρήση K_2CO_3 σε μείγμα διαλυτών $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ οδήγησε στη λήψη μείγματος μη διαχωρίσιμων προϊόντων με αποτέλεσμα η πορεία να εγκαταλειφθεί.



Σχήμα 61: Σύνθεση του οξέος *rac-157*.

Τα παραπάνω μας οδήγησαν στην προσπάθεια σύνθεσης του οξέος *rac-157* μέσω της προστατευμένης αλδεΐδης *rac-152* (Σχήμα 61, Πορεία B). Πιο συγκεκριμένα, η ένωση *rac-152* θα μπορούσε να δώσει το οξύ *rac-157* μέσω μίας οξειδωσης Pinnick,⁸⁵ η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί παρουσία της σιλλυλο- προστατευτικής ομάδας. Πράγματι, η χρήση NaClO₂ (aq), NaH₂PO₄ (aq) σε διάλυμα *tert*βουτανόλης παρουσία 2-μεθυλο-2-βουτενίου για την δέσμευση του παραγόμενου υποχλωριώδους οξέος (HOCl) έδωσε το επιθυμητό προϊόν *rac-157* σε μέτρια απόδοση 51% (εντούτοις με χαμηλή καθαρότητα) ώστε να δοκιμαστεί η αντίδραση σύζευξης του με το αντίστοιχο τετρονικό ανάλογο. Η ολική απόδοση του οξέος *rac-157* από τον ανυδρίτη **98** υπολογίστηκε 12.8%.

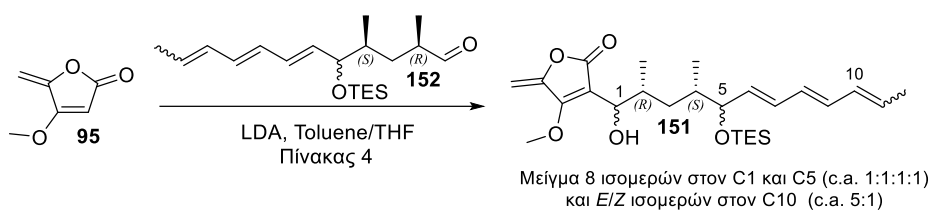
Γ.1.5 Αντιδράσεις σύζευξης και σύνθεση της δικετόνης **94**

Έχοντας συνθέσει όλα τα υποστρώματα της σύζευξης, σε αυτό το κεφάλαιο θα αναλυθούν οι συνθήκες που μελετήθηκαν για το κομβικό βήμα της συνθετικής μας πορείας και με τις δύο προσεγγίσεις.

Όσον αφορά την προσέγγιση I, διερευνήθηκε η αντίδραση σύζευξης της αλδεΐδης **152** με τον τετρονικό παράγωγο **95**. Η πειραματική διερεύνηση που πραγματοποιήθηκε περιλάμβανε και την χρήση συνθηκών που είχαν δοκιμαστεί από την ομάδα μας για τη σύζευξη της ρακεμικής μορφής της αλδεΐδης **152** (Πίνακας 4). Με περαιτέρω διερεύνηση των συνθηκών διαπιστώθηκε ότι οι βέλτιστες συνθήκες σύζευξης περιλάμβαναν τη χρήση 3 ισοδύναμων του τετρονικού παραγώγου **95** και 3.3

ισοδυνάμων LDA, για τον σχηματισμό του μετα λιθίου ανιόντος του, το οποίο στην συνέχεια χρησιμοποιήθηκε για πυρηνόφιλη προσβολή στην αλδεΐδη **152** (1 ισοδύναμο). Η αντίδραση έλαβε χώρα σε μίγμα διαλυτών THF/τολουόλιο (1/1.5) και οδήγησε την επιθυμητή αλκοόλη **151** [μείγμα 8 ισομερών: στους άνθρακες C-1 και C-5 (c.a. 1:1:1:1) και E/Z ισομερών στον άνθρακα C-10 (c.a. 5:1)] σε απόδοση 86%. Η επιτυχία αυτής της μεθόδου, σε σχέση με τις αντίστοιχες άλλων ερευνητικών ομάδων, οφείλεται τόσο στην αρκετά αυξημένη απόδοση της αντίδρασης, όσο και στην επαναληψιμότητά της που είναι υψίστης σημασίας για την ανάπτυξη περαιτέρω συνθετικών πορειών.

Πίνακας 4: Συνθήκες σύζευξης του τετρονικού αναλόγου **95** με την οπτικώς καθαρή αλδεΐδη **152** προς σχηματισμό της αλκοόλης **151**.



A/A	Σύστημα Διαλυτών (αναλογία)	Συγκέντρωση (M)	Ένωση 152 (eq)	Ένωση 95 (eq)	T (°C)	Απόδοση (%) ^[c]
1	THF/Τολουόλιο (1/2.2)	0.017	1	2	-95 έως -78	44
2	THF/Τολουόλιο ^[a] (1/2.2)	0.017 ^[a]	1 ^[a]	3 ^[a]	-95 έως -78	76 ^[a]
3	THF/Τολουόλιο (1/1.5)	0.018	1	3	-95 έως -78	86

^[a] συνθήκες που εφαρμόστηκαν και στην ρακεμική αλδεΐδη *rac*-**152** σε προηγούμενη μελέτη στο εργαστήριό μας.

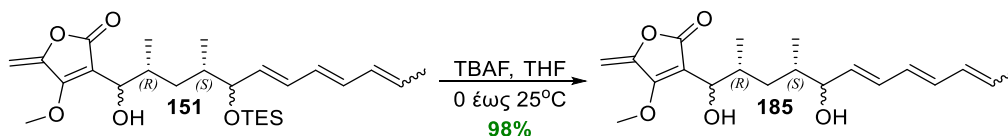
Καθοριστικό ρόλο στην αύξηση της απόδοσης αποτέλεσε η προστασία της ευαίσθητης τριενόνης ως τριαιθυλο-σιλυλο-αιθέρα, η οποία ελαχιστοποίησε την πιθανότητα σχηματισμού παραπροϊόντων καθώς αποφεύγεται η παρουσία δεύτερου ηλεκτρονιόφιλου (καρβονυλομάδα) κέντρου στην ένωση. Επιπλέον, το LDA που χρησιμοποιήθηκε παρασκευάστηκε σε άνυδρο τολουόλιο, στους 0 °C, με αναλογία ισοδυνάμων (eq) *n*-BuLi/δισοπροπυλαμίνη 0.97/1. Επίσης, η αναλογία των διαλυτών (THF και τολουόλιο), οι θερμοκρασίες, οι χρόνοι αντίδρασης, σε κάθε βήμα, καθώς και οι μεγάλοι όγκοι διαλυτών που χρησιμοποιήθηκαν ($C_{\text{αλδεΐδης}} = 0.018\text{M}$ στο τελικό μίγμα της αντίδρασης), επηρέασαν σημαντικά την απόδοση της σύζευξης. Συγκεκριμένα,

σημαντικός παράγοντας για την απόδοση της αντίδρασης είναι ο χρόνος σχηματισμού του ανιόντος του τετρονικού παραγώγου **95** κατά την αλληλεπίδρασή του με το LDA, καθώς η υπέρβαση του βέλτιστου χρόνου (6 λεπτά) οδηγεί σε σχηματισμό πολυμερών ενώσεων (παρατηρείται μαύρος χρωματισμός του μείγματος) και σε καταστροφή του οργανολιθιακού παραγώγου. Για το λόγο αυτό, είναι σημαντική η χρήση 3 ισοδυνάμων από την ένωση **95**, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, ενώ προσπάθεια για μείωση της περισσειας του παραγώγου **95** οδήγησε σε μείωση της απόδοσης (αναφορά 1).^{67,69} Επιπλέον, ένδειξη για τον σχηματισμό του τετρονικού ανιόντος αποτελεί ο χρωματισμός του διαλύματος του τετρονικού παραγώγου από κίτρινο σε χρυσίζων κοκκινωπό καφέ. Τέλος, η αύξηση της αναλογίας του THF έναντι του τολουολίου, σε σύγκριση με τις συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν σε προηγούμενη μελέτη (Πίνακας 4, αναφορά 2 έναντι 3), φαίνεται να οδήγησε σε βελτίωση της απόδοσης της αντίδρασης. Εντούτοις, η παρουσία του τολουολίου ακόμη και σε μειωμένη αναλογία κρίθηκε απαραίτητη για την διαλυτοποίηση του τετρονικού αναλόγου **95**, καθώς αυτό παρουσίαζε ελάχιστη διαλυτότητα στο THF. Όλα τα παραπάνω συνέβαλαν στην σημαντική αύξηση στην απόδοση της παραπάνω οργανομεταλλικής αντίδρασης, σε 86% σε σχέση με προηγούμενες μελέτες της ομάδας μας⁷², αλλά ακόμα πιο σημαντική συγκριτικά με τις ερευνητικές ομάδες των Sorensen (35-55%),⁶⁷ Zou και Snider(30%),⁶⁹ Κουλαδούρου (45-58%).⁷⁰

Ο πλήρης διαχωρισμός του προϊόντος **151** από την ένωση **95**, η οποία βρισκόταν σε περίσσεια, πραγματοποιήθηκε μόνο για αναλυτικούς σκοπούς καθώς ο διαχωρισμός τους με χρωματογραφία στήλης ήταν δύσκολος. Σε μεγαλύτερη κλίμακα ο διαχωρισμός παραλήφθηκε και το μείγμα και των δύο προϊόντων χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο βήμα, χωρίς περαιτέρω καθαρισμό και χωρίς να επηρεάζει τη συνολική απόδοση.

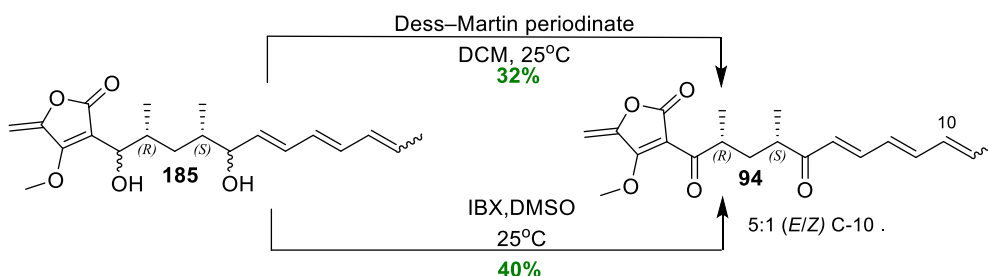
Ακολούθως πραγματοποιήθηκε η αποπροστασία του σιλυλαιθέρα **151** προς την αντίστοιχη διόλη **185** (Σχήμα 62). Το φθοριούχο τετραβουτυλαμμώνιο (TBAF) αποτέλεσε αντιδραστήριο πρώτης επιλογής, καθώς προηγούμενες προσπάθειες αποπροστασίας σε όξινες συνθήκες (THF/CH₃COOH/H₂O) οδηγούσαν σε μέτριες αποδόσεις. Κινητήρια δύναμη της αντίδρασης αποτελεί ο σχηματισμός του δεσμού Si-F που αποτελεί τον πιο ισχυρό απλό δεσμό. Πράγματι, η χρήση του TBAF σε διαλύτη THF αποδείχθηκε πολύ αποτελεσματική, και οδήγησε στην διόλη **185** σχεδόν ποσοτικά (98%). Επιπλέον, η χρήση του μείγματος της αλκοόλης **151** και του τετρονικού εστέρα **95** σε

μεγάλη κλίμακα, δεν επηρέασε την απόδοση της αντίδρασης ενώ με χρήση χρωματογραφίας στήλης επιτεύχθηκε η εύκολη και πλήρης απομάκρυνση της ένωσης **95** από το μείγμα.



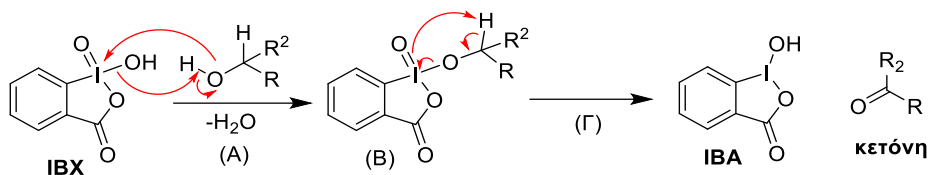
Σχήμα 62: Σύνθεση της διόλης **185**.

Τέλος, για τη σύνθεση της δικετόνης **94** διερευνήθηκε η διπλή οξείδωση της διόλης **185** (Σχήμα 63). Οι δύο μέθοδοι που δοκιμάστηκαν περιλάμβαναν τη χρήση του αντιδραστήριου Dess-Martin σε DCM και του 2-ιωδοξυβενζοϊκού οξέος (IBX) σε DMSO. Ωστόσο, όπως φαίνεται και στο σχήμα 63, και οι δύο μέθοδοι έδωσαν πολύ χαμηλές έως μέτριες και μη επαναλήψιμες αποδόσεις σε σχέση με αυτές που αναφέρονται στην βιβλιογραφία. Το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται στην ευαισθησία της δικετόνης **94** (η οποία έχει αναφερθεί και από προηγούμενους ερευνητές)⁶⁷ η οποία αποσυντίθεται κατά την διάρκεια της συμπύκνωσης των αιθερικών εκχυλισμάτων του μίγματος της αντίδρασης και κατά το στάδιο καθαρισμού με χρωματογραφία στήλης.



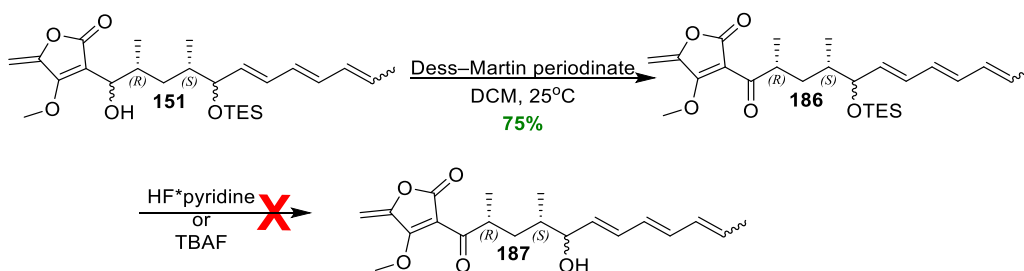
Σχήμα 63: Σύνθεση της δικετόνης **94**.

Ο μηχανισμός οξείδωσης με το αντιδραστήριο IBX παρουσιάζεται συνοπτικά στο σχήμα 64 και περιλαμβάνει την πρόσδεση της αλκοόλης στο ιώδιο του IBX με ταυτόχρονη απομάκρυνση υδροξυλίου και στην συνέχεια απόσπαση από αυτό, που οδηγεί στον σχηματισμό της αντίστοιχης κετόνης και του 2-ιωδοξοβενζοϊκού οξέος (IBA).⁸⁶



Σχήμα 64: Μηχανισμός οξείδωσης δευτεροταγούς αλκοόλης με το αντιδραστήριο IBX προς σχηματισμό της αντίστοιχης κετόνης. (A) Εναλλαγή προσδέτη στο ιώδιο. (B) Μεταβατικό στάδιο υπερσθενούς συστροφής (hypervalent twist). (Γ) Απόσπαση της κετόνης και του 2-ιωδοσοβενζοϊκού οξέος (IBA).⁸⁶

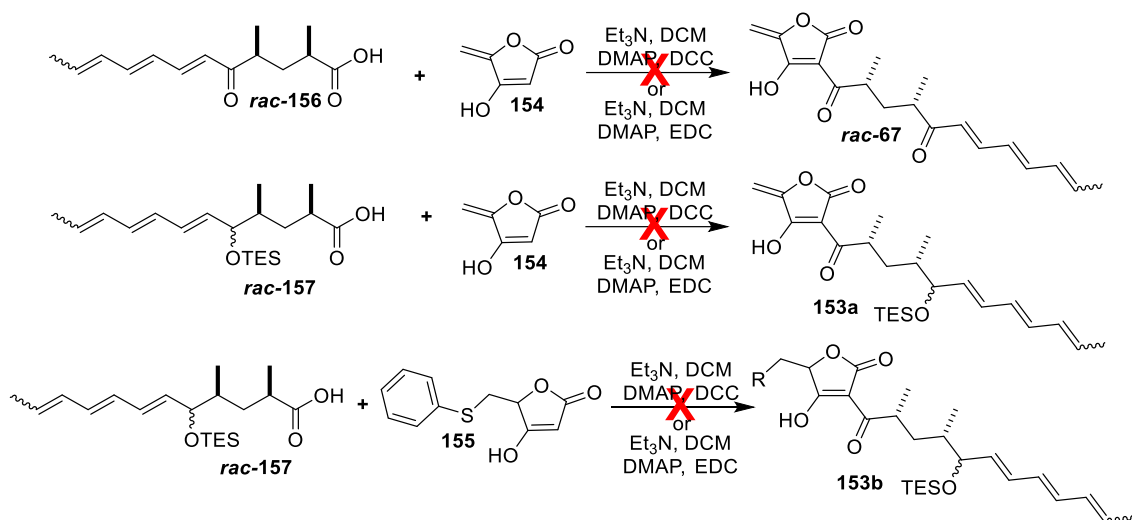
Εναλλακτικά, επιχειρήθηκε η σύνθεση της δικετόνης **94** με σταδιακή οξείδωση της αλκοόλης **151** μέσω της κετόνης **186**, η οποία συντέθηκε σε ικανοποιητική απόδοση (75%) χρησιμοποιώντας το αντιδραστήριο Dess-Martin σε διαλύτη DCM χωρίς να παρουσιαστεί πρόβλημα σταθερότητας της ένωσης αυτής. Ακολούθησε η προσπάθεια αποπροστασίας του σιλυλαιθέρα **186** η οποία, όμως, δεν έδωσε τα αναμενόμενα αποτελέσματα παρά τις διάφορες δοκιμές που έγιναν με αποσιλυλιωτικά αντιδραστήρια όπως το TBAF ή το σύμπλοκο HF•πυριδίνη οδηγώντας σε παραγωγή πολικών προϊόντων αποσύνθεσης (Σχήμα 65).



Σχήμα 65: Προσπάθεια σύνθεσης της ένωσης **187**.

Παρόλ' αυτά, παρατηρήθηκε ότι η δικετόνη **94** παρέμενε σταθερή στα αιθερικά εκχυλίσματα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα πριν το στάδιο της συμπύκνωσης του μίγματος. Έτσι, αναζητήθηκε ένα εναλλακτικό πρωτόκολλο στο οποίο θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί η αντίδραση ενδομοριακής κυκλοπροσθήκης Diels–Alder παραλείποντας την απομόνωση και τον καθαρισμό της δικετόνης **94**. Η προσέγγιση αυτή θα παρουσιαστεί στα επόμενα κεφάλαια αφού πρώτα αναφερθούν μερικές σημαντικές πληροφορίες για την αντίδραση Diels–Alder.

Όσον αφορά την προσέγγιση II, διερευνήθηκε η σύζευξη των οξέων *rac*-**156** και *rac*-**157** με τα τετρονικά ανάλογα **154** και **155**. Οι δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν παρουσιάζονται συνοπτικά στο σχήμα 66.



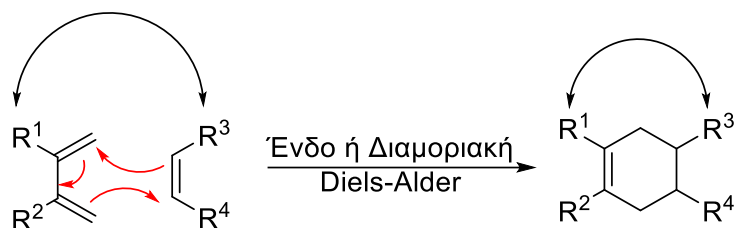
Σχήμα 66: δοκιμές σύζευξης των οξέων *rac-156* και *rac-157* με τα τετρονικά ανάλογα **154** και **155**.

Στις παραπάνω προσπάθειες, η σύζευξη των οξέων *rac-156* και *rac-157* με τα τετρονικά ανάλογα **154** και **155** δεν ήταν επιτυχής. Συγκεκριμένα, η σύζευξη του οξέος *rac-156* με την ένωση **154** οδήγησε σε μίγματα παραπροϊόντων τα οποία δεν ήταν δυνατόν να απομονωθούν και να ταυτοποιηθούν. Ο σχηματισμός των παραπροϊόντων πιθανόν να οφείλεται στην παρουσία του ευαίσθητου συζυγιακού συστήματος κετόνης-τριενίου. Πράγματι, η ευαισθησία του κετοτριενικού συστήματος στις συνθήκες σύζευξης διαπιστώθηκε και κατά την απόπειρα μεθυλίωσης του οξέος *rac-156* με μεθανόλη, η οποία οδήγησε σε μίγμα παραπροϊόντων. Όσον αφορά τις αντιδράσεις σύζευξης του οξέος *rac-157*, δεν έλαβε χώρα κάποια αντίδραση σύζευξης με το παράγωγο **154**, ενώ κατά την αντίδραση της σύζευξής του με το παράγωγο **155**, παρατηρήθηκε έντονη οσμή θειόλης, ένδειξη απόσπασης της θειοφαινυλο-ομάδας από τον τετρονικό δακτύλιο, και ο σχηματισμός πολύπλοκου μείγματος παραπροϊόντων. Παρά την αποτυχία των παραπάνω δοκιμών, η συγκεκριμένη προσέγγιση χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, καθώς αποτελεί εναλλακτική μέθοδο σύζευξης η οποία θα επιτρέψει την παραγωγή προϊόντων σε μεγάλη κλίμακα με αποδοτικό τρόπο.

Γ.1.6 Η αντίδραση Diels-Alder

Η αντίδραση Diels-Alder ανακαλύφθηκε από τους ερευνητές Otto Diels και Kurt Alder οι οποίοι και έλαβαν το βραβείο Νόμπελ το 1950 για το έργο τους. Η αντίδραση Diels-Alder αποτελεί μια χημική αντίδραση μεταξύ ενός συζυγιακού διενίου και ενός

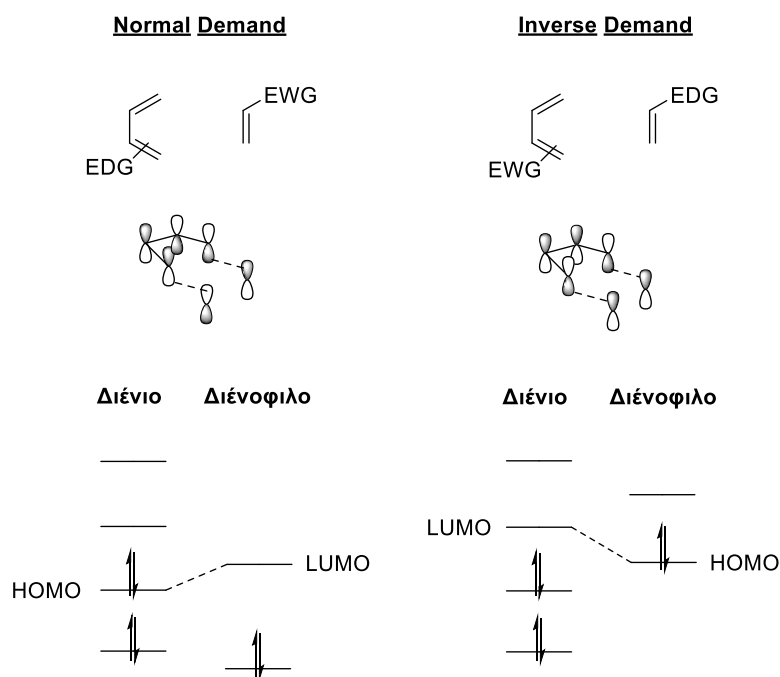
υποκατεστημένου με ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες αλκενίου ή αλκινίου (διενόφιλο) με χρήση θερμότητας, προς τον σχηματισμό ενός εξαμελούς δακτύλιου (Σχήμα 67). Συγκεκριμένα, αποτελεί μια αντίδραση κυκλοπροσθήκης [4+2] επειδή από την αλληλεπίδραση τεσσάρων π ηλεκτρονίων ενός διενίου και δύο π ηλεκτρονίων ενός διενόφιλου σχηματίζεται ένας εξαμελής δακτύλιος με δύο νέους σ δεσμούς. Η μετατροπή αυτή αποτελεί και την κινητήρια δύναμη της αντίδρασης, καθώς οι σ δεσμοί είναι πιο σταθεροί από τους π. Επιπλέον η κυκλοπροσθήκη αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί διαμοριακά αλλά και ενδομοριακά.⁸⁷



Σχήμα 67: Μηχανισμός αντίδρασης Diels-Alder⁸⁷

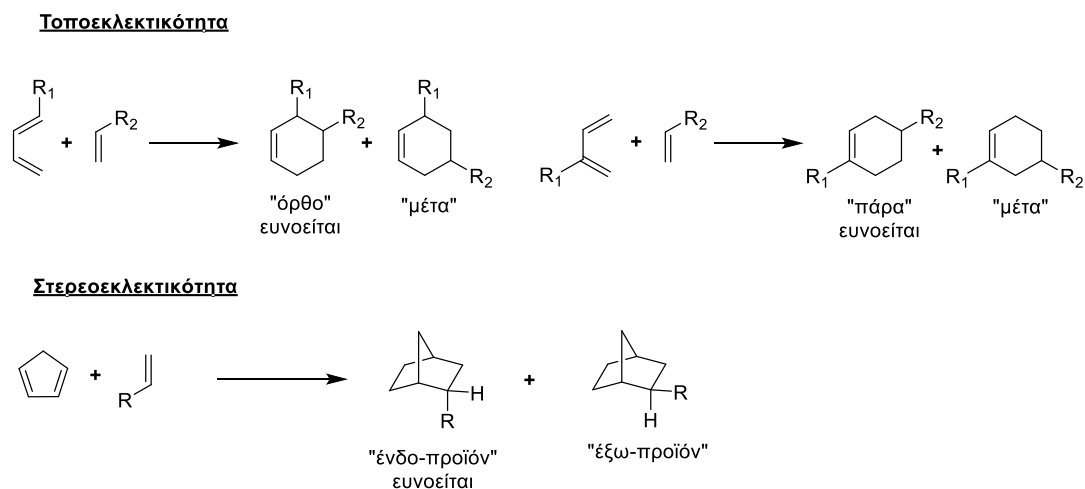
Ο μηχανισμός της αντίδρασης Diels–Alder αποτελεί μία σύγχρονη, κυκλική μετακίνηση έξι ηλεκτρονίων, τεσσάρων του διενίου και δύο του διενόφιλου, και λαμβάνει χώρα μέσω μιας κυκλικής μεταβατικής κατάστασης δικαιολογώντας την στερεοειδικότητα της προσθήκης, η οποία είναι *syn*-, τόσο για το διένιο, όσο και για το διενόφιλο. Για να κινηθούν τα τρία ζεύγη ηλεκτρονίων, η γεωμετρία της μεταβατικής κατάστασης πρέπει να επιτρέπει την επικάλυψη των δύο *p* τροχιακών των ανθράκων 1 και 4 του διενίου με τα τροχιακά *p* των δύο ανθράκων (διπλός δεσμός) του διενόφιλου. Η επικάλυψη μεταξύ του υψηλότερου κατειλημμένου μοριακού τροχιακού του διενίου (HOMO) και του χαμηλότερου μη κατειλημμένου μοριακού τροχιακού του διενόφιλου (LUMO) επιτρέπεται θερμικά, στην αντίδραση Diels Alder, υπό την προϋπόθεση ότι τα τροχιακά είναι παρόμοιας ενέργειας. Η αντίδραση διευκολύνεται από ομάδες που έλκουν ηλεκτρόνια στο διενόφιλο, καθώς αυτό μειώνει την ενέργεια του LUMO. Τα επιθυμητά διενόφιλα φέρουν συχνά έναν ή δύο από τους ακόλουθους υποκαταστάτες: CHO, COR, COOR, CN, C=C, Ph ή αλογόνο. Το διένιο, από την άλλη πλευρά, πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο πλούσιο σε ηλεκτρονιακή πυκνότητα (Σχήμα 68).⁸⁸ Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις που περιλαμβάνουν την επικάλυψη του τροχιακού HOMO του διενόφιλου με το τροχιακό LUMO του διενίου (*inverse electron demand Diels-Alder*). Αυτό το

εναλλακτικό σενάριο ευνοείται από ομάδες που αποτελούν δότες ηλεκτρονίων στο διενόφιλο και από ομάδες που έλκουν ηλεκτρόνια στο διένιο.



Σχήμα 68: Αλληλεπικάλυψη HOMO-LUMO τροχιακών στην 'normal demand και 'inverse demand της αντίδρασης Diels-Alder.⁸⁸

Σε κάθε περίπτωση, η αντίδραση πραγματοποιείται μέσω μιας μεταβατικής κυκλικής κατάστασης, παρουσιάζοντας μεγάλη εκλεκτικότητα ως προς την στεreoχημεία αλλά και ως προς τη θέση. Η εκλεκτικότητα αυτή παρουσιάζεται συνοπτικά στο σχήμα 69.



Σχήμα 69: Χαρακτηριστικά στεreoχημείας της αντίδρασης Diels-Alder.

Επίσης, εκτός από την χρήση υψηλής θερμοκρασίας, η ταχύτητα της αντίδρασης μπορεί να αυξηθεί με την χρήση οξέων Brønsted ή Lewis, τα οποία μπορούν να δράσουν ως καταλύτες ενεργοποιώντας περαιτέρω τους διπλούς δεσμούς του διενόφιλου. Το συμπλοκοποιημένο διενόφιλο γίνεται πιο ηλεκτρονιόφιλο και πιο δραστικό προς το διένιο, αυξάνοντας την ταχύτητα της αντίδρασης και βελτιώνοντας συχνά την τοποεκλεκτικότητα και την στερεοεκλεκτικότητα. Η παρουσία οξέων Lewis ευνοεί την πραγματοποίηση της αντίδρασης Diels-Alder σε χαμηλές θερμοκρασίες. Επιπλέον, έχει πραγματοποιηθεί η χρήση ασύμμετρων καταλυτών για την επαγωγή εναντιοεκλεκτικότητας κατά την αντίδραση, ενώ η χρήση οπτικώς ενεργών υποστρωμάτων έχει χρησιμοποιηθεί επίσης για την επαγωγή της ασυμμετρίας στο παραγόμενο μόριο.

Μια παραλλαγή της αντίδρασης είναι η έτερο-Diels-Alder, στην οποία είτε το διένιο είτε το διενόφιλο περιέχει ένα ετεροάτομο, συνήθως άζωτο ή οξυγόνο. Η παραλλαγή αυτή αποτελεί μια πολύ καλή μέθοδο για την σύνθεση ετεροκυκλικών εξαμελών δακτυλίων.

Η χρησιμότητα της αντίδρασης Diels-Alder αναγνωρίστηκε αμέσως από την επιστημονική κοινότητα και άνοιξε νέες προοπτικές στον τομέα της συνθετικής οργανικής χημείας και καθιερώθηκε ως ένα απαραίτητο συνθετικό εργαλείο. Η αντίδραση Diels-Alder έχει παίξει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του τομέα της Ολικής Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων και έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως από κορυφαίους ερευνητές. Τέλος, έχει αποδειχτεί ότι η αντίδραση Diels-Alder εμπλέκεται στην βιοσύνθεση πολύπλοκων Φυσικών προϊόντων (όπως στις αβυσομικίνες που αναφέραμε σε προηγούμενο κεφάλαιο, Α.3. σελ. 23) και καταλύεται από ένζυμα που ονομάζονται Diels-alderases, κάτι το οποίο δείχνει την σημασία της αντίδρασης για την Φύση.

Γ.1.7 Ολοκλήρωση της σύνθεσης του προχωρημένου ενδιαμέσου 93

Το τελικό βήμα της συνθετικής μας πορείας και βασικός στόχος ταυτόχρονα ήταν η σύνθεση το προχωρημένου ενδιαμέσου **93**. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η ένωση **93** θα μπορούσε να συντεθεί μέσω μιας ενδομοριακής αντίδρασης Diels-Alder (IMDA) της δικετόνης **94**, ωστόσο η σύνθεση της τελευταίας δεν κατέστη δυνατή σε μεγάλη απόδοση λόγω της αποσύνθεσης του μορίου, κατά την απομόνωση και τον καθαρισμό. Όμως, λόγω της σταθερότητας που παρατηρήθηκε στα αιθερικά εκχυλίσματα επιχειρήθηκε η αντίδραση διπλής οξειδωσης της διόλης **185** και η αντίδραση

κυκλοποίησης προς το τελικό ενδιάμεσο **93** σε ένα βήμα χωρίς την απομόνωση της ενδιάμεσης δικετόνης **94**.

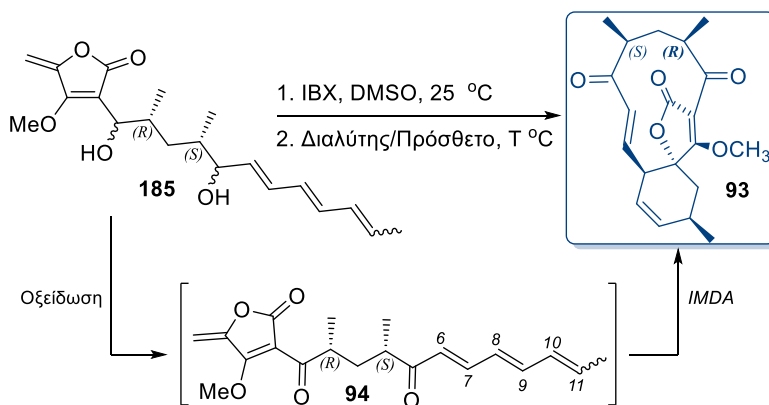
Ως αντιδραστήριο οξείδωσης επιλέχθηκε το σύστημα IBX/DMSO με το οποίο πραγματοποιήθηκε 100% μετατροπή της διόλης στην αντίστοιχη δικετόνη **94** (έλεγχος προόδου αντίδρασης με TLC) χωρίς τον σχηματισμό παραπροϊόντων που παρατηρήθηκαν κατά την οξείδωση με το αντιδραστήριο Dess-Martin. Σε μια πρώτη προσπάθεια, εφαρμόστηκαν διάφορες συνθήκες για την αντίδραση IMDA στα αιθερικά εκχυλίσματα της **94** μετά από εκλεκτική απομάκρυνση του Et₂O με απόσταξη υπό αργό παρουσία του εκάστοτε διαλύτη στον οποίο θα πραγματοποιείτο η αντίδραση κυκλοπροσθήκης (Πίνακας 5, πειράματα 1-4). Αυτό το πρωτόκολλο εξασφάλιζε ότι η ένωση **94** δεν βρισκόταν σε διαλύματα υψηλής συγκέντρωσης που θα οδηγούσαν στην αποσύνθεσή της.

Ακολούθως, εφαρμόστηκαν αρχικά οι συνθήκες των Zou και Snider (πείραμα 1),⁶⁹ οι οποίες οδήγησαν σε πολύ αργή και ατελή μετατροπή της **94** προς το κυκλοποιημένο προϊόν **93**, μετά από 48 ώρες και σε απόδοση μόλις 25% (από την διόλη **185**). Μεγαλύτεροι χρόνοι αντίδρασης είχαν ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό περισσότερων πολικών παραπροϊόντων. Επιπλέον θα πρέπει να τονιστεί ότι τα *E,Z*-διένια είναι πολύ λιγότερο δραστικά από τα *E,E*-διένια στις αντιδράσεις Diels-Alder.⁶⁹ Λόγω της διαφοράς αυτής στην δραστηριότητα των δύο ισομερών στον Δ^{10,11}, στον Πίνακα 5 οι αποδόσεις υπολογίζονται και με βάση το δραστικό *6E,8E,10E*-ισομερές.

Επίσης, δοκιμάστηκε η 1,1,1,3,3,3-εξαφθορο-2-προπανόλη (HFIP) ως διαλύτης για την αντίδραση IMDA (πείραμα 2), καθώς έχει αποδειχθεί ότι έχει χαμηλή πυρηνοφιλία και έχει χρησιμοποιηθεί για την κατάλυση αντιδράσεων Diels-Alder σε χαμηλές θερμοκρασίες καθώς δρα ως δότης δεσμού υδρογόνου.⁸⁹⁻⁹³ Πράγματι, η δικετόνη **94** καταναλώθηκε σχεδόν πλήρως σε 48 ώρες στους 45 °C, οδηγώντας στο ενδιάμεσο **93** σε σημαντικά υψηλότερη απόδοση (66% από την διόλη **185**). Με στόχο την μείωση του χρόνου αντίδρασης, στραφήκαμε στο τολουόλιο ως διαλύτη, που έχει χρησιμοποιηθεί και από τις ομάδες του Sorensen και του Κουλαδούρου για τη συγκεκριμένη κυκλοπροσθήκη.^{67,70} Έτσι, θέρμανση των εκχυλισμάτων αιθέρα σε τολουόλιο στους 100°C για 4.5 ώρες, μετά από εκλεκτική απομάκρυνση του πτητικότερου αιθέρα με απόσταξη, οδήγησε στον σχηματισμό της **93** σε 30% απόδοση, ωστόσο η δικετόνη **94** δεν καταναλώθηκε πλήρως (πείραμα 3). Επιπλέον, με την χρήση μεγαλύτερων χρόνων

θέρμανσης παρατηρήθηκε σχηματισμός πολικών παραπροϊόντων τα οποία δεν κατέστη δυνατό να απομονωθούν και να ταυτοποιηθούν. Η χρήση καταλυτικής ποσότητας I₂ στις ίδιες συνθήκες είχε σαν αποτέλεσμα μικρή βελτίωση στην ταχύτητα μετατροπής της δικετόνης **94** στην **93** (3 ώρες) και στην αύξηση της συνολικής απόδοσης της τελευταίας (38%) (πείραμα 4). Πρέπει να τονιστεί ότι ο ρόλος του I₂ στην IMDA δεν περιορίζεται μόνο στην ισομερείωση του διπλού δεσμού Δ^{6,7} από *Z* προς *E* της τριενικής αλυσίδας όπως έχει αναφερθεί από προηγούμενους ερευνητές.^{94,95} Επιπλέον, επιταχύνει την IMDA της δικετόνης **94** κάτι το οποίο αποδεικνύεται με την χρήση της γεωμετρικά καθαρής διόλης **185** στη συγκεκριμένη θέση. Μηχανιστικές μελέτες από την ομάδα του Breugst σε ζεύγη διενίου - διενοφίλου, στα οποία το διενοφίλο είναι μια α,β-ακόρεστη κετόνη δείχνουν ότι το ιώδιο ενεργοποιεί το διενοφίλο μέσω δεσμού αλογόνου με το άτομο οξυγόνου του καρβονυλίου του διενοφίλου οδηγώντας σε σύμπλοκα διενοφίλου-ιωδίου τα οποία προκαλούν μείωση της ελεύθερης ενέργειας ενεργοποίησης.⁹⁶

Πίνακας 5: Συνθήκες διπλής οξείδωσης - IMDA της διόλης **185** προς το βασικό ενδιάμεσο **93**.

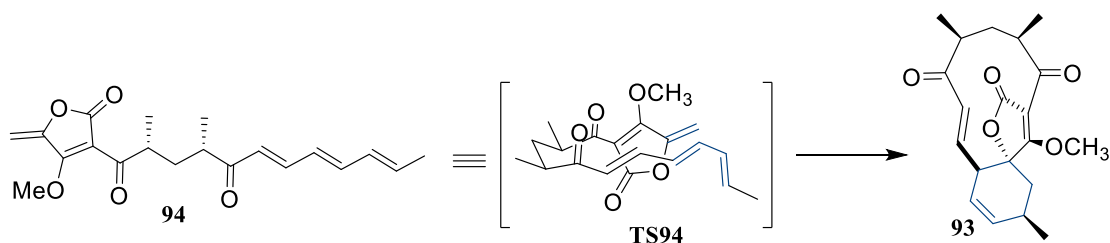


A/A	Διαλύτης/Πρόσθετο	T (°C)	Χρόνος (ώρες)	Απόδοση (%) ^{[c], [d]}
1	CHCl ₃ /Υδροκινόνη ^[a]	67	48	25(30)
2	HFIP ^[a]	45	48	66(79)
3	Τολουόλιο ^[a]	100	4.5	30(36)
4	Τολουόλιο/ I ₂ ^[a]	100	3	38(46)
5	Τολουόλιο ^[b]	90	1.5	46(55)
6	HFIP ^[b]	45	36	71(85)

^[a] Ο διαλύτης προστέθηκε στο αιθερικό εκχύλισμα της **94**. ^[b] Ο διαλύτης IMDA προστέθηκε απευθείας στο μίγμα της αντίδρασης οξείδωσης. ^[c] Η συνολική απόδοση υπολογίζεται από τη διόλη **185**. ^[d] Οι αποδόσεις στις παρενθέσεις υπολογίζονται με βάση το 6*E*,8*E*,10*E*-ισομερές καθώς το 6*E*,8*E*,10*Z*-ισομερές δεν αντιδρά.

Τα παραπάνω αποτελέσματα μας προέτρεψαν να επιχειρήσουμε ένα διαφορετικό πιο τολμηρό πρωτόκολλο, ακολουθώντας μια διαδικασία κατά την οποία τα δύο στάδια οξείδωσης και IMDA θα πραγματοποιούνταν στην ίδια φιάλη (one-pot) παραλείποντας το στάδιο της εκχύλισης. Συγκεκριμένα, οι διαλύτες τολουόλιο (πείραμα 5) ή HFIP (πείραμα 6) προστέθηκαν απ' ευθείας στο μείγμα της αντίδρασης οξείδωσης της **185** αφότου αυτή είχε ολοκληρωθεί. Η μικρή αυτή διαφοροποίηση οδήγησε στην σύνθεση της ένωσης **93** σε υψηλότερη απόδοση (46% και 71% αντίστοιχα), καθώς και σε μικρότερους χρόνους αντίδρασης. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι το IBA, που σχηματίζεται κατά την οξείδωση της διόλης **185** από το IBX/DMSO (Σχήμα 64), παίζει σημαντικό ρόλο στην επιτάχυνση της αντίδρασης, πιθανώς λόγω των όξινων ιδιοτήτων του. Ο τρόπος με τον οποίο τα οξέα καταλύουν τις αντιδράσεις Diels-Alder περιγράφεται συνοπτικά στο κεφάλαιο Γ.1.6. Αυτό το πρωτόκολλο οξείδωσης-IMDA ενός δοχείου, εξασφάλισε μηδενική απώλεια της ασταθούς δικετόνης **94** στο στάδιο απομόνωσής της και οδήγησε στον συνθετικό μας στόχο, το ενδιάμεσο **93**, με έναν πειραματικά πιο εύχρηστο, πρωτότυπο και αποδοτικό τρόπο (71% από τη διόλη **185**, πείραμα 6).

Αξίζει να σημειωθεί ότι από την αντίδραση Diels-Alder λήφθηκε μόνο ένα προϊόν κυκλοπροσθήκης, η ένωση **93**, με την επιθυμητή ένδο-διαμόρφωση. Το αποτέλεσμα αυτό εξηγείται από την μελέτη της διαμόρφωσης της μεταβατικής κατάστασης της **94** την οποία πραγματοποίησε η ομάδα του Sorensen.⁶⁷ Συγκεκριμένα οι υπολογισμοί έδειξαν ότι η μεταβατική κατάσταση με την χαμηλότερη ενέργεια αποτελεί αντιστοιχεί στη διαμόρφωση **TS94** (Σχήμα 70) (5.74 Kcal/mol πιο σταθερή από την αμέσως επόμενη πιο σταθερή μεταβατική κατάσταση) κατά την οποία οι δύο καρβονυλικές ομάδες είναι παράλληλες μεταξύ τους και οι δυο μεθυλομάδες βρίσκονται σε δισημερινή θέση, σχηματίζοντας μια διαμόρφωση κυκλοεξανίου.



Σχήμα 70: Το διαμορφωμερές **TS94** της δικετόνης **94** που οδηγεί στο ενδιάμεσο **93** σύμφωνα με τους υπολογισμούς της ομάδας του Sorensen.

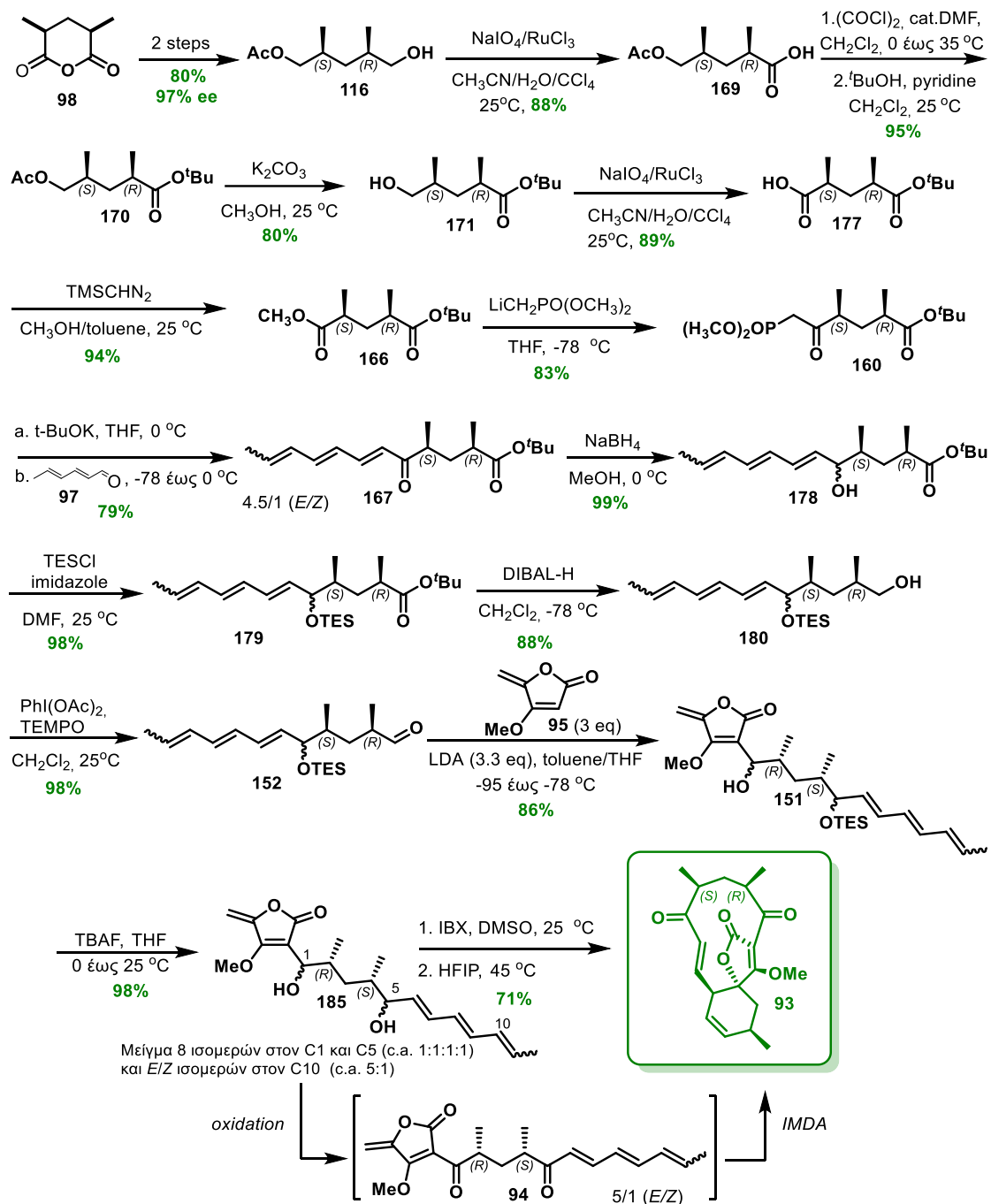
Το γεγονός ότι η παρουσία και των δύο κετονικών ομάδων είναι απαραίτητη για την πραγματοποίηση της κυκλοπροσθήκης προς το βασικό ενδιάμεσο διαπιστώθηκε από την αδυναμία της κετόνης **186** (Σχήμα 65) να δώσει προϊόν IMDA στους 100°C σε τολουόλιο ακόμα και μετά το πέρας δύο εβδομάδων. Το αποτέλεσμα αυτό υποδηλώνει ότι η παρουσία του καρβονυλίου δίπλα στο τριένιο είναι απαραίτητη για την IMDA.

Γ.1.8 Συμπεράσματα - Προοπτικές

- Ακολουθώντας την προσέγγιση I, η χρήση της τροποποιημένης αλδεϋδης **152**, η οποία είχε προστατευμένο το συζυγιακό καρβονύλιο του τριενίου, οδήγησε σε υψηλή και επαναλαμβανόμενη απόδοση (86%) της καθοριστικής για την συνθετική πορεία αντίδραση σύζευξης με το τετρονικό ανάλογο **95**. Η απόδοση της προκειμένης οργανομεταλλικής αντίδρασης είναι αρκετά υψηλότερη από αυτές των προηγούμενων ερευνητικών ομάδων (35-55% ομάδα Sorensen, 30% Zou και Snider, 45-58% ομάδα Κουλαδούρου).
- Η σύνθεση της αλδεϋδης **152**, επιτεύχθηκε με ολική απόδοση 24.6% από τον 2,4 - διμεθυλο-γλουταρικό ανυδρίτη **98** σε 14 εύκολα και αποδοτικά βήματα.
- Αναπτύχθηκε ένα εύκολο και βιώσιμο πρωτόκολλο αντίδρασης σε ένα δοχείο οξειδωση-IMDA για τη μετατροπή της διόλης **185** στο προχωρημένο ενδιάμεσο **93** που ήταν και ο συνθετικός μας στόχος. Αυτό το πρωτόκολλο εξάλειψε την ανάγκη για επεξεργασία ή απομόνωση της ευαίσθητης δικετόνης **94** και μείωσε σημαντικά τους χρόνους αντίδρασης της κυκλοπροσθήκης. Στην αντίδραση IMDA, καλύτερα αποτελέσματα επιτεύχθηκαν όταν η HFIP χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης στους 45 °C (71% από την διόλη **185**, σε 36 ώρες), ενώ το τολουόλιο στους 90 °C οδήγησε σε αρκετά χαμηλότερους χρόνους αντίδρασης (46%, σε 1.5 ώρα)
- Οι δύο σημαντικές αυτές βελτιώσεις μας οδήγησαν στην σύνθεση του μορίου-στόχου **93** σε ολική απόδοση 14.8% από τον ανυδρίτη **98** (3.5-5.6% ομάδα Sorensen, 9.5% Zou και Snider, 6.5-8.5% ομάδα Κουλαδούρου) που αποτελεί βασικό ενδιάμεσο για την βιομιμητική σύνθεση της αβυσσομικίνης C (**1**) και της άτροπο-αβυσσομικίνης C (**2**).
- Σε θεωρητικό επίπεδο, αν συνεχιζόταν η συνθετική πορεία προς την αβυσσομικίνη C (**1**) και το ατροποϊσομερές της (**2**), αποκλουθώντας τα τρία τελικά στάδια της συνθετικής πορείας του Sorensen, θα λαμβανόταν ολική

απόδοση 5.0% για την σύνθεσή τους, εκάστω. Η καλλίτερη απόδοση της βιβλιογραφίας όσον αφορά την ολική σύνθεση της αβυσσομικίνης C (**1**) και της ατροπο-αβυσσομικίνης C (**2**) ανέρχεται σε 5.8% και 3.9% αντιστοίχως (Νικολάου)

- Η στρατηγική που αναπτύχθηκε έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί και για την σύνθεση άλλων μελών της οικογενείας των αβυσσομικινών ή συνθετικών αναλόγων για βιολογική αποτίμηση
- Η δεύτερη προσέγγιση (Προσέγγιση II - σύζευξη τετρονικών αναλόγων **154**, **155** με τα οξέα **156**, **157**) αποτελεί μια εναλλακτική μέθοδο σύζευξης η οποία θα επιτρέψει την παραγωγή προϊόντων σύζευξης σε μεγάλη κλίμακα με ήπιο και αποδοτικό τρόπο και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης
- Μέρος των αποτελεσμάτων της παραπάνω έρευνας δημοσιεύθηκε στο έγκριτο περιοδικό *European Journal of Organic Chemistry* το 2020 με τίτλο “**An Improved Biomimetic Formal Synthesis of Abyssomicin C and atrop-Abyssomicin C**” (reference, doi: [10.1002/ejoc.202000671](https://doi.org/10.1002/ejoc.202000671)).⁹⁷

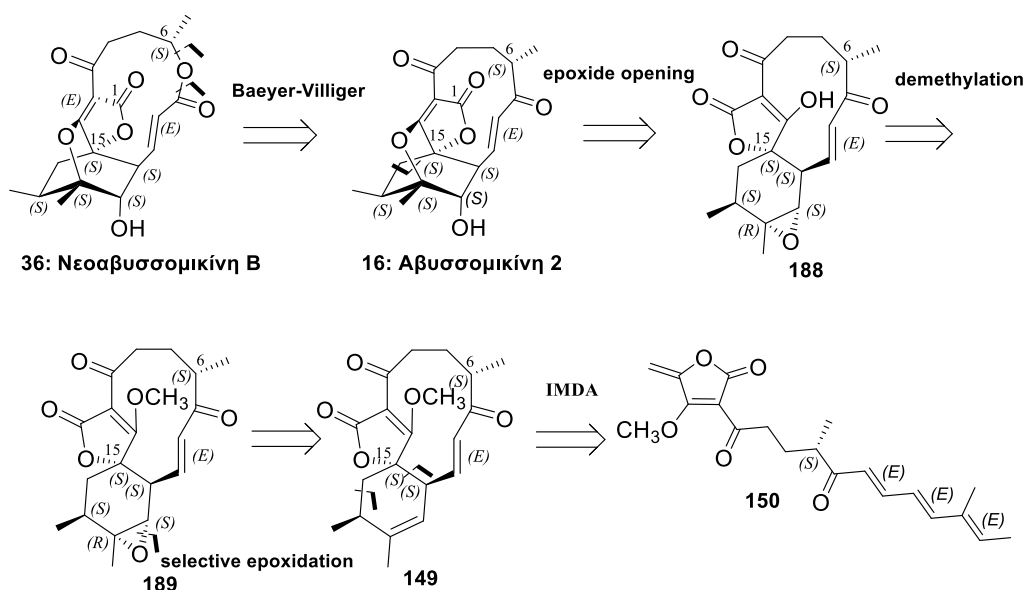


Σχήμα 71: Η συνολική πορεία για την σύνθεση του προχωρημένο ενδιάμεσο 93 από τον ανυδρίτη 98.

Γ.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΒΥΣΣΟΜΙΚΙΝΩΝ ΤΥΠΟΥ II

Γ.2.1 Αντιθετική ανάλυση αβυσσομικινών τύπου II νεοαβυσσομικίνη B και αβυσσομικίνη 2 - Συνθετικές προκλήσεις στη βιομημητική προσέγγιση

Όπως αναφέρθηκε και στον σκοπό της διατριβής (Κεφ. Β, σελ. 47) με βάση τους προτεινόμενους μετσηματισμούς που λαμβάνουν χώρα κατά τη βιοσύνθεση των αβυσσομικινών τύπου II σχεδιάστηκε το παρακάτω αντιθετικό σχήμα για την πρώτη ολική τους σύνθεση στοχεύοντας στην νεοαβυσσομικίνη B (**36**) και την αβυσσομικίνη 2 (**16**).

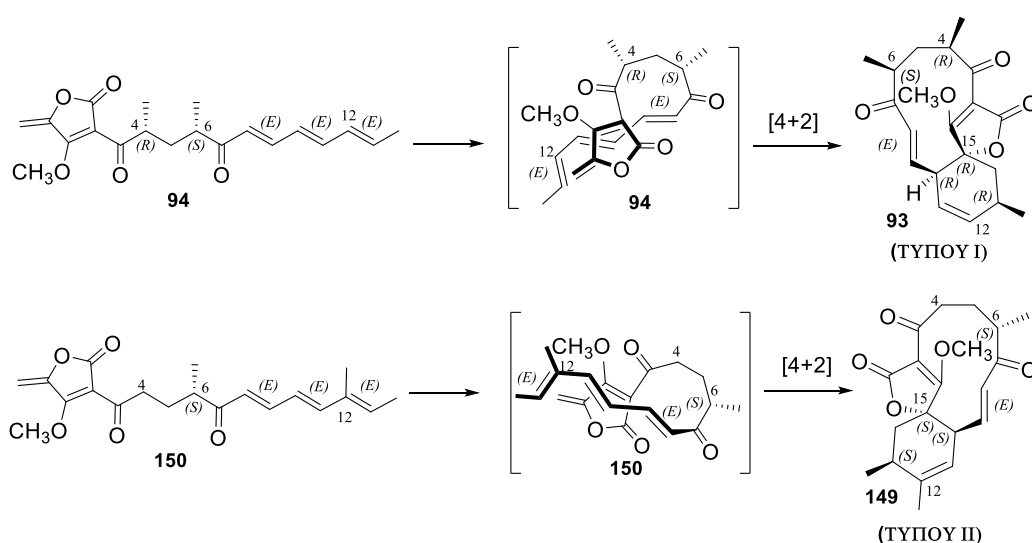


Σχήμα 72: Αντιθετική ανάλυση της νεοαβυσσομικίνης B (**36**) και της αβυσσομικίνης 2 (**16**) ακολουθώντας βιομημητική προσέγγιση.

Συγκεκριμένα, ακολουθώντας την στρατηγική της βιομημητικής προσέγγισης, η νεοαβυσσομικίνη B (**36**) θα μπορούσε να προκύψει με επέκταση του δακτυλίου της αβυσσομικίνης 2 (**16**) μέσω μιας αντίδρασης Baeyer-Villiger (Σχήμα 72). Ακολούθως, η αβυσσομικίνη 2 (**16**) θα μπορούσε να προκύψει με ενδομοριακή διάνοιξη του οξιρανικού δακτυλίου από το υδροξύλιο του τετρονικού δακτυλίου της ένωσης **188**, η οποία θα μπορούσε να προέλθει από την απομεθυλίωση του αντίστοιχου ενολικού μεθυλαιθέρα **189**. Ο τελευταίος μπορεί να προέλθει από το βασικό ενδιάμεσο **149** με διαστερεοεκλεκτική εποξείδωση του διπλού δεσμού του εξαμελούς δακτυλίου. Η εγκατάσταση του ανθρακικού σκελετού και της επιθυμητής στερεοχημείας του στο βασικό ενδιάμεσο **149**, θα μπορούσε να επιτευχθεί μέσω μιας διαστερεοεκλεκτικής ενδομοριακής αντίδρασης Diels-Alder, κατά την οποία η δικετόνη **150** θα λάμβανε την

κατάλληλη ενδο-διαμόρφωση έτσι ώστε να προκύψει η (*S*)-στεreoχημεία στον άνθρακα C-15.

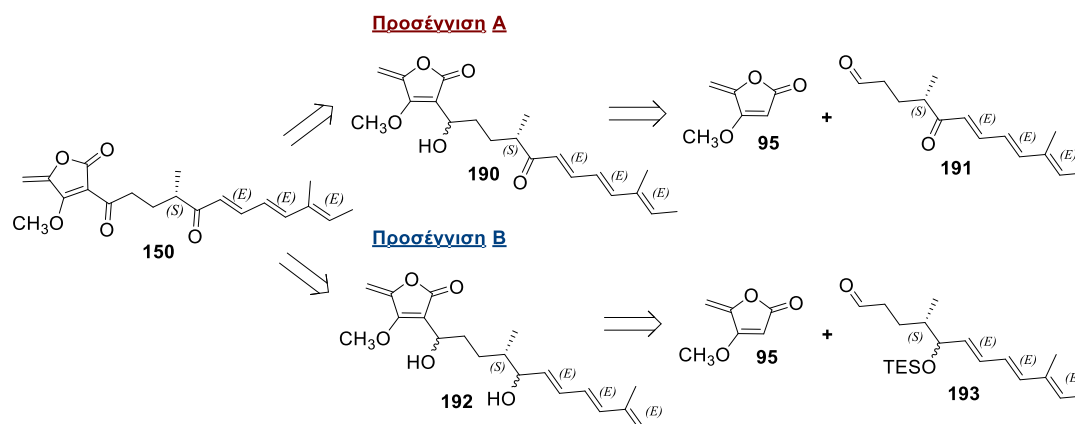
Αξίζει να σημειωθεί ότι η επιθυμητή διαμόρφωση της δικετόνης **150** προς τον σχηματισμό του τύπου II ενδιαμέσου **149** διαφοροποιείται από αυτήν της δικετόνης **94**, η οποία οδηγεί στον σχηματισμό του τύπου I βασικού ενδιαμέσου **93** της αβυσσομικίνης C, καθώς και οι δυο δικετόνες θα πρέπει να λαμβάνουν στον χώρο την διαμόρφωση που οδηγεί στο ενδο-προϊόν (σε σχέση με τον διπλό δεσμό του τετρονικού δακτυλίου), αλλά θα πρέπει να αναδιπλώνονται προς τις αντίθετες πλευρές του τετρονικού δακτυλίου (Σχήμα 73).



Σχήμα 73: Διαμόρφωση των δικετονών **94** και **150** προς τον σχηματισμό των αντίστοιχων βασικών ενδιαμέσων τύπου I **93** και τύπου II **149**.

Επιπλέον, πρέπει να σημειωθεί ότι δεν έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία σχηματισμός προϊόντος τύπου II κατά την κυκλοποίηση της δικετόνης **94**, ενώ η μόνη κυκλοποίηση τύπου II που έχει αναφερθεί, αφορά στη μη μεθυλιωμένη μορφή της **150** και μόνο με ενζυμικό τρόπο, κατά τη μελέτη βιοσύνθεσης της αβυσσομικίνης 2 (**16**) (Κεφ. A.3.2, σελ. 39). Επίσης, χημικές μέθοδοι σύνθεσης αναφέρονται μόνο σε αβυσσομικίνες τύπου I και καμία σε τύπου II. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την έλλειψη δεδομένων για το στεreoχημικό αποτέλεσμα της αντίδρασης Diels-Alder της δικετόνης **150**, αλλά και η ολοκλήρωση της πορείας προς τα φυσικά προϊόντα ως μια απόδειξη της βιομιμητικής προσέγγισης για τη σύνθεση αβυσσομικινών τύπου II αποτέλεσε για εμάς ιδιαίτερη συνθετική πρόκληση.

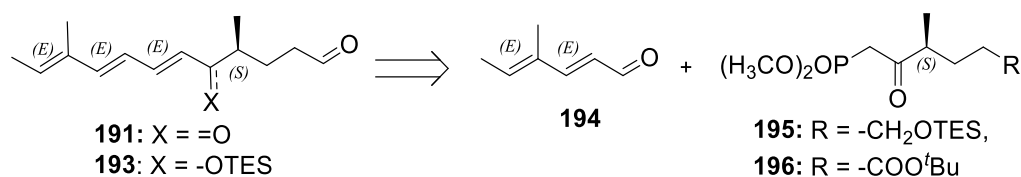
Επιπροσθέτως, για τη σύνθεση της δικετόνης **150** στοχεύθηκε η μελέτη δύο στρατηγικών (Σχήμα 74).



Σχήμα 74: Στρατηγικές προσέγγισης της δικετόνης **150**.

Στην πρώτη περίπτωση, η δικετόνη **150** θα μπορούσε να προέλθει από την αλκοόλη **190** (Προσέγγιση A, Σχήμα 74), ως αποτέλεσμα της σύζευξης του μετά λιθίου άλατος του τετρονικού παραγώγου **95** με την αλδεΐδη **191**. Παρά το γεγονός ότι η εφαρμογή παρόμοιας στρατηγικής για τη σύνθεση της δικετόνης **94** (Κεφ. Α.4.3, σελ. 44) είναι γνωστό ότι οδηγεί σε χαμηλές αποδόσεις, η συντομία της πορείας και η μείωση της στερεοχημικής παρεμπόδισης λόγω της απουσίας της α-μεθυλο-ομάδας στην αλδεΐδη **191** μας ώθησε στο να εξετάσουμε την αποτελεσματικότητα και αυτής της προσέγγισης. Η δεύτερη περίπτωση αφορά την στρατηγική που αναπτύχθηκε στη βελτιωμένη σύνθεση του βασικού ενδιάμεσου τύπου I, **93** (Κεφ Γ.1, σελ 52). Σε αυτή την περίπτωση, η δικετόνη **150** θα μπορούσε να προέλθει από τη διόλη **192** (Προσέγγιση B, Σχήμα 74), ενώ για την εισαγωγή της επιθυμητής αλυσίδας στον τετρονικό δακτύλιο σχεδιάστηκε να πραγματοποιηθεί ανάλογη σύζευξη του τετρονικού παραγώγου **95** με την προστατευμένη αλδεΐδη **193**.

Σε κάθε περίπτωση, για τη σύνθεση των αλδευδών **191** και **193**, η εισαγωγή της τριενικής αλυσίδας θα βασιζόταν στην αντίδραση HWE μεταξύ της γνωστής αλδεΐδης **194**⁹⁸⁻¹⁰⁰ και ενός κατάλληλα υποκατεστημένου κετοφωσφονικού εστέρα (**195** και **196**) (Σχήμα 75).



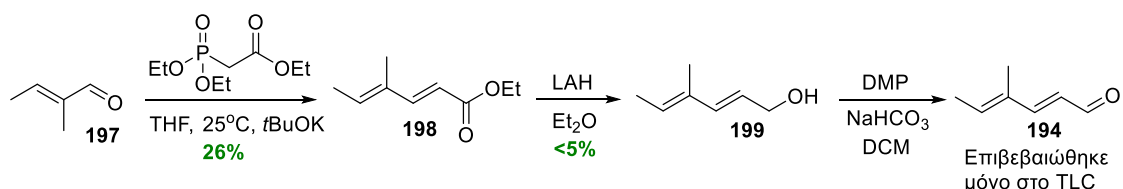
Σχήμα 75: Βασική αντιθετική ανάλυση των αλδευδών **191** και **193**.

Με την παραπάνω προσέγγιση είναι φανερό ότι η απόλυτη στεreoχημεία του καρβοκυκλικού συστήματος του **149** καθορίζεται από την απόλυτη στεreoχημεία της ομάδας μεθυλίου των κετοφωσφονικών εστέρων **195** και **196**. Για το λόγο αυτό και επειδή ο βασικός στόχος της εργασίας ήταν η μελέτη της συνολικής πορείας προς τα φυσικά προϊόντα, οι προσπάθειες επικεντρώθηκαν αρχικά στην ανάπτυξη της ρακεμικής πορείας ως απόδειξη της αποτελεσματικότητας της βιομιμητικής προσέγγισης, ενώ παράλληλα πραγματοποιήθηκαν προκαταρκτικές μελέτες ασύμμετρης σύνθεσης.

Γ.2.2 Σύνθεση της αλδεΐδης **194**

Με βάση την αντιθετική ανάλυση της δικετόνης **150** που περιγράφηκε παραπάνω, ήταν απαραίτητη η σύνθεση της αλδεΐδης **194**. Η τελευταία είναι γνωστή από τη βιβλιογραφία, εντούτοις, οι συνθήκες παρασκευής της απαιτούσαν διερεύνηση για την επιλογή της βέλτιστης πορείας.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Συγκεκριμένα, εφαρμογή βιβλιογραφικών συνθηκών⁹⁸ για την αντίδραση HWE της τριγλικής αλδεΐδης (**197**) με τον 2-(διαιθοξυφωσφορυλο)οξικό αιθυλεστέρα προς τον σχηματισμό του ακόρεστου (*E,E*)-εστέρα **198** με NaH ως βάση είχε ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό πολύπλοκων μειγμάτων μη ταυτοποιήσιμων προϊόντων, ενώ η χρήση *t*BuOK έδωσε τον επιθυμητό εστέρα **198** (Σχήμα 76) με την επιθυμητή γεωμετρία σε χαμηλή όμως απόδοση (26%). Στην συνέχεια, η αναγωγή του εστέρα **198** με την χρήση LiAlH₄,⁹⁸ οδήγησε στον σχηματισμό πλήθους πολικών προϊόντων πιθανώς λόγω μη εκλεκτικής αναγωγής της εστερικής ομάδας σε σχέση με τους διπλούς δεσμούς. Η επιθυμητή αλκοόλη **58** απομονώθηκε μετά από χρωματογραφία στήλης σε απόδοση χαμηλότερη του 5%, ενώ η σύνθεση της αλδεΐδης **194** ολοκληρώθηκε με τη χρήση του αντιδραστήριου Dess-Martin και επιβεβαιώθηκε μόνο στο TLC και με φάσμα μάζας LCMS καθώς η κλίμακα ήταν πολύ μικρή.

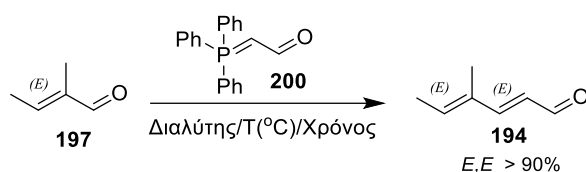


Σχήμα 76: Πρώτη προσπάθεια σύνθεση της αλδεΐδης **194**.

Τα αποτελέσματα αυτά μας οδήγησαν στην αναζήτηση εναλλακτικής συνθετικής μεθόδου για την παρασκευή της αλδεΐδης **194**. Αρχικά, διερευνήθηκε η σύνθεση της **194** σε ένα βήμα μέσω της αντίδρασης Wittig της αλδεΐδης **197** με το σταθεροποιημένο

υλίδιο, (τριφαινυλοφωσφορανυλιδιENO)ακεταλδεΐδη (**200**). Η συγκεκριμένη μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί για την σύνθεση παρόμοιων υποστρωμάτων οδηγώντας στα επιθυμητά *E*- προϊόντα σχεδόν αποκλειστικά ($\geq 95\%$).^{99,100} Ύστερα από εκτεταμένη μελέτη διαφορετικών διαλυτών, θερμοκρασιών, χρόνων και αναλογιών ισοδυνάμων των **197** και **200** επιτεύχθηκε η σύνθεση της αλδεΐδης **197** με μεγάλη γεωμετρική καθαρότητα (*E,E* $\geq 90\%$), εντούτοις, σε χαμηλή απόδοση (25%) (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Συνθήκες αντίδρασης των ενώσεων **197** και **200** προς σχηματισμό της αλδεΐδης **194**

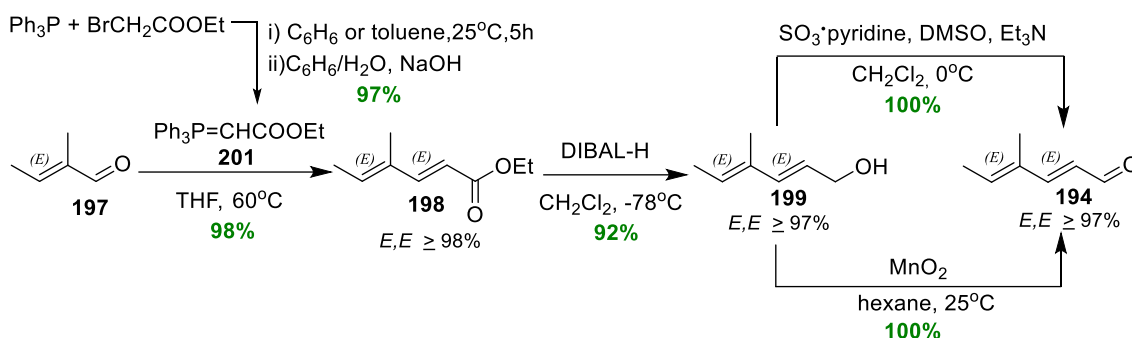


A/A	197 (eq)	200 (eq)	Διαλύτης	T(°C)	Χρόνος (ώρες)	Απόδοση (%)
1	1	1	Βενζόλιο	25	24	0
2	1	1	Βενζόλιο	60	72	25
3	1.1	1	Βενζόλιο	60	72	18
4	1	1.1	Βενζόλιο	60	72	20
5	1	1.3	Βενζόλιο	60	72	21
6	1	1.5	Βενζόλιο	60	72	22
7	1	1	Βενζόλιο	60	168	15
8	1	1	DCM	40	96	12
9	1	1	THF	60	96	18

Η χαμηλή απόδοση οφείλεται στην πτητικότητα της ένωσης **194** και στη μη ολοκλήρωση της αντίδρασης ακόμη και με την χρήση περίσσειας του υλιδίου **200** ή με την εφαρμογή μεγάλων χρόνων αντίδρασης λόγω αποσύνθεσης του προϊόντος. που καθιστούν αναγκαίο τον καθαρισμό του με χρωματογραφία στήλης κατά την διάρκεια της οποίας παρατηρείται απώλεια ποσότητας προϊόντος λόγω διαδικασιών συμπύκνωσης.

Ως τρίτη προσέγγιση για την σύνθεση της αλδεΐδης **194**, επιχειρήθηκε η αντίδραση Wittig της αλδεΐδης **197** με το στραθεροποιημένο υλίδιο **201** καρβο(αιθοξυμεθυλενο)τριφαινυλοφωσφοράνιο (Σχήμα 77).¹⁰¹ Το υλίδιο **201** είναι εμπορικά διαθέσιμο αλλά μπορεί και να συντεθεί εύκολα και σε μεγάλη κλίμακα και στο εργαστήριο από την αντίδραση τριφαινυλοφωσφίνης και βρωμοξικού αιθυλεστέρα σε διάλυμα βενζολίου¹⁰² ή τολουολίου σύμφωνα με την βιβλιογραφία και σε υψηλή απόδοση (97%). Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε διάλυμα THF στους 60°C για 48 ώρες και έδωσε την ένωση **198**

με υψηλή απόδοση της τάξης του 98% και με (*E,E*)-γεωμετρική καθαρότητα της τάξης του 98%.

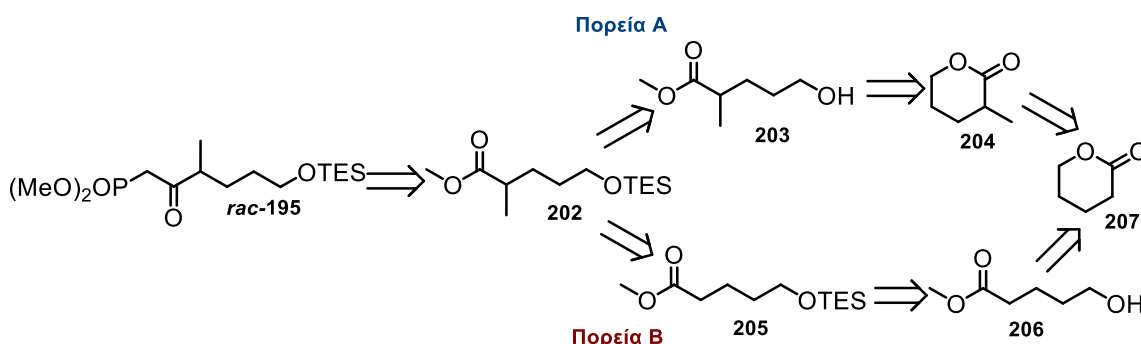


Σχήμα 77: Βέλτιστη σύνθεση της αλδεΐδης **194**.

Επόμενο συνθετικό βήμα αποτέλεσε η αναγωγή του εστέρα **198** προς την αντίστοιχη αλκοόλη. Αυτή την φορά, η αναγωγή του εστέρα **198** πραγματοποιήθηκε με DIBAL-H σε διάλυμα THF οδηγώντας στην σύνθεση της επιθυμητής αλκοόλης **199** σε απόδοση 92% και χωρίς να παρατηρηθεί σχηματισμός παραπροϊόντων όπως με τη χρήση του LiAlH_4 , ενώ το προϊόν απομονώθηκε εύκολα μετά από χρωματογραφίας στήλη (*E,E* \geq 97%, γεωμετρική καθαρότητα). Τέλος, η οξείδωση της αλκοόλης **199** προς την αλδεΐδη **194**, υλοποιήθηκε με δύο τρόπους. Στην πρώτη περίπτωση με τη χρήση $\text{SO}_3 \cdot \text{πυριδίνη}$ και στη δεύτερη με MnO_2 . Συγκεκριμένα, και οι δύο μέθοδοι οδήγησαν στον σχηματισμό της αλδεΐδης **194**, που αποτελούσε τον στόχο αυτής της συνθετικής πορείας, ποσοτικά (~100%) και σε υψηλή γεωμετρική καθαρότητα (*E,E* \geq 97%). Θα πρέπει να αναφερθεί ότι, και στις δύο περιπτώσεις, για την απομόνωση της αλδεΐδης **194** δεν χρησιμοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης για τον καθαρισμό του προϊόντος λόγω της υψηλής πτητικότητάς του. Ωστόσο, η οξείδωση με MnO_2 οδήγησε σε απλούστερη διαδικασία απομόνωσης του προϊόντος και σε μεγάλη καθαρότητα, μέσω μίας διαδικασίας διήθησης από Celite και κατόπιν συμπύκνωσης σε χαμηλή θερμοκρασία, καθώς σαν διαλύτης χρησιμοποιήθηκε το εξάνιο. Αντίθετα, η οξείδωση με το αντιδραστήριο $\text{SO}_3 \cdot \text{πυριδίνη}$ απαιτούσε διαδοχικές εκχυλίσεις για τον καθαρισμό και την απομόνωση της **194**. Συνεπώς, για την συνέχεια της πορείας και τη μελέτη των προσεγγίσεων προς τη δικετόνη **150** χρησιμοποιήθηκε η αλδεΐδη **194** που συντέθηκε από την μέθοδο με το MnO_2 .

Γ.2.3 Μελέτες συνθετικής πορείας προς την αλδεΐδη 191 (Προσέγγιση Α)

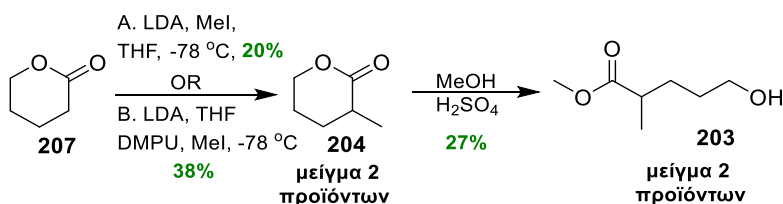
Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο Γ.2.1, για τη μελέτη της προσέγγισης Α προς τη δικετόνη **150** μέσω της αλδεΐδης **191** απαιτείτο η σύνθεση του κετοφωσφονικού εστέρα **195**. Για λόγους συντομίας και οικονομίας μελετήθηκε αρχικά η αποτελεσματικότητα της ρακεμικής σύνθεσης, με βάση την παρακάτω αντιθετική ανάλυση (Σχήμα 78).



Σχήμα 78: Σύντομη αντιθετική ανάλυση της ένωσης **195**.

Συγκεκριμένα, ο κετοφωσφονικός εστέρας **rac-195** θα μπορούσε να συντεθεί από την πυρηνόφιλη υποκατάσταση του μεθυλεστέρα **202** από το μετα λιθίου ανιόντος του μεθυλοφωσφονικού διμεθυλεστέρα [$\text{LiCH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$]. Ο εστέρας **202** θα μπορούσε να προκύψει είτε με προστασία της αλκοόλης **203** ως τριαιθυλοσιλυλαιθέρα (Πορεία Α), είτε με μεθυλίωση του εστέρα **205** στην άλφα θέση (Πορεία Β). Ακολούθως, η αλκοόλη **203** σχεδιάστηκε να προέλθει από την διάνοιξη με μεθανόλη της λακτόνης **204**, η οποία με την σειρά της θα μπορούσε να συντεθεί από την μεθυλίωση στην άλφα θέση της δ-βαλερολακτόνης (**207**). Τέλος, ο εστέρας **205** θα μπορούσε να προκύψει από την προστασία με TES της αλκοόλης **206**, η οποία θα μπορούσε να προέλθει από την διάνοιξη της δ-βαλερολακτόνης (**207**) με μεθανόλη.

Για τη μελέτη της Πορείας Α, δοκιμάστηκε η μεθυλίωση της δ-βαλερολακτόνης (**207**) χρησιμοποιώντας LDA ως βάση και MeI ως αντιδραστήριο μεθυλίωσης, σε διάλυμα THF σύμφωνα με την βιβλιογραφία (Σχήμα 79).¹⁰³

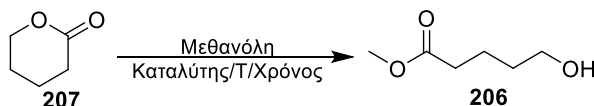


Σχήμα 79: Προσπάθεια σύνθεσης της αλκοόλης **203**.

Οι συνθήκες αυτές οδήγησαν στην σύνθεση της λακτόνης **204** σε χαμηλή απόδοση (20%) και καθαρότητα, καθώς η **204** απομονώθηκε μαζί με ένα μη διαχωρίσιμο παραπροϊόν σε αναλογία 3/1 υπέρ του επιθυμητού προϊόντος. Εκ νέου μεθυλίωση της **207** με την χρήση MeI, LDA και DMPU βελτίωσε ελάχιστα την απόδοση (38%), αλλά όχι την αναλογία των δύο προϊόντων. Έτσι δοκιμάστηκε η διάνοιξη της λακτόνης **204** με μεθανόλη, παρουσία καταλυτικής ποσότητας H₂SO₄, ώστε να ληφθεί η αντίστοιχη αλκοόλη **203**, υποθέτοντας ότι στο δεύτερο βήμα θα ήταν δυνατός ο διαχωρισμός και η απομόνωση του επιθυμητού προϊόντος. Η σύνθεση της αλκοόλης **203** επιτεύχθηκε με μόλις 27% απόδοση, ενώ το παραπροϊόν του προηγούμενου βήματος έδωσε ένα αντίστοιχο παραπροϊόν το οποίο δεν μπορούσε να διαχωριστεί ούτε με χρωματογραφία στήλης από την αλκοόλη **203**. Συνεπώς, μελετήθηκε το δεύτερο συνθετικό μονοπάτι προς την σύνθεση της ένωσης **195** (Πορεία Β).

Η πορεία αυτή ξεκίνησε με την διάνοιξη της δ-βαλερολακτόνης (**207**) με μεθανόλη προς την αλκοόλη **206**. Για την αντίδραση αυτή διερευνήθηκαν διάφορες συνθήκες (Πίνακας 7), από τις οποίες τα καλύτερα αποτελέσματα λήφθηκαν με την χρήση K₂CO₃ ως βάσης σε θερμοκρασία δωματίου σε χρονικό διάστημα 16 ωρών. Η αλκοόλη **206** απομονώθηκε με απλή εκχύλιση σε υψηλή καθαρότητα και απόδοση 100%.

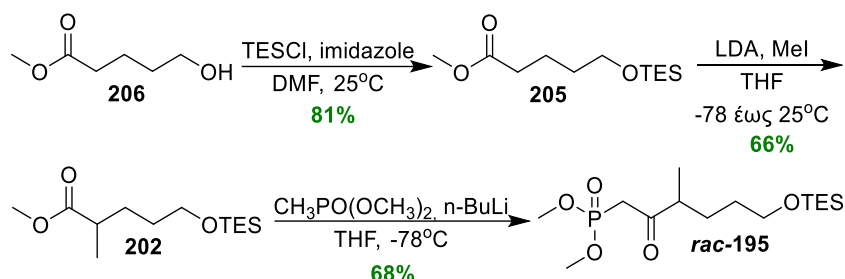
Πίνακας 7: Συνθήκες διάνοιξης της λακτόνης **207** προς σχηματισμό της αλκοόλης **206**.



A/A	Καταλύτης	T (°C)	Χρόνος (ώρες)	Απόδοση (%)
1	H ₂ SO ₄	25	12	20
2	H ₂ SO ₄	60	12	22
3	H ₂ SO ₄	60	18	25
4	-	25	18	0
5	Dowex	25 έως 60	18	0
6	K ₂ CO ₃	25	18	100

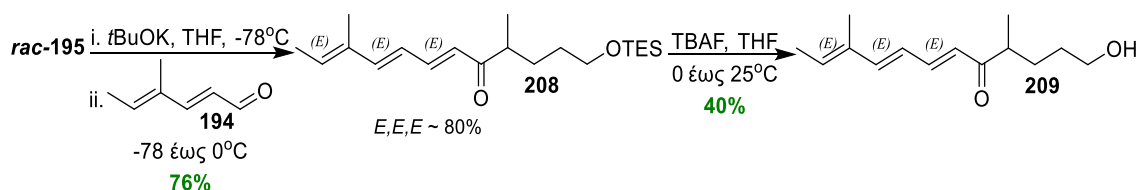
Επόμενο βήμα αποτέλεσε η προστασία της ελεύθερης υδροξυλομάδας της **206** με TESCI με συνθήκες που έχουν ήδη δοκιμαστεί στο εργαστήριο σε παρόμοια υποστρώματα (Σχήμα 80). Ο σιλυλαιθέρας **205** συντέθηκε με ικανοποιητική απόδοση (81%) και υψηλή καθαρότητα, ενώ η μεθυλίωση της εστερικής του ομάδας προς τον σχηματισμό του α-μεθυλιωμένου παραγώγου **202**, πραγματοποιήθηκε σε απόδοση 66% μέσω της δημιουργίας του ενολικού ιόντος με χρήση LDA, ως βάσης, και C-μεθυλίωση

με χρήση MeI ως αλκυλιωτικού αντιδραστηρίου.¹⁰⁴ Τέλος, πυρηνόφιλη υποκατάσταση του εστέρα **202** με το μετα λιθίου ανιόν του μεθυλοφωσφονικού διμεθυλεστέρα οδήγησε στην σύνθεση του κετοφωσφονικού εστέρα *rac*-**195** (68%)



Σχήμα 80: Πορεία σύνθεσης της ένωσης *rac*-**195**.

Ακολούθησε η αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons του κετοφωσφονικού εστέρα *rac*-**195** με την αλδεΐδη **194**, για την εισαγωγή της επιθυμητής *E,E,E*-τριενικής ομάδας, χρησιμοποιώντας *t*BuOK ως βάση για τη δημιουργία του ανιόντος του κετοφωσφονικού εστέρα *rac*-**195** σε χαμηλή θερμοκρασία (-78°C) (Σχήμα 81). Η διαδικασία αυτή οδήγησε στην σύνθεση της κετόνης **208** με ικανοποιητική απόδοση (76%), αλλά σε σχετικά χαμηλή (*E, E, E*)-γεωμετρική καθαρότητα της τάξης του 80%. Το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται στην ύπαρξη *Z*-ισομερών στην αλδεΐδη **194**, καθώς και στην ισομερείωση που έλαβε χώρα κατά την διάρκεια της αντίδρασης, όπως συνέβη και στην περίπτωση της αντίδρασης HWE του κετοφωσφονικού εστέρα **160** με την σορβαλδεΐδη (**97**) (βλ. κεφ. Γ.1.3).



Σχήμα 81: Σύνθεση της αλκοόλης **209**.

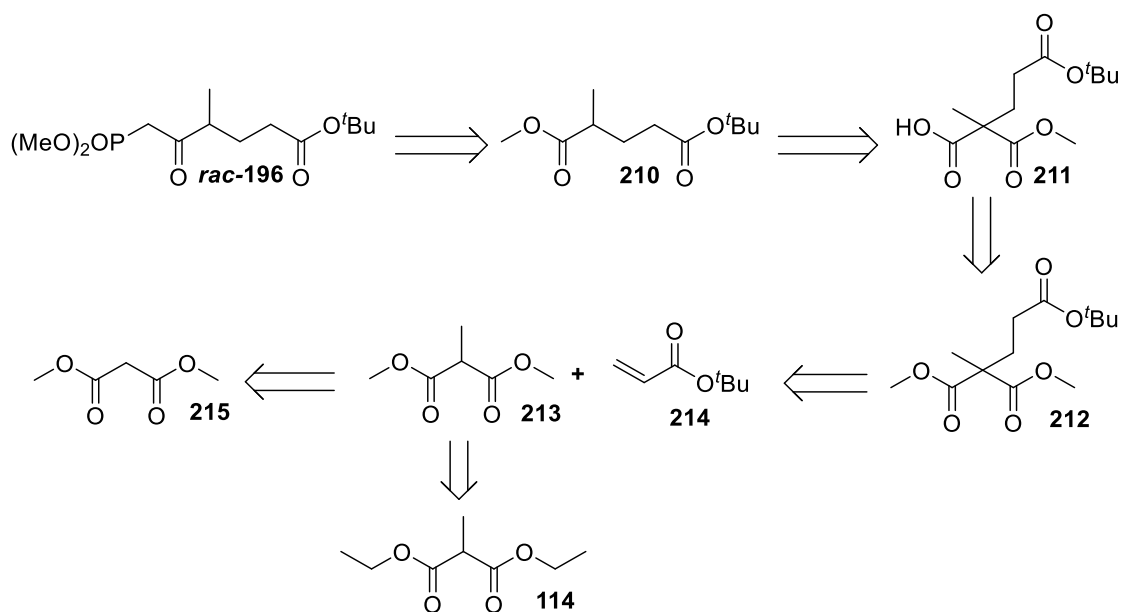
Αποπροστασία της ένωσης **208** με TBAF οδήγησε στην αλκοόλη **209** σε χαμηλή απόδοση (40%) και καθαρότητα, γεγονός που έστρεψε το ενδιαφέρον μας στην προσέγγιση B του σχήματος 75 και τη σύνθεση της αλδεΐδης **193** και στην προσωρινή εγκατάλειψη της προσέγγισης αυτής.

Γ.2.4 Μελέτες συνθετικής πορείας προς την αλδεΐδη 193 (Προσέγγιση Β)

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο Γ.2.1, για τη μελέτη της προσέγγισης Β προς τη δικετόνη 150 μέσω της αλδεΐδης 193 απαιτείτο η σύνθεση του κετοφωσφονικού εστέρα 196. Για λόγους συντομίας και οικονομίας μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της ρακεμικής σύνθεσης (Γ.2.4.1), ενώ παράλληλα πραγματοποιήθηκαν προκαταρκτικές μελέτες για την ανάπτυξη ασύμμετρης πορείας προς τον κετοφωσφονικό εστέρα 196 (Γ.2.4.2).

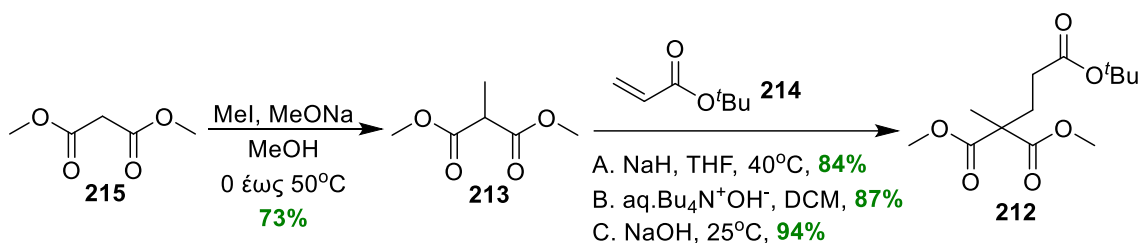
Γ.2.4.1 Σύνθεση του κετοφωσφονικού εστέρα 196 σε ρακεμική μορφή

Η ρακεμική μορφή του κετοφωσφονικού εστέρα 196 θα μπορούσε να συντεθεί από τον διεστέρα 210 με πυρηνόφιλη υποκατάσταση του μετα λιθίου ανιόντος του μεθυλοφωσφονικού διμεθυλεστέρα $[\text{LiCH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2]$ (Σχήμα 82). Επιπλέον, ο διεστέρας 210 θα μπορούσε να προκύψει με αποκαρβοξυλίωση του οξέος 211 το οποίο με την σειρά του θα μπορούσε να προέλθει από τον τριεστέρα 212 με υδρόλυση του ενός από τους δύο μεθυλεστέρες που διαθέτει το μόριο. Ο τελευταίος σχεδιάστηκε να συντεθεί με αντίδραση προσθήκης Michael του διεστέρα 213 στον ακρυλικό *tert*-βουτυλο εστέρα 214. Τέλος, η 213 θα μπορούσε να προέλθει είτε από την μονομεθυλίωση του μηλονικού διμεθυλεστέρα 215 είτε από την διπλή μετεστεροποίηση του διαιθυλεστέρα 114 με χρήση μεθανόλης.



Σχήμα 82: Αντιθετική ανάλυση του κετοφωσφονικού εστέρα *rac*-196.

Η μεθυλίωση του μηλονικού διμεθυλεστέρα **215** πραγματοποιήθηκε σύμφωνα τις συνθήκες της ομάδας του Hosokawa.¹⁰⁵ Συγκεκριμένα, ως αντιδραστήριο μεθυλίωσης χρησιμοποιήθηκε το MeI, ως βάση το MeONa σε διαλύτη μεθανόλη, ενώ η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στους 50-55 °C (Σχήμα 83). Οι συνθήκες αυτές οδήγησαν στην σύνθεση της ένωσης **213** σε 73% απόδοση. Αξίζει να αναφερθεί ότι η ομάδα του Hosokawa χρησιμοποιεί μια περίτεχνη κατεργασία καθαρισμού η οποία οδηγεί στην απομόνωση της ένωσης **213** χωρίς την χρήση χρωματογραφίας στήλης. Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο αυτό δεν μπορούσε να εφαρμοστεί στην δική μας περίπτωση, καθώς χρειάστηκε χρωματογραφία στήλης για να διαχωριστεί το προϊόν μεθυλίωσης **213** από το αντιδρών **215**.

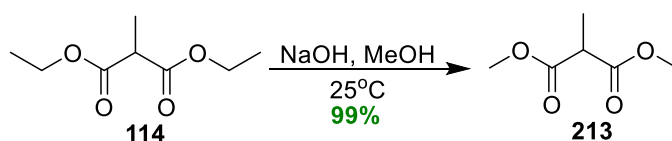


Σχήμα 83: Σύνθεση της ένωσης **212** χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την ένωση **215**.

Επόμενο βήμα της συνθετικής πορείας αποτέλεσε η αντίδραση προσθήκης Michael του διεστέρα **213** στον εμπορικά διαθέσιμο ακρυλικό *tert*-βούτυλο εστέρα. Αρχικά, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με την χρήση καταλυτικής ποσότητας NaH¹⁰⁶ για την απόσπαση του όξινου άλφα πρωτονίου του διεστέρα **213**, σε διάλυμα άνυδρου THF και κατόπιν σταδιακή προσθήκη του ακρυλικού *tert*-βουτυλο εστέρα (**214**) και σε θερμοκρασία 40°C. Οι συνθήκες αυτές έδωσαν το επιθυμητό προϊόν **212** σε ικανοποιητική απόδοση (84%) και υψηλή καθαρότητα. Ωστόσο η μέθοδος δεν ήταν επαναλήψιμη, καθώς όταν δοκιμάστηκε η αύξηση της κλίμακας (κλίμακα γραμμαρίων) παρατηρήθηκε ο σχηματισμός μη διαχωρίσιμων παραπροϊόντων κάτι το οποίο περιορίζει την χρήση της μεθόδου. Ανατρέχοντας στην βιβλιογραφία^{107,108} δοκιμάστηκαν άλλα δύο διαφορετικά πρωτόκολλα που είχαν εφαρμοστεί σε παρόμοια υποστρώματα. Στην πρώτη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε ως βάση καταλυτική ποσότητα υδατικού διαλύματος υδροξειδίου του τετραβουτυλο-αμμωνίου σε διάλυμα DCM, ενώ στην δεύτερη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε καταλυτική ποσότητα NaOH απουσία διαλύτη και με χρόνο αντίδρασης μόλις 15 λεπτά (Σχήμα 83). Τα δύο νέα πρωτόκολλα οδήγησαν στην

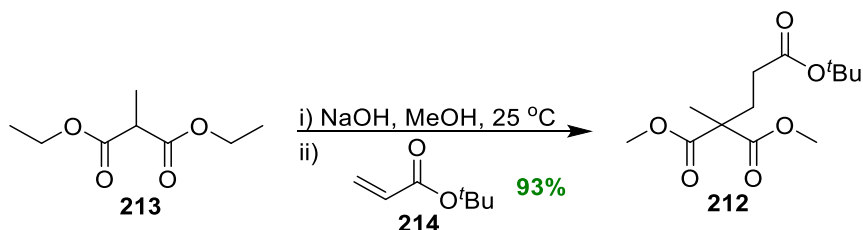
σύνθεση του τριεστέρα **212** με υψηλή επαναληψιμότητα και σε αποδόσεις 87% και 94% αντίστοιχα. Τα παραπάνω στοιχεία απέδειξαν ότι για την σύνθεση της ένωσης **212** η μέθοδος του NaOH ήταν η καλύτερη από τις τρεις που ερευνήθηκαν.

Παράλληλα διερευνήθηκαν οι συνθήκες μετεστεροποίησης του διαιθυλεστέρα **114** προς τον διμεθυλεστέρα **213** ώστε να αποφευχθεί το υψηλό κόστος βήμα της μεθυλίωσης της **215**. Η μετατροπή αυτή επιτεύχθηκε με την χρήση καταλυτικής ποσότητας NaOH σε διάλυμα μεθανόλης σχεδόν ποσοτικά και χωρίς την χρήση χρωματογραφίας στήλης (Σχήμα 84).



Σχήμα 84: Αντίδραση μετεστεροποίησης του διαιθυλεστέρα **114** προς τον διμεθυλεστέρα **213**.

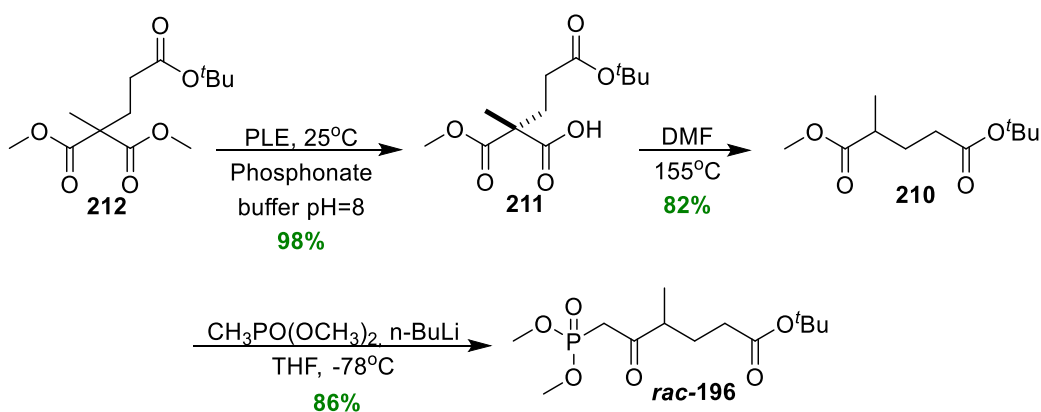
Το αποτέλεσμα αυτό σε συνδυασμό με το ότι τα καλύτερα αποτελέσματα για την προσθήκη Michael του διεστέρα **213** στον ακρυλικό *tert*-βουτυλο εστέρα (**214**) λήφθηκαν με την χρήση καταλυτικής ποσότητας NaOH, μας οδήγησαν στην αναζήτηση ενός νέου πειραματικού πρωτόκολλου όπου οι δύο αντιδράσεις θα πραγματοποιούνταν σε ένα βήμα. Έτσι δοκιμάστηκε ο συνδυασμός των δύο πειραματικών πορειών. Συγκεκριμένα, κατόπιν ολοκλήρωσης του βήματος της μετεστεροποίησης, με την χρήση 0.1 ισοδυνάμου NaOH σε διάλυμα μεθανόλης (~ 1 ώρα), το μείγμα της αντίδρασης συμπυκνώθηκε μέχρι ξηρού και στο μείγμα προστέθηκε ο ακρυλικός *tert*-βουτυλο εστέρας (**214**) απουσία διαλύτη (Σχήμα 85). Η διαδικασία αυτή οδήγησε στην σύνθεση της **212** σε υψηλή απόδοση (93%) και καθαρότητα, ακόμη και όταν εφαρμόστηκε σε κλίμακα γραμμαρίων. Το νέο αυτό πειραματικό πρωτόκολλο, επέτρεψε την σύνθεση του τριεστέρα **212**, με γρήγορο, εύκολο αλλά και οικονομικό τρόπο, σε μεγάλες ποσότητες.



Σχήμα 85: Σύνθεση του τριεστέρα **213** σε ένα βήμα (μετεστεροποίηση/προσθήκη Michael) από τον διεστέρα **212**.

Στην συνέχεια, επιχειρήθηκε η εκλεκτική υδρόλυση του **212** στο επιθυμητό μονο-οξύ **211** χρησιμοποιώντας 1.1 ισοδύναμο KOH σε διάλυμα MeOH ή EtOH σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.¹⁰⁹ Παρόλα αυτά και στις δύο περιπτώσεις σχηματίστηκαν προϊόντα μετεστεροποίησης. Με την χρήση διαλύματος μεθανόλης ο *tert*-βουτυλοεστέρας μετατράπηκε σε μεθυλεστέρα ενώ στην περίπτωση της αιθανόλης ο ένας από τους δύο μεθυλεστέρες του μορίου μετατράπηκε σε αιθυλεστέρα. Επιπλέον, η χρησιμοποίηση LiOH σε διάλυμα THF οδήγησε στην σύνθεση της ένωσης **211** με χαμηλή απόδοση (32%).

Ακολούθως, δοκιμάστηκε η ενζυμική υδρόλυση της ένωσης **212** με την χρήση εστεράσης ήπατος χοίρου (PLE) σε ρυθμιστικό υδατικό διάλυμα Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ (1N, pH=8).¹⁰⁸ Οι συνθήκες αυτές οδήγησαν στον σχηματισμό του επιθυμητού μονο-οξέος **211** (Σχήμα 86) σχεδόν ποσοτικά (98%).



Σχήμα 86: Πορεία σύνθεσης της ρακεμικής ένωσης *rac*-196.

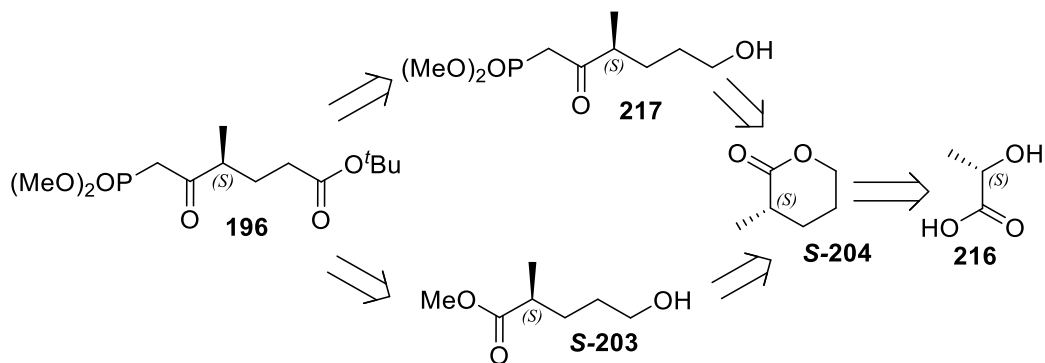
Επόμενο συνθετικό βήμα αποτέλεσε η αντίδραση αποκαρβοξυλίωσης του οξέος **211** που θα οδηγούσε στην σύνθεση του διεστέρα **210**. Για την αντίδραση αυτή δοκιμάστηκαν διάφορες συνθήκες διαλυτών (ξυλόλιο, DMF) και θερμοκρασιών (100-160°C) παρουσία ή μη βάσης (Et₃N, πυριδίνη). Τα καλύτερα αποτελέσματα λήφθησαν με θέρμανση στους 155°C σε διάλυμα της ένωσης **211** σε διαλύτη DMF. Ο διεστέρας **210** απομονώθηκε με υψηλή απόδοση της τάξης του 82%. Τέλος ο διεστέρας **210** υποβλήθηκε σε εκλεκτική πυρηνόφιλη υποκατάσταση από το ανιόν του μεθυλοφωσφονικού διμεθυλεστέρα, για να οδηγήσει στον κετοφωσφονικό εστέρα *rac*-196 σε απόδοση 86% (Σχήμα 86). Το συνθετικό αυτό μονοπάτι, εξασφάλισε την παραγωγή

υψηλής κλίμακας ποσοτήτων του κετοφωσφονικού εστέρα **rac-196** από τον διεστέρα **114**, με υψηλές αποδόσεις, χρήσιμες για τις συνθετικές μελέτες που θα ακολουθούσαν.

Γ.2.4.2 Προκαταρκτικές μελέτες ανάπτυξης ασύμμετρης πορείας προς τον κετοφωσφονικό εστέρα **196**

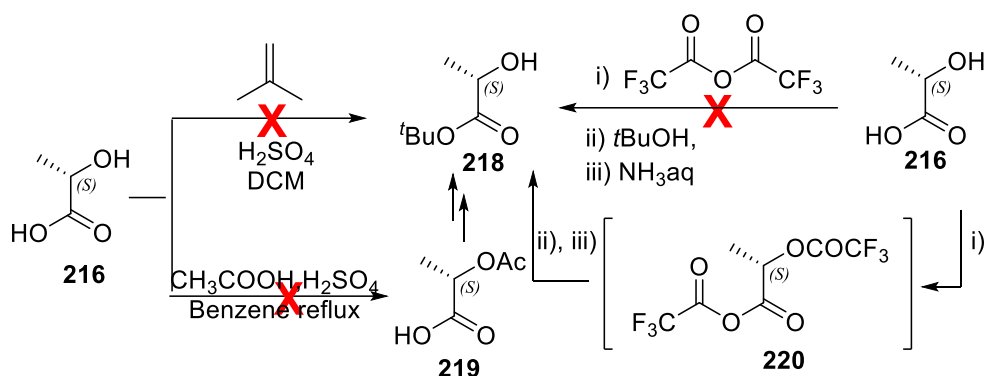
Για την ασύμμετρη σύνθεση του κετοφωσφονικού εστέρα **196** με την επιθυμητή *S*-στεreoχημεία πραγματοποιήθηκαν προκαταρκτικές μελέτες της συνθετικής πορείας ξεκινώντας από το χειρόμορφο υπόστρωμα L-γαλακτικό οξύ (**216**) το οποίο διαθέτει την επιθυμητή στεreoχημεία (Σχήμα 87).

Συγκεκριμένα, ο κετοφωσφονικός εστέρας **196** θα μπορούσε να συντεθεί είτε από την αλκοόλη **217** μέσω μίας διαδικασίας οξειδωσης/εστεροποίησης είτε από την αλκοόλη **S-203** μέσω της ίδιας διαδικασίας (οξειδωση/εστεροποίηση) και πυρηνόφιλης υποκατάστασης από το ανιόν του μεθυλοφωσφονικού διμεθυλεστέρα. Οι αλκοόλες **196** και **S-203** θα μπορούσαν να προκύψουν από την διάνοιξη της λακτόνης **S-204** από το ανιόν του μεθυλοφωσφονικού διμεθυλεστέρα είτε από τη μεθανόλη, αντίστοιχα. Περαιτέρω, η λακτόνη **S-204** θα μπορούσε να παραχθεί από το εμπορικά διαθέσιμο L-γαλακτικό οξύ (**216**), μέσω μιας σειράς αντιδράσεων σύμφωνα με την βιβλιογραφία.¹¹⁰



Σχήμα 87: Αντιθετική ανάλυση του κετοφωσφονικού εστέρα **196**.

Πρώτο βήμα για την σύνθεση της λακτόνης **S-204** αποτέλεσε η σύνθεση του L-*tert*-βουτυλο γαλακτικού εστέρα **218** από το L-γαλακτικό οξύ **216**. Αρχικά δοκιμάστηκε η αντίδραση εστεροποίησης του **216** με την χρήση αέριου ισοβουτυλενίου σε διάλυμα DCM και καταλυτικής ποσότητας H₂SO₄ (Σχήμα 88).¹¹¹ Σε αντίθεση με την βιβλιογραφία, από την αντίδραση αυτή λήφθηκε μείγμα προϊόντων από τα οποία κανένα δεν ταυτοποιήθηκε ως ο εστέρας **218**.



Σχήμα 88: Προσπάθειες σύνθεσης του εστέρα **218**.

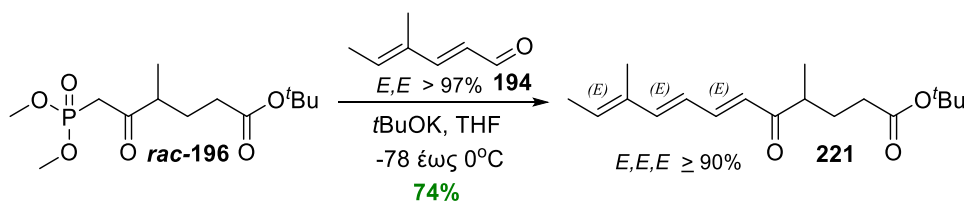
Επιπλέον, η σύνθεση του υδροξυ-εστέρα **218** επιχειρήθηκε μέσω του μικτού ανυδρίτη του τριφθοροξικού εστέρα του L-γαλακτικού οξέος με τριφθοροξικό οξύ (**220**), χρησιμοποιώντας τριφθορο-οξικό ανυδρίτη και στη συνέχεια tert-βουτανόλη για τη μετεστεροποίηση αυτού προς τον εστέρα **220** μετά από εκλεκτική απομάκρυνση του τριφθοροξικού εστέρα. Ωστόσο, δεν κατέστη δυνατή η σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος και αντιθέτως απομονώθηκε αποκλειστικά το L-γαλακτικό οξύ (**216**) χωρίς να έχει αντιδράσει.¹¹² Τέλος, επιχειρήθηκε η προστασία της ελεύθερης υδροξυλομάδας της **216** υπό μορφή ακετυλο εστέρα ώστε να περιοριστεί η πιθανότητα δημιουργίας παραπροϊόντων στο βήμα της εστεροποίησης. Η αντίδραση προστασίας πραγματοποιήθηκε με οξικό οξύ και καταλυτική ποσότητα θειικού οξέος,¹¹³ παρόλα αυτά δεν απομονώθηκε το αναμενόμενο προϊόν καθώς το L-γαλακτικό οξύ δεν αντέδρασε ξανά. Ως εκ τούτου, η πορεία αυτή εγκαταλείφθηκε.

Εναλλακτικά, για την ανάπτυξη της ασύμμετρης σύνθεσης του εστέρα **196** μελετάται η χρήση οπτικώς καθαρών οξαζολιδινών (Evans auxiliaries) από άλλα μέλη της εργαστηριακής ομάδας, ενώ στην παρούσα διατριβή επικεντρωθήκαμε στην ανάπτυξη της ρακεμικής πορείας ώστε να μελετηθεί το στερεοχημικό αποτέλεσμα της αντίδρασης Diels-Alder της δικετόνης (\pm)-**150** (Σχήμα 73) καθώς και η σύνθεση των αβυσσομικινών τύπου II, (\pm)-νεοαβυσσομικίνη B (\pm)-**36** και (\pm)-αβυσσομικίνη 2 (\pm)-**16** (Σχήμα 72).

Γ.2.5 Μελέτη και βελτίωση της αντίδρασης Horner-Wadsworth-Emmons των κετοφωσφονικών εστέρων **160** και *rac*-**196** με τις αλδεύδες **97** και **194**

Καθοριστικό βήμα για την σύνθεση της αλδεύδης *rac*-**193** αποτέλεσε η αντίδραση HWE μεταξύ της αλδεύδης **194** και του κετοφωσφονικού εστέρα *rac*-**196**. Αρχικά,

εφαρμόστηκαν οι συνθήκες που είχαν χρησιμοποιηθεί στην αντίστοιχη αντίδραση HWE, στην ολική σύνθεση του προχωρημένου ενδιάμεσου **93** της αβυσομικίνης C (κετόνη **167**, Σχήμα 56). Συγκεκριμένα η αντίδραση HWE της *rac*-**196** και της **194** με χρήση *t*BuOK ως βάσης σε διάλυμα THF οδήγησε στην σύνθεση της τριενικής κετόνης **221** (Σχήμα 89) σε ικανοποιητική απόδοση (74%). Ωστόσο, η επαναληψιμότητα της μεθόδου ήταν χαμηλή ιδιαίτερα όταν εφαρμόστηκε σε μεγαλύτερη κλίμακα καθώς παρατηρήθηκε ο σχηματισμός πολικών παραπροϊόντων. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι η κετόνη **221** απομονώθηκε σε $\geq 90\%$ γεωμετρική καθαρότητα (*E,E,E*), Η αλδεΐδη **194** που χρησιμοποιήθηκε είχε $\geq 97\%$ γεωμετρική καθαρότητα, κάτι το οποίο υποδηλώνει ότι η ισομερίωση του διπλού δεσμού πραγματοποιήθηκε κατά την αντίδραση HWE.

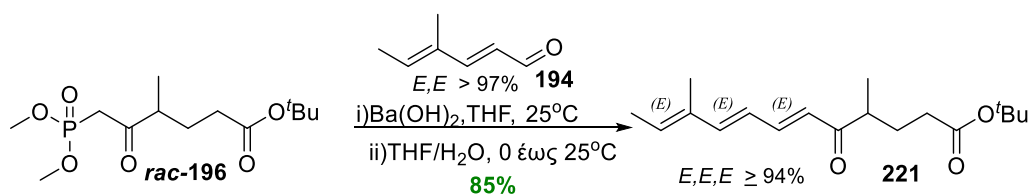


Σχήμα 89: Σύνθεση της ένωσης **221** με την μέθοδο του *t*BuOK.

Για την καλύτερη κατανόηση του σταδίου της αντίδρασης στην οποία λαμβάνει χώρα η ισομερίωση η τριενόνη **221** και η αλδεΐδη **194** υποβλήθηκαν ξεχωριστά στις συνθήκες της αντίδρασης HWE (*t*BuOK, -78 °C και 0 °C). Έλεγχος με φάσμα Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR) έδειξε ότι η αναλογία των γεωμετρικών ισομερών παρέμεινε σταθερή, ωστόσο, και στις δύο περιπτώσεις παρατηρήθηκε ο σχηματισμός πολικών παραπροϊόντων γεγονός που δείχνει την ευαισθησία και των ενώσεων στις συνθήκες της αντίδρασης. Τα αποτελέσματα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το στάδιο της ισομερίωσης πραγματοποιείται κατά την αντίδραση και ότι χρήζει περαιτέρω διερεύνησης για την πλήρη αποσαφήνισή της.

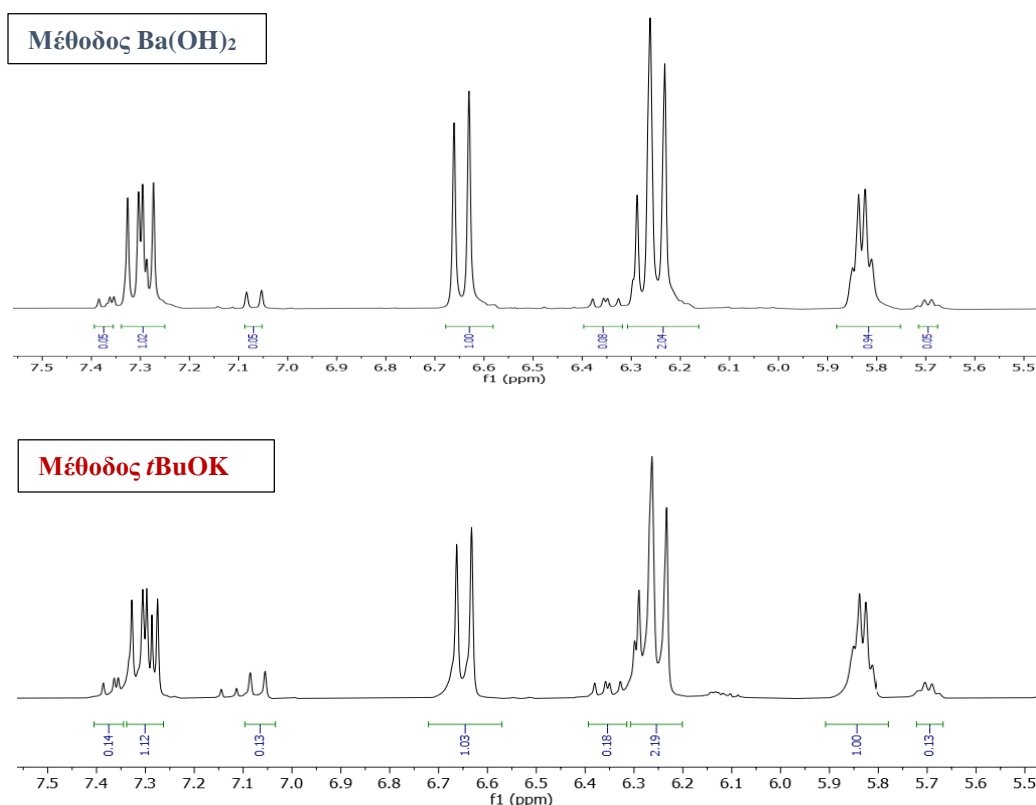
Ανατρέχοντας στην βιβλιογραφία για εναλλακτικές μεθόδους,¹¹⁴⁻¹¹⁷ αποφασίστηκε η εφαρμογή ενός διαφορετικού πρωτοκόλλου όπου ως βάση χρησιμοποιήθηκε το υδροξείδιο του βαρίου (Σχήμα 90). Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση του κετοφωσφονικού εστέρα *rac*-**196** πραγματοποιήθηκε με την χρήση Ba(OH)₂·8H₂O σε διαλύτη THF και ακολούθησε προσθήκη διαλύματος αλδεΐδης **194** σε σύστημα διαλυτών (THF/H₂O). Αυτή η πειραματική διαδικασία οδήγησε στην σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος **221**

σε μεγαλύτερη απόδοση (85%) σε σχέση με την μέθοδο του *t*BuOK (74%) και εφαρμόστηκε με επιτυχία σε μεγάλη κλίμακα.



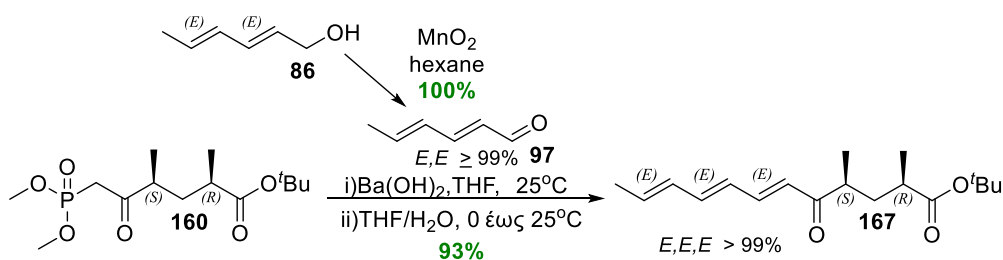
Σχήμα 90: Σύνθεση της ένωσης **221** με την μέθοδο $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$.

Επιπλέον, στις συνθήκες αυτές παρατηρήθηκε αύξηση της γεωμετρικής καθαρότητας του προϊόντος (E,E,E) σε $\geq 94\%$ έναντι $\geq 90\%$ (*t*BuOK). Η διαφορά στις αναλογίες των ισομερών των δύο μεθόδων παρουσιάζεται στο σχήμα 91. Η αύξηση του επιθυμητού E,E,E - ισομερούς με τη μέθοδο του $\text{Ba}(\text{OH})_2$ πιθανόν να οφείλεται στο ότι το υδροξείδιο του βαρίου είναι ασθενέστερη βάση από το *tert*-βουτοξείδιο του καλίου.



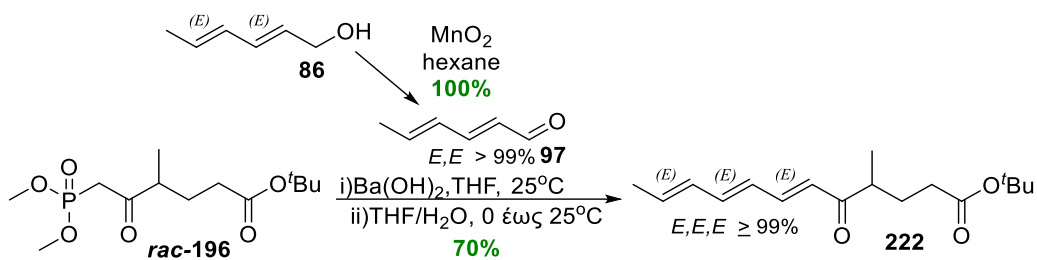
Σχήμα 91: Σύγκριση φασμάτων ^1H NMR στην περιοχή των πρωτονίων που αντιστοιχούν σε αλκένια, για την αντίδραση HWE της ένωσης *rac*-**196** με την αλδεΐδη **194** με τις δύο μεθόδους. Το πάνω φάσμα αντιστοιχεί στην μέθοδο με $\text{Ba}(\text{OH})_2$ όπου η εκλεκτικότητα ως προς το επιθυμητό ισομερές ($E/E/E$) είναι αυξημένη (17/1) σε σχέση με την μέθοδο όπου χρησιμοποιήθηκε *t*BuOK (10/1) (κάτω φάσμα).

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα οι συνθήκες HWE της νέας μεθόδου εφαρμόστηκαν και στην αντίδραση του κετοφωσφονικού εστέρα **160** και της αλδεΐδης **97**. Αρχικά δοκιμάστηκαν οι συνθήκες της μεθόδου του Ba(OH)₂ στην αντίδραση της **160** με την εμπορικά διαθέσιμη σορβαλδεΐδη (**97**) (περιεκτικότητα ~ 11% σε Z-ισομερές στον τελικό διπλό δεσμό). Η νέα μέθοδος οδήγησε στην σύνθεση της κετόνης **167** σε μεγαλύτερη απόδοση (90% έναντι 79%), και ελαφρώς βελτιωμένη γεωμετρική καθαρότητα στον τελικό διπλό δεσμό (αναλογία E/Z 5/1 έναντι 4.5/1 με τη μέθοδο του tBuOK). Στην συνέχεια, συντέθηκε η γεωμετρικώς καθαρή σορβαλδεΐδη (**96**) από την (2E,4E)-εξα-2,4-διεν-1-όλη **86** με την χρήση MnO₂ (Σχήμα 92). Πράγματι με την παραπάνω πειραματική διαδικασία απομονώθηκε η αλδεΐδη **97** σε 100% απόδοση και 99% γεωμετρική καθαρότητα. Η εφαρμογή της μεθόδου του Ba(OH)₂ αλλά και η χρήση της εγαστηριακά συνθετικής αλδεΐδης **97** οδήγησε στην σύνθεση της τριενόνης **167** σε 93% απόδοση και ≥99% γεωμετρική καθαρότητα (Σχήμα 92). Η αυξημένη απόδοση στην σύνθεση της τριενόνης **167** (93% έναντι 79%) αλλά και η αποκλειστική σύνθεση του E,E,E-ισομερούς (99% έναντι 77%) επέφερε μεγάλη βελτίωση στην ολική απόδοση της σύνθεσης του προχωρημένου ενδιάμεσου **93**. Συνεπώς, αν συνεχιζόταν η συνθετική πορεία με την γεωμετρικά καθαρή τριενόνη **167**, η ολική απόδοση του ενδιάμεσου **93** (Σχήμα 41) θα βελτιωνόταν σημαντικά (20.6% έναντι 14.8%) λόγω της μη παρουσίας του Z-ισομερούς στο στάδιο της κυκλοποίησης Diels-Alder.



Σχήμα 92: Σύνθεση της κετόνης **167** με την μέθοδο του Ba(OH)₂

Επιπλέον, δοκιμάστηκε η αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons του κετοφωσφονικού εστέρα *rac*-**196** με την γεωμετρικά καθαρή σορβαλδεΐδη (**97**) ώστε να διερευνηθεί αν παίζει ρόλο το υπόστρωμα κετοφωσφονικού εστέρα στην ισομερίωση του τελικού διπλού δεσμού (Σχήμα 93).

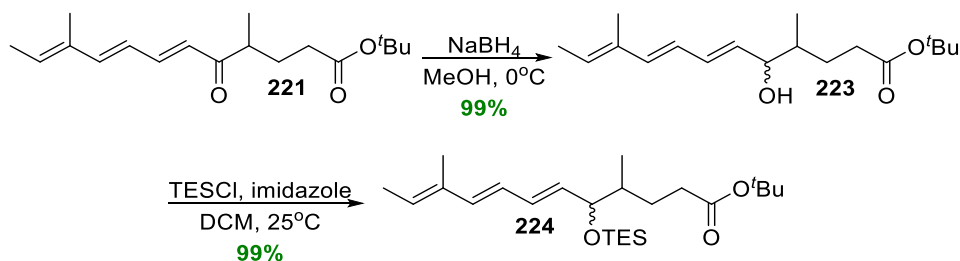


Σχήμα 93: Σύνθεση της κετόνης **222**.

Η χρήση του $\text{Ba}(\text{OH})_2$ οδήγησε στην σύνθεση της κετόνης **222** σε 70% απόδοση και με $\geq 99\%$ γεωμετρική καθαρότητα. Η σύνθεση του "υβριδίου" **222**, απέδειξε ότι ο κετοφωσφονικός εστέρας *rac*-**196** δεν παίζει κάποιο ρόλο στην ισομερίωση του τελικού δεσμού και ότι η αλδεΐδη **194** πιθανόν είναι πιο ευαίσθητη στην διαδικασία ισομερίωσης σε σχέση με την αλδεΐδη **97**. Τέλος, η επιτυχής αυτή αντίδραση αποδεικνύει ότι μικρές αλλαγές στην συνθετική πορεία, όπως η χρήση διαφορετικής αλδεΐδης ή διαφορετικού κετοφωσφονικού εστέρα στο βήμα της αντίδρασης HWE, θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην σύνθεση μίας βιβλιοθήκης αναλόγων αβυσσομικικινών για μελλοντική μελέτη βιολογικής δράσης.

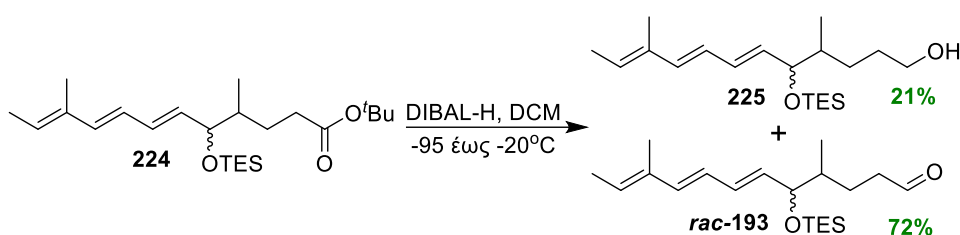
Γ.2.6 Σύνθεση της αλδεΐδης **193** σε ρακεμική μορφή

Προχωρώντας προς την ολοκλήρωση της συνθετικής πορείας προς την αλδεΐδη *rac*-**193** από την τριενόνη **221**, πραγματοποιήθηκε εκλεκτική αναγωγή της κετονικής ομάδας με την χρήση NaBH_4 ως αναγωγικού σε διάλυμα μεθανόλης που οδήγησε στην αλκοόλη **223** σε απόδοση 99% (Σχήμα 94). Ακολούθησε η προστασία του υδροξυλίου με χρήση TESCl και ιμιδαζολίου σε άνυδρο DCM. Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε μόλις 30 λεπτά και οδήγησε στον σχηματισμό του σιλυλαιθέρα **224** σε υψηλή απόδοση (99%) και καθαρότητα.



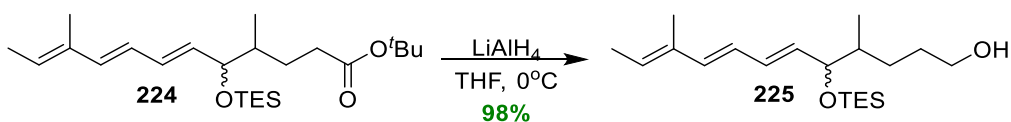
Σχήμα 94: Πορεία σύνθεσης του σιλυλαιθέρα **224**.

Με βάση την συνθετική πορεία που σχεδιάστηκε, ακολούθησε η αντίδραση αναγωγής του *tert*-βουτυλεστέρα **224** προς την αντίστοιχη αλκοόλη **225**. Αρχικά δοκιμάστηκε σε μικρή κλίμακα η χρήση 1.85 ισοδυνάμων DIBAL-H σε διαλύτη THF και χαμηλή θερμοκρασία (Σχήμα 95). Η διαδικασία αυτή οδήγησε στην σύνθεση της αλκοόλης **225** σε χαμηλή απόδοση (21%), αλλά ταυτόχρονα και στο προϊόν μερικής αναγωγής, την αλδεΐδη *rac*-**193** σε 72% απόδοση. Παράλληλα, δοκιμάστηκε η χρήση λιγότερων ισοδυνάμων του DIBAL-H ως προς τον εστέρα **224** ώστε να επιτευχθεί η αποκλειστική σύνθεση της αλδεΐδης *rac*-**193**, ωστόσο, οι αποδόσεις ήταν ιδιαίτερα χαμηλές και η προσπάθεια αυτή εγκαταλείφθηκε.



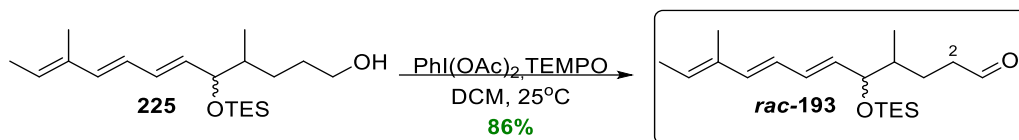
Σχήμα 95: Αντίδραση αναγωγής του εστέρα **224** με χρήση DIBAL-H προς σχηματισμό μίγματος προϊόντων της αλκοόλης **225** και της αλδεΐδης *rac*-**193**.

Επιπλέον, όταν επιχειρήθηκε η αύξηση της κλίμακας στην τάξη των γραμμαρίων η αντίδραση έπαυε να είναι επαναλήψιμη και πολλές φορές οδηγούσε σε χαμηλές αποδόσεις σχηματίζοντας πολικά παραπροϊόντα. Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα αποφασίστηκε η αναζήτηση εναλλακτικής μεθόδου αναγωγής του εστέρα **224** προς την αλκοόλη **225**. Έτσι, ως αντιδραστήριο αναγωγής επιλέχθηκε το LiAlH_4 . Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν 2 ισοδύναμα LiAlH_4 σε διάλυμα του εστέρα **224** σε THF στους 0°C (Σχήμα 96). Η διαδικασία αυτή οδήγησε στην αποκλειστική σύνθεση της αλκοόλης **225** σε πολύ υψηλή απόδοση (98%) και υψηλή καθαρότητα. Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε ο σχηματισμός παράπλευρων προϊόντων αναγωγής των διπλών δεσμών.



Σχήμα 96: Σύνθεση της αλκοόλης **225** με την χρήση LiAlH_4 .

Τελικό βήμα για την σύνθεση της αλδεΐδης **rac-193** αποτέλεσε η μερική οξείδωση της αλκοόλης **225** (Σχήμα 97). Για την μετατροπή αυτή εφαρμόστηκε με επιτυχία το πρωτόκολλο οξείδωσης (TEMPO και PhI(OAc)₂ σε διαλύτη DCM) που αναπτύχθηκε στην πορεία για το προχωρημένο ενδιάμεσο **93** της αβυσσομικίνης C (Γ.1.3, σελ. 55). Το πρωτόκολλο αυτό οδήγησε στην σύνθεση της αλδεΐδης **rac-193** σε απόδοση 86% και υψηλή καθαρότητα.



Σχήμα 97: Σύνθεση της αλδεΐδης **rac-193**.

Συνοψίζοντας, η σύνθεση της αλδεΐδης **rac-193** επιτεύχθηκε σε 9 αποδοτικά και επαναλήψιμα βήματα από τον διαιθυλεστέρα **114** και με ολική απόδοση 45.1%. Επιπλέον, η πορεία που αναπτύχθηκε ήταν επαναλήψιμη σε αποδόσεις και επέτρεψε με γρήγορο και οικονομικό τρόπο τη σύνθεση της αλδεΐδης **rac-193** σε μεγάλη κλίμακα.

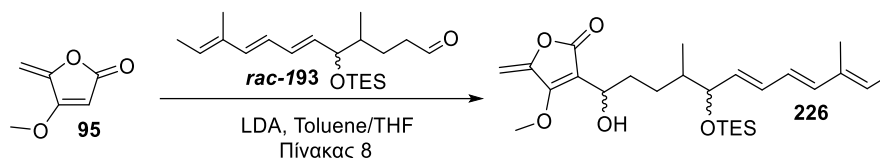
Γ.2.7 Ολοκλήρωση της σύνθεσης της δικετόνης **rac-150**

Έχοντας συνθέσει την αλδεΐδη **rac-193** και τον τετρονικό εστέρα **95** σε μεγάλη ποσότητα και με βάση την εμπειρία που αποκτήθηκε στις οργανολιθιακές αντιδράσεις παρόμοιων υποστρωμάτων κατά την σύνθεση του προχωρημένου ενδιαμέσου **93** στην πορεία της αβυσσομικίνης C, δοκιμάστηκε η αντίδραση σύζευξης μεταξύ των δύο ενώσεων.

Λόγω του ότι η αλδεΐδη **rac-193** είναι λιγότερο στερεοχημικά παρεμποδισμένη ως προς μία πυρηνόφιλη προσβολή (λόγω απουσίας του μεθυλίου στον C-2, Σχήμα 97) σε σύγκριση με την αλδεΐδη **152**, αρχικά δοκιμάστηκε ένα πειραματικό πρωτόκολλο το οποίο είχαν χρησιμοποιήσει οι ερευνητές Niu και Hoye στην ολική σύνθεση της Οκιλακτομυκίνης D,¹¹⁸ όπου τα ισοδύναμα του τετρονικού εστέρα **95** ήταν λιγότερα σε σχέση με τα ισοδύναμα που χρησιμοποιήσαμε στην σύζευξη της αλδεΐδης **152**. Έτσι, χρησιμοποιήθηκαν 2.1 ισοδύναμα LDA και 2 ισοδύναμα του τετρονικού εστέρα **95** για τον σχηματισμό του ανιόντος το οποίο στην συνέχεια πραγματοποίησε πυρηνόφιλη προσβολή στην αλδεΐδη **rac-193** (1 ισοδύναμο) σε μείγμα διαλυτών (THF/Τολουόλιο) και σε συγκέντρωση αντίδρασης 0.046M (Πίνακας 8, Μέθοδος Α). Στις συνθήκες αυτές

παρατηρήθηκε ο σχηματισμός της αλκοόλης **226**, ωστόσο, το μεγαλύτερο ποσοστό της αλδεϋδης *rac*-**193** δεν αντιδρούσε.

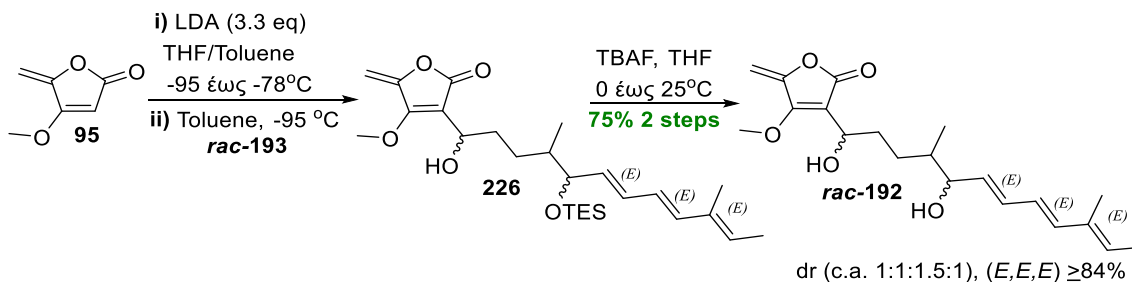
Πίνακας 8: Συνθήκες σύζευξης του τετρονικού αναλόγου **95** με την αλδεϋδη *rac*-**193** προς σχηματισμό της αλκοόλης **226**.



ΜΕΘΟΔΟΣ	Σύστημα Διαλυτών (αναλογία)	Συγκέντρωση (M)	Ένωση <i>rac</i> - 93 (eq)	Ένωση 95 (eq)	T (°C)
A	THF/Τολουόλιο (1/1.5)	0.046	1	2	-95 έως -78
B	THF/Τολουόλιο (1/1.5)	0.018	1	3	-95 έως -78

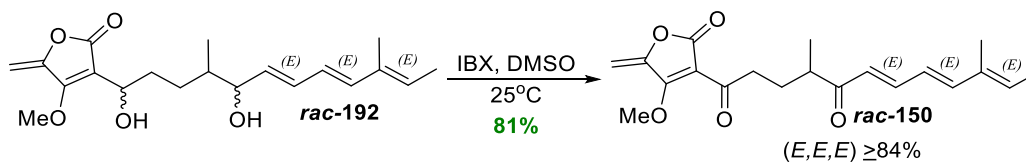
Αντιθέτως, η εφαρμογή του πρωτόκολλου που χρησιμοποιήθηκε στην σύζευξη της αλδεϋδης **152** (3 ισοδύναμα τετρονικού εστέρα **95** και 3.3 ισοδύναμα LDA, 1 ισοδύναμο αλδεϋδης *rac*-**193**, μίγμα διαλυτών THF/Τολουόλιο και συγκέντρωση αντίδρασης 0.018M) είχε σαν αποτέλεσμα την σχεδόν πλήρη μετατροπή κατανάλωση της αλδεϋδης *rac*-**193** προς την αλκοόλη **226**, η οποία σχηματίστηκε ως μίγμα διαστερεοϊσομερών (Πίνακας 8, Μέθοδος B).

Επιπλέον, η αλκοόλη **226** είχε σχεδόν ίδια πολικότητα με τον τετρονικό εστέρα **95**, καθιστώντας τον διαχωρισμό των δύο ενώσεων με χρωματογραφία στήλης αδύνατο. Συνεπώς, η αλκοόλη **226** χρησιμοποιήθηκε ως μίγμα με την περίσσεια του παραγώγου **95** στο στάδιο της αποσιλυλίωσής της, που πραγματοποιήθηκε με TBAF σε THF, και οδήγησε στον σχηματισμό της αντίστοιχης διόλης *rac*-**192**, και στον πλήρη διαχωρισμό της από το παράγωγο **95** με χρωματογραφία στήλης. Έτσι, η διόλη *rac*-**192** απομονώθηκε με απόδοση 75% και για τα δύο στάδια (σύζευξη/αποπροστασία) και ως μίγμα διαστερεοϊσομερών (c.a. 1:1:1.5:1), με (*E,E,E*) γεωμετρική καθαρότητα $\geq 84\%$ (Σχήμα 98). Η μείωση της γεωμετρικής καθαρότητας πιθανόν να οφείλεται στην παρουσία της ισχυρής βάσης LDA κατά την αντίδραση σύζευξης της αλδεϋδης *rac*-**193** με το τετρονικό ανάλογο **95**.



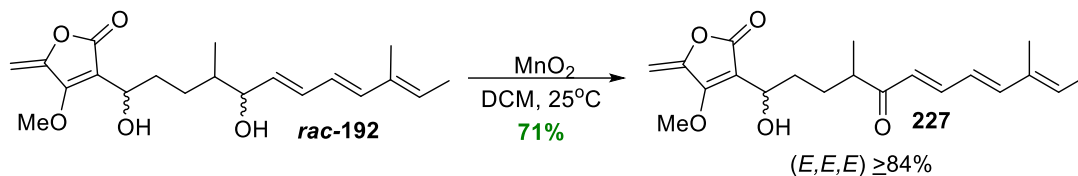
Σχήμα 98: Σύνθεση της διόλης **rac-192**.

Στην συνέχεια, ερευνήθηκε η διπλή οξείδωση της διόλης **rac-192** προς την αντίστοιχη δικετόνη **rac-150**. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο που είχε αναπτυχθεί για την οξείδωση της διόλης **185** προς την αντίστοιχη δικετόνη **94** (κεφ. Γ.1.5), δοκιμάστηκε η χρήση 3 ισοδυνάμων από το οξειδωτικό αντιδραστήριο 2-ιωδοξυβενζοϊκό οξύ (IBX) σε διάλυμα DMSO (Σχήμα 99). Οι συνθήκες αυτές οδήγησαν στην σύνθεση της επιθυμητής δικετόνης **rac-150** σε 81% και σε (E,E,E) γεωμετρική καθαρότητα ≥84. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι κατά την διάρκεια της χρωματογραφίας στήλης σχηματίστηκε μικρή ποσότητα άπολων προσμίξεων τα οποία αποτελούσαν προϊόντα κυκλοποίησης Diels-Alder (όπως επιβεβαιώθηκε αργότερα) λόγω του ελαφρώς όξινου περιβάλλοντος της στερεάς φάσης της στήλης (σίλικα).



Σχήμα 99: Σύνθεση της δικετόνης **rac-150**.

Έτσι αποφασίστηκε η εύρεση εναλλακτικής πειραματικής πορείας κατά την οποία δεν θα χρειαζόταν χρωματογραφία στήλης για την απομόνωση της δικετόνης **rac-150**. Ως οξειδωτικό αντιδραστήριο χρησιμοποιήθηκε το MnO₂ σε διάλυμα της ένωσης **rac-192** σε DCM (Σχήμα 100). Το διοξείδιο του μαγγανίου, αποτελεί έναν ήπιο οξειδωτικό παράγοντα που οξειδώνει επιλεκτικά πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς αλλυλικές και βενζυλικές αλκοόλες. Θεωρητικά, εφόσον και οι δύο αλκοόλες της ένωσης **rac-192** είναι αλλυλικές και δεδομένου ότι ο καθαρισμός του MnO₂, που πραγματοποιείται με μια απλή διήθηση από celite, η μέθοδος αυτή θα ήταν ιδανική. Ωστόσο, ακόμη και παρουσία μεγάλης περίσσειας MnO₂ η μέθοδος αυτή έδωσε σαν μοναδικό προϊόν την μονοκετόνη **227** σε απόδοση 71%.



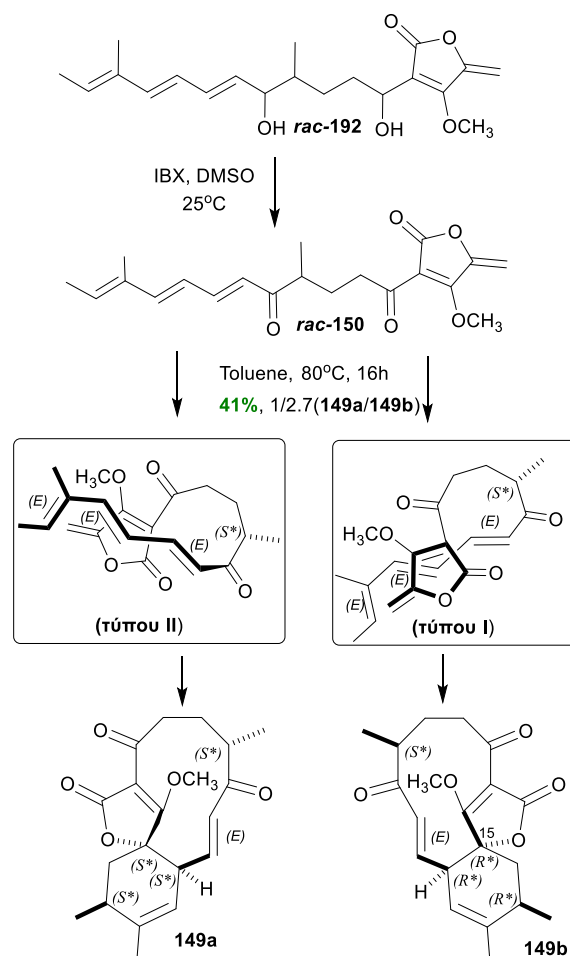
Σχήμα 100: Σύνθεση της μονοκετόνης **227**.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα αποτελέσματα αυτά αποφασίστηκε η εφαρμογή του πρωτοκόλλου που αναπτύξαμε στην σύνθεση του προχωρημένου ενδιαμέσου **93** απευθείας από την διόλη **185** ώστε να αποφευχθούν τα ενδιάμεσα στάδια καθαρισμού η απώλεια ποσότητας της δικετόνης *rac*-**150** με χρωματογραφία στήλης. Η μελέτη αυτή θα παρουσιαστεί αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο.

Γ.2.8 Μελέτες αντίδρασης Diels-Alder της δικετόνης *rac*-**150**

Το πιο κομβικό βήμα της συνθετικής μας πορείας αποτέλεσε η αντίδραση Diels-Alder της δικετόνης *rac*-**150**. Όπως είπαμε παραπάνω, δεν είχε αναφερθεί η εργαστηριακή σύνθεση δομής αβυσομυκινών τύπου II, ενώ δεν υπήρχαν πειραματικά δεδομένα για το στερεοχημικό αποτέλεσμα της αντίδρασης Diels-Alder της δικετόνης *rac*-**150**, π.χ. αν θα έδινε προϊόν κυκλοποίησης τύπου I ή τύπου II.

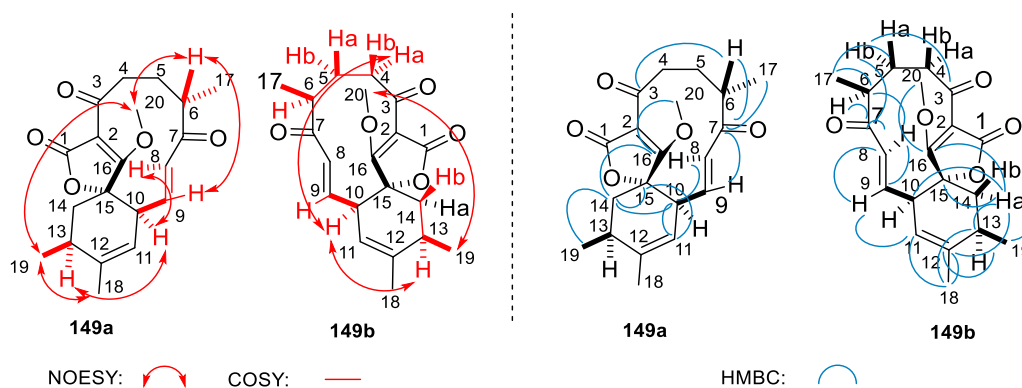
Για τη μελέτη της κρίσιμης αυτής κυκλοποίησης, δοκιμάστηκε αρχικά η διαδικασία διπλής οξείδωσης της διόλης *rac*-**192** – IMDA ενός δοχείου (one pot), με τρόπο ανάλογο με αυτόν που αναπτύχθηκε στη βελτιωμένη σύνθεση του βασικού ενδιαμέσου **93** (Γ.1.7, σελ 75). Συγκεκριμένα, η διπλή οξείδωση της διόλης *rac*-**192** προς τη δικετόνη *rac*-**150** πραγματοποιήθηκε με IBX σε DMSO, ενώ μετά την πλήρη μετατροπή της σε αυτήν (έλεγχος με TLC), στο μίγμα της αντίδρασης προστέθηκε τολουόλιο (C = 0.01M) και ακολούθησε απαέρωση και θέρμανση στους 80°C για 16 ώρες (Σχήμα 101). Όπως είχε αρχικά σχεδιαστεί διαπιστώσαμε ότι σε αντίθεση με το στερεοχημικό αποτέλεσμα της αντίδρασης Diels-Alder της δικετόνης **94** που οδηγούσε αποκλειστικά σε προϊόν τύπου I, η ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder της δικετόνης *rac*-**150** οδήγησε στην σύνθεση προϊόντων τύπου II (**149a**) και τύπου I (**149b**) με συνολική απόδοση 41% και αναλογία **149a:149b** 1/2.7, υποδεικνύοντας ότι η κυκλοποίηση πραγματοποιήθηκε μέσω δύο διαμορφώσεων αναδίπλωσης της *rac*-**150** (Σχήμα 101).



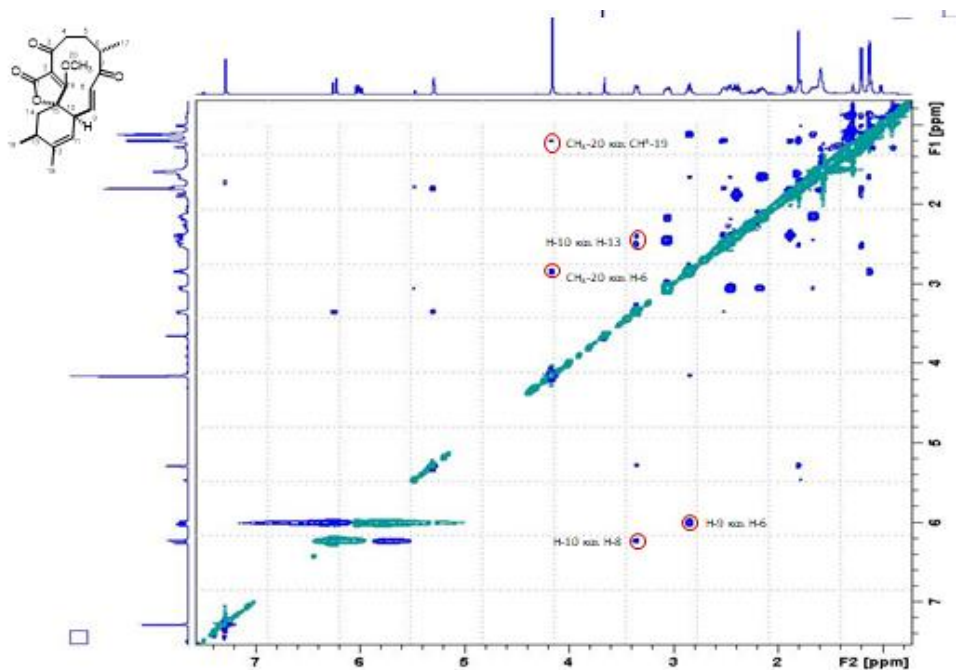
Σχήμα 101: Αναδίπλωση τύπου I και τύπου II της δικετόνης **rac-150** κατά την IMDA προς τον σχηματισμό των ενώσεων **149a** και **149b**, αντίστοιχα.

Τα δύο προϊόντα **149a** και **149b** διαχωρίστηκαν με χρήση χρωματογραφίας στήλης βαθμιδωτής έκλουσης και παρασκευαστικής πλάκας TLC, καθώς οι τιμές R_f ήταν παρόμοιες. Το φάσμα LCMS έδειξε ότι οι ενώσεις διαθέτουν το ίδιο μοριακό βάρος (367.1) και επομένως είναι ισομερείς, ενώ για την ακριβή ταυτοποίηση των δομών πραγματοποιήθηκε ανάλυση φασμάτων NMR δύο διαστάσεων ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY και ^1H - ^{13}C HMBC (Σχήμα 102). Συγκεκριμένα, για την ένωση **149a**, στο φάσμα ^1H - ^1H NOESY (Εικόνα 3), το CH_3 -20 (4.13 ppm) παρουσίασε συσχέτιση με το H-6 (2.82 ppm) και με το CH_3 -19 (1.17 ppm) κάτι το οποίο υποδεικνύει ότι τα πρωτόνια αυτά βρίσκονται από την ίδια πλευρά του επιπέδου του μορίου. Δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις του CH_3 -20 (4.13 ppm) με το CH_3 -17 (1.10 ppm) και με το H-13 (2.53-2.33 ppm) υποδηλώνοντας ότι βρίσκονται σε διαφορετικές πλευρές του επιπέδου του μορίου και επομένως το CH_3 -17 και το H-13 βρίσκονται από την ίδια πλευρά. Επιπλέον, το H-

10 (3.32 ppm) εμφάνισε συσχέτιση με το H-13 (2.53-2.33 ppm) και με το H-8 (6.21 ppm) υποδεικνύοντας ότι τα τρία αυτά πρωτόνια βρίσκονται στην ίδια πλευρά του επιπέδου. Τέλος, το H-9 (5.98 ppm) παρουσίασε συσχέτιση με το H-6 (2.82 ppm). Οι παραπάνω πληροφορίες συμφωνούν με την απόδοση της δομής του κυκλοποιημένου παραγώγου **149a** με σχετική στεreoχημεία 6*S**, 10*S**, 13*S**, 15*S**.



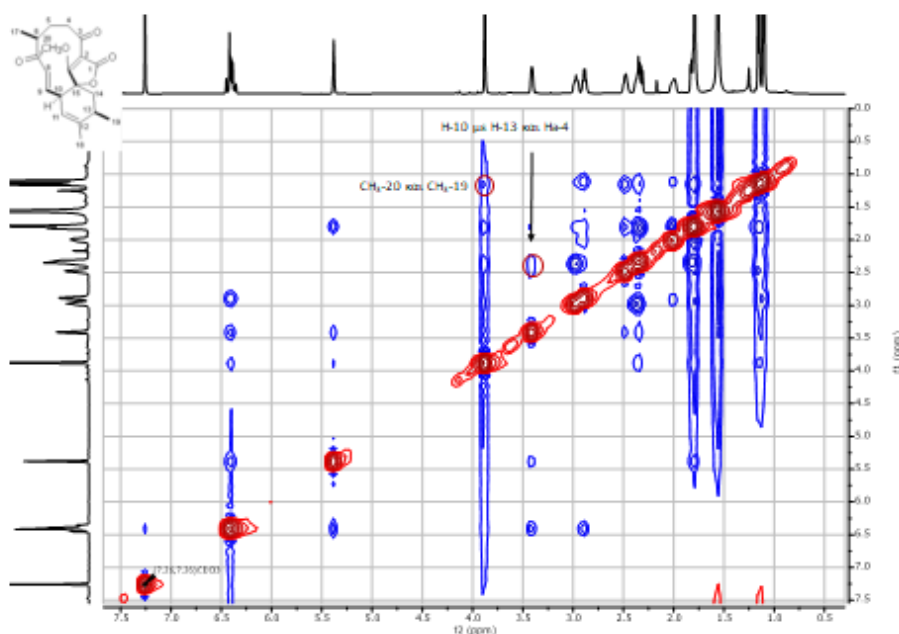
Σχήμα 102: Κύριες συσχετίσεις ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY και ^1H - ^{13}C HMBC των δύο ισομερών **149a** και **149b**



Εικόνα 3: ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CDCl_3) του ισομερούς **149a**

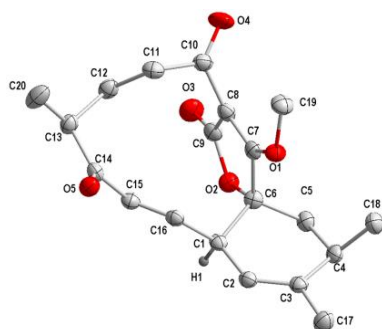
Όσον αφορά την ένωση **149b**, οι συσχετίσεις του φάσματος ^1H - ^1H NOESY (Εικόνα 4) δεν έδωσαν όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τη σχετική στεreoχημεία των υποκαταστατών. Αναλυτικότερα, το

CH₃-19 (1.15 ppm) παρουσίασε συσχέτιση με την με το CH₃-20 (3.88 ppm) του μεθόξυ υποκαταστάτη, ενδεικτική ότι οι δύο ομάδες βρίσκονται στην ίδια πλευρά του επιπέδου του μορίου. Επιπλέον, το H-10 (3.41 ppm) εμφάνισε συσχέτιση με το H-13 (2.48 ppm) και το Ha-4 (2.37 ppm) υποδεικνύοντας ότι τα τρία αυτά πρωτόνια βρίσκονται στην ίδια πλευρά του επιπέδου. Σε αντίθεση με την ένωση **149a**, το H-6 δεν εμφάνισε συσχέτιση με το CH₃-20 (3.88 ppm) του μεθοξυ υποκαταστάτη υποδεικνύοντας ότι τα πρωτόνια αυτά δεν βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο, ωστόσο αυτό δεν επιβεβαιώθηκε από την συσχέτιση του μεθυλίου CH₃-17 (1.10 ppm) με το CH₃-20 (3.41 ppm) του μεθοξυ υποκαταστάτη καθώς αυτή δεν παρατηρήθηκε στο φάσμα.



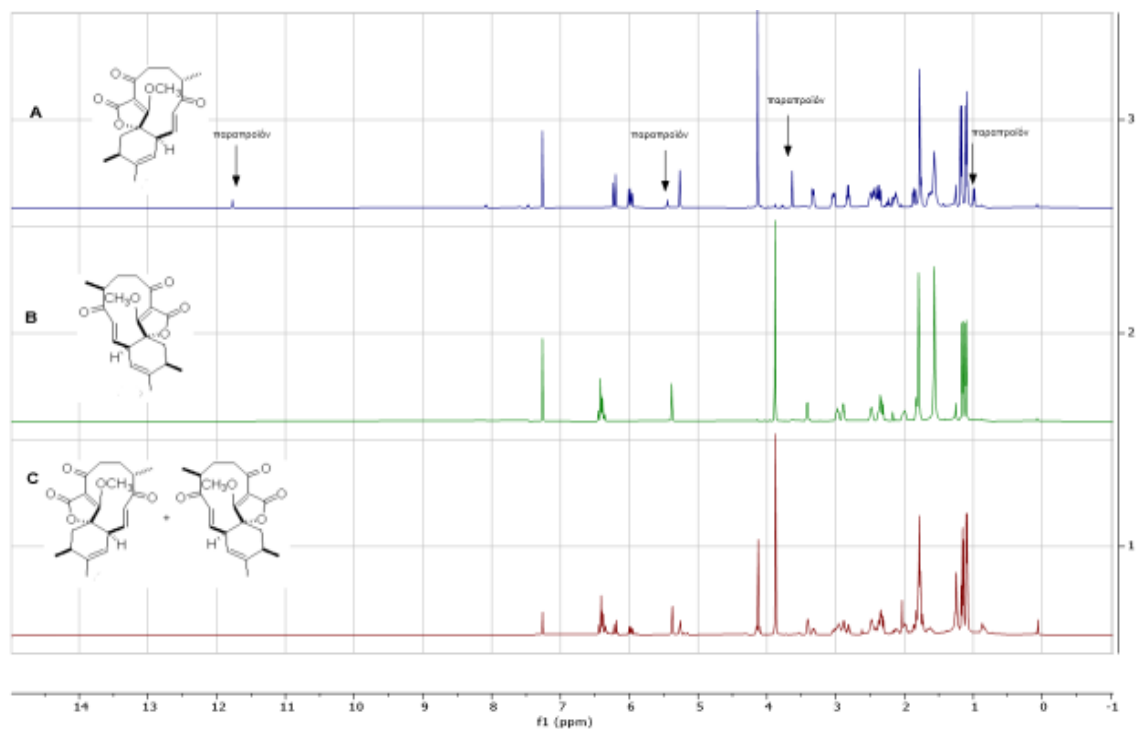
Εικόνα 4: ¹H-¹H NOESY NMR (500 MHz, CDCl₃) του ισομερούς **149b**

Για τον λόγο αυτό, προχωρήσαμε σε περαιτέρω έλεγχο της δομής του **149b** κρυσταλλογραφία ακτίνων X. Η κρυστάλλωση της **149b** κατέστη δυνατή σε διαλύτη EtOAc υπό μορφή λευκού κρυσταλλικού στερεού. Κρυσταλλογραφική ανάλυση αυτού (X-ray, Εικόνα 5) επιβεβαίωσε την δομή τύπου I και την σχετική στερεοχημεία (6*S**, 10*R**, 13*R**, 15*R**) του κυκλοποιημένου παραγώγου **149b**. Αντιθέτως, η κρυστάλλωση της ένωσης **149a** δεν κατέστη δυνατή.



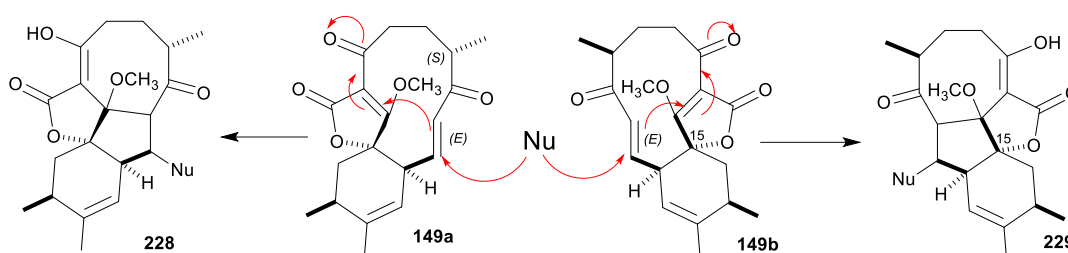
Εικόνα 5: Κρυσταλλική δομή της ένωσης **149b** από κρυσταλλογραφική ανάλυση με ακτίνες X.¹¹⁹

Επιπλέον, η σύγκριση των φασμάτων ^1H NMR των ενώσεων **149a** (Σχήμα 103, φάσμα A) και **149b** (Σχήμα 103, φάσμα B) μετά από τον πλήρη διαχωρισμό τους με παρασκευαστική πλάκα TLC με αυτό του μίγματος των δύο προϊόντων **149a/149b**, μετά τη απομόνωσή τους με χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 103, φάσμα C), έδειξε την παρουσία προϊόντος κυκλοπροσθήκης στην **149a** σε αναλογία 5/1 υπέρ της **149a** και το οποίο σχηματίστηκε κατά το δεύτερο στάδιο καθαρισμού, καθώς απουσίαζε από το αρχικό μίγμα **149a/149b**.



Σχήμα 103: Σύγκριση των φασμάτων ^1H NMR των καθαρισμένων ενώσεων **149a** (A) και **149b** (B) και του μίγματος **149a/149b** (C) πριν από την παρασκευαστική TLC.

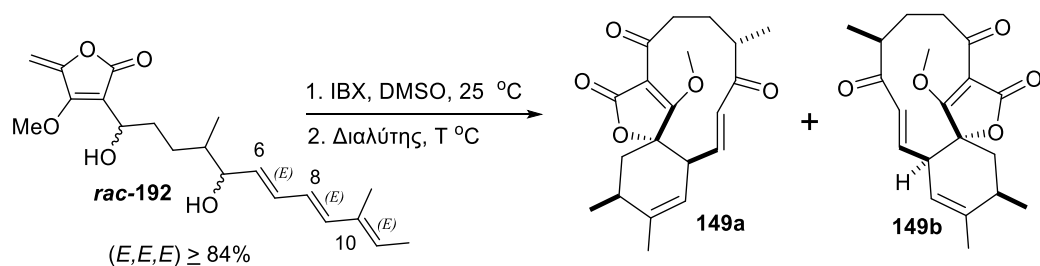
Η πλήρης ταυτοποίηση του παραπροϊόντος αυτού δεν κατέστη δυνατή λόγω αλληλεπικάλυψης των κορυφών πρωτονίων του με αυτές της ένωσης **149a**, όμως φαίνεται ότι έχει πραγματοποιηθεί προσθήκη στον διπλό δεσμό $\Delta^{8,9}$ σχηματίζοντας προϊόν τύπου αβυσομικίνης D, χωρίς να είναι σαφές σε ποιά διαστερεοϊσομερές (**149a** ή **149b**) έχει γίνει η προσθήκη (Σχήμα 104). Συγκεκριμένα, η ανάλυση φάσματος ^1H NMR έδειξε την απουσία του διπλού δεσμού $\Delta^{8,9}$, την ύπαρξη της ομάδας CH_3O - και του κυκλοεξανικού τμήματος, και την εμφάνιση μιας κορυφής στα 11.5 ppm που πιθανόν αντιστοιχεί σε ενολικό πρωτόνιο. Παρόμοια μοτίβα κορυφών έχουν παρατηρηθεί σε ανάλογα αβυσομικίνης D.⁶⁹



Σχήμα 104: Μηχανισμός αντίδρασης προς τον σχηματισμό του παραπροϊόντος τύπου αβυσομικίνης D στα δύο ισομερή **149a** και **149b**.

Έχοντας επιβεβαιώσει τις δομές των δύο προϊόντων κυκλοποίησης, αποφασίστηκε να διερευνηθούν οι συνθήκες με τις οποίες θα μπορούσε να αυξηθεί η απόδοση της αντίδρασης Diels-Alder ή ακόμη και να αυξηθεί η αναλογία υπέρ του επιθυμητού ισομερούς **149a**. Ακολούθως, μελετήθηκε η εφαρμογή των πρωτοκόλλων που αναπτύχθηκαν στη βελτιωμένη σύνθεση του βασικού ενδιαμέσου **93** (Πίνακας 9).

Πίνακας 9: Συνθήκες διπλής οξειδωσης - IMDA της διόλης *rac-192* προς τα κυκλοποιημένα προϊόντα **149a** και **149b**.



A/A	Διαλύτης	Καταλύτης	T (°C)	Χρόνος	Απόδοση (%) ^[a]	149a/149b ^[b]
1 ^[c]	Τολουόλιο	-	80	16h	41 (51)	1/2.7
2 ^[c]	HFIP	-	55	12h	50 (62)	1/1.5
3 ^[c]	Τολουόλιο	-	30	96h	30 (37)	1/2.4
4	Τολουόλιο	-	55	96h	48 (60)	1/2.5
5	Τολουόλιο	-	80	16h	66 (82)	1/2.7
6	HFIP	-	55	12h	72 (90)	1/1.5
7	H ₂ O/THF	-	25	72h	0	0
8	CHCl ₃	-	25	240h	20 (25)	1/2.3
9	Τολουόλιο	MeAlCl ₂	-78 έως 25	24h	20 (25)	1/2.3
10	Τολουόλιο	ZrCl ₄	-78 έως 25	24h	25 (31)	1/2.2

^[a]Οι αποδόσεις στις παρενθέσεις υπολογίζονται με βάση το ισομερές 6*E*,8*E*,10*E* καθώς το *Z* ισομερές δεν αντιδρά. ^[b] Η αναλογία των δύο ισομερών υπολογίστηκε από την σύγκριση της μάζας των δύο καθαρών απομονωμένων προϊόντων. ^[c] Η δικετόνη δεν υπεβλήθη σε κατεργασία εκχυλίσεων. Η συγκέντρωση σε όλες τις δοκιμές είναι όμοια (C ~ 0.01 M).

Σε όλες τις δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν με εφαρμογή του πρωτοκόλλου οξειδωσης-IMDA ενός δοχείου, χρησιμοποιώντας ως διαλύτες το τολουόλιο (Πειράματα 1,3), και την 1,1,1,3,3,3-εξαφθορο-2-προπανόλη (HFIP) (Πείραμα 2), σε ίδιες συγκεντρώσεις διαλύματος (C ~ 0.01 M) παρατηρήθηκε ότι κατά το βήμα της αντίδρασης Diels-Alder σχηματίζονταν πολικά παραπροϊόντα κάτι το οποίο οδηγούσε σε χαμηλές αποδόσεις (<50%) του μίγματος προϊόντων **149a/149b**. Εντούτοις, παρατηρήθηκε ότι η χρήση της HFIP ως διαλύτη στους 55°C οδήγησε σε μεγαλύτερη αναλογία του επιθυμητού προϊόντος **149a** (1/1.5, **149a/149b**) έναντι της χρήσης τολουολίου ως διαλύτη (1/2.4, **149a/149b**) στους 30°C (Πειράματα 1 και 3 αντίστοιχα). Το αποτέλεσμα αυτό πιθανόν να οφείλεται στο ότι η HFIP αποτελεί έναν πολικό διαλύτη που δρα σαν οξύ κατά Brønsted σχηματίζοντας ισχυρούς δεσμούς υδρογόνου. Οι ιδιότητες αυτές της HFIP, εκ του αποτελέσματος ευνοούν την διαμόρφωση τύπου II στο μεταβατικό στάδιο,

περισσότερο συγκριτικά με το τολουόλιο. Θεωρητικές μελέτες για το αποτέλεσμα αυτό πραγματοποιούνται από τους συνεργάτες μας, ωστόσο βρίσκονται ακόμα σε αρχικό στάδιο.

Ο σχηματισμός των παραπροϊόντων κατά την αντίδραση IMDA αποδόθηκε στην ευαισθησία της δικετόνης **rac-150** στις συνθήκες του σταδίου της κυκλοποίησης λόγω της παρουσίας του παραγόμενου IBA (Σχήμα 64, σελ 71) κατά το βήμα της οξειδωσης. Έτσι, δοκιμάστηκε το εναλλακτικό πρωτόκολλο που είχε αναπτυχθεί στην βελτιωμένη σύνθεση του βασικού ενδιάμεσου **93** (Γ.1.7, σελ 75) και το μείγμα της δικετόνης **rac-150** μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης οξειδωσης της διόλης **rac-192** υποβλήθηκε σε εκχυλίσεις με διαιθυλαιθέρα και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO_3 για την απομάκρυνση του IBA στην υδατική φάση. Δεδομένου ότι η δικετόνη **rac-150** είναι πιο σταθερή από την δικετόνη **94**, ο διαιθυλαιθέρας απομακρύνθηκε πλήρως από το μίγμα των εκχυλισμάτων με συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση και σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε προσθήκη του εκάστοτε διαλύτη στον οποίο πραγματοποιήθηκε η αντίδραση IMDA και απαέρωση υπό αργό.

Η χρήση του πρωτοκόλλου αυτού βελτίωσε αρκετά την απόδοση του μείγματος προϊόντων στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης (Πειράματα 4-6) με το πρωτόκολλο οξειδωσης-IMDA ενός δοχείου, διατηρώντας σταθερή την αναλογία των δύο ισομερών. Συγκεκριμένα, η καλύτερη απόδοση (72%) και με την βέλτιστη αναλογία επιθυμητού προϊόντος **149a** (1/1.5, **149a/149b**), επιτεύχθηκε με την χρήση HFIP ως διαλύτη στους 55°C (Πείραμα 6). Ως δεύτερη καλύτερη μέθοδος αποδείχθηκε η χρήση διαλύτη τολουολίου στους 80°C για 16 ώρες, η οποία οδήγησε στην σύνθεση μείγματος των δύο προϊόντων (1/2.7, **149a/149b**) σε 66% απόδοση (Πείραμα 5) ενώ η μείωση της θερμοκρασίας (55°C) στον ίδιο διαλύτη οδήγησε σε μείωση της συνολικής απόδοσης και ελάχιστη βελτίωση στην αναλογία των δύο ισομερών (Πείραμα 4). Επιπλέον συγκρίνοντας τους δύο διαλύτες, η HFIP φαίνεται να μειώνει τους χρόνους αντίδρασης σε σύγκριση με το τολουόλιο στην ίδια θερμοκρασία (12h έναντι 96h). Επιπλέον, η χρήση μείγματος διαλυτών THF/ H_2O οδήγησε σε αποσύνθεση των προϊόντων (Πείραμα 7), ενώ η χρήση CHCl_3 σε θερμοκρασία δωματίου οδήγησε σε πολύ χαμηλή απόδοση (20%) και μεγάλους χρόνους αντίδρασης (Πείραμα 8). Η χρήση οξέων Lewis όπως το MeAlCl_2 και το ZrCl_4 ευνόησαν σε ελάχιστο βαθμό την σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος **149a**

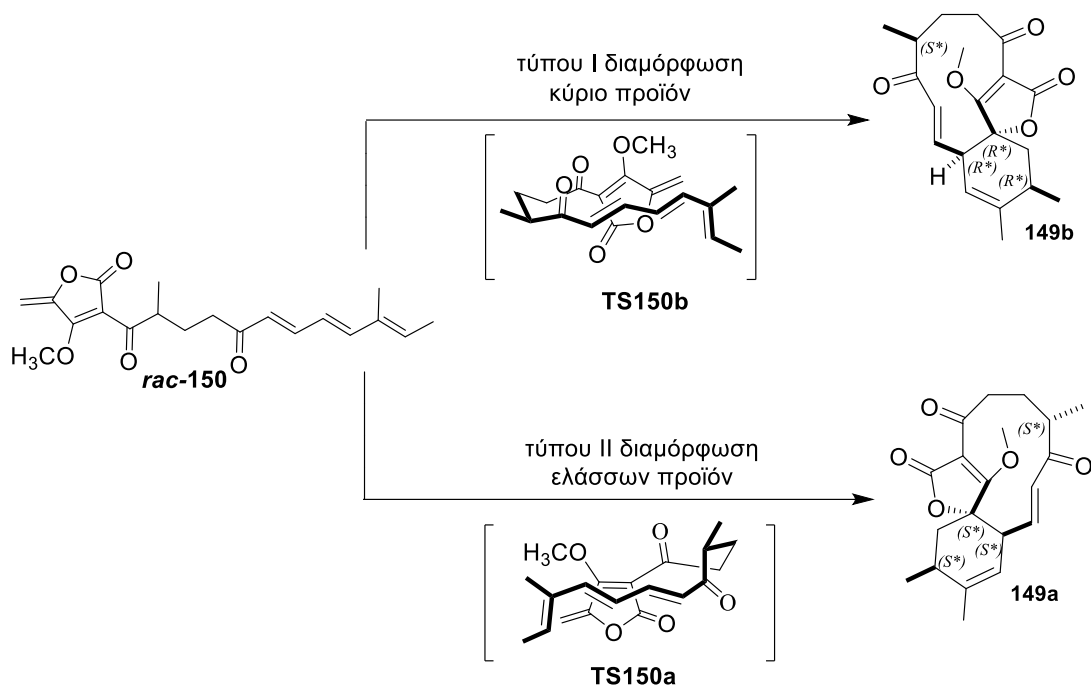
(~1/2.2, **149a/149b**), ενώ οι αποδόσεις που λήφθηκαν ήταν πολύ χαμηλές (Πειράματα 9 και 10).

Η παρουσία χειρόμορφου καταλύτη στο στάδιο της αντίδρασης Diels-Alder πιθανόν να ευνοούσε την εκλεκτική σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος **149a**, όπως άλλωστε συμβαίνει κατά την βιοσύνθεση της αβυσομικίνης 2, στο απομεθυλιωμένο παράγωγο της δικετόνης **rac-150**. Η ενδιαφέρουσα αυτή διερεύνηση πρόκειται να πραγματοποιηθεί κατά την ανάπτυξη της ασύμμετρη πορείας προς την οπτικώς καθαρή δικετόνη **rac-150**, από την ομάδα μας.

Σε μια προσπάθεια εξήγησης των αποτελεσμάτων της αντίδρασης Diels-Alder πραγματοποιήθηκε θερμοδυναμική μελέτη των δύο ισομερών στο πρόγραμμα Chem3D. Οι υπολογισμοί MMFF94 έδειξαν ότι τα δύο προϊόντα παρουσιάζουν παρόμοια ελάχιστη ενέργεια με το επιθυμητό ισομερές **149a** (71.3107 Kcal/mol) να είναι ελάχιστα πιο σταθερό από το **149b** (72.6737 kcal/mol). Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι καθοριστικό ρόλο στην αναλογία των δύο ισομερών παίζει η ενέργεια διαμόρφωσης των δύο μεταβατικών καταστάσεων της δικετόνης **rac-150** που οδηγεί προς τα αντίστοιχα ισομερή.

Με βάση τους υπολογισμούς της ομάδας του Sorensen για την διαμόρφωση της δικετόνης **94** στην μεταβατική κατάσταση (βλ. κεφ. Γ.1.7, Σχήμα 70, σελ 78) για τον σχηματισμό του τύπου I κυκλοποιημένου προϊόντος **93** και επιπλέον με βάση το φάσμα X-Ray που λήφθηκε από την **149b** σχεδιάστηκε η πιθανή διαμόρφωση της δικετόνης **rac-150 (TS150b)** που θα οδηγούσε στο τύπου I προϊόν (Σχήμα 105). Αντίθετα, μια πιθανή διαμόρφωση της δικετόνης **rac-150** που θα οδηγούσε στην επιθυμητή διαμόρφωση τύπου II του κυκλοποιημένου προϊόντος **149a** είναι η **TS150a** (Σχήμα 105), η οποία και σχεδιάστηκε με βάση τις συσχετίσεις του φάσματος ¹H-¹H NOESY της **149a**. Συγκρίνοντας την δικετόνη **rac-150** με την δικετόνη **94**, είναι εμφανές ότι η **TS150b** έχει μεγαλύτερο βαθμό ελευθερίας από την **TS94**, λόγω της έλλειψης του μεθυλίου C-4. Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο (Γ.1.7), η διαμόρφωση **TS94** (Σχήμα 70) ευνοείται ενεργειακά από τα μεθύλια στον C-4 και C-6 που τοποθετούνται σε ψευδοϊσημερινή θέση και από τις δύο καρβονυλομάδες που βρίσκονται σε παράλληλη θέση μεταξύ τους οδηγώντας στον σχηματισμό αποκλειστικά του τύπου I ενδιάμεσου **93**. Η ελευθερία αυτή του μορίου **rac-150**, επιτρέπει τον σχηματισμό της διαμόρφωσης **TS150a** ως εκ τούτου ενεργειακά ευνοείται περισσότερο η **TS150b** όπου το μεθύλιο C-

6 βρίσκεται σε ψευδοϊσημερινή θέση (σε αντίθεση με την **TS150a**), κάτι το οποίο αποτυπώνεται και στην αναλογία των δύο προϊόντων **149a** και **149b**. Επιπλέον, τα δύο καρβονύλια στην διαμόρφωση **TS150b** βρίσκονται παράλληλα μεταξύ τους ενώ στην **TS150a** όχι.



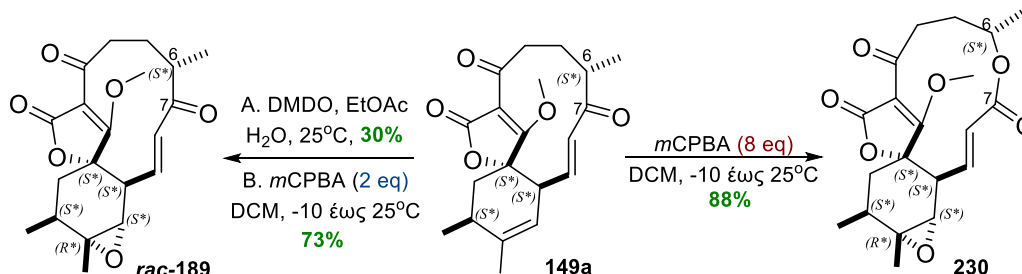
Σχήμα 105: Προτεινόμενες διαμορφώσεις κατά την μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης Diels-Alder της δικετόνης **rac-150** προς σχηματισμό των ενώσεων **149a** και **149b**.

Τα παραπάνω δεδομένα ερμηνεύουν εν μέρει τον σχηματισμό δύο ισομερών και την αναλογία τους, ωστόσο για την πλήρη αποσαφήνισή τους χρειάζονται περαιτέρω υπολογιστικές μελέτες για τις δομές διαμόρφωσης των μεταβατικών καταστάσεων, οι οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη από τους συνεργάτες μας.

Γ.2.9 Σύνθεση της αβυσσομικίνης 2 και της νεοαβυσσομικίνης B σε ρακεμική μορφή

Στοχεύοντας στην ολοκλήρωση της σύνθεσης των φυσικών προϊόντων (\pm)-αβυσσομικίνη 2 ((\pm) -**16**) και (\pm)-νεοαβυσσομικίνη B ((\pm) -**36**), ακολούθησε η τοποεκλεκτική και διαστερεοεκλεκτική εποξείδωση του διπλού δεσμού του εξαμελούς δακτυλίου της **149a**. Για τον σκοπό αυτό και με βάση ανάλογη μέθοδο που είχε εφαρμοστεί στο βασικό ενδιάμεσο τύπου I **93** για την ολοκλήρωση της αβυσσομικίνης C,⁶⁷ αρχικά η εποξείδωση επιχειρήθηκε με τη χρήση του διμεθυλοδιοξιρανίου (DMDO) ως αντιδραστήριου εποξείδωσης, το οποίο παράχθηκε *in situ* σε διφασικό διάλυμα

EtOAc/H₂O με την χρήση ακετόνης, oxone (KHSO₅) και NaHCO₃ (Σχήμα 106, μέθοδος A).¹²⁰ Ωστόσο, η μέθοδος αυτή δεν αποδείχθηκε πολύ αποδοτική καθώς ο σχηματισμός του εποξειδίου **rac-189** ήταν ελάχιστος (<30%), ενώ η χρήση παραπάνω ισοδυνάμων DMDO οδήγησε στον σχηματισμό παραπροϊόντος διπλής εποξείδωσης.

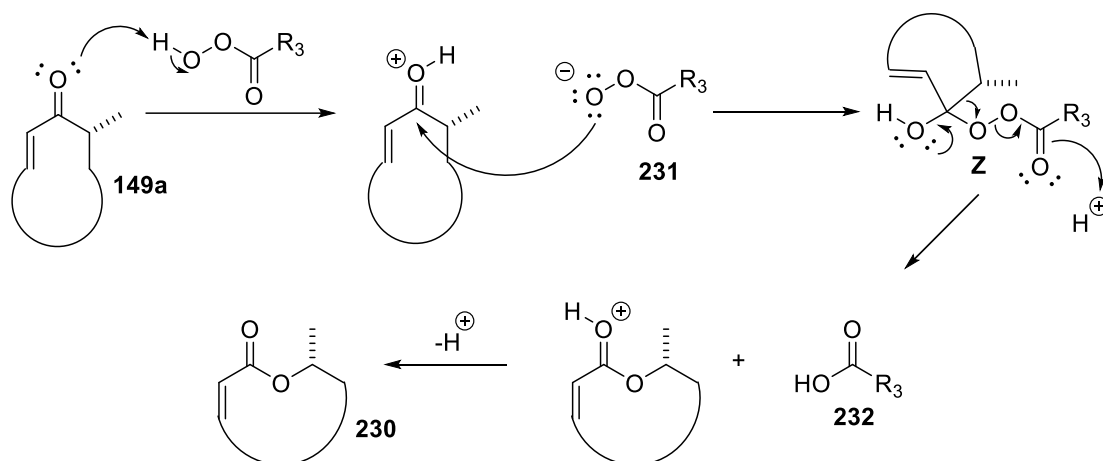


Σχήμα 106: Εκλεκτική σύνθεση του εποξειδίου **rac-189** και της εποξυ-λακτόνης **230** από το βασικό ενδιάμεσο **149a**

Το αποτέλεσμα αυτό μας οδήγησε την αναζήτηση εναλλακτικής μεθόδου εποξείδωσης. Ως αντιδραστήριο εποξείδωσης επιλέχθηκε αυτή την φορά το μετα-χλωρούπεροξυβενζοϊκό οξύ (*m*CPBA). Ύστερα από διερεύνηση χρήσης διαφορετικών ισοδυνάμων του *m*CPBA επιτεύχθηκε η σύνθεση του εποξειδίου **rac-189** με την επιθυμητή στερεοχημεία. Συγκεκριμένα, η χρήση δύο ισοδυνάμων *m*CPBA σε διάλυμα της ένωσης **149a** σε DCM και ανάδευση για δύο ώρες στους -10°C και άλλες δύο ώρες σε θερμοκρασία δωματίου οδήγησε στην σύνθεση του εποξειδίου **rac-189** σε απόδοση 73% (Σχήμα 106, Μέθοδος B). Με την μέθοδο αυτή παρατηρήθηκε και ο σχηματισμός της εποξυ-λακτόνης **230** σε μικρό ποσοστό, ως αποτέλεσμα ταυτόχρονης οξείδωσης Baeyer-Villiger, και η οποία έλαβε χώρα με τοπο- και διαστερεοεκλεκτικό τρόπο, καθώς τα φάσματα NMR έδειξαν ότι σχηματίστηκε εκλεκτικά η γέφυρα οξυγόνου (λακτόνη) μεταξύ του καρβονυλίου C-7 και του τριτοταγούς άνθρακα C-6, σχηματίζοντας το λακτονικό δακτύλιο της νεοαβυσομικίνης B (**36**) και χωρίς την δημιουργία άλλων παραπροϊόντων. Επιπλέον, η εποξυ-λακτόνη **230** απομονώθηκε ως το κύριο προϊόν και σε πολύ υψηλή απόδοση (88%) όταν χρησιμοποιήθηκαν 8 ισοδύναμα *m*CPBA κατά την εποξείδωση της **149a** (Σχήμα 106). Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή (A.3.2, σελ 25), στην προτεινόμενη βιοσύνθεση της νεοαβυσομικίνης B (**36**), ο λακτονικός δακτύλιος προκύπτει από την αντίδραση Baeyer-Villiger της αβυσομικίνης 2 (**16**). Το πειραματικό αυτό αποτέλεσμα επιβεβαιώνει ότι το κετονικό καρβονύλιο του C-7 μπορεί

να υποβληθεί σε αντίδραση οξείδωσης προς τον εκλεκτικό σχηματισμό λακτόνης με τον άνθρακα C-6.

Για να κατανοηθεί πλήρως ο λόγος που λαμβάνεται η επόξυ-λακτόνη **230** θα πρέπει να κατανοηθεί ο μηχανισμός της αντίδρασης Baeyer-Villiger (σχήμα 107). Ο μηχανισμός ξεκινάει με την πρωτονίωση του οξυγόνου της καρβονυλικής ομάδας. Ακολουθεί πυρηνόφιλη προσβολή του υπερόξυ-οξέος στην καρβονυλική ομάδα σχηματίζοντας το ενδιάμεσο **Z**. Στην συνέχεια, ένας από τους υποκαταστάτες της κετόνης μεταναστεύει στο οξυγόνο του υπεροξειδίου ενώ ταυτόχρονα πραγματοποιείται η αποχώρηση του καρβοξυλικού οξέος. Το στάδιο αυτό αποτελεί το καθορίζον για την ταχύτητα στάδιο. Τέλος, αποπρωτονίωση του ιόντος οξοκαρβενίου οδηγεί στην σύνθεση της επόξυ-λακτόνης **230**.

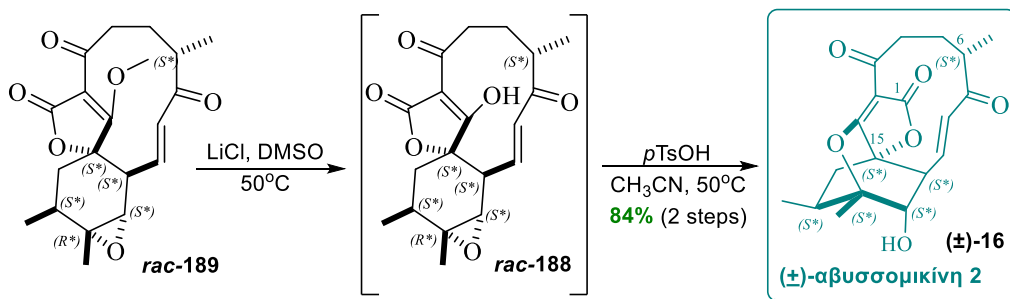


Σχήμα 107: Μηχανισμός αντίδρασης Baeyer-Villiger προς σχηματισμό της επόξυ-λακτόνης **230**.

Η τοποεκλεκτικότητα της αντίδρασης εξαρτάται από τη σχετική μεταναστευτική ικανότητα των υποκαταστατών που συνδέονται με το καρβονύλιο. Οι υποκαταστάτες που σταθεροποιούν το θετικό φορτίο μεταναστεύουν πιο εύκολα. Η σειρά προτίμησης είναι η εξής: τριτοταγείς αλκυλομάδες > κυκλοεξυλομάδες > δευτεροταγείς αλκυλομάδες > άρυλο, αλλυλικές ομάδες > πρωτοταγείς αλκυλομάδες > CH₃.^{121,122} Οι ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες μειώνουν την ικανότητα μετανάστευσης. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις το τοποχημικό αποτέλεσμα επηρεάζεται από στερεοηλεκτρονικούς παράγοντες ή από τη στερεοχημική παρεμπόδιση ογκωδών υποκαταστατών.^{121,123} Με βάση τους παραπάνω παράγοντες, εξηγείται ο εκλεκτικός σχηματισμός της γέφυρας οξυγόνου (λακτόνη) στην αντίδραση εποξειδωσης-οξειδωση Baeyer Villiger της ένωσης **149a**, μεταξύ του C-6 (τριτοταγής ομάδα) και του καρβονυλίου C-7.

Κατά την αντίδραση Baeyer-Villiger η στερεοχημεία του υποκαταστάτη που μεταναστεύει διατηρείται. Αυτό είναι λογικό, καθώς το στάδιο της μετανάστευσης αποτελεί μια συντονισμένη διαδικασία η οποία οδηγεί στην αναδιάταξη του μορίου. Εξετάζοντας από φυσικοχημικής άποψης την αντίδραση, το τροχιακό sp^3 του άνθρακα που μεταναστεύει, “γλιστράει” από το ένα τροχιακό στο άλλο με την ελάχιστη δυνατή δομική αναδιοργάνωση (ελάχιστο ενεργειακό κόστος). Έτσι ο νέος δεσμός που σχηματίζεται βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο που βρισκόταν ο υποκαταστάτης, διατηρώντας την στερεοχημεία του.

Έχοντας συνθέσει το εποξειδίο **rac-189** ακολούθησε η απομεθυλίωση του τετρονικού δακτυλίου προς τον σχηματισμό της αντίστοιχης ενόλης **rac-188**. Εφαρμογή συνθηκών απομεθυλίωσης,⁶⁷ που περιλάμβαναν τη θέρμανση μίγματος της **rac-189** με LiCl σε DMSO, οδήγησαν στην πλήρη κατανάλωση του εποξειδίου **rac-189**, εντούτοις δεν κατέστη δυνατή η απομόνωση και ο καθαρισμός του προϊόντος λόγω υψηλής πολικότητας. Έτσι αποφασίστηκε η εφαρμογή ενός τροποποιημένου πρωτοκόλλου στο οποίο η απομεθυλίωση του εποξειδίου **rac-189** και στην συνέχεια η διάνοιξη του εποξειδίου προς τον σχηματισμό της αβυσσομικίνης 2 ((±)-**16**), θα πραγματοποιούνταν, χωρίς να απομονωθεί η ένωση **rac-188** (Σχήμα 108).

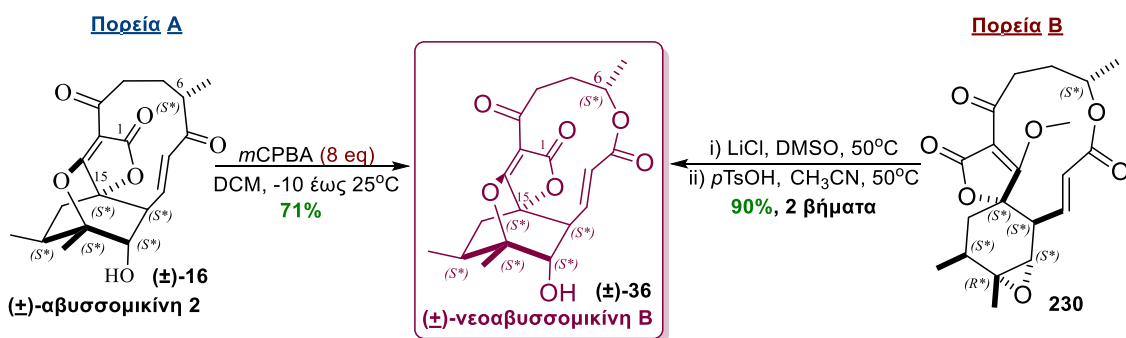


Σχήμα 108: Σύνθεση της (±)-αβυσσομικίνης 2 ((±)-**16**)

Έτσι λοιπόν, μετά την πλήρη απομεθυλίωση του εποξειδίου **rac-189**, η αντίδραση εξουδετερώθηκε με προσθήκη CH_3COOH σε διάλυμα EtOAc έως ότου το pH του μίγματος γίνει όξινο (pH ~3). Ακολούθησε πλήρης απομάκρυνση του οξικού οξέος και του EtOAc, προσθήκη ακετονιτριλίου και 1.2 ισοδυνάμων *p*-τολουολοσουλφονικού οξέος (*p*-TsOH) και θέρμανση του μίγματος της αντίδρασης στους 50°C για 2 ώρες. Η διαδικασία αυτή οδήγησε στην σύνθεση της (±)-αβυσσομικίνης 2 ((±)-**16**) σε απόδοση 84% για τα δύο συνθετικά βήματα και υψηλή καθαρότητα. Η σύνθεση της ρακεμικής

αβυσσομικίνης 2 επιβεβαιώθηκε από την σύγκριση των φασμάτων NMR (^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY και ^1H - ^{13}C HSQC) με τα φάσματα του απομονωμένου φυσικού προϊόντος, με τα οποία βρίσκονταν σε πλήρη συμφωνία (Παράρτημα I, Πίνακας I, σελ 277). Επιπλέον, τα φάσματα μάζας (LCMS και HRMS) επαλήθευσαν ότι το προϊόν είχε την ίδια μάζα με αυτήν της βιβλιογραφίας.³² Με την πορεία αυτή, η (\pm)-αβυσσομικίνη 2 (\pm -**16**) συντέθηκε για πρώτη φορά, σε 16 συνθετικά βήματα, ξεκινώντας από τον διεστέρα **114** και με ολική απόδοση 6%.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, με βάση την προτεινόμενη βιοσύνθεση της νεοαβυσσομικίνης B (**36**) αυτή προκύπτει από την αβυσσομικίνη 2 (**16**) σε ένα βήμα (αντίδραση Baeyer-Villiger). Ακολουθώντας, με στόχο την ολοκλήρωση της σύνθεσης της (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B (\pm -**36**) διερευνήθηκαν οι πειραματικές συνθήκες κάτω από τις οποίες η (\pm)-αβυσσομικίνη 2 (\pm -**16**) θα μπορούσε να μετατραπεί στην (\pm)-νεοαβυσσομικίνη B (\pm -**36**). Ως αντιδραστήριο οξείδωσης Baeyer-Villiger επιλέχθηκε το *m*CPBA. Πράγματι, με την χρήση μεγάλης ποσότητας *m*CPBA σε διάλυμα της (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (\pm -**16**) σε DCM η σύνθεση της (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B (\pm -**36**) επιτεύχθηκε σε απόδοση 71% (Σχήμα 109, Πορεία A). Η σύνθεση του επιθυμητού φυσικού προϊόντος επιβεβαιώθηκε με τη σύγκριση των φασμάτων NMR με τα αντίστοιχα φάσματα της βιβλιογραφίας, καθώς και από το φάσμα μάζας LCMS και HRMS, με τα οποία βρίσκονταν σε απόλυτη συμφωνία (Παράρτημα I, Πίνακας II σελ. 279). Η αλληλουχία των μετασχηματισμών της πορείας αυτής που οδήγησε στη (\pm -**36** βρίσκεται σε συμφωνία με αυτή που προτείνεται βιοσυνθετικά.



Σχήμα 109: Σύνθεση της (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B (\pm -**36**) με δύο τρόπους. Στον πρώτο τρόπο από την (\pm)-αβυσσομικίνη 2 (\pm -**16**) και στον δεύτερο τρόπο από την ένωση **230**.

Στην συνέχεια δοκιμάστηκε ένας εναλλακτικός τρόπος σύνθεσης της (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B (\pm -**36**) αυτή την φορά από την ένωση **230**, η οποία διαθέτει ήδη τον σκελετό της (λακτονικός 12-μελής δακτύλιος). Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε το

πρωτόκολλο απομεθυλίωσης-διάνοιξης του εποξειδίου της **230** (Σχήμα 109, Πορεία B), όπως στην σύνθεση της (±)-αβυσσομικίνης 2 ((±)-**16**). Η μέθοδος αυτή οδήγησε στην σύνθεση της (±)-νεοαβυσσομικίνης B ((±)-**36**) σε μεγαλύτερη απόδοση (90%, δύο βήματα) σε σχέση με την πρώτη μέθοδο, ενώ προτείνεται μια νέα αλληλουχία μετασχηματισμών διαφορετική από αυτή που προτείνεται βιοσυνθετικά.

Συμπερασματικά, η πρώτη ολική σύνθεση της (±)-νεοαβυσσομικίνης B ((±)-**36**) επιτεύχθηκε με δύο τρόπους ξεκινώντας από τον διεστέρα **114**. Στον πρώτο τρόπο σε 17 βήματα και ολική απόδοση 4.3% μέσω της (±)-αβυσσομικίνης 2 ((±)-**16**), ενώ στον δεύτερο σε 16 βήματα και ολική απόδοση 7.8%, μέσω της εποξυ-λακτόνης **230**.

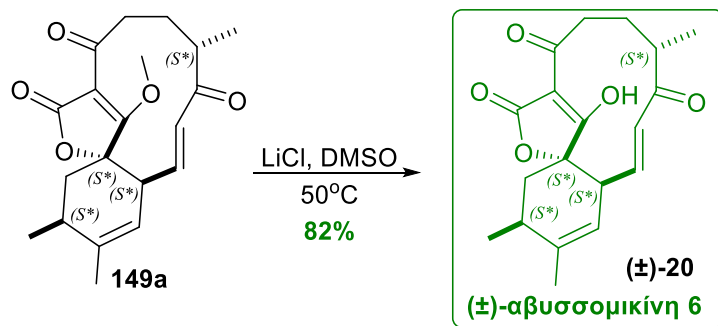
Γ.3 Σύνθεση αναλόγων αβυσσομικινών

Έχοντας ολοκληρώσει τη σύνθεση των φυσικών προϊόντων (±)-αβυσσομικίνη 2 ((±)-**16**) και (±)-νεοαβυσσομικίνη B ((±)-**36**), τα βασικά ενδιάμεσα **149a** και **149b**, αξιοποιήθηκαν περαιτέρω για την σύνθεση άλλων μελών της οικογενείας των αβυσσομικινών, καθώς και αναλόγων τους.

Γ.3.1 Σύνθεση των αβυσσομικινών 6 και 7 σε ρακεμική μορφή

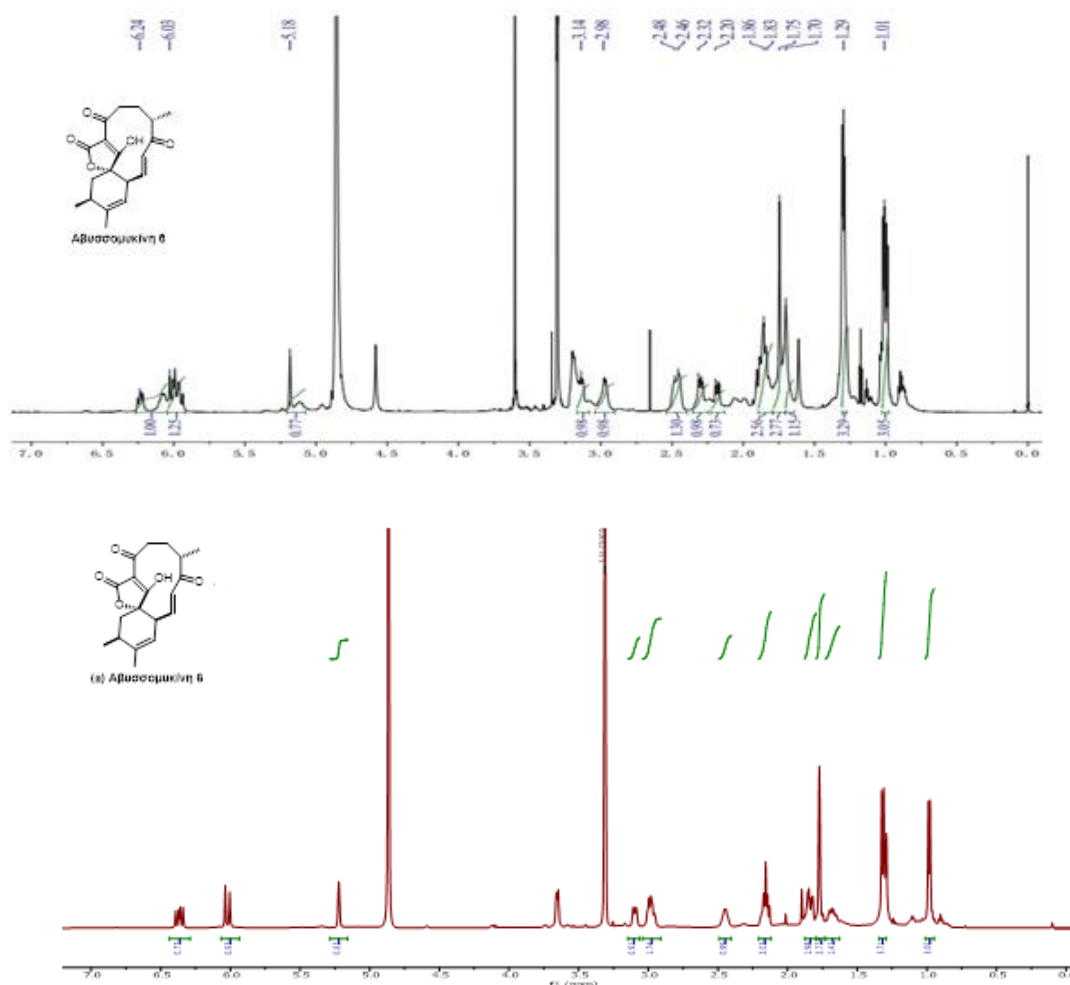
Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή (A.4.2.5.3, σελ 43),¹² το 2021, η ομάδα του Ju εφαρμόζοντας στο βιοσυνθετικό πρόδρομο της αβυσσομικίνης 2 δύο διαφορετικές Diels-alderases την AbyU και την AbmU συνέθεσε δύο προϊόντα Diels-Alder την αβυσσομικίνη 6 (τύπου II) και την αβυσσομικίνη 7 (τύπου I), αντίστοιχα (A.4.2.5.2, Σχήμα 35). Επιπλέον, τα δύο μόρια αυτά εμφάνισαν ενδιαφέρουσα αντιβιοτική δράση.

Καθώς οι ενώσεις **149a** και **149b** αποτελούν μεθυλιωμένα παράγωγα της (±)-αβυσσομικίνης 6 ((±)-**20**) και 7 ((±)-**12**), αντίστοιχα, στοχεύσαμε στη σύνθεση των δύο αυτών ενώσεων της οικογενείας των αβυσσομικινών σε ρακεμική μορφή. Αρχικά, επιχειρήθηκε η απομεθυλίωση της ένωσης **149a** με την χρήση 5 ισοδύναμων LiCl σε διάλυμα DMSO στους 50°C (σχήμα 110).



Σχήμα 110: Σύνθεση της (\pm) -αβυσσομικίνης 6 ((\pm) -**20**).

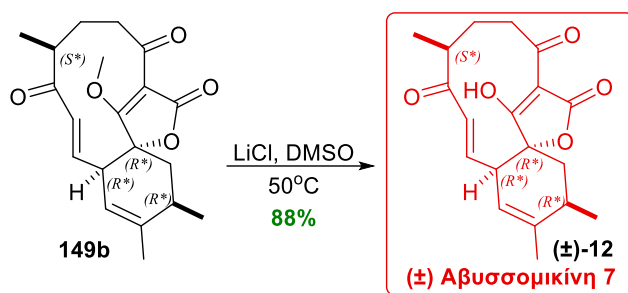
Οι συνθήκες αυτές οδήγησαν στην σύνθεση του απομεθυλιωμένου προϊόντος σε απόδοση 82% κατόπιν καθαρισμού με χρωματογραφία στήλης. Μελέτη των φασμάτων NMR (^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY and ^1H - ^{13}C HMBC), αλλά και το φάσμα μάζας (LCMS και HRMS) επιβεβαίωσαν ότι το προϊόν που λάβαμε ήταν η (\pm) -αβυσσομικίνη 6 ((\pm) -**20**). Εντούτοις, παρατηρήθηκαν διαφορές με τα φάσματα αναφοράς της βιβλιογραφίας για την αβυσσομικίνη 6 (**20**). Οι διαφορές αυτές οφείλονται στο ότι τα φάσματα NMR της βιβλιογραφίας^{12,62} ήταν χαμηλής καθαρότητας και κακής ποιότητας κάτι το οποίο οδήγησε σε λανθασμένη αποτίμηση (Σχήμα 111). Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές των φασμάτων HMBC και HSQC που απαιτούνται για λεπτομερή ανάλυση και αντιστοίχιση των κορυφών. Η ολική απόδοση για την σύνθεση της (\pm) -αβυσσομικίνης 6 ((\pm) -**20**) υπολογίστηκε στα 8.4% ξεκινώντας από τον διεστέρα **114** σε 13 συνθετικά βήματα.



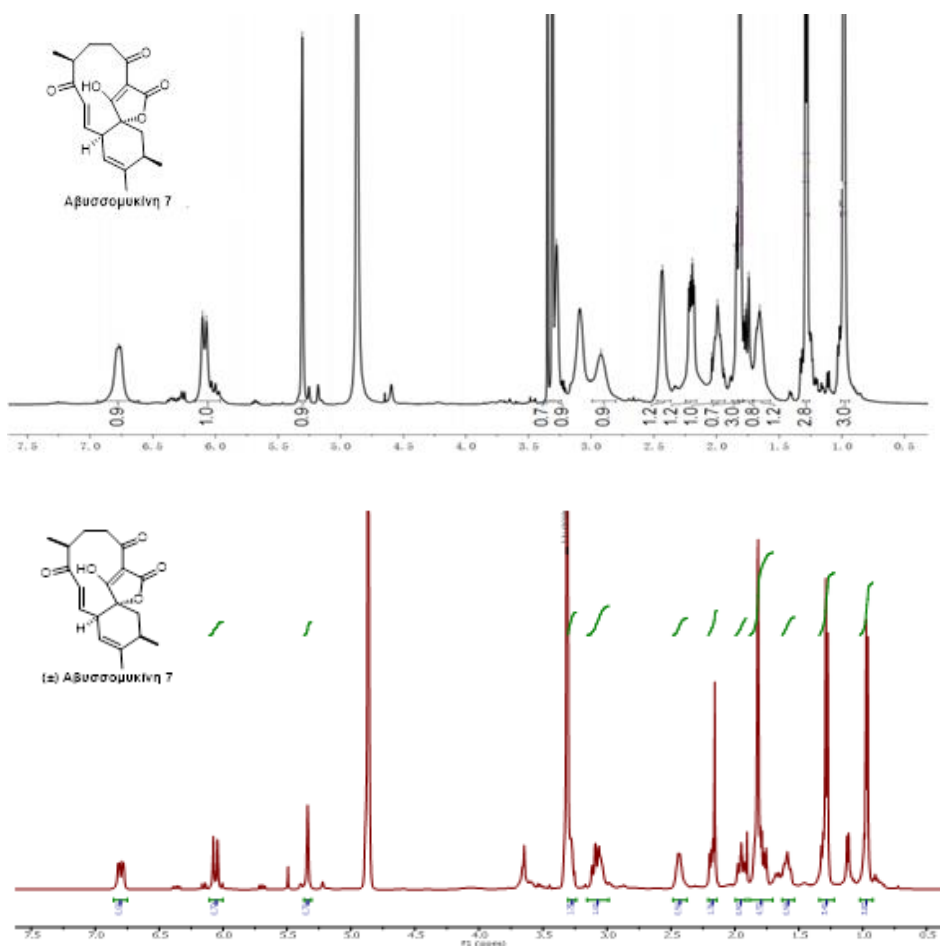
Σχήμα 111: Σύγκριση φασμάτων NMR ¹H της βιοσυνθετικής αβυσομικίνης 6 (**20**) (πάνω φάσμα, σε μαύρο χρώμα)⁶³ και της (±)-αβυσομικίνης 6 ((±)-**20**) (κάτω φάσμα, σε βυσσινί χρώμα) η οποία συντέθηκε στο εργαστήριο. Τα δύο φάσματα λήφθηκαν σε διάλυμα δευτεριωμένης μεθανόλης (CD₃OD).

Στην συνέχεια, δοκιμάστηκε η απομεθυλίωση της ένωσης **149b** με την χρήση της ίδιας μεθόδου προς σχηματισμό της (±)-αβυσομικίνης 7 ((±)-**12**). Πράγματι, οι συνθήκες αυτές οδήγησαν στην σύνθεση της (±)-αβυσομικίνης 7 ((±)-**12**) σε απόδοση 88% μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (σχήμα 112). Σύγκριση των φασμάτων NMR με της βιβλιογραφίας καθώς και το φάσμα μάζας (LCMS και HRMS) επιβεβαίωσε ότι είχε ληφθεί η (±)-αβυσομικίνη 7 ((±)-**12**). Επίσης, και σε αυτή την περίπτωση, διαφορές με τα φάσματα αναφοράς της βιβλιογραφίας οφείλονται στο ότι τα φάσματα NMR της βιβλιογραφίας^{12,62} ήταν χαμηλής καθαρότητας και ποιότητας κάτι το οποίο οδήγησε σε λανθασμένη αποτίμηση των κορυφών (Σχήμα 113). Η σύνθεση της

(±)-αβυσσομικίνης 7 ((±)-**12**) ολοκληρώθηκε με ολική απόδοση 12.8-14.3% σε 13 βήματα από τον διεστέρα **114**.



Σχήμα 112: Σύνθεση της (±)-αβυσσομικίνης 7 ((±)-**12**)

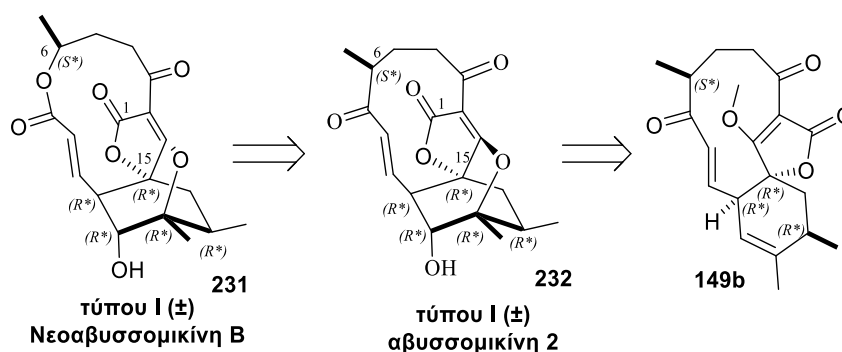


Σχήμα 113: Σύγκριση φασμάτων ^1H NMR της βιοσυνθετικής αβυσσομικίνης 7 (**12**) (πάνω φάσμα, σε μαύρο χρώμα)¹² και της (±)-αβυσσομικίνης 7 ((±)-**12**) (κάτω φάσμα, σε βυσσινί χρώμα) η οποία συντέθηκε στο εργαστήριο. Τα δύο φάσματα λήφθηκαν σε διάλυμα δευτεριωμένης μεθανόλης (CD_3OD).

Τα παραπάνω αποτελέσματα αναδεικνύουν την σημασία της σύνθεσης στον τομέα των Φυσικών Προϊόντων για την σωστή ταυτοποίησή τους.

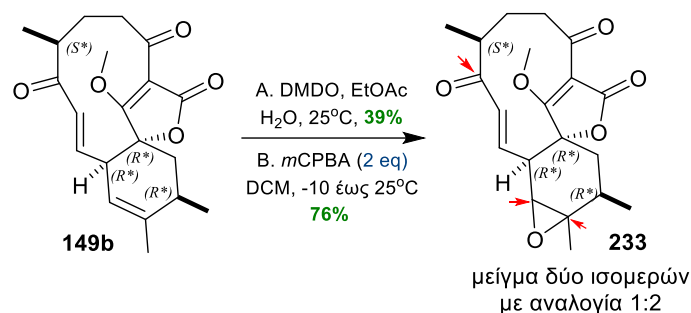
Γ.3.2 Σύνθεση αναλόγων τύπου I της (±)-αβυσσομικίνης 2 και της (±)-νεοαβυσσομικίνης B

Με βάση τους μετασχηματισμούς που ακολουθήθηκαν κατά τη σύνθεση των φυσικών προϊόντων (±)-**16** και (±)-**36**, αποφασίστηκε να διερευνηθεί η χημεία του προϊόντος IMDA τύπου I **149b** με στόχο δύο νέα συνθετικά ανάλογα αβυσσομικινών, την τύπου I (±)-νεοαβυσσομικίνη B (**231**) και τύπου II (±)-αβυσσομικίνη 2 (**232**) (Σχήμα 114).



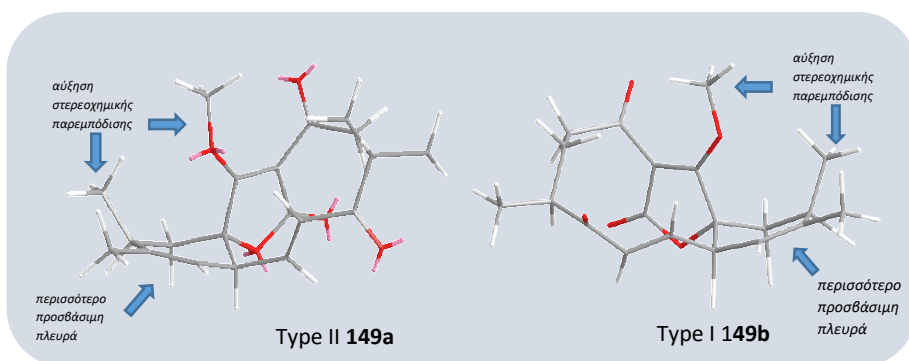
Σχήμα 114: Αντιθετική ανάλυση για την σύνθεση των αναλόγων τύπου I (±)-νεοαβυσσομικίνη B (**231**) και τύπου I (±)-αβυσσομικίνη 2 (**232**).

Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε η αντίδραση εποξειδωσης της **149b** προς τον σχηματισμό του αντίστοιχου εποξειδίου **233** (Σχήμα 115). Η εποξειδωση του ενδιαμέσου **149b** μελετήθηκε χρησιμοποιώντας DMDO (Μέθοδος Α) και *m*CPBA (Μέθοδος Β), με το τελευταίο να οδηγεί σε μεγαλύτερη απόδοση (76% έναντι 39%) και υψηλότερη καθαρότητα του προϊόντος **233**. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι και με τις δύο μεθόδους το εποξείδιο **233** απομονώθηκε ως μίγμα δύο μη διαχωρίσιμων ισομερών σε αναλογία 1:2 μεταξύ τους. Ανάλυση του φάσματος NMR του μίγματος αυτού έδειξε ότι τα 2 ισομερή έχουν παρόμοιες δομές, όμως δεν κατέστη δυνατή η ταυτοποίηση του είδους της ισομέρειας, δηλαδή εάν πρόκειται για διαστερεοϊσομερή εποξείδια στον διπλό δεσμό του κυκλοξενίου ή για ατροποϊσομερή στον καρβονυλικό άνθρακα C-7. Επιπλέον τα φάσματα μάζας (LCMS, HRMS) επιβεβαίωσαν ότι τα δύο μόρια είχαν την ίδια μάζα και την αναμενόμενη του προϊόντος εποξειδωσης.



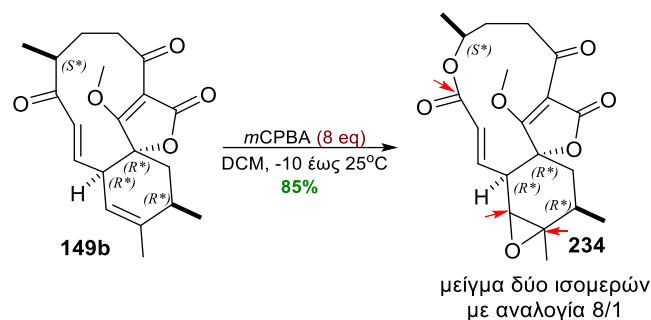
Σχήμα 115: Σύνθεση του εποξειδίου **233** από την **149b** ως μείγμα δύο ισομερών με αναλογία 1:2. Με κόκκινο βελάκι τονίζονται οι θέσεις πιθανής ισομέρειας

Όσον αφορά την περίπτωση η ένωση **233** να αποτελεί μίγμα διαστερεοϊσομερών εποξειδίων στο διπλό δεσμό του κυκλοεξενίου, προκαταρκτικές μελέτες θερμοδυναμικής σταθερότητας στο πρόγραμμα Chem3D (MMFF94) για τα 2 ισομερή **149a** και **149b** ότι στις δύο περιπτώσεις φαίνεται ότι η περισσότερο προσβάσιμη πλευρά του διπλού δεσμού είναι αντίθετη με αυτή στην οποία βρίσκονται το CH₃-20 του μεθοξυ-υποκαταστάτη και το CH₃-19 τα οποία αναμένεται να παρεμποδίζουν την πρόσβαση του εποξειδωτικού αντιδραστηρίου, γεγονός που δεν δικαιολογεί τη διαφορά διαστερεοεκλεκτικότητας της εποξειδωσης ανάμεσα στα δύο ισομερή (Εικόνα 6).



Εικόνα 6: Διαμορφώσεις των ισομερών **149a** και **149b**.

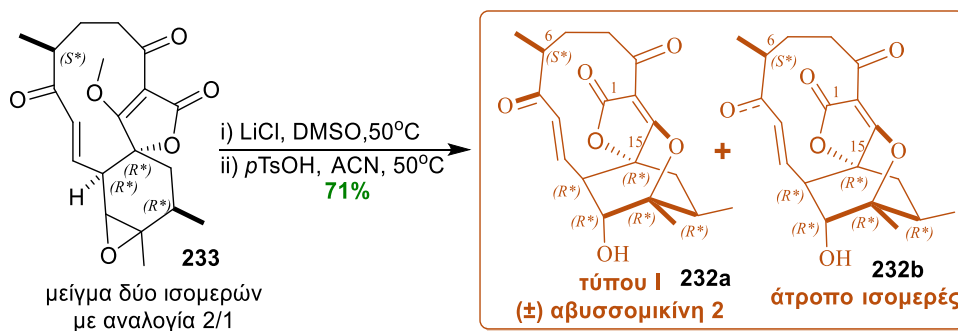
Επιπλέον, η χρήση μεγάλης περίσσειας *m*CPBA στην ένωση **149b** οδήγησε στην σύνθεση προϊόντος εποξειδωσης-οξειδωσης Baeyer-Villiger **234** (Σχήμα 116), σε απόδοση 85%. Η ένωση **234** απομονώθηκε ως μίγμα ισομερών αλλά με σημαντικά υψηλότερη αναλογία υπέρ του ενός (8/1).



Σχήμα 116: Σύνθεση της εποξυ-λακτόνης **234** από την **149b** ως μείγμα δύο ισομερών με αναλογία 8/1. Με κόκκινο βελάκι τονίζονται οι θέσεις πιθανής ισομερίας

Μία πιθανή εξήγηση για τη διαφορά στην αναλογία ισομερών μεταξύ των ενώσεων **233** και **234** είναι η παρουσία ατροποϊσομέρειας στο στάδιο της εποξειδωσης, (διαφορετική γωνία στο καρβονύλιο C-7) στην ένωση **233** και η απώλεια αυτής κατά τη δημιουργία του λακτονικού δακτυλίου στην ένωση **234**, λόγω μικρότερης τάσης του 12-μελούς δακτυλίου έναντι του 11-μελούς.

Σε κάθε περίπτωση, η απομεθυλίωση-διάνοιξη του εποξειδίου **233** προς τον σχηματισμό της τύπου I (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (**232**) εφαρμόζοντας το πρωτόκολλο που είχε αναπτυχθεί στο αντίστοιχο βήμα για την σύνθεση της (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (**16**) οδήγησε στην σύνθεση ενός μείγματος μη διαχωρίσιμων ισομερών με αναλογία 2.5/1 και σε απόδοση 71% (Σχήμα 117).

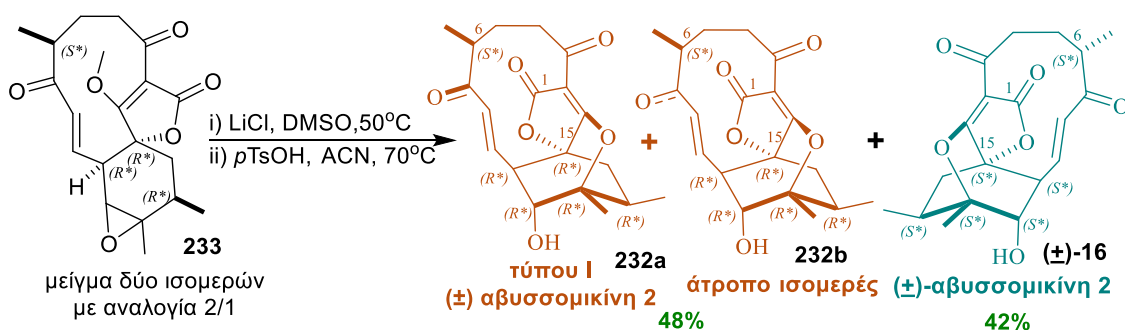


Σχήμα 117: Σύνθεση της τύπου I (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (**232a**) και του άτροπο-ισομερούς της (**232b**), ως μείγμα δύο ισομερών με αναλογία 2.5/1

Το φάσμα μάζας LCMS του μείγματος, όπου κατέστη δυνατός ο διαχωρισμός των δύο προϊόντων, επιβεβαίωσε ότι τα δύο προϊόντα είχαν την ίδια μάζα με την αναμενόμενη του επιθυμητού προϊόντος. Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαίωσε ότι τα δύο αυτά προϊόντα αποτελούν ισομερή. Μελέτη των φασμάτων NMR (^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY και ^1H - ^{13}C HSQC) και σύγκριση με τα αντίστοιχα φάσματα της αβυσσομικίνης C και του

ατροποϊσομερούς της, μας οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το κύριο προϊόν της αντίδρασης είναι η τύπου I (\pm)-αβυσσομικίνη 2 (**232a**) και το δευτερεύον το ατροποϊσομερές της **232b**, που με την πορεία αυτή συντέθηκαν σε 16 στάδια, σε αναλογία 2.5/1 (**232a/232b**) και με συνολική απόδοση 7.8% από τον διεστέρα **114**.

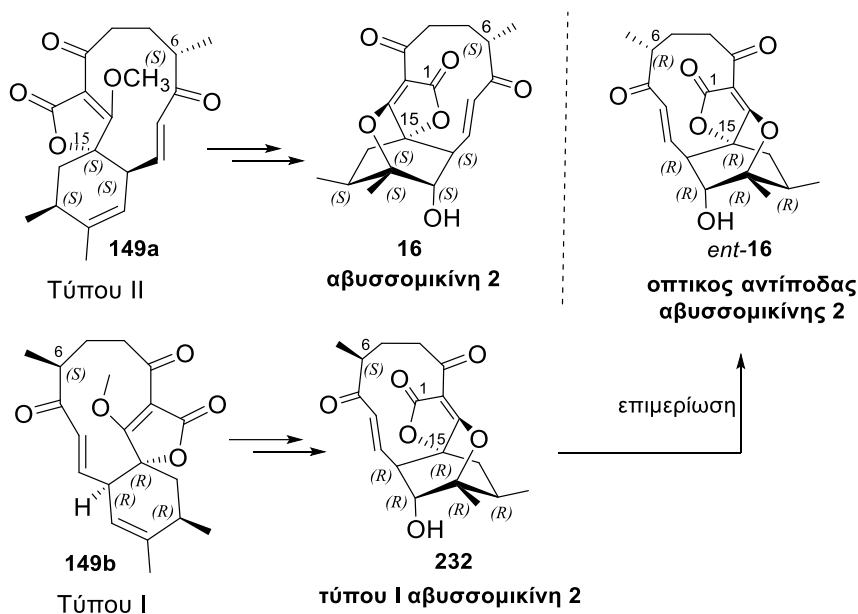
Επιπλέον, αύξηση της θερμοκρασίας στους 70°C, στο βήμα της διάνοιξης του εποξειδίου **233**, οδήγησε στην απομόνωση του μείγματος τύπου I αβυσσομικίνης 2 (**232a**) και του ισομερούς της (**232b**) με απόδοση 48%, ενώ παρατηρήθηκε ο σχηματισμός ενός ακόμη προϊόντος που απομονώθηκε με απόδοση 42%. Προς έκπληξή μας, η ανάλυση των φασμάτων ^1H και ^{13}C NMR καθώς και του φάσματος LCMS της νέας ένωσης έδειξε ότι ήταν σε συμφωνία με τα φασματοσκοπικά δεδομένα της (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (**(\pm)-16**) (Σχήμα 118).



Σχήμα 118: Σύνθεση της τύπου I (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (**232a**) και του ατροποϊσομερούς της (**232b**) και της (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (**(\pm)-16**) από το εποξειδίο **233**.

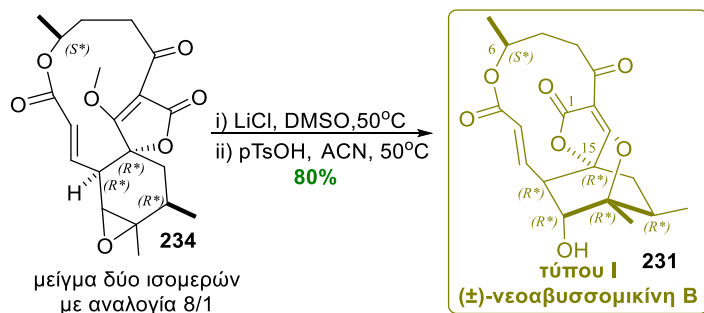
Τα αποτελέσματα αυτά μας οδήγησαν στην υπόθεση ότι η παρουσία LiCl και *p*TsOH και η αύξηση της θερμοκρασίας στο βήμα της διάνοιξης του εποξειδίου, οδηγεί σε επιμερίωση του άνθρακα C-6. Φυσικοχημικοί υπολογισμοί DFT/B3LYP-D3_6-31Gss σε κενό, αλλά και σε ακετονιτρίλιο από την συνεργάτιδα μας κυρία Κούρνια έδειξαν ότι η (\pm)-αβυσσομικίνης 2 (**(\pm)-16**) είναι πιο σταθερή κατά 6.12 Kcal/mol από την τύπου I αβυσσομικίνη 2 (**232**). Τα αποτελέσματα αυτά συναύδουν με τα πειραματικά μας δεδομένα καθώς στην αντίδραση σύνθεσης της (\pm)-**16** δεν παρατηρήθηκε ποτέ ο σχηματισμός της **232** όπως παρατηρήθηκε σε αντίθετες συνθήκες. Επίσης, κατά τα στάδια απομεθυλίωσης-διάνοιξης του εποξειδίου *rac*-**189** δεν ανιχνεύθηκε ατροποϊσομερές της αβυσσομικίνης 2 (**16**) υποδεικνύοντας ότι μόνο η τύπου I δομή αβυσσομικίνης 2 (**232**) έχει ατροποϊσομέρεια σε αυτές τις συνθήκες.

Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι σε περίπτωση ασύμμετρης σύνθεσης των βασικών ενδιάμεσων **149a** και **149b**, οι παραπάνω πορείες θα οδηγούσαν στους δύο οπτικούς αντίποδες της αβυσομικίνης 2 (Σχήμα 119).



Σχήμα 119: Επιμερίωση του άνθρακα C-6 προς τον σχηματισμό της οπτικώς καθαρής αβυσομικίνης 2 (**16**) και της οπτικώς καθαρής τύπου I αβυσομικίνης 2 (**232**)

Επιπλέον, εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο απομεθυλίωσης-διάνοιξης του εποξειδίου στην ένωση **234**, όπως στην σύνθεση της (±)-νεοαβυσομικίνης B ((±)-**36**), με τη χρήση LiCl, DMSO στο βήμα της απομεθυλίωσης και προσθήκη *p*TsOH και ACN για την διάνοιξη του εποξειδίου (Σχήμα 120).



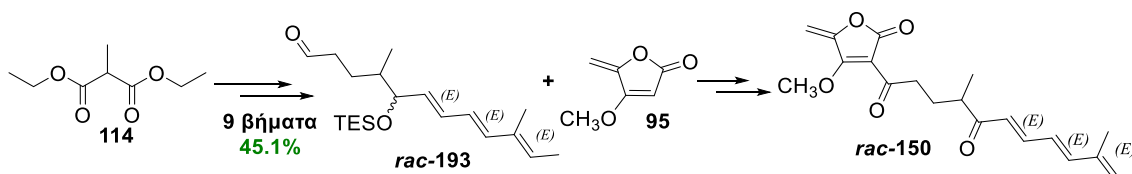
Σχήμα 120: Σύνθεση της τύπου I (±)-νεοαβυσομικίνης B (**231**).

Η διαδικασία αυτή οδήγησε στην σύνθεση ενός μοναδικού προϊόντος σε απόδοση 80%, και για τα δύο βήματα, σε υψηλή καθαρότητα. Ανάλυση των φασμάτων NMR (^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY και ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC) επιβεβαίωσε ότι το

προϊόν που είχε απομονωθεί αποτελούσε την τύπου I νεοαβυσομικίνη B (**231**). Επιπλέον, το φάσμα μάζας LCMS ήταν ίδιο με της νεοαβυσομικίνης B όπως και ήταν αναμενόμενο για το τύπου I ισομερές της. Στην περίπτωση αυτή, αποφεύχθηκε ο σχηματισμός του αντίστοιχου ατροποϊσομερούς λόγω της παρουσίας του λακτονικού δακτυλίου που πιθανόν επηρεάζει την γωνία της καρβονυλομάδας του άνθρακα C-7, έτσι ώστε να μην σχηματίζονται ατροποϊσομερή. Επιπρόσθετα, θέρμανση στους 70°C, στο βήμα της διάνοιξης του εποξειδίου, δεν οδήγησε στην σύνθεση άλλων προϊόντων κάτι το οποίο οφείλεται στο ότι ο άνθρακας C-6 που φέρει τον μεθυλο-υποκαταστάτη δεν βρίσκεται σε άλφα θέση σε σχέση με το καρβονύλιο του C-7, γεγονός που αποτρέπει την επιμερίωση. Τα πειραματικά αυτά αποτελέσματα ενισχύουν την υπόθεσή μας για τον σχηματισμό της (±)-αβυσομικίνης 2 ((±)-**16**) που αναφέρθηκε παραπάνω. Τέλος, η τύπου I (±) νεοαβυσομικίνη B (**231**) συντέθηκε σε 16 στάδια από τον διεστέρα **114** και με ολική απόδοση 9.9%.

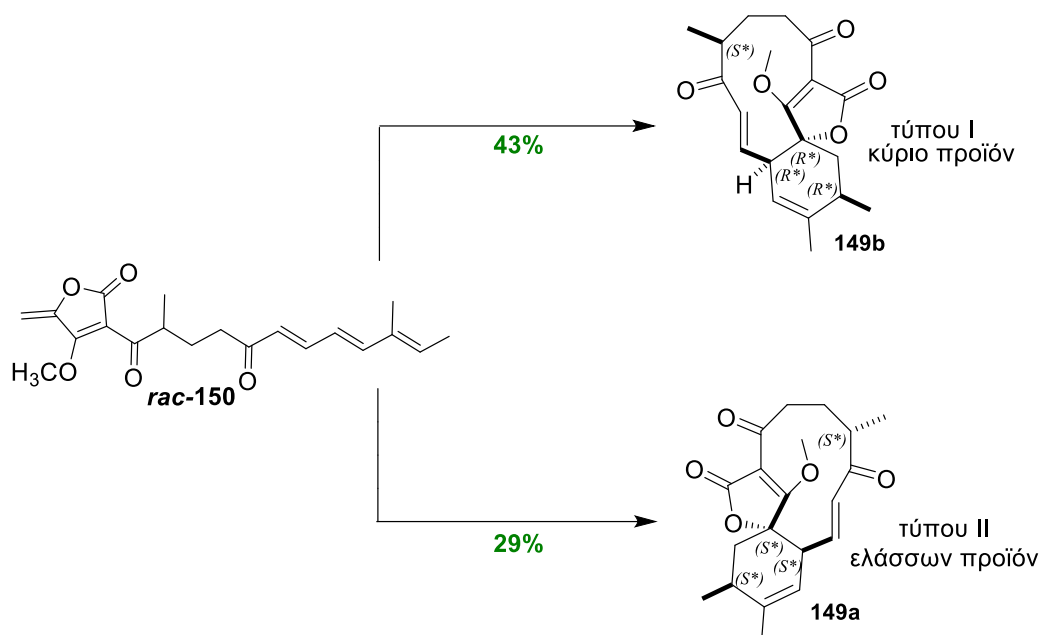
Γ.3.3 Συμπεράσματα - Προοπτικές

- ❖ Η βιομιμητική σύνθεση 7 μορίων μελών της οικογενείας των αβυσομικινών (τεσσάρων τύπου I και τριών τύπου II) σε ρακεμική μορφή, επιτεύχθηκε για πρώτη φορά μέσω μιας αποτελεσματικής μεθοδολογίας που χρησιμοποιεί φθηνά αντιδραστήρια και πρώτες ύλες.
- ❖ Η συνθετική πορεία προς την πρόδρομη ένωση *rac*-**150** της αντίδρασης IMDA, περιλάμβανε ως κύριο βήμα μια βολική και υψηλής απόδοσης αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons χρησιμοποιώντας Ba(OH)₂ για τη εισαγωγή της ευαίσθητης κετο-τριενικής ομάδας στην αλυσίδα του μορίου. Επιπλέον κομβικό ρόλο έπαιξε η κάλυψη της ευαίσθητης κετονικής ομάδας υπό μορφή σιλανόλης, για την αποτελεσματική σύζευξη της αλδεΐδης *rac*-**193** με το τετρονικό παράγωγο **95**. Η σύνθεση της αλδεΐδης *rac*-**193** επιτεύχθηκε σε 9 αποδοτικά βήματα από τον διεστέρα **114** με ολική απόδοση 45.1% (Σχήμα 121).



Σχήμα 121: Συνοπτική σύνθεση της δικετόνης *rac*-**150**.

- ❖ Σε αντίθεση με την ενδομοριακή αντίδραση Diels-Alder της δικετόνης **4** (αβυσομικίνης C), η δικετόνη *rac*-**150** οδήγησε στον σχηματισμό δύο προϊόντων κυκλοπροσθήκης την **149a** και **149b** με απόδοση 29% και 43% αντίστοιχα. Η ένωση **149a** αποδείχθηκε ότι έχει τύπου II δομή ενώ η **149b** ότι έχει τύπου I (Σχήμα 122).



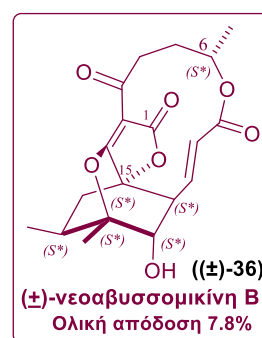
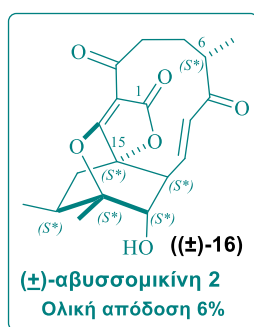
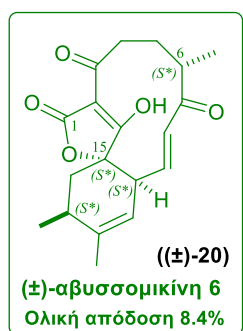
Σχήμα 122: Σύνθεση των ισομερών **149a** και **149b** από την αντίδραση Diels-Alder της δικετόνης *rac*-**150**

- ❖ Από την ένωση **149a** συντέθηκε η (±)-αβυσομικίνη 6 ((±)-**20**) με ολική απόδοση 8.4% σε 13 βήματα από τον διεστέρα **114**. Από την ένωση **149b** συντέθηκε η (±)-αβυσομικίνη 7 ((±)-**12**) με ολική απόδοση 14.3% από την ίδια πρώτη ύλη (**114**) σε 13 βήματα (Σχήμα 123)
- ❖ Επιπλέον από την ένωση **149a** μετά από μια σειρά αντιδράσεων τοποεκλεκτικής και στερεοεκλεκτικής εποξειδωσης, απομεθυλίωσης και τέλος διάνοιξης του εποξειδίου σχηματίστηκε η (±)-αβυσομικίνη 2 ((±)-**16**) για πρώτη φορά. Η (±)-αβυσομικίνη 2, συντέθηκε σε 16 βήματα με ολική απόδοση 6% (Σχήμα 123).
- ❖ Ακόμη επιτεύχθηκε για πρώτη φορά η σύνθεση της (±) νέοαβυσομικίνης B ((±)-**36**) με δύο τρόπους. Ο πρώτος τρόπος είναι μέσω μια αντίδρασης Baeyer-Villiger της (±)-αβυσομικίνης 2 ((±)-**16**), η οποία οδηγεί στον σχηματισμό του λακτονικού δακτυλίου στο τελευταίο βήμα και συμφωνεί με τον προτεινόμενο βιοσυνθετικό μονοπάτι. Η συνθετική πορεία αυτή περιλάμβανε 17 βήματα με ολική απόδοση 4.3%. Ο δεύτερος τρόπος είναι μέσω του σχηματισμού του λακτονικού δακτυλίου ταυτόχρονα με τον σχηματισμό του εποξειδίου (**230**) και

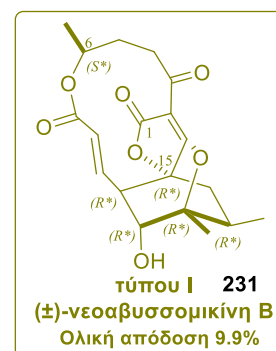
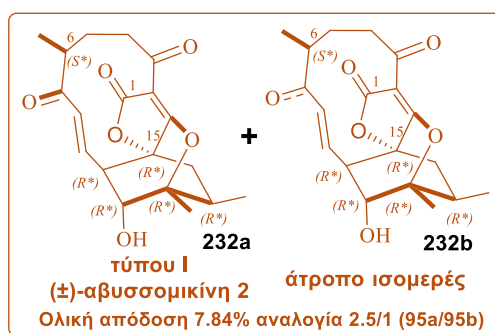
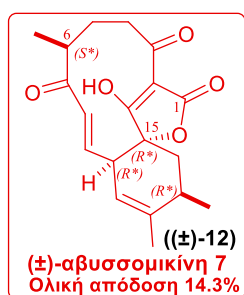
- κατόπιν απομεθυλίωση και διάνοιξη του εποξειδίου. Με αυτόν την μέθοδο η (\pm) νεοαβυσομικίνης B ((\pm) -**36**) συντέθηκε σε 16 βήματα με ολική απόδοση 7.8%, εισάγοντας ένα πιθανό διαφορετικό βιοσυνθετικό μονοπάτι (Σχήμα 123).
- ❖ Από την ένωση **149b** συντέθηκαν άλλα τρία νέα μέλη της οικογενείας των αβυσομικινών με τύπου I δομή, τα οποία δεν είχαν απομονωθεί ούτε συντεθεί μέχρι τώρα. Συγκεκριμένα συντέθηκαν από την ένωση **149b** η τύπου I αβυσομικίνη 2 (**232a**) και το άτροπο-ισομερές της (**232b**) με ολική απόδοση 7.84% και αναλογία 2.5/1 (**232a/232b**), ως αδιαχώριστο μίγμα και σε 15 βήματα από τον διεστέρα **114**. Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει ότι οι τύπου I αβυσομικίνες επιτρέπουν τον σχηματισμό άτροπο-ισομερών κάτι το οποίο δεν συμβαίνει στις τύπου II. Επιπλέον, η χρήση υψηλής θερμοκρασίας (70°C) στο βήμα της διάνοιξης του εποξειδίου (LiCl, *p*TsOH) **233** οδήγησε σε μερική επιμερίωση στον άνθρακα 6 δίπλα από το καρβονύλιο οδηγώντας στον σχηματισμό της (\pm)-αβυσομικίνης 2 σε 42% απόδοση. Επίσης, από την ένωση **149b** επιτεύχθηκε η σύνθεση της τύπου I (\pm) νεοαβυσομικίνης B (**231**) σε 16 βήματα ξεκινώντας από τον διεστέρα **114** και με ολική απόδοση 9.9% χωρίς να παρατηρηθεί ο σχηματισμός άτροπο-ισομερών (Σχήμα 123).
 - ❖ Επιπλέον η νέα μέθοδος αντίδρασης HWE με χρήση Ba(OH)₂ χρησιμοποιήθηκε στην αντίδραση σύνθεσης της κετόνης **167** (πορεία σύνθεσης του προχωρημένου ενδιάμεσου της αβυσομικίνης C). Συγκεκριμένα η μέθοδος αυτή αύξησε την απόδοση της αντίδρασης από 79% σε 93% αλλά και οδήγησε σε αποκλειστική σύνθεση του *E,E,E*, ισομερούς (99% έναντι 77%). Η βελτίωση αυτή επέφερε μεγάλη βελτίωση στην ολική απόδοση της σύνθεσης του προχωρημένου ενδιάμεσου **93**. Θεωρητικά, αν συνεχιζόταν η συνθετική πορεία με την γεωμετρικά καθαρή κετόνη **167** και θεωρώντας ότι στο στάδιο της κυκλοποίησης Diels-Alder δεν θα υπήρχε *Z* ισομερές που θα παρέμενε ανενεργό (84% απόδοση βασιζόμενοι στο *E* ισομερές έναντι 71 %), η ολική απόδοση της ένωσης **93** θα ήταν 20.6% έναντι 14.8%.
 - ❖ Μέρος των αποτελεσμάτων της παραπάνω έρευνας δημοσιεύθηκε στο έγκριτο περιοδικό *Organic and Biomolecular Chemistry* το 2023 με τίτλο “ **First total synthesis of type II abyssomicins: (\pm)-abyssomicin 2 and (\pm)-neoabyssomicin B**” (reference, doi: 10.1039/d3ob00476g).¹¹⁸

- ❖ Οι πληροφορίες που προέκυψαν από τη μελέτη των παραπάνω συστημάτων εμπλούτισαν τις γνώσεις μας για τον συναρπαστικό κόσμο των αβυσομικινών. Οι παράγοντες που επηρεάζουν το στερεοχημικό αποτέλεσμα της αντίδρασης IMDA και η ανάπτυξη μιας ασύμμετρης οδού (μέσω Evans auxiliary) προς αυτά τα φυσικά προϊόντα βρίσκονται υπό διερεύνηση.
- ❖ Τέλος, η πορεία που αναπτύχθηκε μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μικρές μετατροπές για την σύνθεση νέων συνθετικών αναλόγων της οικογενείας των αβυσομικινών για περαιτέρω μελέτη των φαρμακολογικών τους ιδιοτήτων και των τρόπων δράσης τους.

Τύπου II Αβυσομικίνες



Τύπου I Αβυσομικίνες



Σχήμα 123: Τα 7 μόρια μέλη της οικογενείας των αβυσομικινών που συντέθηκαν

Δ. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Δ.1 ΓΕΝΙΚΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

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

Δ.2 ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ –ΟΡΓΑΝΑ

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 (Et₂O) αποστάχθηκαν από μεταλλικό νάτριο και βενζοφαινόνη, ενώ το διχλωρομεθάνιο (CH₂Cl₂) από υδρίδιο του ασβεστίου (CaH₂). Το τολουόλιο αποστάχθηκε από μεταλλικό Na, ενώ το διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) ξηράνθηκε πάνω από ενεργοποιημένα μοριακά κόσκινα με διάμετρο πόρων 4Å.

Η πορεία των αντιδράσεων παρακολούθηθηκε 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-ανισαλδεϋδης, υδατικό διάλυμα υπερμαγγανικού Καλίου, αιθανολικό διάλυμα πράσινου της βρομοκρεσόλης και υδατικό διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος- Θεϊκού 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. Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των δειγμάτων ήταν CDCl₃ και DMSO-d₆. 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).

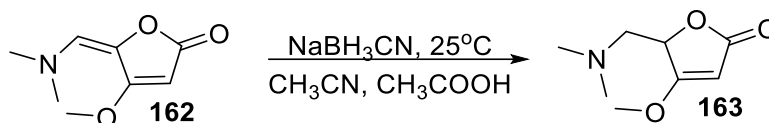
Η λήψη των φασμάτων υψηλής αναλυτικής ικανότητας (HRMS) πραγματοποιήθηκε σε φασματογράφο μάζας ιοντισμού με ηλεκτροψεκασμό θετικών / αρνητικών ιόντων. Τα δείγματα εγχύθηκαν μέσω προγράμματος οδηγούμενης σύριγγας με ρυθμό ροής 5 uL / λεπτό και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας φασματομέτρο μάζας συντονισμού σε κύκλοτρο ιόντων με μετασχηματισμό Fourier (FT-ICR) Solarix (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) εξοπλισμένο με υπεραγωγό μαγνήτη 4,7T. Τα φάσματα LCMS (χρωματογράφος υγρής φάσης συνδεδεμένος με φασματογράφο μάζας) καταγράφηκαν σε ένα όργανο Shimadzu 2010 EUV LC-MS.

Δ.3 ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ

Δ.3.1 Συνθετική πορεία προς την αβυσσομικίνη C

Σύνθεση της 5-((διμεθυλαμινο)μεθυλενο)-4-μεθοξυφουραν-2(5H)-όνης (162)					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
99%	C ₈ H ₁₁ NO ₃	169.18	169.07	-	R _f = 0.21 Εξάνιο/EtOAc 1/1
<p>Πειραματική Πορεία:</p> <p>Διάλυμα 4-μεθοξυφουραν-2(5H)-όνης (161) (1 g, 8.62 mmol, 1 eq) σε N,N-Dimethylformamide dimethyl acetal (5 mL) και αναδεύεται στους 110 °C, υπό αδρανή ατμόσφαιρα σε σύστημα απόσταξης (ώστε να απομακρύνεται η παραγόμενη μεθανόλη). Ύστερα από 5 ώρες ανάδευσης το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση (στους 80 °C). Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, n-εξάνιο / EtOAc 1:1) παρέχει την ένωση 162 (1.45 g) σε καθαρή μορφή ως κιτρινωπό στερεό.</p>					
¹ H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 6.02 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.83 (s, 3H; CH ₃ O-), 3.08 (s, 6H; -N(CH ₃) ₂) ppm				
¹³ C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃					

Σύνθεση της 5-((διμεθυλαμινο)μεθυλο)-4-μεθοξυφουραν-2(5H)-όνης (163)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
	C ₈ H ₁₃ NO ₃	171.20	171.09	-	R _f = 0.21 Εξάνιο/EtOAc 1/1

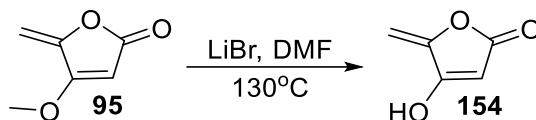
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα 5-((διμεθυλαμινο)μεθυλενο)-4-μεθοξυφουραν-2(5H)-όνης (**162**) (1.51 g, 8.95 mmol, 1 eq) σε CH₃CN (27 mL) και αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου και υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού. Στην συνέχεια προστίθενται διαδοχικά NaBH₃CN (1 g, 16.1 mmol, 1.8 eq) και στάγδην οξικό οξύ (2 ml) σε διάρκεια 4 ωρών. Ύστερα από επιπλέον ανάδευση 10 ωρών το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε ψυχρό κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL) και ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄. Συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση παρέχει την ένωση **163** (1.65 g) η οποία χρησιμοποιείται στο επόμενο συνθετικό βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	

Σύνθεση της 5-μεθυλενο-4-μεθοξυ-2(5H)-φουρανόνης (95)					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
94% Από την 162	C ₆ H ₆ O ₃	126.11	126.03	-	R _f = 0.24 Εξάνιο/EtOAc 8/2
Πειραματική Πορεία:					
<p>Σε Διάλυμα 5-((διμεθυλαμινο)μεθυλ)-4-μεθοξυφουραν-2(5H)-όνης (163) (1.65 g, 9.64 mmol, 1 eq) σε ακετόνη (22 mL), προστίθενται διαδοχικά K₂CO₃ (8 g, 57.84 mmol, 6 eq) και στάγδην Θεικός διμεθυλεστέρας (6.2 mL, 62.66 mmol, 6.5 eq). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 22 ώρες στους 55 °C και υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη νερού (30 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 40 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (20 mL), ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2) παρέχει την ένωση 95 (1.06 g) σε καθαρή μορφή ως λευκό στερεό.</p>					
¹H NMR (250 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 5.25 (s, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H; -C=CH-(τετρονικός δακτύλιος)), 5.08 – 5.01 (m, 2H; CH ₂ =C-), 3.93 (s, 3H; CH ₃ O) ppm				
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	-				

Σύνθεση της 4-υδροξυ-5-μεθυλενοφουραν-2(5H)-όνης (154)



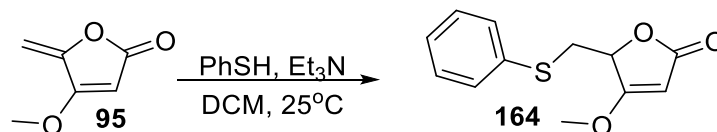
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
75%	C ₅ H ₄ O ₃	112.08	112.02	-	R _f = 0.14 CHCl ₃ /MeOH 8/2

Πειραματική Πορεία:

Σε Διάλυμα 5-μεθυλενο-4-μεθοξυ-2(5H)-φουρανόνης (**95**) (100 mg, 0.79 mmol, 1 eq) σε DMF (22 mL), προστίθεται LiBr (330 mg, 3.96 mmol, 5 ισοδύναμα) και αναδεύεται στους 130 °C και υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού. Ύστερα από 40 λεπτά προστίθενται στο μίγμα της αντίδρασης EtOAc (10 mL) και 20ml υδατικού διαλύματος H₂SO₄ (σε αναλογία π. H₂SO₄/H₂O, 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 Brine (20 mL), ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, CHCl₃/MeOH, 95:5 προς 8:2) παρέχει την ένωση **154** (66 mg) σε καθαρή μορφή ως πορτοκαλί λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C Acetone	δ 5.24 (s, 1H; -C=CH-(τετρονικός δακτύλιος)), 5.05 (d, <i>J</i> = 19.6 Hz, 2H; CH ₂ =C-) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C Acetone	δ 169.1, 168.5, 152.1, 91.6, 90.3 ppm

Σύνθεση της 4-μεθοξυ-5-((θειοφαινυλο)μεθυλο)φουραν-2(5H)-όνης (164)



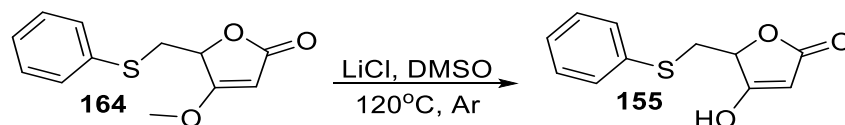
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
86%	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ S	236.29	236.07	-	R _f = 0.22 Εξάνιο/EtOAc 6/4

Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα 5-μεθυλενο-4-μεθοξυ-2(5H)-φουρανόνης (95) (400 mg, 3.17 mmol, 1 eq) σε CH₂Cl₂ (15 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου και υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού. Κατόπιν προστίθενται διαδοχικά θειοφαινόλη (0.5 mL, 4.76 mmol, 1.5 eq) και Et₃N (45 μL, 0.32 mmol, 0.1 eq) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται για ανάδευση για 2 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (10 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (4 x 15 mL) και στην συνέχεια οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (20 mL), ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 6:4) παρέχει την ένωση **164** (644 mg) σε καθαρή μορφή ως πρασινωπό στερεό

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H; <i>o</i> -ArH), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H; <i>p</i> -ArH), 7.22 (t, J = 7.3 Hz, 1H; <i>m</i> -ArH), 5.10 (s, 1H; -C=CH-(τετρονικός δακτύλιος)), 4.95 (t, J = 4.3 Hz, 1H; O-CH- (τετρονικός δακτύλιος)), 3.66 (s, 3H; CH ₃ O-), 3.42 (dd, J = 14.7, 3.9 Hz, 1H; -CH _a H _b S-), 3.26 (dd, J = 14.7, 5.0 Hz, 1H; -CH _a H _b S-) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	

Σύνθεση της 4-υδροξυ-5-((θειοφαινυλο)μεθυλο)φουραν-2(5H)-όνης (155**)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
66%	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ S	222.26	222.04	-	R _f = 0.21 CHCl ₃ /MeOH 9/1

Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα 4-μεθοξυ-5-((θειοφαινυλο)μεθυλο)φουραν-2(5H)-όνης (80 mg, 0.34 mmol, 1 eq) σε DMSO (1.5 mL) προστίθεται LiCl (99 mg, 2.35 mmol, 6.9 eq) και το μίγμα αναδεύεται στους 120 °C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar για 4 ώρες. Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται να έρθει να σε θερμοκρασία δωματίου και η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη νερού (5 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 5 mL) και στην συνέχεια η υδατική φάση μετατρέπεται σε όξινη με προσθήκη πυκνού H₂SO₄ και εκχυλίζεται εκ νέου με EtOAc (4 x 5 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις από την όξινη υδατική φάση εκχυλίζονται με Brine (10mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 6:4 προς CHCl₃/ MeOH, 9:1) παρέχει την ένωση **155** (50 mg) σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι

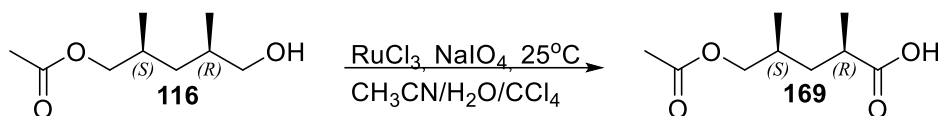
¹H NMR (500 MHz) 25 °C, Acetone	δ 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H; <i>o</i> -ArH), 7.35 (s, 1H; -C=CH-(τετρονικός δακτύλιος)), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H; <i>p</i> -ArH), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H; <i>m</i> -ArH), 5.03 - 4.89 (m, 1H; O-CH- (τετρονικός δακτύλιος)), 3.56 (dd, J = 14.2, 3.5 Hz, 1H; -CH _a H _b S-), 3.25 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H; -CH _a H _b S-) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, Acetone	δ 130.7, 129.9, 129.8, 129.1, 127.7, 40.9, 36.8 ppm

Σύνθεση της 2,4-διμεθυλοπεντανο-1,5-διόλης (168)				
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B.(μονοϊσοτοπικό)	TLC
98%	C ₇ H ₁₆ O ₂	132.20	132.11	R _f = 0.14 Εξάνιο/EtOAc 6/4
Πειραματική Πορεία:				
<p>Διάλυμα Τετραϋδριδοαργιλίου λιθίου (7.59 g, 200 mmol, 2 eq) σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα (300 mL) τοποθετείται στους 0 °C και υπό αδρανή ατμόσφαιρα Αργού. Κατόπιν προστίθεται 2,4-διμεθυλο-γλουταρικός ανυδρίτης (98) (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 Na₂SO₄, διηθείται, το στερεό εκπλένεται με Et₂O και οι οργανικές φάσεις ενώνονται και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης (SiO₂, EtOAc) παρέχει την ένωση 168 ως άχρωμο λάδι (13 g).</p>				
¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	<p>δ 0.94 (ddd, J=14.2, 7.1, 7.1 Hz, 1 H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 6 H), 1.53 (ddd, J=13.7, 6.8, 6.8 Hz, 1H), 1.74 (ddqdd, J= 7.0, 6.8, 6.7, 5.7, 5.7, 2 H), 1.87 (br s, 2H), 3.48 (d, J= 5.7 Hz, 4H) ppm</p>			
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	<p>δ 17.6 (2C), 33.1(2 C), 37.0, 67.9 (2 C) ppm</p>			

Σύνθεση του (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-5- Υδροξυ-2,4-διμεθυλοπεντυλο οξικού εστέρα (116)					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
81%	C ₉ H ₁₈ O ₃	174.24	174.13	+11.61 (c 1.1, CHCl ₃)	R _f = 0.48 Εξάνιο/EtOAc 6/4
Πειραματική Πορεία:					
<p>Διάλυμα 2,4-διμεθυλοπεντανο-1,5-διόλης (4 g, 30.2 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο τετραυδροφουράνιο (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 (SiO₂, Εξάνιο/EtOAc, 9/1 προς 7/3) δίνει σε καθαρή μορφή την ένωση 116 ως άχρωμο λάδι (4.26 g).</p>					
¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 0.95 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 0.96 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.00 (ddd, J=13.8, 7.7, 7.1 Hz, 1 H), 1.45 (ddd, J=13.7, 7.1, 6.6Hz, 1H), 1.52 (br s, 1 H), 1.74 (ddqdd, J=7.7, 7.1, 6.7, 6.6, 5.5Hz, 1H), 1.90 (ddqdd, J=7.1, 6.8, 6.7, 6.6, 5.4 Hz, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 3.41 (dd, J=10.3, 6.6, 1H), 3.50 (dd, J=10.3, 6.6, 1H), 3.85 (dd, J=10.8, 6.8, Hz, 1 H), 3.97 (dd, J=10.8, 5.4 Hz, 1 H) ppm				
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	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 (**169**) Μέθοδος

A



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
88%	C ₉ H ₁₆ O ₄	188.22	188.10	-16.6 (c 1.1, CHCl ₃)	R _f = 0.38 Εξάνιο/EtOAc 6/4

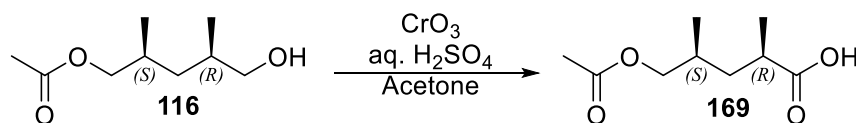
Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα (2*S*,4*R*)-5-Υδροξυ-2,4-διμεθυλπεντυλο οξικού εστέρα (**116**) (1 g, 5.74 mmol, 1 ισοδύναμο) σε μίγμα ακετονιτριλίου, νερού και τετραχλωράνθρακα (25 mL, σε αναλογία 1:1.5:1), το οποίο αναδεύεται ισχυρά, προστίθενται διαδοχικά NaIO₄ (3.7 g, 17.3 mmol, 3 eq) και RuCl₃ (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 NH₄Cl (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 Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 7:3) παρέχει την ένωση **169** σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι (951 mg)

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 11.18 (brs, 1H; -COOH), 3.88 (dd, <i>J</i> = 6.0, 1.8 Hz, 2H; -CH ₂ OAc), 2.57 (m, 1H; -(CH ₃)CH-), 2.04 (s, 3H; CH ₃ CO-), 1.91–1.77 (m, 2H; -CH ₂ -), 1.24 – 1.15 (d, m αλληλεπικαλύπτονται, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4H; (CH ₃)CH-, CH ₃ -), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H; CH ₃ -) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 182.8, 171.3, 69.1, 37.4, 37.0, 30.6, 20.8, 17.8, 16.7 ppm
HRMS (ESI)	[M – H] ⁻ Θεωρ : 187.0976; [M – H] ⁻ πειραμ: 187.0973

Σύνθεση του (2*R*,4*S*)-5-ακετοξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκού οξέος (169) Μέθοδος

B



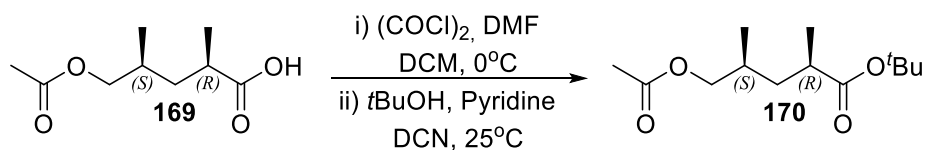
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
85%	C ₉ H ₁₆ O ₄	188.22	188.10	-16.6 (c 1.1, CHCl ₃)	R _f = 0.38 Εξάνιο/EtOAc 6/4

Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα (2*S*,4*R*)-5-Υδροξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκού οξέος εστέρα (116) (710 mg, 4.07 mmol, 1 eq) σε ακετόνη (30 mL), προστίθεται διάλυμα πρόσφατα φτιαγμένου αντιδραστηρίου 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 (10mL), ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός της ενώσεως με χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 7:3) παρέχει την ένωση **169** σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι (652 mg)

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	Όμοια με την Μέθοδο A
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	Όμοια με την Μέθοδο A
HRMS (ESI)	$[M - H]^-$ _{θεωρ} : 187.0976; $[M - H]^-$ _{πειραμ.} : 187.0973

Σύνθεση του *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*)-5-ακετοξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκού εστέρα (170)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D$	TLC
95%	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4$	244.33	244.17	-16.8 (<i>c</i> 1.2, CHCl_3)	$R_f = 0.69$ Εξάνιο/EtOAc 7/3

Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα (2*R*,4*S*)-5-ακετοξυ-2,4-διμέθυλοπεντανοϊκού οξέος (**169**) (1.78 g, 9.45 mmol, 1 eq) σε διχλωρομεθάνιο (14 mL), διμεθυλοφορμαμίδιο (0.075 mL, 0.94 mmol, 0.1 eq) και $(\text{COCl})_2$ (3.9 mL, 47.0 mmol, 5 eq), ψύχεται στους 0°C , υπό ατμόσφαιρα αργού και αφήνεται για ανάδευση για δύο ώρες. Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται σε υπό κενό υπό Ag έως ότου εξατμιστεί το οξάλιλο χλωρίδιο. Στο μίγμα της αντίδρασης προστίθενται διαδοχικά, διάλυμα πυριδίνης (0.75 mL, 14.1 mmol, 1.5 ισοδύναμα) σε διχλωρομεθάνιο (9 mL), και *t*BuOH (2 mL), σε θερμοκρασία δωματίου υπό αδρανή ατμόσφαιρα. Ύστερα από 12 ώρες ανάδευσης η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO_3 (15 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 40 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται και εκχυλίζονται διαδοχικά με νερό και Brine (10 mL), ξηραίνονται με προσθήκη Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Η διαδικασία αυτή παρέχει τον *tert*-βούτυλ εστέρα **170** (2.2 g) ως υποκίτρινο λάδι, το οποίο χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

^1H NMR (500 MHz) 25°C, CDCl_3	δ 3.82 (m, 2H; AcOCH_2 -), 2.38 (m, 1H; $(\text{CH}_3)\text{CH}$ -), 1.99 (s, 3H; $\text{CH}_3\text{COOCH}_2$ -), 1.83 – 1.64 (m, 2H; $-(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2-(\text{CH}_3)\text{CH}$ -), 1.38 (s, 9H; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.06 (d, m αλληλεπικαλύπτονται, $J = 6.0$ Hz, 4H; $-(\text{CH}_3)\text{CH}$ -, $-(\text{CH}_3)\text{CH}$ -), 0.89 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H; $-(\text{CH}_3)\text{CH}$ -) ppm
^{13}C NMR (125 MHz)	δ 175.7, 170.9, 79.8, 69.1, 38.0, 37.7, 30.6, 27.9, 20.8, 18.0, 16.5 ppm

25 °C, CDCl₃	
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 267.1567; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 267.1566

Σύνθεση του *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*)-5-υδροξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκού εστέρα (171)

Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
80%	C ₁₁ H ₂₂ O ₃	202.29	202.16	-23.3 (c 0.6, CHCl ₃)	R _f = 0.49 Εξάνιο/EtOAc 7/3
Πειραματική Πορεία:					
<p>Διάλυμα <i>tert</i>-Βουτυλο (2<i>R</i>,4<i>S</i>)-5-ακετοξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκού εστέρα (170) (2.2 g, 9 mmol, 1 eq) σε μεθανόλη (30 mL), τοποθετείται στους 0 °C και υπό αδρανή ατμόσφαιρα Αργού. Κατόπιν προστίθεται K₂CO₃ (1.24 g, 9 mmol, 1 eq) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται για ανάδευση για δύο ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη νερού και το μίγμα εκχυλίζεται με Et₂O (20 mL) και EtOAc (3 x 20 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (20 mL), ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός της ενώσεως με χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1 προς 8:2) παρέχει την ένωση 171 σε καθαρή μορφή ως άχρωμο λάδι (1.46 g)</p>					
¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 3.48–3.38 (m, 2H; -CH ₂ OH), 2.42 (m, 1H; -CH(CH ₃)COO <i>t</i> Bu), 1.78 (m, 1H; -CH _a H _b -), 1.70 (brs, 1H; -OH), 1.62 (m, 1H; -CH(CH ₃ -), 1.44 (s, 9H; -C(CH ₃) ₃), 1.13 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H; -CH(CH ₃ -), 1.09 (m, 1H; -CH _a H _b -), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H; -CH(CH ₃ -) ppm				
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 176.5, 80.0, 67.6, 38.2, 37.4, 33.9, 27.9, 18.3, 16.6 ppm				
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 225.1461; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 225.1464				

Σύνθεση του *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*)-2,4-διμεθυλο-5-οξοπεντοϊκού εστέρα (172)

Μέθοδος A

Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
90%	C ₁₁ H ₂₀ O ₃	200.28	200.14	-7.0 (c 1.1, CHCl ₃)	R _f = 0.8 Εξάνιο/EtOAc 7/3
Πειραματική Πορεία:					
<p>Σε διάλυμα <i>tert</i>-Βουτυλο (2<i>R</i>,4<i>S</i>)-5-υδροξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκού εστέρα (171) (218 mg, 1.08 mmol, 1 eq) σε CH₂Cl₂ (2 mL) προστίθενται διαδοχικά, DMSO (1 mL, 14.1 mmol, 13 eq) και Et₃N (1 mL, 7.17 mmol, 6.6 eq), στους 0°C υπό ατμόσφαιρα Ar. Στο μίγμα της αντίδρασης προστίθεται σε δόσεις σύμπλοκο τριοξειδίου του θείου-πυριδίνης (554 mg, 3.48 mmol, 3.3 eq) και αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (5mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με νερό (10 mL) και Brine (10 mL), ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Η διαδικασία αυτή παρέχει την αλδεϋδη 172 (195 mg) ως κίτρινο λάδι, το οποίο χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.</p>					
¹ H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 9.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H; -CH=O), 2.47 – 2.35 (m, 2H; -CH(CH ₃)), 2.11 (ddd, $J = 13.9, 9.2, 6.1$ Hz, 1H; -CH _a H _b -), 1.43 (s, 9H; -C(CH ₃) ₃), 1.31 (ddd, $J = 13.9, 8.0, 5.5$ Hz, 1H; -CH _a H _b -), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H; -CH(CH ₃ -), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H; -CH(CH ₃ -)ppm				
¹³ C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 204.2, 175.3, 80.4, 44.5, 38.0, 34.2, 28.0, 17.9, 13.4 ppm				
HRMS (ESI)	$[M + Na]^+_{\text{θεωρ}}: 223.1305; [M + Na]^+_{\text{πειραμ}}: 223.1309$				

Σύνθεση του *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*)-2,4-διμεθυλο-5-οξοπεντοϊκού εστέρα (172)

Μέθοδος B

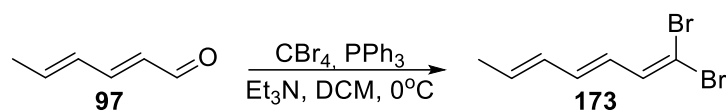
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α]_D²⁵	TLC
94%	C ₁₁ H ₂₀ O ₃	200.28	200.14	-7.0 (c 1.1, CHCl ₃)	R _f = 0.8 Εξάνιο/EtOAc 7/3
Πειραματική Πορεία:					
<p>Διάλυμα <i>tert</i>-Βουτυλο (2<i>R</i>,4<i>S</i>)-5-υδροξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκού εστέρα (171) (100 mg, 0.494 mmol, 1 eq) σε CH₂Cl₂ (1.3 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου και υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Στην συνέχεια προστίθεται σε δόσεις (διάρκειας 40 λεπτών) μίγμα PhI(OAc)₂ (264 mg, 0.820 mmol, 1.66 eq) και TEMPO (4 mg, 0.025 mmol, 5% eq) και αφήνεται για ανάδευση για 2 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος Na₂S₂O₃ (1 mL) και αναδεύεται για διάστημα 15 λεπτών. Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL) και Brine (10 mL). Στην συνέχεια η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την ένωση 172 (93 mg) σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι</p>					
¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	Όμοια με την Μέθοδο A				
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	Όμοια με την Μέθοδο A				
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεορ} : 223.1305; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 223.1309				

Σύνθεση του *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*)-2,4-διμεθυλο-5-οξοπεντοϊκού εστέρα (172)

Μέθοδος Γ

Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α]_D²⁵	TLC
80%	C ₁₁ H ₂₀ O ₃	200.28	200.14	-7.0 (c 1.1, CHCl ₃)	R _f = 0.8 Εξάνιο/EtOAc 7/3
Πειραματική Πορεία:					
<p>Σε Διάλυμα <i>tert</i>-Βουτυλο (2<i>R</i>,4<i>S</i>)-5-υδροξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκού εστέρα (171) (80 mg, 0.392 mmol, 1 eq) σε CH₂Cl₂ (3.2 mL) προστίθεται αντιδραστήριο Dess–Martin periodinane (256 mg, 0.592 mmol, 1.5 eq) σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 40 λεπτά και στην συνέχεια εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος Na₂S₂O₃ (2 mL) και επιπλέον ανάδευση για ακόμη 30 λεπτά. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με νερό (10 mL) και Brine (1 0mL). Κατόπιν η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την ένωση 172 (63 mg) σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι</p>					
¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	Όμοια με την Μέθοδο Α				
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	Όμοια με την Μέθοδο Α				
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ.} : 223.1305; [M +Na] ⁺ _{πειραμ.} : 223.1309				

Σύνθεση του (3*E*,5*E*)-1,1-διβρωμοεπτα-1,3,5-τριενίου (173**)**



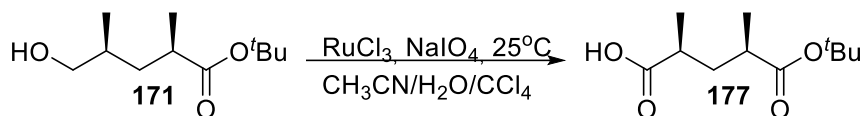
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
76%	C ₇ H ₈ Br ₂	251.94	249.89	-	R _f = 0.86 Εξάνιο/EtOAc 9/1

Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα PPh₃ (3 g, 11,44 mmol, 5.5 eq) σε CH₂Cl₂ (3.5 mL), αναδευέται στους 0 °C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar και προστίθεται διάλυμα CBr₄ (1.9 g, 5.82 mmol, 2.8 eq) σε CH₂Cl₂ (5 mL). Ύστερα από 5 λεπτά ανάδευσης προστίθενται στο μίγμα της αντίδρασης διαδοχικά Et₃N (4 mL, 29.1 mmol, 14 eq) και διάλυμα εμπορικά διαθέσιμης (**2E,4E**)-εξαδιενάλης (**97**) (0.23 mL, 2.08 mmol, 1 eq) σε CH₂Cl₂ (0.75 mL) και το μίγμα αφήνεται για ανάδευση για άλλα 10 λεπτά. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη νερού (10 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (4 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / Et₃N, 98:2) παρέχει την ένωση **173** (μίγμα *E/Z*-ισομερών στον C-5, σε αναλογία 5.8:1, 396 mg) σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 6.92 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H; -CH=CH-), 6.34 (dd, <i>J</i> = 15.1, 10.6 Hz, 1H; CH=CH-), 6.17 – 6.04 (m, 2H; -CH=CH-), 5.88 (tt, <i>J</i> = 15.3, 7.7 Hz, 1H; (CH ₃)CH=CH-), 1.78 (d, αλληλεπικαλύπτεται με το d του <i>Z</i> -, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H; CH ₃ -CH=CH-) ppm; Z-ισομερές (μερικώς): δ 7.01 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H; -CH=CH-), 6.69 (dt, <i>J</i> = 14.9, 8.3 Hz, 1H; -CH=CH-), 6.20 (dd, <i>J</i> = 14.7, 10.2 Hz, 1H; -CH=CH-), 5.71 (tt, <i>J</i> = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H; (CH ₃)CH=CH-) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	-

Σύνθεση του (2*S*,4*R*)-5-(*tert*-Βουτοξυ)-2,4-διμεθυλο-5-οξοπεντανοϊκού οξέος (177)



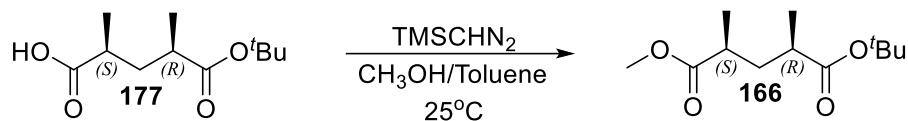
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
89%	C ₁₁ H ₂₀ O ₄	216.27	216.14	-24.2 (c 0.5, CHCl ₃)	R _f = 0.48 Εξάνιο/EtOAc 6/4

Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα του *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*)-5-υδροξυ-2,4-διμεθυλοπεντανοϊκού εστέρα (171) (590 mg, 2.92 mmol, 1 eq) σε μίγμα ακετονιτριλίου, νερού και τετραχλωράνθρακα (21 mL, σε αναλογία 1:1.5:1), προστίθενται υπό ισχυρή ανάδευση διαδοχικά NaIO₄ (1.87 g, 8.76 mmol, 3 eq) και RuCl₃ (30 mg, 0.145 mmol, 5% eq) σε θερμοκρασία δωματίου. Ύστερα από 12 ώρες ανάδευσης το μίγμα διηθείται υπό Celite και ο ηθμός εκπλένεται με οξικό αιθυλεστέρα (10 mL). Η οργανική φάση εκχυλίζεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (10 mL) και οι δύο φάσεις διαχωρίζονται. Στην συνέχεια η υδατική φάση εκχυλίζεται ξανά με EtOAc (3 x 15 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται, εκπλένονται με Brine (10 mL) και διαχωρίζονται. Ακολουθεί ξήρανση με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2) παρέχει την ένωση 177 σε καθαρή μορφή ως ελαφρώς κίτρινο λάδι (562 mg)

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 2.52 (m, 1H; -CH(CH ₃ -), 2.42 (m, 1H; -CH(CH ₃ -), 2.07 (ddd, J = 14.8, 7.7, 7.7 Hz; -CH _a H _b -), 1.46 - 1.40 (brs, m αλληλεπικαλύπτονται, 10H; -C(CH ₃) ₃ , -CH _a H _b -), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H; CH ₃), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H; CH ₃) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 182.5, 175.5, 80.3, 38.2, 37.2, 36.9, 28.0, 17.4, 16.8 ppm
HRMS (ESI)	[M - H] ⁻ _{θεωρ.} : 215.1289; [M - H] ⁻ _{πειραμ.} : 215.1285

Σύνθεση του 1-(*tert*-Βουτυλο) 5- Μεθυλο (2*R*,4*S*)-2,4-διμεθυλοπεντοϊκού εστέρα (166)



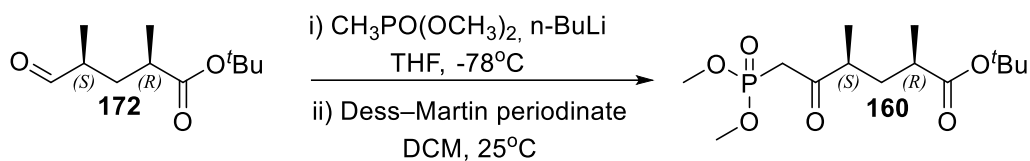
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
94%	C ₁₂ H ₂₂ O ₄	230.30	230.15	+2.0 (c 3.0, CHCl ₃)	R _f = 0.55 Εξάνιο/EtOAc 9/1

Πειραματική Πορεία:

TMSCHN₂ (3.9 mL, 2 M σε εξάνιο, 7.74 mmol, 1.5 eq) προστίθεται στάγδην σε υπό ανάδευση, διάλυμα (2*S*,4*R*)-5-(*tert*-Βουτοξυ)-2,4-διμεθυλο-5-οξοπεντανοϊκού οξέος (**177**) (1.12 g, 5.17 mmol, 1 eq) σε μίγμα μεθανόλης/τολουολίου (40 mL, σε αναλογία 1:1.5) σε θερμοκρασία δωματίου και υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Ύστερα από 3 ώρες ανάδευσης το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την ένωση **166** σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι (1.12 g)

¹ H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 3.66 (s, 3H; CH ₃ O), 2.50 (m, 1H; -CH(CH ₃)-), 2.37 (m, 1H; -CH(CH ₃)-), 2.04 (dt, <i>J</i> = 13.6, 7.6 Hz, 1H; -CH _a H _b -), 1.47–1.38 (brs και m αλληλεπικαλύπτονται, 10H; -C(CH ₃) ₃ , -CH _a H _b -), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H; -CH(CH ₃)-), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H; -CH(CH ₃)-) ppm
¹³ C NMR (63 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 176.7, 175.4, 80.1, 51.6, 38.1, 37.2, 37.1, 28.0, 17.3, 17.0 ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ.} : 253.1410; [M +Na] ⁺ _{πειραμ.} : 253.1410

Σύνθεση του *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*)-6-(διμεθοξυφωφορυλ)-2,4-διμεθυλο-5-οξοεξανικού εστέρα (160) Μέθοδος Α



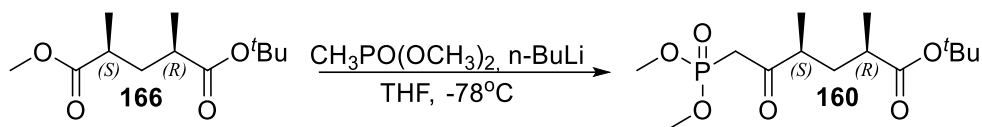
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$	TLC
17%	$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{P}$	322.34	322.15	+10.6. (<i>c</i> 1.1, CHCl_3)	$R_f = 0.28$ Εξάνιο/EtOAc 6/4

Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ (0.44 mL, 4.06 mmol, 3.8 eq) σε THF (5 mL) αναδεύεται στους -78°C και υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Στην συνέχεια προστίθεται στάγδην *n*BuLi (2.18 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 3.48 mmol, 3.2 eq) και το μίγμα αφήνεται για ανάδευση για 1 ώρα στην ίδια θερμοκρασία. Κατόπιν προστίθεται διάλυμα του *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*)-2,4-διμεθυλο-5-οξοπεντοϊκού εστέρα (172) (216 mg, 1.08 mmol, 1 eq, σε 5 mL THF) και η ανάδευση συνεχίζεται για άλλα 30 λεπτά στους -78°C . Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH_4Cl (5 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 15 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με νερό (10mL) και Brine (10mL), ξηραίνονται (με Na_2SO_4) και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 9:1) παρέχει την ένωση *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*)-6-(Διμεθοξυφωφορυλ)-5-υδροξυ-2,4-διμεθυλο-εξανικός εστέρας (176) (199 mg, κιτρινωπό λάδι) ως μίγμα με ένα αδιαχώριστο προϊόν το οποίο χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Το μίγμα της ένωσης 176 διαλύεται σε CH_2Cl_2 (0.8 mL) και προστίθεται σε αυτό αντιδραστήριο Dess–Martin periodinane (520 mg, 1.21 mmol, 1.12 ισοδύναμα) σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά και στην συνέχεια εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 mL) και επιπλέον ανάδευση για ακόμη 20 λεπτά. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με νερό (10 mL) και Brine (10 mL).

<p>Κατόπιν η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός της ενώσεως με χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 7:3 προς 3:7) παρέχει την ένωση 160 σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι (60 mg)</p>	
<p>¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃</p>	<p>δ 3.78 (d, <i>J</i>_{H-P} = 11.2 Hz, 6H; CH₃O), 3.23 - 3.09 (m, 2H; -CH₂CO), 2.73 (m, 1H; -CH(CH₃)), 2.39 (m, 1H; -CH(CH₃)), 2.02 (m, 1H; -CH_aH_b-), 1.45 (s, 9H; C(CH₃)₃), 1.30–1.22 (m, 1H; -CH_aH_b-), 1.13 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 3H; CH₃), 1.11 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H; CH₃) ppm</p>
<p>¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃</p>	<p>δ 204.9 (d, <i>J</i>_{C-P} = 7.8 Hz), 175.4, 80.3, 53.0 (d, <i>J</i>_{C-P} = 6.4 Hz), 52.9 (d, <i>J</i>_{C-P} = 6.4 Hz), 45.2 (d, <i>J</i>_{C-P} = 2.2 Hz), 39.9, 38.8, 38.1, 36.0, 28.0, 17.9, 15.6ppm</p>

Σύνθεση του *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*)-6-(διμεθοξυφωφορυλ)-2,4-διμεθυλο-5-οξοεξανικού εστέρα (160**) Μέθοδος B**



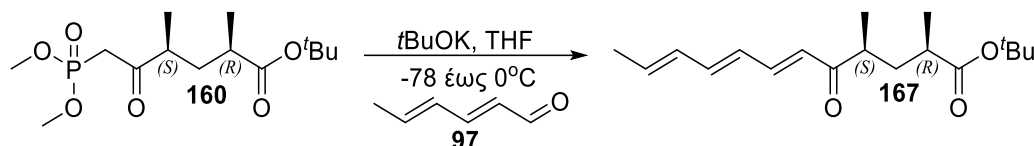
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
83%	C ₁₄ H ₂₇ O ₆ P	322.34	322.15	+10.6. (c 1.1, CHCl ₃)	R _f = 0.28 Εξάνιο/EtOAc 6/4

Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα CH₃PO(OCH₃)₂ (1.35 mL, 12.4 mmol, 3 eq) σε THF (8.2 mL) τοποθετείται για ανάδευση στους -78 °C, υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar και προστίθεται στάγδην *n*BuLi (7.2 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 11.5 mmol, 2.8 eq). Το μίγμα αφήνεται για ανάδευση για 1 ώρα και 20 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα του **1-(*tert*-Βουτυλο) 5-μεθυλο (2*R*,4*S*)-2,4-διμεθυλοπεντοϊκού εστέρα (166)** (950 mg, 4.12 mmol, 1 ισοδύναμο, σε 8.2 mL THF) και η ανάδευση συνεχίζεται για 2 ώρες στους -78 °C. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (10 mL) και αφού έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 30 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με νερό (30mL) και Brine (20 mL), ξηραίνονται (με Na₂SO₄) και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 7:3 προς 3:7) παρέχει την ένωση **160** σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι (1.1 g)

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 3.78 (d, <i>J</i> _{H-P} = 11.2 Hz, 6H; CH ₃ O), 3.23 - 3.09 (m, 2H; -CH ₂ CO), 2.73 (m, 1H; -CH(CH ₃)), 2.39 (m, 1H; -CH(CH ₃)), 2.02 (m, 1H; -CH _a H _b -), 1.45 (s, 9H; C(CH ₃) ₃), 1.30–1.22 (m, 1H; -CH _a H _b -), 1.13 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 3H; CH ₃), 1.11 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H; CH ₃) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 204.9 (d, <i>J</i> _{C-P} = 7.8 Hz), 175.4, 80.3, 53.0 (d, <i>J</i> _{C-P} = 6.4 Hz), 52.9 (d, <i>J</i> _{C-P} = 6.4 Hz), 45.2 (d, <i>J</i> _{C-P} = 2.2 Hz), 39.9, 38.8, 38.1, 36.0, 28.0, 17.9, 15.6 ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 345.1437; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 345.1438

Σύνθεση του *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E*/*Z*)-2,4-διμεθυλο-5-οξοδεκα-6,8,10-τριενικού εστέρα (167) Μέθοδος Α



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
79%	C ₁₈ H ₂₈ O ₃	292.42	292.20	-9.4 (c 0.5, CHCl ₃)	R _f = 0.71 Εξάνιο/EtOAc 9/1

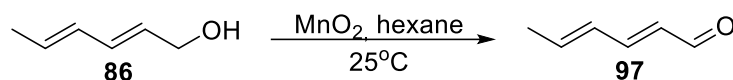
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*)-6-(διμεθοξυφωσφορυλ)-2,4-διμεθυλο-5-οξοεξανικού εστέρα (160) (1.03 g, 3.20 mmol, 1 eq) σε άνυδρο THF (12 mL) αναδεύεται στους 0 °C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Στη συνέχεια προστίθεται *t*BuOK (464 mg, 4.13 mmol, 1.3 eq) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται για ανάδευση για 1 ώρα και 30 λεπτά. Στην συνέχεια η αντίδραση ψύχεται στους -78 °C και προστίθεται στάγδην (2*E*,4*E*)-εξα-2,4-διενάλη (εμπορικά διαθέσιμη ως μίγμα με (2*E*,4*Z*)-ισομερές) (0.53 mL, 4.9 mmol, 1.5 eq). Το μείγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους -20 °C σε περίοδο 1 ώρας και στη συνέχεια αναδεύεται για 3 ώρες στους 0 °C. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (10 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 95:5) παρέχει την ένωση **167** (μίγμα *E*/*Z*-ισομερών στον C-10, σε αναλογία 4.5:1, 735 mg) σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 7.24 (dd, $J = 14.9, 11.4$ Hz, 1H; -CH=CH-), 6.57 (dd, $J = 14.9, 10.7$ Hz, 1H; -CH=CH-), 6.25 – 6.09 (m, 3H; -CH=CH-), 5.96 (dq, $J = 14.9, 6.8$ Hz, 1H; (CH ₃)CH=CH-), 2.77 (m, 1H; -(CH ₃)CH- και για τα δύο ισομερή), 2.40 (m, 1H; (CH ₃)CH-C και για τα δύο ισομερή), 2.04 (m, 1H; -CH _a H _b - και για τα δύο ισομερή), 1.83 (d
---	---

	αλληλεπικαλύπτεται με d του Z-ισομερούς, $J = 6.8$ Hz, 3H; CH_3 -CH=CH-), 1.45 (brs αλληλεπικαλύπτεται με brs του Z-ισομερούς, 9H; $-C(CH_3)_3$), 1.33 (m, 1H; $-CH_aH_b-$), 1.11 (d αλληλεπικαλύπτεται με d του Z-ισομερούς, $J = 6.8$ Hz, 6H; $-(CH_3)CH-$) ppm; Z-ισομερές (μερικώς): $\delta = 7.31$ (dd, $J = 11.5, 15.3$ Hz, 1H; $-CH=CH-$), 6.92 (dd, $J = 14.9, 11.4$ Hz, 1H; $-CH=CH-$), 6.31 (dd, $J = 14.6, 11.4$ Hz, 1H; $-CH=CH-$), 5.76 (m, 1H; $(CH_3)CH=CH-$) ppm
^{13}C NMR (125 MHz) 25 °C, $CDCl_3$	δ 203.1, 175.7, 143.1, 142.1, 135.4, 131.4, 128.2, 127.1, 80.1, 42.0, 38.2, 36.9, 28.1, 18.6, 17.8, 16.2. ppm; Z-ισομερές (μερικώς): $\delta = 142.9, 136.6, 131.9, 130.1, 129.0, 127.5$ ppm
HRMS (ESI)	$[M + Na]^+_{\text{θεωρ}}: 315.1931; [M + Na]^+_{\text{πειραμ}}: 315.1930$

Σύνθεση της (2*E*,4*E*)-εξαδιενάλης (97)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
100%	C ₆ H ₈ O	96.06	96.13	-	R _f = 0.64 Εξάνιο/EtOAc 9/1

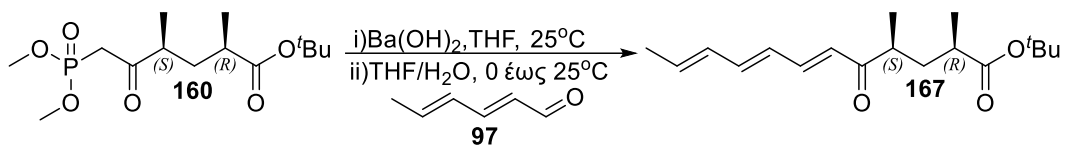
Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα (2*E*,4*E*)-εξαδιενόλης (86) (200 mg, 2.04 mmol, 1 eq) σε εξάνιο (10 mL) προστίθεται MnO₂ (1.77 g, 20.4 mmol, 10 ισοδύναμα) και αναδεύεται σε θερμοκρασία 25°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Ύστερα από 1 ώρα ανάδευσης το μίγμα διηθείται υπό Celite και ο ηθμός εκπλένεται με εξάνιο (30 mL). Ακολουθεί ξήρανση με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Η διαδικασία αυτή παρέχει την αλδεΐδη 97 ως κίτρινο λάδι, το οποίο χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

¹H NMR
(500 MHz)
25 °C, CDCl₃

¹³C NMR
(125 MHz)
25 °C, CDCl₃

Σύνθεση του *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E*/*Z*)-2,4-διμεθυλο-5-οξοδεκα-6,8,10-τριενικού εστέρα (167**) Μέθοδος B**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
93%	C ₁₈ H ₂₈ O ₃	292.42	292.20	-9.4 (c 0.5, CHCl ₃)	R _f = 0.71 Εξάνιο/EtOAc 9/1

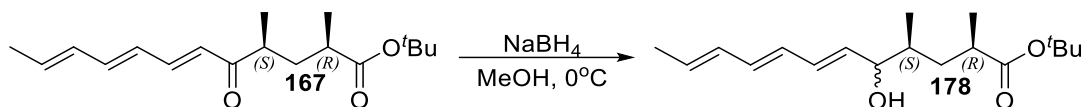
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*)-6-(διμεθοξυφωσφορυλ)-2,4-διμεθυλο-5-οξοεξανικού εστέρα (**160**) (200 mg, 0.62 mmol, 1 eq) σε άνυδρο THF (5 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια προστίθεται Ba(OH)₂*8H₂O (363 mg, 1.15 mmol, 1.85 eq) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται για ανάδευση για 30 λεπτά. Στην συνέχεια η αντίδραση ψύχεται στους 0 °C και προστίθεται στάγδην διάλυμα πρόσφατα φτιαγμένης **97** (0.1 mL, 0.93 mmol, 1.5 eq) σε THF/H₂O (9.6/0.4 mL). Ύστερα από ανάδευση μισής ώρας το μείγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια αναδεύεται για 16 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (10 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 95:5) παρέχει την ένωση **167** (μόνο *E*, 168 mg) σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 7.24 (dd, $J = 14.9, 11.4$ Hz, 1H; -CH=CH-), 6.57 (dd, $J = 14.9, 10.7$ Hz, 1H; -CH=CH-), 6.25 – 6.09 (m, 3H; -CH=CH-), 5.96 (dq, $J = 14.9, 6.8$ Hz, 1H; (CH ₃)CH=CH-), 2.77 (m, 1H; -(CH ₃)CH-), 2.40 (m, 1H; (CH ₃)CH-C), 2.04 (m, 1H; -CH _a H _b -), 1.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H; CH ₃ -CH=CH-), 1.45 (brs, 9H; -C(CH ₃) ₃), 1.33 (m, 1H; -CH _a H _b -), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H; -(CH ₃)CH-) ppm
---	---

^{13}C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl_3	
HRMS (ESI)	$[\text{M} + \text{Na}]^+_{\text{θεωρ}}: 315.1931; [\text{M} + \text{Na}]^+_{\text{πειραμ}}: 315.1930$

Σύνθεση του *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E*/*Z*)-5-Υδροξυ-2,4-διμεθυλοδωδεκα-6,8,10-τριενικού εστέρα (178)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
99%	C ₁₈ H ₃₀ O ₃	294.44	294.22	-	R _f = 0.39 Εξάνιο/EtOAc. 9/1

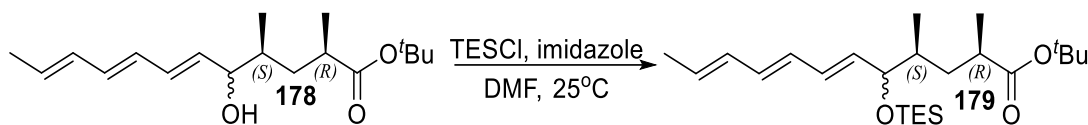
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E*/*Z*)-2,4-διμεθυλο-5-οξοδωδεκα-6,8,10-τριενικού εστέρα (167) (800 mg, 2.74 mmol, 1 eq) σε μεθανόλη (20 mL) αναδελύεται στους 0°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar και προστίθεται NaBH₄ (125 mg, 3.30 mmol, 1.2 eq). Ύστερα από ανάδευση μίας ώρας η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (10 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 20 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την ένωση **178** (μίγμα διαστερεοισομερών στον C-5 (c.a. 1:1), μίγμα *E*/*Z*-ισομερών στον C-10, σε αναλογία 5:1, 799 mg) σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	<i>E</i>-ισομερές (κορυφές αναφέρονται και στα δύο διαστερεοισομερή του C-5): δ 6.25 – 6.14 (m, 2H; -CH=CH-), 6.13 – 6.00 (m, 2H; -CH=CH), 5.72 (m, 1H; -CH=CH-), 5.64 (ddd, <i>J</i> = 15.1, 7.3, 2.8 Hz, 1H; -CH=CH-), 3.97 (m, 1H; -CHOH), 2.43 (m, 1H; -(CH ₃)CH-COO <i>t</i> Bu), 1.87 – 1.73 (m, d αλληλεπικαλύπτονται, <i>J</i> = 7.3 Hz, 4H; -CH _a H _b -, CH ₃ CH=CH-), 1.63 (m, 1H; -CH(CH ₃)-), 1.43 (s, 9H; -C(CH ₃) ₃), 1.12 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H; -CH(CH ₃)), 1.10 - 1.02 (m, 1H; -CH _a H _b -), 0.91 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H; -CH(CH ₃)) ppm; <i>Z</i>-ισομερές (μερικών, κορυφές αναφέρονται και στα δύο διαστερεοισομερή του C-5): 6.51 (dd, <i>J</i> = 14.9, 11.2 Hz, 1H; -CH=CH-), 6.30 (m, 1H; -CH=CH-), 5.53 (m, 1H; (CH ₃)CH=CH-) ppm
---	---

¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ 176.2, 133.6, 133.4, 133.3, 133.1, 132.9, 132.0, 131.5, 131.5, 130.2, 130.1, 129.5, 129.4, 80.0, 76.8, 76.0, 38.5, 38.4, 37.4, 37.3, 37.0, 36.9, 28.1, 18.6, 18.5, 18.3, 15.1, 14.6 ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 317.2087; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 317.2083

Σύνθεση του *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E*/*Z*)-2,4-διμεθυλο-5-((τριεθυλοσιλυλο)οξύ) δωδεκα-6,8,10-τριενικού εστέρα (**179**)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
98%	C ₂₄ H ₄₄ O ₃ Si	408.70	408.31	-	R _f = 0.83 Εξάνιο/EtOAc 9/1

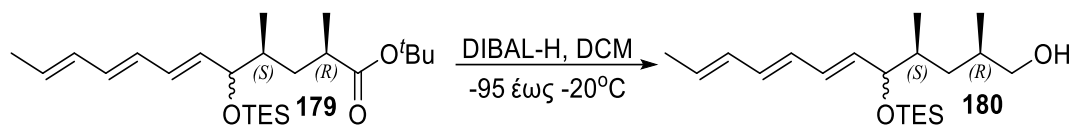
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E*/*Z*)-5-υδροξύ-2,4-διμεθυλοδωδεκα-6,8,10-τριενικού εστέρα (**178**) (500 mg, 1.7 mmol, 1 eq) σε DMF (5.2 mL), προστίθενται διαδοχικά μιδαζόλη (1.85 g, 27.2 mmol, 16 eq) και TESCl (1.6 mL, 9.53 mmol, 5.6 eq) σε θερμοκρασία δωματίου υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Ύστερα από ανάδευση 3 ώρων η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη MeOH (0.5 mL) και κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (10 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 98:2) παρέχει την ένωση **179** (μίγμα διαστερεοϊσομερών στον C-5 (c.a. 1:1), μίγμα *E*/*Z*-ισομερών στον C-10, σε αναλογία 5:1, 681 mg) σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	<p>δ 6.48 (dd, $J = 13.9, 11.2$ Hz, 1H; -CH=CH του <i>Z</i>-ισομερούς), 6.24 – 5.99 (m, 4H; -CH=CH-), 5.74 - 5.45 (m αλληλεπικαλύπτονται, 2H; -CH=CH-), 4.03–3.92 (m, 1H; -CH(OTES)-), 2.41 (m, 1H; -CH(CH₃)-), 1.84–1.69 (m, d αλληλεπικαλύπτονται $J = 7.0$ Hz, 4H; CH₃CH=CH-, -CH(CH₃)-), 1.60 (m, 1H; -CH_aH_b-), 1.43 (s, 9H; -C(CH₃)₃), 1.14–1.07 (d, d διαστερεοϊσομερών αλληλεπικαλύπτονται, 3H; -CH(CH₃)-), 1.07–0.98 (m διαστερεοϊσομερών αλληλεπικαλύπτονται, 1H; -CH_aH_b-), 0.97–0.90 (t αλληλεπικαλύπτονται, 9H; -Si(CH₂CH₃)₃), 0.89–0.84 (d αλληλεπικαλύπτονται, 3H; -CH(CH₃)-), 0.61–0.53 (d διαστερεοϊσομερών αλληλεπικαλύπτονται, 6H; -Si(CH₂CH₃)₃) ppm</p>
---	--

¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ 176.2, 134.6, 134.4, 133.7, 132.4, 131.7, 130.9, 130.7, 129.9, 129.6, 129.4, 79.7, 77.3, 77.1, 38.4, 38.2, 38.1, 37.9, 37.3, 37.2, 28.1 (2C), 18.4, 18.3, 18.2, 14.7, 14.6, 6.9, 5.0 (2C) ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 431.2952; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 431.2957

Σύνθεση της (2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E/Z*)-2,4-Διμεθυλ-5-((τριεθυλοσιλυλο)οξύ) δωδεκα-6,8,10-τριενόλης (**180**)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
98%	C ₂₀ H ₃₈ O ₂ Si	338.60	338.26	-	R _f = 0.25 Εξάνιο/EtOAc 9/1

Πειραματική Πορεία:

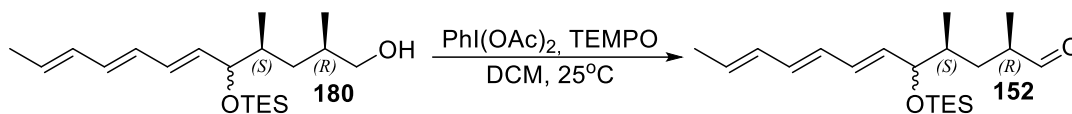
Διάλυμα *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E/Z*)-2,4-διμεθυλο-5-((τριεθυλοσιλυλο)οξύ) δωδεκα-6,8,10-τριενικού εστέρα (**179**) (550 mg, 1.35 mmol, 1 eq) σε DCM (5.5 mL), αναδεύεται στους -95 °C και προστίθεται στάγδην DIBAL-H (2.9 mL, 1 M σε εξάνιο, 2.9 mmol, 2.15 eq) υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους -20°C σε μία περίοδο 2 ωρών και αφήνεται για ανάδευση για άλλη μία ώρα σε αυτή την θερμοκρασία. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη MeOH (0.2 mL) και EtOAc (20 mL). Στην συνέχεια το μίγμα αποχύνεται σε κορεσμένο υδατικό διάλυμα τρυγικού Καλίου-Νατρίου (20 mL) και τοποθετείται για ισχυρή ανάδευση έως ότου παρατηρηθεί εμφανής διαχωρισμός των δύο φάσεων (περίπου 2 ώρες). Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται με EtOAc (3 × 20 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται και εκχυλίζονται διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (10 mL) και Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την ένωση **180** (μίγμα διαστερεοϊσομερών στον C-5 (c.a. 1:1), μίγμα *E/Z*-ισομερών στον C-10, σε αναλογία 5:1, 402 mg) σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι

¹H NMR
(500 MHz)
25 °C, CDCl₃

(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ 6.48 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H; -CH=CH- του *Z* ισομερούς), 6.22 – 6.00 (m, 4H; -CH=CH), 5.71 (m, 1H; CH₃CH=CH-), 5.65 – 5.48 (m, 1H; -CH=CH-CH(OTES)-), 4.00 – 3.90 (m, t αλληλεπικαλύπτονται, 1H; -CH(OTES)-), 3.50 (dd, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 1H; -CH_aH_bOH), 3.40 (dt, *J* = 10.6, 6.1 Hz, 1H; -

	$\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 1.77 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ -), 1.74 – 1.62 (m, 2H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -), 1.52 – 1.45 (m, 1H; $-\text{CH}_a\text{H}_b$ -), 0.97 – 0.90 (t, d αλληλεπικαλύπτονται, 12H; $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -), 0.89 - 0.83 (m, d ($J = 6.9$ Hz), d ($J = 6.5$ Hz) αλληλεπικαλύπτονται, 4H; $-\text{CH}_a\text{H}_b$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -), 0.61 - 0.53 (t αλληλεπικαλύπτονται, 6H; $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$) ppm;
^{13}C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl_3	(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ 134.0, 133.8, 132.5, 131.6, 131.1, 131.0, 129.8, 129.4, 127.5, 126.8, 77.4, 77.3, 67.9, 67.6, 37.7, 36.8, 35.7, 33.4, 33.3, 18.3, 18.2, 18.0, 16.3, 15.9, 13.5, 6.8, 5.0 ppm
HRMS (ESI)	$[\text{M} + \text{Na}]^+_{\text{θεωρ}}$: 361.2533; $[\text{M} + \text{Na}]^+_{\text{πειραμ}}$: 361.2536

Σύνθεση της **(2R,4S,6E,8E,10E/Z)-2,4-Διμεθυλο-5-((τριεθυλοσιλυλο)οξύ) δωδεκα-6,8,10-τριενάλης (152)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
98%	C ₂₀ H ₃₆ O ₂ Si	336.59	336.25	-	R _f = 0.63 Εξάνιο/EtOAc, 9/1

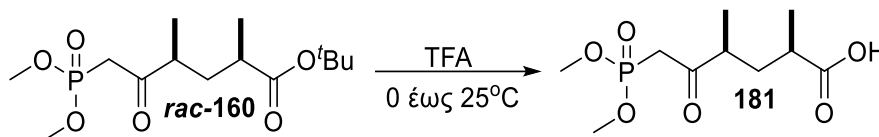
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα **(2R,4S,6E,8E,10E/Z)-2,4-Διμεθυλ-5-((τριεθυλοσιλυλο)οξύ) δωδεκα-6,8,10-τριενόλης (180)** (200 mg, 0.591 mmol, 1 eq) σε CH₂Cl₂ (2 mL) τοποθετείται για ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου και υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Στην συνέχεια προστίθεται σε δόσεις (διάρκειας 40 λεπτών) μίγμα PhI(OAc)₂ (316 mg, 0.981 mmol, 1.66 eq) και TEMPO (4.7 mg, 0.030 mmol, 5% eq) και αφήνεται για ανάδευση για 2 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος Na₂S₂O₃ (1 mL) και αναδεύεται για διάστημα 15 λεπτών. Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL) και Brine (10 mL). Στην συνέχεια η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την αλδεϋδη **152** (μίγμα διαστερεοϊσομερών στον C-5 (c.a. 1:1), μίγμα E/Z-ισομερών στον C-10, σε αναλογία 5:1, 195 mg) σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ 9.53 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H; -CH=O), 6.23 – 5.98 (m, 4H; -CH=CH-), 5.72 (dq, <i>J</i> = 13.9, 6.8 Hz, 1H; CH ₃ CH=CH-), 5.65 - 5.48 (m, 1H; CH=CH-CH(OTES)-), 4.03–3.91 (t αλληλεπικαλύπτονται, 1H; -CH(OTES)-), 2.44 (m, 1H; -CH(CH ₃)), 1.94–1.85 (m, 1H; -CH _a H _b -), 1.77 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H; (CH ₃)CH=CH-), 1.60 (m, 1H; -CH(CH ₃)), 1.12–1.06 (d, d αλληλεπικαλύπτονται, <i>J</i> = 7.0 Hz, <i>J</i> = 7.0 Hz και m
---	---

	αλληλεπικαλύπτονται, 4H; -CH _a H _b -, -CH(CH ₃)), 0.97 - 0.90 (t αλληλεπικαλύπτονται, <i>J</i> = 7.9 Hz, 9H; -Si(CH ₂ CH ₃)), 0.87–0.85 (d αλληλεπικαλύπτονται, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H; -CH(CH ₃)), 0.61 – 0.52 (q αλληλεπικαλύπτονται, <i>J</i> = 7.9 Hz, 6H; -Si(CH ₂ CH ₃)) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ = 205.4, 205.3, 134.3, 133.6, 133.4, 132.7, 131.7, 131.6, 131.3, 131.2, 131.1, 129.9, 129.6, 129.3, 127.7, 126.9, 77.3, 44.2, 37.7, 33.9, 33.6, 18.2, 15.6, 15.5, 14.6, 14.4, 13.5, 6.8, 5.0 (2C)ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 359.2377; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 359.2374

Σύνθεση του 6-(Διμεθοξυφωφορυλ)-2,4-διμεθυλο-5-οξοεξανικού οξέος (181)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
96%	C ₁₀ H ₁₉ O ₆ P	266.23	266.09	-	R _f = 22 CHCl ₃ /MeOH 8/2

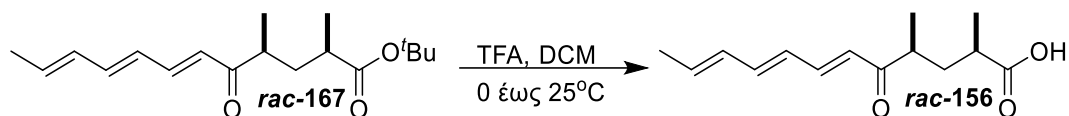
Πειραματική Πορεία:

Η ένωση *tert*-Βουτυλο-6-(διμεθοξυφωφορυλ)-2,4-διμεθυλο-5-οξοεξανικού εστέρα (*rac*-160) (1.7 g, 5.27 mmol, 1 eq) αναδεύεται στους 0°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar και προστίθεται στάγδην TFA (20 mL). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 25°C και αφήνεται για ανάδευση για 30 λεπτά. Στην συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση σε χαμηλή θερμοκρασία. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλυσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 1:9 προς CHCl₃ / MeOH, 9:1) παρέχει την ένωση **181** σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι (1.35 g)

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 10.25 (bs, 1H, COOH), 3.77 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 6H; CH ₃ O), 3.19 (d, <i>J</i> = 22.5 Hz, 2H; -CH ₂ CO), 2.79 (dd, <i>J</i> = 12.9, 6.5 Hz, 1H; -CH(CH ₃)), 2.49 (dd, <i>J</i> = 13.3, 6.5 Hz, 1H; -CH(CH ₃)), 2.12 – 2.04 (m, 1H; -CH _a H _b -), 1.30 (dt, <i>J</i> = 13.4, 6.6 Hz, 1H; -CH _a H _b -), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H; CH ₃), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H; CH ₃) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 204.9 (d, <i>J</i> _{C-P} = 7.8 Hz), 180.0, 128.4, 53.4 (d, <i>J</i> _{C-P} = 6.4 Hz), 53.3 (d, <i>J</i> _{C-P} = 6.4 Hz), 53.2 (d, <i>J</i> _{C-P} = 6.4 Hz), 45.4, 39.7, 38.6, 37.2, 35.9, 17.8, 15.9 ppm

	CH_aH_b - και για τα δύο ισομερή), 1.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H; CH_3 - $CH=CH-$), 1.50 – 1.35 (m, 1H; $-CH_aH_b$ - και για τα δύο ισομερή), 1.17 (dd, $J = 17.6, 6.9$ Hz, 6H; $-(CH_3)CH-$, $-(CH_3)CH-$) ppm; Z- ισομερές (μερικώς): 7.75 (dd, $J = 15.0, 12.1$ Hz, 1H; $-CH=CH-CO-$), 6.94 (dd, $J = 14.5, 11.7$ Hz, 1H; $-CH=CH-$), 6.35 (dd, $J = 16.6, 5.2$ Hz, 3H; $-CH=CH-$), 5.78 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H; $CH_3-CH=CH-$) ppm
^{13}C NMR (125 MHz) 25 °C, $CDCl_3$	

Σύνθεση του (6*E*,8*E*,10*E*/*Z*)-2,4-Διμεθυλο-5-οξοδωδεκα-6,8,10-τριενικού οξέος (*rac*-156) Μέθοδος Β



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
94%	C ₁₄ H ₂₀ O ₃	236.31	236.14	-	R _f = 0.22 Εξάνιο/EtOAc 8/2

Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα *tert*-Βουτυλο (2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E*/*Z*)-2,4-διμεθυλο-5-οξοδωδεκα-6,8,10-τριενικού εστέρα (*rac*-167) (240 mg, 0.86 mmol, 1 ισοδύναμο) σε CH₂Cl₂ (10 mL) αναδεύεται στους 0°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar και προστίθεται στάγδην TFA (1 mL). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 25°C και αφήνεται για ανάδευση για 2 ώρες. Στην συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 7:3) παρέχει την ένωση *rac*-156 σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι (μίγμα *E*/*Z*-ισομερών στον C-10, σε αναλογία 4.5:1, 191 mg)

¹ H NMR (250 MHz) 25 °C, CDCl ₃	Όμοια με Μέθοδο Α
---	-------------------

Σύνθεση του (6*E*,8*E*,10*E*/*Z*)-5-υδροξυ-2,4-διμεθυλο-δωδεκα-6,8,10-τριενικού οξέος (**182**)



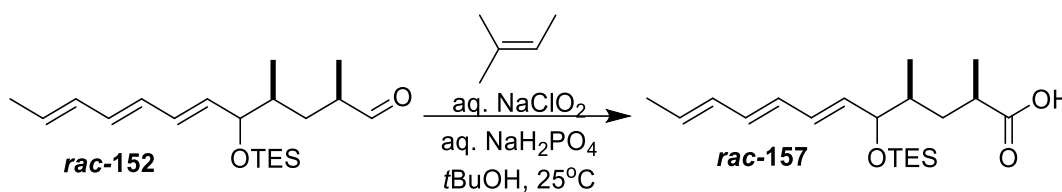
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
59%	C ₁₄ H ₂₂ O ₃	238.33	238.16	-	R _f = 0.22 Εξάνιο/EtOAc 6/4

Πειραματική Πορεία:

Σε Διάλυμα (6*E*,8*E*,10*E*/*Z*)-2,4-Διμεθυλο-5-οξοδωδεκα-6,8,10-τριενικού οξέος (**rac-156**) (40 mg, 0.17 mmol, 1 eq) σε THF (4 mL) προστίθεται LiBH₄ (4 mg, 0.18 mmol, 1.05 eq) και αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Ύστερα από 1 ώρα ανάδευσης η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (2 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 5 mL) και στην συνέχεια οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL), ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 6:4) παρέχει την ένωση **182** (24 mg) σε ως λευκό στερεό.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	<i>E</i>-ισομερές (κορυφές αναφέρονται και στα δύο διαστερεοϊσομερή του C-5): δ 6.26-6.14 (m, 2H; -CH=CH-), 6.13-6.03 (m, 2H; -CH=CH), 5.79 – 5.69 (m, 1H; -CH=CH-), 5.65 (ddd, <i>J</i> = 15.3, 7.2, 2.7 Hz, 1H; -CH=CH-), 4.14 – 3.93 (m, 1H; -CHOH), 2.67 – 2.54 (m, 1H; -(CH ₃)CH-), 1.98-1.86 (m, 1H; -CH _a H _b -), 1.78 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H; CH ₃ CH=CH-), 1.73-1.65 (m, 1H; -CH(CH ₃)-), 1.61-1.53 (m, 1 Hz; 1H; -CH _a H _b -), 1.24 – 1.15 (m, 3H; -CH(CH ₃)), 0.91 (dt, <i>J</i> = 15.3, 6.2 Hz, 3H; -CH(CH ₃)) 2H) ppm; <i>Z</i>-ισομερές (μερικών, κορυφές αναφέρονται και στα δύο διαστερεοϊσομερή του C-5): 6.56 (ddd, <i>J</i> = 32.3, 14.8, 11.0 Hz, 1H; -CH=CH-), 5.97 (m, 1H; -CH=CH-), 5.55 (m, 1H; (CH ₃)CH=CH-) ppm
---	---

Σύνθεση του (6E,8E,10E/Z)-2,4-Διμεθυλο-5-((τριεθυλοσιλυλο)οξύ)δωδεκα-6,8,10-τριενικού οξέος (*rac*-157)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
51%	C ₂₀ H ₃₆ O ₃ Si	352.59	352.24	-	R _f = 0.46 Εξάνιο/EtOAc 8/2

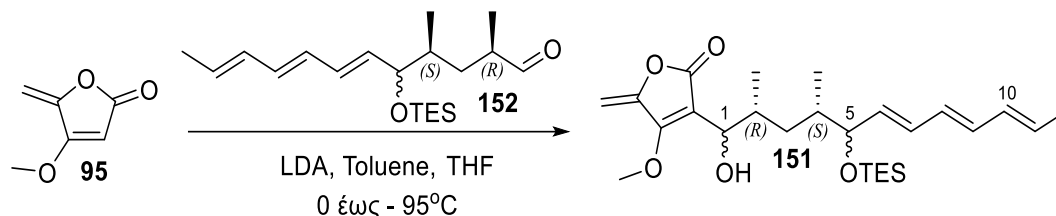
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα (6E,8E,10E/Z)-2,4-Διμεθυλο-5-((τριεθυλοσιλυλο)οξύ) δωδεκα-6,8,10-τριενάλης (*rac*-152) (45 mg, 0.134 mmol, 1 eq) σε *t*BuOH (3.7mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια προστίθενται διαδοχικά 2-μεθυλ-2-βουτένιο (45 mg, 0.134 mmol, 100 eq) και υδατικό διάλυμα NaClO₂/NaH₂PO₄ (1:1, 85 mg/113 mg, 0.94 mmol, 7 eq, 0.42 mL H₂O). Ύστερα από 1 ώρα ανάδευσης η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO₃ (5 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει το οξύ *rac*-157 (μίγμα E/Z-ισομερών στον C-10, 195 mg) σε ως κίτρινο λάδι σε χαμηλή καθαρότητα.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	E-ισομερές (κορυφές αναφέρονται και στα δύο διαστεροεισομερή του C-5, μερική ανάλυση): 6.36 – 5.91 (m, 4H; -CH=CH-), 5.71-5.35 (m αλληλεπικαλύπτονται, 2H; -CH=CH-), 4.33 (m, 1H; -CH(OTES)-), 2.62-2.40 (m, 1H; -(CH ₃)CH-), 2.26 (m διαστεροεισομερών αλληλεπικαλύπτονται, 1H; -CH _a H _b -), 2.03-1.93 (m, 1H; -CH _a H _b -), 1.84–1.73 (m, d αλληλεπικαλύπτονται J = 7.0 Hz, 4H; CH ₃ CH=CH-, -CH(CH ₃ -), 1.17-1.10 (d, d διαστεροεισομερών αλληλεπικαλύπτονται , 3H; -CH(CH ₃ -), 0.99 - 0.91 (d αλληλεπικαλύπτονται, 3H; -CH(CH ₃ -), 0.91–0.85 (t
---	--

	αλληλεπικαλύπτονται, 9H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃ , 0.10–0.05 (d διαστεροϊσομερών αλληλεπικαλύπτονται, 6H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	
LCMS (ESI)	[M - H] ⁻ _{θεωρ} : 351, [M - H] ⁻ _{πειραμ} : 351

Σύνθεση 3-((2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E/Z*)-1-δωδροξυ-2,4-διμεθυλο-5-((τριεθυλοσιλυλο)οξυ)-δωδεκα-6,8,10-τριεν-1-υλ)-4-μεθοξυ-5-μεθυλενεφουραν-2(5*H*)-όνη (151)



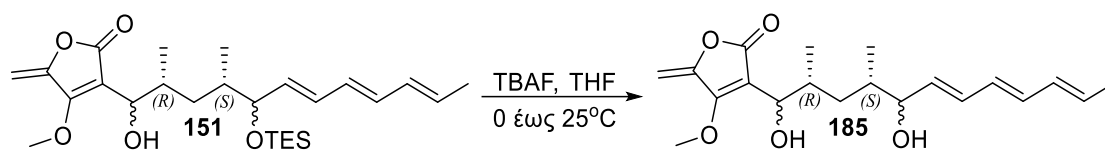
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
86%	C ₂₆ H ₄₂ O ₅ Si	462.70	462.28	-	R _f = 0.36 Εξάνιο/EtOAc 8/2

Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα LDA παρασκευάζεται από *i*Pr₂NH (0.170 mL, 1.21 mmol, 3.4 eq) και *n*BuLi (0.740 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 1.18 mmol, 3.3 eq) σε τολουόλιο (5.5 mL) στους 0 °C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar και ανάδευση για 1 ώρα. Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται στους -95 °C και προστίθεται στάγδην διάλυμα 5-μεθυλενο-4-μεθοξυ-2(5*H*)-φουρανόνης (95) (136 mg, 1.08 mmol, 3 eq) σε μίγμα THF (7.7 mL) και Τολουολίου (2.4 mL). Το μίγμα αφήνεται για ανάδευση στους -95 °C για 6 λεπτά και στην συνέχεια προστίθεται στάγδην η (2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E/Z*)-2,4-Διμεθυλο-5-((τριεθυλοσιλυλο)οξυ) δωδεκα-6,8,10-τριενάλη (152) (120 mg, 0.357 mmol, 1 eq) σε τολουόλιο (3.8 mL) και η ανάδευση συνεχίζεται για άλλη 1 ώρα στους -78 °C. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (10 mL) και θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 20 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με νερό (10mL) και Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την ένωση 151 (μίγμα διαστερεοϊσομερών στον C-1 και C-5 (c.a. 1:1:1:1), μίγμα *E/Z*-ισομερών στον C-10, σε αναλογία 5:1, 142 mg) σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι. Ο πλήρης διαχωρισμός του προϊόντος από περίσσεια 4-Μεθοξυ-5-μεθυλένεφουραν-2-(5*H*)-όνης πραγματοποιήθηκε μόνο για αναλυτικούς

<p>σκοπούς και σε μεγαλύτερες κλίμακες, παραλείφθηκε. Το μείγμα και των δύο μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο επόμενο βήμα, όπου επιτεύχθηκε μια πιο ευέλικτη και πλήρης απομάκρυνση της 5-μεθυλενο-4-μεθοξυ-2(5H)-φουρανόνης (95) χωρίς αυτό να επηρεάζει την συνολική απόδοση</p>	
<p>¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃</p>	<p>(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ 6.63 - 6.39 (m αλληλεπικαλύπτονται, 0.3H; -CH=CH- του ελάσσονος ισομερούς), 6.28 - 5.98 (m, 4H; -CH=CH-), 5.96 - 5.81 (m, 0.1H; -CH=CH- του ελάσσονος ισομερούς), 5.72 (m, 1H; -(CH₃)CH=CH-), 5.66-5.42 (m αλληλεπικαλύπτονται, 1H; -CH=CH-), 5.12-4.98 (brs αλληλεπικαλύπτονται, 2H; CH₂=C- συνδέεται με τον τετρονικό δακτύλιο), 4.52-4.36 (m, 1H; -CH(OH)-), 4.15-4.05 (4 s αλληλεπικαλύπτονται, 3H; CH₃O-), 4.05-3.90 (m, 1H; -CH(OTES)), 3.28-3.09 (brs αλληλεπικαλύπτονται, 1H; -OH), 2.17- 1.81 (m, 2H; -CH(CH₃)-, -CH_aH_b-), 1.77 (d, J = 6.9 Hz, 3H; (CH₃)CH=CH), 1.62 (m, 1H; -CH(CH₃)-), 1.10 - 1.01 (m, 1H, -CH_aH_b), 0.98-0.78 (m, 15H; -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-, -Si(CH₂CH₃)₃), 0.63-0.47 (m, 6H; Si(CH₂CH₃)₃) ppm</p>
<p>¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃</p>	<p>(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ = 169.5, 161.6, 149.4 (2C), 134.0, 133.9, 133.8, 133.7, 133.4, 133.1, 132.7 (2C), 131.8, 131.6, 131.5, 131.4 (2C), 131.0, 130.9 (2C), 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4 (2C), 129.3, 127.6 (2C), 126.8, 107.0, 100.1, 93.4, 93.2, 93.0, 92.3, 77.1, 76.4 (2C), 72.0, 71.9, 70.5, 60.4 (2C), 60.3, 60.2, 41.9, 38.2, 38.1 (2C), 37.9 (2C), 37.5, 37.3, 36.8, 36.7, 35.9, 18.3, 17.8, 17.6 (2C), 17.3, 16.9, 16.5, 16.2, 6.8, 6.6, 5.8, 5.0 ppm</p>
<p>HRMS (ESI)</p>	<p>[M +Na]⁺_{θεωρ}: 485.2694; [M +Na]⁺_{πειραμ}: 485.2688.</p>

Σύνθεση της 3-((2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E/Z*)-1,5-δωδροξυ-2,4-διμεθυλοδωδεκα-6,8,10-τριεν-1-υλ)-4-μεθοξυ-5-μεθυλενεφουραν-2(5*H*)-όνης (**185**)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
98%	C ₂₀ H ₂₈ O ₅	348.44	348.19	-	R _f = 0.19 Εξάνιο/EtOAc 7/3

Πειραματική Πορεία:

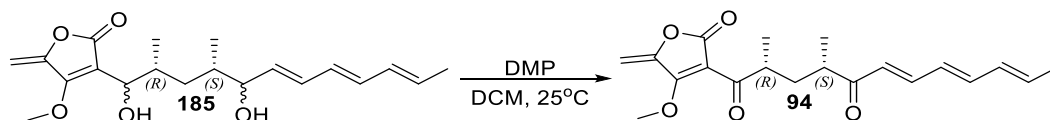
Διάλυμα της **151** (140 mg, 0.303 mmol, 1 eq) σε THF (1.6 mL) αναδεύεται στους 0 °C και προστίθεται στάγδην TBAF (1.06 mL, 1 M σε THF, 1.06 mmol, 3.5 eq) υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 25°C και αφήνεται για ανάδευση για 2 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (5 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 15 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 7:3) παρέχει την ένωση **185** σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι (μίγμα διαστερεοϊσομερών στον C-1 και C-5 (c.a. 1:1:1:1), μίγμα *E/Z*-ισομερών στον C-10, σε αναλογία 5:1, 103 mg)).

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ = 6.70 - 6.43 (m, 0.1H του ελάσσονος ισομερούς; -CH=CH-), 6.33–5.94 (m, 4H; -CH=CH-), 5.79 - 5.49 (m, 2H; CH ₃ CH=CH-, -CH=CH-), 5.10–4.99 (brs αλληλεπικαλύπτονται, 2H; CH ₂ =C- συνδέεται με τον τετρονικό δακτύλιο), 4.58–4.38 (m, 1H; τετρονικός δακτύλιος - CH(OH)-), 4.14–4.07 (s αλληλεπικαλύπτονται, 3H; CH ₃ O-), 4.08–3.86 (m, 1H; -CH(OH)CH=CH-), 3.25 (brs, 1H; -OH), 2.91 (brs, 1H; -OH), 2.15–1.84 (m, 2H; -CH-), 1.78 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4H; (CH ₃)CH=CH-, -CH-),
---	--

	1.55– 1.35 (m, 1H; -CH-), 1.11–0.88 (d αλληλεπικαλύπτονται, 6H; -CH(CH ₃)) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ 169.7, 169.5, 161.4, 149.3, 133.7, 133.6, 133.5, 133.2 (2C), 132.7, 132.4 (2C), 131.8, 131.5, 131.3 (2C), 131.1, 130.4 (2C), 130.2 (2C), 129.4, 129.3, 129.1, 127.3, 115.5, 107.0, 93.5 (3C), 93.4, 93.3, 76.6, 75.9, 74.8, 74.7, 71.7 (2C), 70.4 (2C), 60.5 (2C), 60.3 (2C), 37.7, 37.5, 37.4, 37.3 (2C), 37.2 (3C), 37.0, 36.9, 36.8 (2C), 36.6, 36.3 (2C), 23.0, 18.3, 18.0 (2C), 16.7, 16.2, 16.1, 16.0, 15.7, 15.1, 15.0, 14.9 ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 371.1829; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 371.1830.

Σύνθεση της 3-((2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E/Z*)-1-(4-μεθοξυ-5-μεθυλενε-2-οξο-2,5-διυδροφουραν-3-υλ)-2,4-διμεθυλοδοδεκα-6,8,10-τριεν-1,5-διόνης (**94**) Μέθοδος

A



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
32%	C ₂₀ H ₂₄ O ₅	344.41	344.16	-	R _f = 0.56 Εξάνιο/EtOAc, 7/3

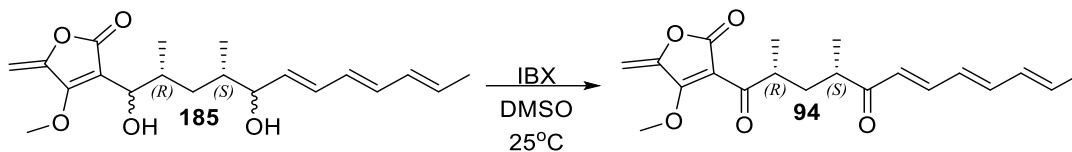
Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα της **185** (40 mg, 0,115 mmol, 1 eq) σε CH₂Cl₂ (2 mL), προστίθεται αντιδραστήριο Dess–Martin periodinane (148 mg, 0.349 mmol, 3 eq) σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 40 λεπτά και στην συνέχεια εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος Na₂S₂O₃ (1 mL) και επιπλέον ανάδευση για ακόμη 30 λεπτά. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με νερό (10 mL) και Brine (10 mL). Κατόπιν η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Η άμεση χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, n-εξάνιο / EtOAc / Et₃N, 95: 5: 0,1 έως 85: 15: 0,1) παρέχει την ένωση **94** (ισομερή *E/Z* σε C-10 περίπου 5: 1, 13mg) σε καθαρή μορφή άχρωμο λάδι. Η δικετόνη **94** αποδείχτηκε ασταθής.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ 7.35 - 7.14 (m, 2H; -COCH=CH-), 6.93 (m, 1H; -CH=CH- του Z-ισομερούς), 6.64 - 6.52 (m, 1H; -CH=CH-), 6.35 - 6.08 (m, 4H; -CH=CH-). 5.96 (dq, <i>J</i> = 14.1, 7.0 Hz, 1H; CH ₃ CH=CH- του <i>E</i> ισομερούς), 5.77 (dq, <i>J</i> = 10.6, 7.1 Hz, 1H; CH ₃ CH=CH- του <i>Z</i> ισομερούς), 5.27 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H; CH _a H _b =C- συνδέεται με τον τετρονικό δακτύλιο), 5.21 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H; CH _a H _b =C- συνδέεται με τον τετρονικό δακτύλιο), 4.12 (s, 3H; CH ₃ O- του <i>E</i> ισομερούς), 4.10 (s, 3H; CH ₃ O- του <i>Z</i> ισομερούς), 3.70 - 3.56 (m, 1H; -(CH ₃)CHCO-CH=CH-), 2.82 (m, 1H; -CH(CH ₃)- του
---	---

	<i>E</i> -ισομερούς), 2.33 (m, -CH(CH ₃)- του <i>Z</i> ισομερούς), 2.28 - 2.14 (m, 1H; -CH _a H _b -), 1.83 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H; CH ₃ CH=CH-), 1.39 - 1.28 (m, 1H; -CH _a H _b -), 1.15 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H; -(CH ₃)CHCO-CH=CH-), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H; -CH(CH ₃)-) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ 203.2, 200.5, 168.5, 166.2, 148.8, 143.2, 143.1, 142.2, 142.1, 136.7, 135.3, 134.0, 131.9, 131.4, 130.2, 129.0, 128.2, 127.7, 127.2, 105.8, 95.7, 62.8, 62.7, 42.3 (2C), 42.1, 42.0, 35.7, 35.5, 20.2, 18.6, 17.8, 17.0 (2C), 16.2 ppm
LCMS (ESI)	[M - H] ⁻ _{θεωρ} : 343, [M - H] ⁻ _{πειραμ} : 343

Σύνθεση της 3-((2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E/Z*)-1-(4-μεθοξυ-5-μεθυλενε-2-οξο-2,5-διυδροφουραν-3-υλ)-2,4-διμεθυλοδοδεκα-6,8,10-τριεν-1,5-διόνης (94**) Μέθοδος B**



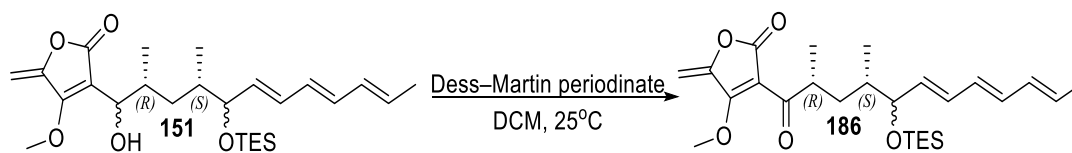
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D	TLC
40%	C ₂₀ H ₂₄ O ₅	344.41	344.16	-	R _f = 0.56 Εξάνιο/EtOAc, 7/3

Πειραματική Πορεία:

Σε Διάλυμα της **185** (32 mg, 0.092 mmol, 1 eq) σε DMSO (1.3 mL) υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται IBX (77 mg, 0.276 mmol, 3 eq) και αφήνεται για ανάδευση για 3 ώρες. Στην συνέχεια προστίθεται Et₂O (20 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε νερό (20 mL) και ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO₃ υπό έντονη ανάδευση έως ότου το pH να φτάσει τιμή 8-9. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται με Et₂O (2 × 15 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL), ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Σε αυτό το σημείο, μια σημαντική ποσότητα δικετόνης αποσυντέθηκε (παρακολουθείται με TLC). Η άμεση χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, n-εξάνιο / EtOAc / Et₃N, 95: 5: 0,1 έως 85: 15: 0,1) παρέχει την ένωση **94** (ισομερή *E/Z* σε C-10 περίπου 5: 1, 13mg) σε καθαρή μορφή άχρωμο λάδι,

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	Όμοιο με την μέθοδο A
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	Όμοιο με την μέθοδο A
MS (ESI)	[M - H] ⁻ _{θεωρ} : 343, [M - H] ⁻ _{πειραμ} : 343

**Σύνθεση της 3-((2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*E/Z*)-2,4-διμεθυλο-5-((τριεθυλοσιλυλο)οξύ)-
δωδεκα-6,8,10-τριεν-1-υλ)-4-μεθοξύ-5-μεθυλενεφουραν-2(5*H*)-όνη (**186**)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
75%	C ₂₆ H ₄₀ O ₅ Si	460.69	460.26	-	R _f = 0.81 Εξάνιο/EtOAc, 9/1

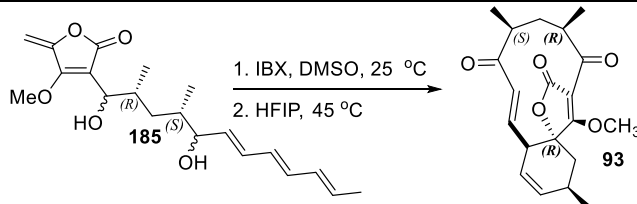
Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα της **151** (70 mg, 0,15 mmol, 1 ισοδύναμο) σε CH₂Cl₂ (2 mL), προστίθεται αντιδραστήριο Dess–Martin periodinane (95 mg, 0.225 mmol, 1.5 eq) σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες και στην συνέχεια εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος Na₂S₂O₃ (1 mL) και επιπλέον ανάδευση για ακόμη 20 λεπτά. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με νερό (10 mL) και Brine (10 mL). Κατόπιν η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, n-εξάνιο / EtOAc 95:5) (μίγμα διαστερεοϊσομερών στον C-5 (c.a. 1:1), ισομερή *E* / *Z* σε C-10 περίπου 5:1, 52mg) παρέχει την ένωση **186** σε καθαρή μορφή ως άχρωμο λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ 6.64 - 6.40 (m αλληλεπικαλύπτονται, 0.3H; -CH=CH- ελάσσονος ισομερούς), 6.23 - 5.97 (m, 4H; -CH=CH-), 5.94 - 5.79 (m, 0.1H; -CH=CH- ελάσσονος ισομερούς), 5.71 (m, 1H; -(CH ₃)CH=CH-), 5.66–5.54 (m αλληλεπικαλύπτονται, 1H; -CH=CH-), 5.53-5.48 (m, 0.1H; -CH=CH- ελάσσονος ισομερούς), 5.24–5.19 (brs αλληλεπικαλύπτονται, 2H; CH ₂ =C- συνδέεται με τον τετρονικό δακτύλιο), 4.08 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 3H; CH ₃ O-), 3.73–3.63 (m, 1H; -CH(OTES)), 1.96– 1.81 (m, 1H; -CH(CH ₃)-, -CH _a H _b -), 1.77 (d, <i>J</i> =
---	--

	6.6 Hz, 3H; (CH ₃)CH=CH), 1.63 (m, 1H; -CH(CH ₃ -), 1.16-1.13(m, 3H; -CH(CH ₃ -), 1.10 - 1.00 (m, 2H, -CH _a H _b), 0.96–0.87 (m, 12H; -CH(CH ₃ -, -Si(CH ₂ CH ₃) ₃), 0.61–0.52 (m, 6H; Si(CH ₂ CH ₃) ₃) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	-

Σύνθεση της (3*E*,5*R*,7*S*,9*E*,10*aS*,13*R*,14*aR*)-15-Μεθοξυ-5,7,13-τριμεθυλ-6,7,13,14-τετραϋδρο-2*H*-3,14*a*-(μεθενο)βενζο[*b*][1]οξακυκλοδωδεκινε-2,4,8(5*H*,10*aH*)-τριόνη (**93**) Μέθοδος A



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
66%	C ₂₀ H ₂₄ O ₅	344.41	344.16	-199 (<i>c</i> 1.1, CHCl ₃)	R _f = 0.53 Εξάνιο/EtOAc, 7/3

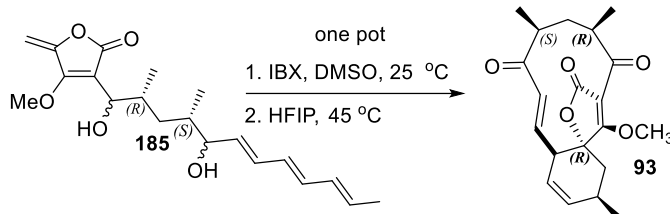
Πειραματική Πορεία:

Σε Διάλυμα της **185** (32 mg, 0.092 mmol, 1 eq) σε DMSO (1.3 mL) υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται IBX (77 mg, 0.276 mmol, 3 eq) και αφήνεται για ανάδευση για 3 ώρες. Στην συνέχεια προστίθεται Et₂O (20 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε νερό (20 mL) και ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO₃ υπό έντονη ανάδευση έως ότου το pH να φτάσει 8-9. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται με Et₂O (2 × 15 mL). Ο Et₂O των ενωμένων οργανικών φάσεων απομακρύνεται με απόσταξη υπό Αργό. Κατόπιν προτίθεται 1,1,1,3,3,3-εξαφθορο-2-προπανόλη (13 mL), και το μίγμα θερμαίνεται στους 45°C και αφήνεται για ανάδευση για 48 ώρες. Συμπύκνωση του μίγματος αντίδρασης και υποβολή του υπολείμματος σε χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλυσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9: 1 προς 8: 2) παρέχει την ένωση **93** ως άχρωμο υγρό (21 mg, 66%, 79% με βάση τα *E, E, E*-ισομερές)

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 6.48 (dd, <i>J</i> = 16.8, 6.8 Hz, 1H; -COCH=CH- του 11-μελούς δακτυλίου), 6.25 (dd, <i>J</i> = 16.8, 1.3 Hz, 1H; -COCH=CH- του 11-μελούς δακτυλίου), 5.86 (ddd, <i>J</i> = 9.7, 3.0, 3.0 Hz, 1H; -CH=CHCH(CH ₃)- του εξαμελούς δακτυλίου), 5.67 (ddd, <i>J</i> = 9.9, 2.5, 2.5 Hz, 1H; -CH=CHCH(CH ₃)- του εξαμελούς δακτυλίου), 3.91 (s, 3H; CH ₃ O-), 3.44 (dd, <i>J</i> = 6.3, 3.1 Hz, 1H; -CH-CH=CHC- του
---	---

	εξαμελούς δακτυλίου), 3.12 (ddq, $J = 11.1, 6.8, 4.4$ Hz, 1H; -CH(CH ₃)- του 11-μελούς δακτυλίου), 2.95 (h, $J = 6.2$ Hz, 1H; -CH(CH ₃)- του 11-μελούς δακτυλίου), 2.64 (m, 1H; -CH(CH ₃)- του εξαμελούς δακτυλίου), 2.40 (dd, $J = 14.4, 7.9$ Hz, 1H; -CH _a H _b - του εξαμελούς δακτυλίου), 1.87 (ddd, $J = 15.2, 6.0, 4.2$ Hz, 1H; -CH _a H _b - του 11-μελούς δακτυλίου), 1.82 (dd, $J = 14.4, 4.5$ Hz, 1H; -CH _a H _b - του εξαμελούς δακτυλίου), 1.24 (m, 1H; -CH _a H _b - του 11-μελούς δακτυλίου), 1.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H; -CH(CH ₃)- του 11-μελούς δακτυλίου), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H; -CH(CH ₃)- του 11-μελούς δακτυλίου), 1.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H; -CH(CH ₃)- του εξαμελούς δακτυλίου) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 204.1, 200.4, 178.1, 169.8, 141.3, 136.6, 131.5, 121.7, 106.8, 85.9, 61.5, 46.5, 46.4, 44.5, 38.8, 36.5, 29.1, 21.0, 16.9, 16.5 ppm

Σύνθεση της **(3*E*,5*R*,7*S*,9*E*,10*aS*,13*R*,14*aR*)-15-Μεθοξυ-5,7,13-τριμεθυλ-6,7,13,14-τετραϋδρο-2*H*-3,14*a*-(μεθενο)βενζο[*b*][1]οξακυκλοδωδεκινε-2,4,8(5*H*,10*aH*)-τριόνη (**93**) Μέθοδος B**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
71%	C ₂₀ H ₂₄ O ₅	344.41	344.16	-199 (c 1.1, CHCl ₃)	R _f = 0.53 Εξάνιο/EtOAc, 7/3

Πειραματική Πορεία:

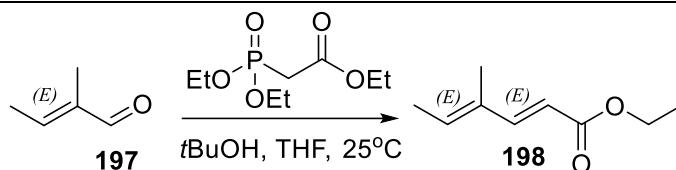
Σε Διάλυμα της **185** (55 mg, 0.158 mmol, 1 eq) σε DMSO (2.2 mL) υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται IBX (77 mg, 0.276 mmol, 3 eq) και αφήνεται για ανάδευση για 3 ώρες. Σε αυτό το στάδιο ο σχηματισμός δικετόνης 5 ελέγχεται με TLC (παρατηρήθηκε 100% μετατροπή της διόλης σε δικετόνη), κατόπιν προτίθεται 1,1,1,3,3,3-εξαφθορο-2-προπανόλη (13 mL), και το μίγμα θερμαίνεται στους 45 °C και αφήνεται για ανάδευση για 36 ώρες. Στην συνέχεια το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και συμπυκνώνεται. Χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9: 1 προς 8: 2) παρέχει την ένωση **93** ως άχρωμο υγρό (39 mg, 71%, 85% με βάση τα *E, E, E*-ισομερές της δικετόνης)

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	Όμοιο με την μέθοδο A
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	Όμοιο με την μέθοδο A
MS (ESI)	[M - H] ⁻ _{θεωρ.} : 343, [M - H] ⁻ _{πειραμ.} : 343

Δ.3.2. Συνθετική πορεία τύπου II αβυσσομικινών

Σύνθεση του Τριφαινυλο-φωσφορανυλιδιο-αιθυλικός εστέρας (201)					
$\text{Ph}_3\text{P} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Br} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O, NaOH}]{\text{i) Benzene ή Toluene, 25}^\circ\text{C}} \text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ <p style="text-align: center;">201</p>					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
97%	C ₂₂ H ₂₁ O ₂ P	348.38	348.12	-	-
Πειραματική Πορεία:					
<p>Σε διάλυμα τρι-φαινυλο φωσφίνης (30 g, 0.114 mol, 1 eq) σε διάλυμα Βενζολίου ή Τολουολίου (200 mL) προστίθεται στάγδην στάγδην βρωμο-οξικός αιθυλεστέρας (12.8 mL, 0.114 mol, 1 eq) και αφήνεται για ανάδευση για πέντε ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια το καταβυθισμένο στερεό διηθίζεται από ηθμό με σύστημα Buchner και ξεπλένεται με εξάνιο (200 mL). Το προκύπτον λευκό στερεό διαλύεται σε Βενζόλιο ή Τολουόλιο (600 mL) και προστίθεται σε αυτό υδατικό διάλυμα NaOH (400 mL, 64 g, 1.6 mol, 14 eq). Το μίγμα αναδεύεται έως ότου οι δύο φάσεις να γίνουν διαυγείς. Η οργανική φάση διαχωρίζεται, ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Η διαδικασία αυτή παρέχει την ένωση 201 (38.5 g) σε καθαρή μορφή ως λευκό στερεό.</p>					
¹H NMR (250 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 7.74 – 7.35 (m, 15H; αρωματικά πρωτόνια), 4.15 – 3.73 (m, 2H; CH ₃ CH ₂ O-), 2.86 (s, 1H; P=CH-C-), 1.41 – 0.73 (m, 3H; CH ₃ CH ₂ O-) ppm				
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	-				

Σύνθεση του (2*E*,4*E*)-4-μεθυλεξα-2,4-διενικού αιθυλεστέρα (**198**) Μέθοδος A



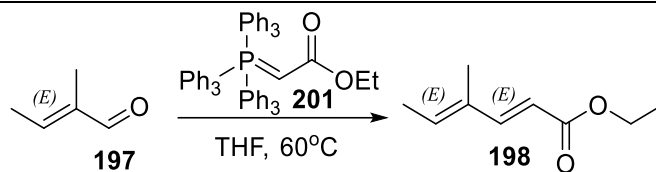
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
26%	C ₉ H ₁₄ O ₂	154.21	154.10	-	R _f = 0.86 Εξάνιο/EtOAc 9/1

Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα Τριαθυλο φωσφονοξικού εστέρα (0.45 mL, 2.30 mmol, 1.3 eq) σε άνυδρο THF (6 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου και υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Στην συνέχεια προστίθεται *t*BuOK (300 mg, 2.66 mmol, 1.5 eq) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται για ανάδευση για 30 λεπτά. Στην συνέχεια η αντίδραση ψύχεται στους 0°C και προστίθεται στάγδην (*E*)-2-μεθυλοβουτ-2-ενάλι (**197**) (0.18 mL, 1.77 mmol, 1 eq). Το μείγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 25° C και αναδεύεται για 2 ώρες σε αυτή την θερμοκρασία. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (5 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με πεντάνιο (4 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / Et₂O, 95:5) παρέχει την ένωση **198** (71 mg) σε καθαρή μορφή ως πορτοκαλί λάδι και με *E,E* ≥ 98% γεωμετρική καθαρότητα

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 7.31 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 1H; CH=CH-), 5.98 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H; CH ₃ -CH=C-), 5.78 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 1H; CH=CH-), 4.20 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H; CH ₃ CH ₂ O-), 1.81 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H; CH ₃ -CH=C-), 1.77 (s, 3H; CH ₃ -C-), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H; CH ₃ CH ₂ O-) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	-

Σύνθεση του (2*E*,4*E*)-4-μεθυλεξα-2,4-διενικού αιθυλεστέρα (198**) Μέθοδος B**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²⁵	TLC
98%	C ₉ H ₁₄ O ₂	154.21	154.10	-	R _f = 0.86 Εξάνιο/EtOAc 9/1

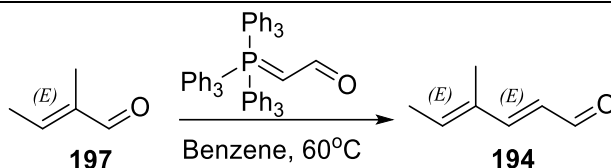
Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα (*E*)-2-μεθυλοβουτ-2-ενάλης (**197**) (0.92 mL, 9.51 mmol, 1 eq) σε THF (22 mL), το οποίο βρίσκεται σε αυτόκλειστο σωλήνα, προστίθεται **τριφαινυλοφωσφορανυλιδιο-αιθυλικός εστέρας (201)** (5 g, 14.27 mmol, 1.5 eq) και αναδεύεται 48 ώρες στους 60°C. Στην συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης διηθείται και το στερεό στον ηθμό εκπλαίνεται με εξάνιο. Οι οργανικές φάσεις ενώνονται και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / Et₂O, 95:5) παρέχει την ένωση **198** (1.43 g) σε καθαρή μορφή ως πορτοκαλί λάδι και με *E,E* ≥ 98% γεωμετρική καθαρότητα.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 7.31 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 1H; CH=CH-), 5.98 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H; CH ₃ -CH=C-), 5.78 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 1H; CH=CH-), 4.20 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H; CH ₃ CH ₂ O-), 1.81 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H; CH ₃ -CH=C-), 1.77 (s, 3H; CH ₃ -C-), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H; CH ₃ CH ₂ O-) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	-

Σύνθεση της (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-4-μεθυλεξα-2,4-διενόλης (199)					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
92%	C ₇ H ₁₂ O	112.17	112.09	-	R _f = 0.33 Εξάνιο/EtOAc 8/2
Πειραματική Πορεία:					
<p>Διάλυμα (2<i>E</i>,4<i>E</i>)-4-μεθυλεξα-2,4-διενικού αιθυλεστέρα (198) (1.43 g, 9.27 mmol, 1 eq) σε CH₂Cl₂ (18 mL), αναδεύεται στους -78 °C και προστίθεται στάγδην DIBAL-H (28 mL, 1 M σε εξάνιο, 28 mmol, 3 eq) υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται για ανάδευση για μία ώρα σε αυτή την θερμοκρασία. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη MeOH (0.6 mL) και Et₂O (30 mL). Στην συνέχεια το μίγμα αποχύνεται σε κορεσμένο υδατικό διάλυμα τρυγικού Καλίου-Νατρίου (25 mL) και τοποθετείται για ισχυρή ανάδευση έως ότου παρατηρηθεί εμφανής διαχωρισμός των δύο φάσεων (περίπου 2 ώρες). Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται και εκχυλίζονται διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (10 mL) και Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την ένωση 199 (957 mg) σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι και με <i>E,E</i> ≥ 98% γεωμετρική καθαρότητα.</p>					
¹ H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 6.26 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H; CH=CH-), 5.71 (dt, <i>J</i> = 15.6, 6.2 Hz, 1H; CH=CH-CH ₂ OH), 5.58 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H; CH ₃ -CH=C-), 4.19 (d, <i>J</i> = 6.2, 2H; =CH-CH ₂ OH), 1.77 (s, 3H; CH ₃ -C-), 1.76 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 3H, CH ₃ -CH=C-) ppm				
¹³ C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	-				

Σύνθεση της (2*E*,4*E*)-4-μεθυλεξα-2,4-διενάλης (194**) Μέθοδος A**



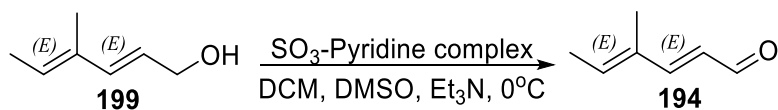
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
25%	C ₇ H ₁₀ O	110.16	110.07	-	R _f = 0.45 Εξάνιο/EtOAc 9/1

Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα (*E*)-2-μεθυλοβουτ-2-ενάλης (**197**) (200 mg, 0.24 mL, 2.37 mmol, 1 eq) σε βενζόλιο (22 mL), το οποίο βρίσκεται σε αυτόκλειστο σωλήνα, προστίθεται (τριφαινυλφωσφωρανυλιδεν)-ακεταλδεΰδη (721 mg, 2.37 mmol, 1 eq) και αναδεύεται 72 ώρες στους 60°C. Στην συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης διηθείται και το στερεό στον ηθμό εκπλαίνεται με εξάνιο. Οι οργανικές φάσεις ενώνονται και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, πεντάνιο / Et₂O, 95:5) παρέχει την ένωση **194** (65 mg) σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι με *E,E* ≥90% γεωμετρική καθαρότητα.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 9.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H; -CH=O), 7.10 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H; -CH=CHCHO), 6.17 - 6.00 (d, q αλληλεπικαλύπτονται, 2H; CH ₃ CH=C-; -CH=CH-CHO), 1.85 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H; CH ₃ CH=C-), 1.80 (brs, 3H; 1.75 (s, 3H; CH ₃ -C-) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	-

Σύνθεση της (2E,4E)-4-μεθυλεξα-2,4-διενόλης (194) Μέθοδος B



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
TLC 100%	C ₇ H ₁₀ O	110.16	110.07	-	R _f = 0.45 Εξάνιο/EtOAc 9/1

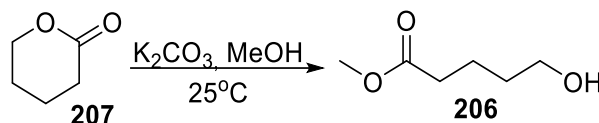
Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα (2E,4E)-4-μεθυλεξα-2,4-διενόλης (199) (45 mg, 0.40 mmol, 1 eq) σε CH₂Cl₂ (0.8 mL) προστίθενται διαδοχικά, DMSO (0.37 mL, 5.2 mmol, 13 eq) και Et₃N (0.37 mL, 7.17 mmol, 6.6 eq), στους 0°C υπό ατμόσφαιρα Ar. Στο μίγμα της αντίδρασης προστίθεται σε δόσεις σύμπλοκο τριοξειδίου του θείου-πυριδίνης (211 mg, 1.32 mmol, 3.3 eq) και αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (5 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με Et₂O (3 x 10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με νερό (10 mL) και Brine (10 mL), ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση αλλά όχι μέχρι ξηρού (λόγο πτητικότητας της αλδεΐδης). Η διαδικασία αυτή παρέχει την αλδεΐδη **194** ως κίτρινο λάδι, το οποίο χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 9.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H; -CH=O), 7.10 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H; -CH=CHCHO), 6.17 - 6.00 (d, q αλληλεπικαλύπτονται, 2H; CH ₃ CH=C-; -CH=CH-CHO), 1.85 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H; CH ₃ CH=C-), 1.80 (brs, 3H; 1.75 (s, 3H; CH ₃ -C-) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	

Σύνθεση της (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-4-μεθυλεξα-2,4-διενάλης (194) Μέθοδος Γ					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
100%	C ₇ H ₁₀ O	110.16	110.07	-	R _f = 0.45 Εξάνιο/EtOAc 9/1
Πειραματική Πορεία:					
<p>Σε διάλυμα (2<i>E</i>,4<i>E</i>)-4-μεθυλεξα-2,4-διενόλης (199) (300 mg, 2.67 mmol, 1 eq) σε εξάνιο (14 mL) προστίθεται MnO₂ (2.3 g, 26.7 mmol, 10 eq) και αναδεύεται σε θερμοκρασία 25°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Ύστερα από 2 ώρες ισχυρής ανάδευσης το μίγμα διηθείται υπό Celite και ο ηθμός εκπλένεται με εξάνιο (50 mL). Ακολουθεί ξήρανση με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Η διαδικασία αυτή παρέχει την αλδεΰδη 194 (σε <i>E,E</i> ≥ 97% γεωμετρική καθαρότητα) ως κίτρινο λάδι, το οποίο χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.</p>					
¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 9.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H; -CH=O), 7.10 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H; -CH=CHCHO), 6.17 - 6.00 (d, q αλληλεπικαλύπτονται, 2H; CH ₃ CH=C-; -CH=CH-CHO), 1.85 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H; CH ₃ CH=C-), 1.80 (brs, 3H; 1.75 (s, 3H; CH ₃ -C-) ppm				
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃					

Σύνθεση μεθυλο-5-υδροξυπεντανοϊκού εστέρα (206)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
100%	C ₆ H ₁₂ O ₃	132.16	132.08	-	R _f = 0.48 Εξάνιο/EtOAc 5/5

Πειραματική Πορεία:

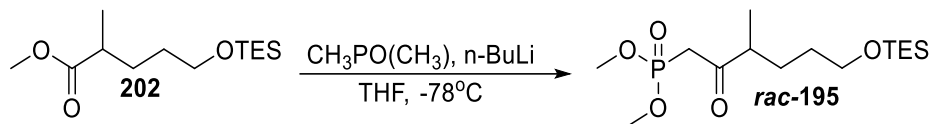
Σε διάλυμα **δ-βαλερολακτόνη (207)** (2.14 mg, 2.14 mmol, 1 eq) σε μεθανόλη (4 mL), προστίθεται K₂CO₃ (30 mg, 0.214 mmol, 0.1 eq) και αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Ύστερα από 16 ώρες ανάδευσης το μίγμα της αντίδρασης εξουδετερώνεται με προσθήκη νερού (2 mL) και εκχυλίζεται με EtOAc (3 × 10 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται και εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Στην συνέχεια ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Η διαδικασία αυτή παρέχει την ένωση **206** (283 mg) καθαρή ως υποκίτρινο λάδι, το οποίο χρησιμοποιείται στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 3.67 (s, 3H; CH ₃ O-), 3.65 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H; -CH ₂ OH), 2.36 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H; -CH ₂ -C=O), 1.76-1.68 (m, 2H; -CH ₂ -CH ₂ -), 1.63-1.56 (m, 2H; -CH ₂ -CH ₂ -) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	-

Σύνθεση του 5-((τριεθυλοσιλυλο)οξυ)πεντανοϊκού μεθυλεστέρα (205)					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
81%	C ₁₂ H ₂₆ O ₃ Si	246.42	246.17	-	R _f = 0.84 Εξάνιο/EtOAc 7/3
Πειραματική Πορεία:					
<p>Διάλυμα μεθυλο-5-υδροξυπεντανοϊκού εστέρα (206) (280 mg, 2.12 mmol, 1 eq) σε DMF (5 mL), προστίθενται διαδοχικά ιμιδαζόλη (347 mg, 5.08 mmol, 2.4 eq) και TESCi (0.7 mL, 4.24 mmol, 2 eq) σε θερμοκρασία δωματίου υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Ύστερα από ανάδευση 16 ώρων η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη MeOH (0.1 mL) και κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (10 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2) παρέχει την ένωση 205 (423 mg) σε καθαρή μορφή ως άχρωμο λάδι.</p>					
¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 3.69 (s, 3H; CH ₃ O-), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H; -CH ₂ O-TES), 2.36 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H; -CH ₂ -C=O), 1.77 – 1.65 (m, 2H; -CH ₂ -CH ₂ -), 1.61 – 1.55 (m, 2H; -CH ₂ -CH ₂ -), 0.98 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 9H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃), 0.62 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 6H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃) ppm				
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃					

Σύνθεση του 2-μεθυλο-5-((τριεθυλοσιλυλο)οξύ)πεντανοϊκού μεθυλεστέρα (202)					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
66%	C ₁₃ H ₂₈ O ₃ Si	260.45	260.18	-	R _f = 0.89 Εξάνιο/EtOAc 8/2
Πειραματική Πορεία:					
<p>Διάλυμα LDA παρασκευάζεται από <i>i</i>Pr₂NH (0.170 mL, 1.21 mmol, 1.3 eq) και <i>n</i>BuLi (0.70 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 1.11 mmol, 1.2 eq) σε THF (0.65 mL) στους 0°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar και ανάδευση για 45 λεπτά. Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται στους -78°C και προστίθεται στάγδην διάλυμα 5-((τριεθυλοσιλυλο)οξύ)πεντανοϊκού μεθυλεστέρα (205) (225 mg, 0.923 mmol, 1 eq) σε THF (2.3 mL) και αφήνεται για ανάδευση για άλλη 1 ώρα. Στην συνέχεια το μίγμα αυτό μεταφέρεται στάγδην σε σφαιρική που περιέχει διάλυμα MeI (0.4 mL, 6.46 mmol, 7 ισοδύναμα) σε THF (2.3 mL), στους -78 °C και αφήνεται για 30 λεπτά υπό ανάδευση. Κατόπιν το μείγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 25 °C και αναδεύεται για άλλα 30 λεπτά. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη Brine (10mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 95:5) παρέχει την ένωση 202 (159 mg) σε καθαρή μορφή ως κιτρινωπό λάδι.</p>					
¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 3.66 (s, 3H; CH ₃ O-), 3.59 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H; -CH ₂ O-TES), 2.53 – 2.40 (m, 1H; -CH-C=O), 1.80 – 1.64 (m, 1H; -CH _a H _b -CH-C=O), 1.61 – 1.50 (m, 3H; -CH _a H _b -CH-C=O, -CH ₂ -CH ₂ O-TES), 1.18 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H; -CH ₃), 0.98 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 9H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃), 0.62 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 6H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃) ppm				
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃					

Σύνθεση του διμεθυλο (3-μεθυλο-2-οξο-5-(((τριεθυλοσιλυλο)οξυ)εξυλο) φωσφονικού εστέρα (*rac*-195)



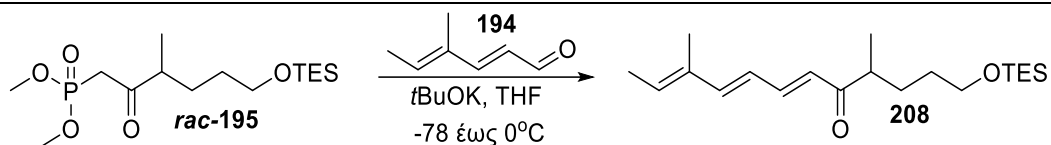
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
68%	C ₁₅ H ₃₃ O ₅ PSi	352.48	352.18	-	R _f = 0.28 Εξάνιο/EtOAc 6/4

Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα CH₃PO(OCH₃)₂ (0.14 mL, 1.29 mmol, 2.4 eq) σε THF (1.1 mL) τοποθετείται για ανάδευση στους -78 °C, υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar και προστίθεται στάγδην *n*BuLi (0.8 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 1.2 mmol, 2.2 eq). Το μίγμα αφήνεται για ανάδευση για 1 ώρα και 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα του 2-μεθυλο-5-(((τριεθυλοσιλυλο)οξυ)πεντανοϊκού μεθυλεστέρα (202) (140 mg, 0.54 mmol, 1 eq) σε 1.1 mL THF, και η ανάδευση συνεχίζεται για 4 ώρες στους -78 °C. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (5 mL) και αφού έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με νερό (10 mL) και Brine (10 mL), ξηραίνονται (με Na₂SO₄) και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 6:4) παρέχει την ένωση *rac*-195 σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι (129 mg)

¹ H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 3.76 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 6H; CH ₃ O-, CH ₃ O-), 3.60 – 3.52 (m, 2H; -CH ₂ O-TES), 3.11 (d, <i>J</i> = 22.5 Hz, 2H; -P-CH ₂ CO), 2.74 (h, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H; -CH-C=O), 1.76 – 1.63 (m, 1H; -CH _a H _b -CH-C=O), 1.55 – 1.43 (m, 2H; -CH ₂ -CH ₂ O-TES), 1.44 – 1.32 (m, 1H; -CH _a H _b -CH-C=O), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H; -CH ₃), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 9H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃), 0.56 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 6H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃) ppm
---	--

Σύνθεση της (6*E*,8*E*,10*E*)-4-μεθυλο-1-((τριεθυλοσιλυλο)οξυ)δωδεκα-6,8,10-τριεν-5-όνης (**208**)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
76%	C ₁₉ H ₃₄ O ₂ Si	336.59	336.25	-	R _f = 0.73 Εξάνιο/EtOAc 9/1

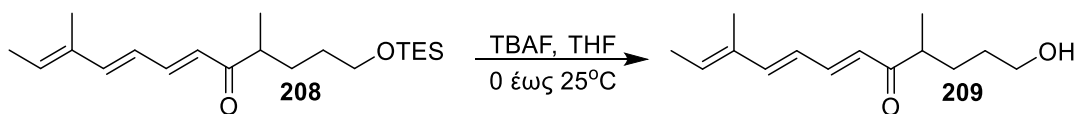
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα διμεθυλο (3-μεθυλο-2-οξο-5-(((τριεθυλοσιλυλο)οξυ)εξυλο) φωσφονικού εστέρα (*rac*-195) (34 mg, 0.097 mmol, 1 eq) σε άνυδρο THF (0.4 mL) αναδεύεται στους 0°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Στην συνέχεια προστίθεται *t*BuOK (14 mg, 0.13 mmol, 1.3 ισοδύναμα) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται για ανάδευση για 1 ώρα και 30 λεπτά. Στην συνέχεια η αντίδραση ψύχεται στους -78°C και προστίθεται στάγδην (2*E*,4*E*)-4-μεθυλεξα-2,4-διενάλης (**194**) (16 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq). Το μείγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους -20° C σε περίοδο 1 ώρας και στη συνέχεια αναδεύεται για 3 ώρες στους 0°C. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (1 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 5 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (5mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 95:5) παρέχει την ένωση **208** (24 mg) σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	<i>E</i>-ισομερές: δ 7.27 (dd, <i>J</i> = 15.2, 11.1 Hz, 1H; -CH=CH), 6.62 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H; -CH=CH-), 6.24 (dd, <i>J</i> = 15.2, 8.4 Hz, 2H; -CH=CH-, -CH=CH-), 5.80 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H; CH ₃ -CH=C-), 3.58 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H; -CH ₂ O-TES), 2.82 – 2.68 (m, 1H; -CH-C=O), 1.79 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 6H; CH ₃ -C-, CH ₃ -CH=C), 1.73 – 1.65 (m, 1H; -CH _a H _b -CH-C=O), 1.57 – 1.37 (m, 3H; -CH ₂ -CH ₂ O-TES, -CH _a H _b -CH-C=O), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H; -CH ₃), 0.93 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 9H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃), 0.57 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 6H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃) ppm
---	--

^{13}C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl_3	
--	--

Σύνθεση της (6E,8E,10E)-1-υδροξυ-4-μεθυλοδωδεκα-6,8,10-τριεν-5-όνης (209)



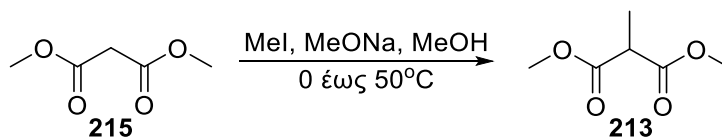
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
40%	C ₁₃ H ₂₀ O ₂	222.33	222.16	-	R _f = 0.26 Εξάνιο/EtOAc 8/2

Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα (6E,8E,10E)-4-μεθυλο-1-((τριεθυλοσιλυλο)οξυ)δωδεκα-6,8,10-τριεν-5-όνης (208) (18 mg, 0.053 mmol, 1 eq) σε THF (0.4 mL) αναδεύεται στους 0°C και προστίθεται στάγδην TBAF (0.19 mL, 1 M σε THF, 0.19 mmol, 3.5 eq) υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 25°C και αφήνεται για ανάδευση για 2 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (1 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 5 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (5 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 7:3) παρέχει την ένωση 209 σε χαμηλή καθαρότητα ως κίτρινο λάδι (4.7 mg)

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	E-ισομερές: δ 7.35 – 7.29 (m, 1H; -CH=CH), 6.66 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H; -CH=CH-), 6.34 – 6.23 (m, 2H; -CH=CH-, -CH=CH-), 5.84 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H; CH ₃ -CH=C-), 3.64 (dt, <i>J</i> = 11.0, 6.7, 3.2 Hz, 2H; -CH ₂ OH), 2.94 (s, 1H; -CH ₂ OH), 2.79 (m, 1H; -CH-C=O), 1.82 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 6H; CH ₃ -C-, CH ₃ -CH=C), 1.74 – 1.42 (m, 4H; -CH ₂ -CH ₂ O-TES, -CH ₂ -CH-C=O), 1.15 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.3 Hz, 3H; -CH ₃ 6H) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	

Σύνθεση του 2-μεθυλο μηλονικού διμεθυλεστέρα (213)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
73%	C ₆ H ₁₀ O ₄	146.14	146.06	-	R _f = 0.44 Εξάνιο/EtOAc 8/2

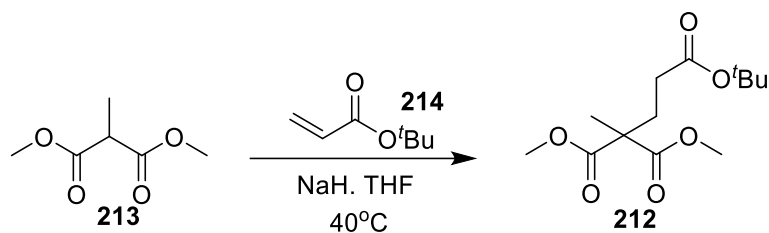
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα MeONa (5.0 g, 37.83 mmol, 1 eq) σε μεθανόλη (50 mL) αναδεύεται στους 0°C, υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού και προστίθεται στάγδην **μηλονικού διμεθυλεστέρα (215)** (4,35 mL, 5 g, 37.83 mmol, 1 eq). Στην συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 50°C και προστίθεται στάγδην MeI (3.4 mL, 53.0 mmol, 1.4 eq) και θερμαίνεται στους 55°C. Ύστερα από 3 ώρες ανάδευσης η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη οξικού οξέος (0.5 mL) και το μίγμα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Κατόπιν προστίθεται υδατικό διάλυμα HCl (35 mL H₂O + 0.5 mL HCl) και το μίγμα εκχυλίζεται με Et₂O (3 x 50 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται με CaCl₂ και εκχυλίζονται διαδοχικά με υδατικό διάλυμα NaOH (50 mL H₂O + 16.5 g NaOH) και υδατικό διάλυμα HCl (2N, 50 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 96:4) παρέχει την ένωση **213** (4 g) σε καθαρή μορφή ως άχρωμο λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 3.74 (s, <i>J</i> = 5.7 Hz, 6H; CH ₃ O-, CH ₃ O-), 3.46 (dd, <i>J</i> = 14.6, 7.3 Hz, 1H; -CH-CH ₃), 1.43 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H; -CH ₃) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	

Σύνθεση του (*tert*-βουτυλο) διμεθυλο-2-μεθυλοβουταν-1,3,3-ικού εστέρα (**212**)

Μέθοδος Α



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
84%	C ₁₃ H ₂₂ O ₆	274.31	274.14	-	R _f = 0.45 Εξάνιο/EtOAc 8/2

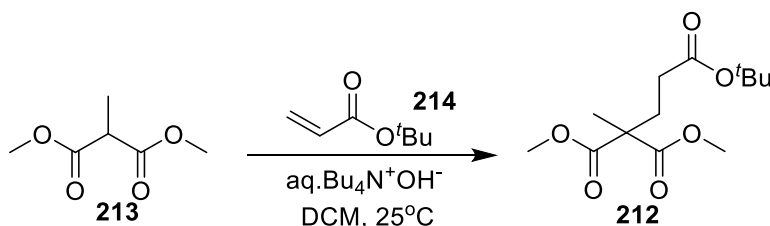
Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα 2-μεθυλο μηλονικού διμεθυλεστέρα (**213**) (1.9 g, 13.0 mmol, 1 eq) σε THF (20 mL) προστίθεται NaH (31 mg, 1.3 mmol, 0.1 eq) αναδεύεται στους 40 °C για 30 λεπτά υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Κατόπιν το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και προστίθεται σε αυτό στάγδην *tert*-βουτυλο ακρυλικός εστέρας (**214**) (2.0 mL, 13.65 mmol, 1.05 eq). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται ξανά στους 40 °C και αφήνεται για ανάδευση για 3 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη στάγδην νερού (20 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 30 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την ένωση **212** (2.7 g) σε καθαρή μορφή ως κιτρινωπό λάδι.

¹ H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 3.69 (s, 6H; CH ₃ O), 2.25 – 2.17 (m, 2H; -CH ₂ -), 2.15 – 2.09 (m, 2H; -CH ₂ -), 1.41 (s, 9H; C(CH ₃) ₃), 1.39 (s, 3H; -C(CH ₃)-) ppm
¹³ C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 172.4, 172.1, 80.6, 53.1, 52.6, 31.0, 30.8, 28.2, 20.3 ppm

Σύνθεση του (*tert*-βουτυλο) διμεθυλο-2-μεθυλοβουταν-1,3,3-ικού εστέρα (**212**)

Μέθοδος B



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²⁵	TLC
87%	C ₁₃ H ₂₂ O ₆	274.31	274.14	-	R _f = 0.45 Εξάνιο/EtOAc 8/2

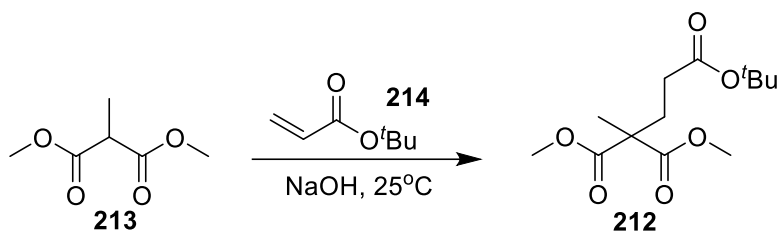
Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα 2-μεθυλο μηλονικού διμεθυλεστέρα (**213**) (100 mg, 0.68 mmol, 1 eq) σε CH₂Cl₂ (10 mL) προστίθενται διαδοχικά υδροξύδιο του τετραβουτυλαμονίου (0.34 ml, 40% σε νερό) και στάγδην *tert*-βουτυλο ακρυλικός εστέρας (**214**) (0.14 mL, 1.02 mmol, 1.5 eq) και τοποθετείται για ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη στάγδην νερού (5 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την ένωση **212** (162 mg) σε καθαρή μορφή ως κιτρινωπό λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	Όμοιο με την μέθοδο A
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	Όμοιο με την μέθοδο A

Σύνθεση του (*tert*-βουτυλο) διμεθυλο-2-μεθυλοβουταν-1,3,3-ικού εστέρα (**212**)

Μέθοδος Γ



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
94%	C ₁₃ H ₂₂ O ₆	274.31	274.14	-	R _f = 0.45 Εξάνιο/EtOAc 8/2

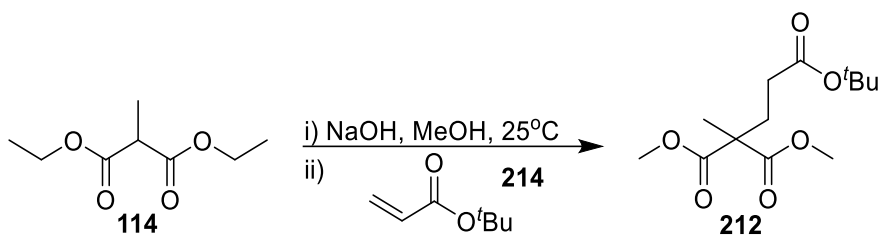
Πειραματική Πορεία:

Σε 2-μεθυλο μηλονικού διμεθυλεστέρα (**213**) (3.0 g, 20.4 mmol, 1 ισοδύναμο) προστίθεται NaOH (90 mg, 2.04 mmol, 0.1 eq) και στάγδην *tert*-βουτυλο ακρυλικός εστέρας (**214**) (3.14 mL, 21.4 mmol, 1.05 eq) και το μίγμα αναδεύεται στους 25°C για 15 λεπτά υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Κατόπιν η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη EtOAc (30 mL) και νερού (20 mL). Οι δύο φάσεις διαχωρίζονται και η υδατική φάση εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 30 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται και εκχυλίζονται με Brine (20 mL). Η ενιαία οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την ένωση **212** (5.26 g) σε καθαρή μορφή ως κιτρινωπό λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	Όμοιο με την μέθοδο A
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	Όμοιο με την μέθοδο A

Σύνθεση του (*tert*-βουτυλο) διμεθυλο-2-μεθυλοβουταν-1,3,3-ικού εστέρα (212**)**

Μέθοδος Δ



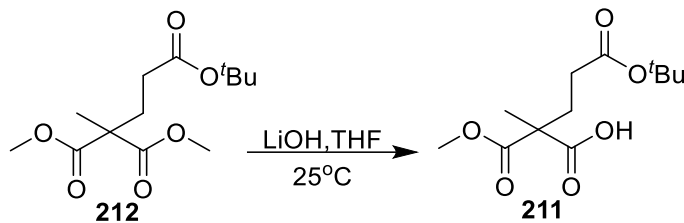
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
93.2% (2 βήματα)	C ₁₃ H ₂₂ O ₆	274.31	274.14	-	R _f = 0.63 Εξάνιο/EtOAc 8/2

Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα 2-μεθυλο μηλονικού διαιθυλεστέρα (**114**) (5.0 g, 28.7 mmol, 1 eq) σε μεθανόλη (50 mL) προστίθεται NaOH (116 mg, 2.9 mmol, 0.1 eq) και αναδεύεται στους 25 °C για 1 ώρα υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Κατόπιν το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση έως ότου απομακρυνθεί πλήρως η μεθανόλη. Το μίγμα αναδεύεται στους 0 °C, υπό Αργό, και προστίθεται στάγδην **214** (4.42 mL, 30.14 mmol, 1.05 eq). Η αντίδραση αφήνεται για ανάδευση για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ύστερα, η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη EtOAc (30 mL) και νερού (20 mL). Οι δύο φάσεις διαχωρίζονται και η υδατική φάση εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 30 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται και εκχυλίζονται με Brine (20 mL). Η ενιαία οργανική φάση ξηραίνεται και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την ένωση **212** (7.34 g) σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	Όμοιο με την μέθοδο A
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	Όμοιο με την μέθοδο A

Σύνθεση του 1-(*tert*-βουτοξυ)-2-(μεθοξυκαρβονυλο)-2-μεθυλο-5-οξοπεντανοϊκού οξέος (211**) Μέθοδος A**



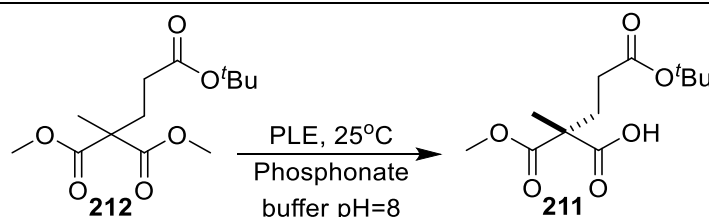
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
32%	C ₁₂ H ₂₀ O ₆	260.29	260.13	-	R _f = 0.22 Εξάνιο/EtOAc 7/3

Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα (*tert*-βουτυλο) διμεθυλο-2-μεθυλοβουταν-1,3,3-ικού εστέρα (**212**) (34 mg, 0.12 mmol, 1 eq) σε THF προστίθεται LiOH (5.5 mg, 0.13 mmol, 1.1 eq) και αναδεύεται στους 25 °C για 8 ώρες υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Κατόπιν η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη νερού (2 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (2 x 5 mL). Στην συνέχεια η υδατική φάση μετατρέπεται σε όξινη (pH~3) με προσθήκη υδατικού διαλύματος HCl (1N) και εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 5 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις (pH~3) ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 7:3) παρέχει την ένωση **211** σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι (10 mg)

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 3.77 (s, J = 6.0 Hz, 3H; CH ₃ O-), 2.33 – 2.24 (m, 2H; -CH ₂ -), 2.22 – 2.12 (m, 2H; -CH ₂ -), 1.47 (s, 3H; -C(CH ₃) ₃ -), 1.44 (brs, 9H; -C(CH ₃) ₃), ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 176.6, 172.6, 172.2, 80.9, 53.0, 31.1, 28.2, 20.6 ppm
HRMS (ESI)	$[M + Na]^+$ _{θεωρ.} : 283.1152; $[M + Na]^+$ _{πειραμ.} : 283.1154

Σύνθεση του 1-(*tert*-βουτοξυ)-2-(μεθοξυκαρβονυλο)-2-μεθυλο-5-οξοπεντανοϊκού οξέος (211) Μέθοδος B



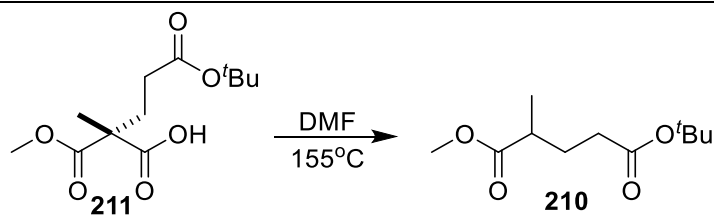
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
98%	C ₁₂ H ₂₀ O ₆	260.29	260.13	+ 1.32 (c 1, CHCl ₃)	R _f = 0.22 Εξάνιο/EtOAc 7/3

Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα (*tert*-βουτυλο) διμεθυλο-2-μεθυλοβουταν-1,3,3-ικού εστέρα (212) (2.3 g, 8.38 mmol, 1 eq) σε ρυθμιστικό υδατικό διάλυμα Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ (1N, 44 mL), προστίθεται υπό ισχυρή ανάδευση pig liver esterase (37 mg, 592 units) και αφήνεται για 56 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (το pH ελέγχεται κ διατηρείται σε τιμή 8 με προσθήκη υδατικού διαλύματος NaOH 1N όποτε χρειάζεται). Κατόπιν προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης υδατικό διάλυμα NaOH (συνολικά προστίθεται 8.39 mmol NaOH, 1 eq) και το μίγμα εκχυλίζεται με Et₂O (2 x 15 mL). Στην συνέχεια η υδατική φάση μετατρέπεται σε όξινη (pH~3) με προσθήκη υδατικού διαλύματος HCl (1N) και εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 50 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις (pH~3) ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 7:3) παρέχει την ένωση **211** ως υποκίτρινο λάδι (2.14 g).

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 3.77 (s, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H; CH ₃ O-), 2.33 – 2.24 (m, 2H; -CH ₂ -), 2.22 – 2.12 (m, 2H; -CH ₂ -), 1.47 (s, 3H; -C(CH ₃) ₃ -), 1.44 (brs, 9H; -C(CH ₃) ₃), ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 176.6, 172.6, 172.2, 80.9, 53.0, 31.1, 28.2, 20.6 ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 283.1152; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 283.1154

Σύνθεση του 5-(*tert*-βουτοξυ)1-μεθυλο 2-μεθυλοπεντανοϊκού εστέρα (210**)**



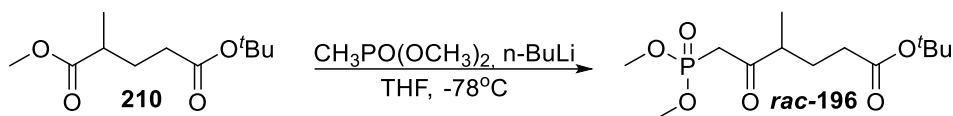
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
82%	C ₁₁ H ₂₀ O ₄	216.28	216.14	-	R _f = 0.82 Εξάνιο/EtOAc 8/2

Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα του 1-(*tert*-βουτοξυ)-2-(μεθοξυκαρβονυλο)-2-μεθυλο-5-οξοπεντανοϊκού οξέος (**211**) (2.0 g, 7.68 mmol, eq) σε DMF (46 mL) αναδεύεται στους 155°C. Ύστερα από 1 ώρα ανάδευσης το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και προστίθεται νερό (50 mL). Κατόπιν το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 50 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 95:5) παρέχει την ένωση **210** σε καθαρή μορφή ως άχρωμο λάδι (1.36 g)

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 3.67 (s, 3H; CH ₃ O-), 2.56 – 2.41 (m, 1H; -CH(CH ₃)-), 2.29 – 2.14 (m, 2H; -CH ₂ COO ^t Bu), 1.92 (td, J = 14.6, 8.0 Hz, 1H; -(CH ₃)CH-CH _a H _b -), 1.73 (dt, J = 14.4, 6.7 Hz, 1H; -(CH ₃)CH-CH _a H _b -), 1.44 (s, 9H; -C(CH ₃) ₃), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H; -CH(CH ₃)-) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 176.7, 172.6, 80.5, 51.8, 38.8, 33.3, 28.9, 28.2, 17.2 ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ.} : 239.1254; [M +Na] ⁺ _{πειραμ.} : 239.1257

Σύνθεση του *tert*-βουτυλο-6-(διμεθοξυφωσφορυλο)-4-μεθυλο-5-οξοεξανοϊκού εστέρα (*rac*-196)



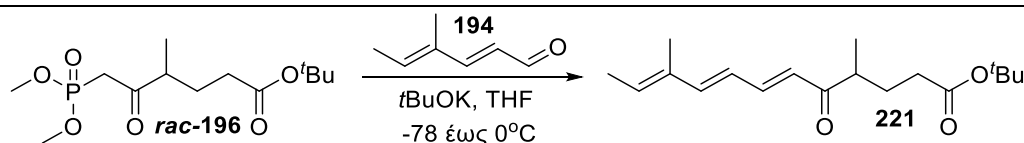
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
86%	C ₁₃ H ₂₅ O ₆ P	308.31	308.14	-	R _f = 0.19 Εξάνιο/EtOAc 6/4

Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα CH₃PO(OCH₃)₂ (1.44 mL, 13.5 mmol, 2.4 eq) σε THF (11 mL) αναδεύεται στους -78 °C, υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar και προστίθεται στάγδην *n*BuLi (7.56 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 12.1 mmol, 2.2 eq). Το μίγμα αφήνεται για ανάδευση για 1 ώρα και 30 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα του **210** (1.2 g, 5.55 mmol, 1 eq, σε 11 mL THF) και η ανάδευση συνεχίζεται για 3 ώρες στους -78 °C. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (10 mL) και αφού έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 30 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με νερό (30 mL) και Brine (20 mL), ξηραίνονται (Na₂SO₄) και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 7:3 προς 6:4) παρέχει την ένωση *rac*-**196** σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι (1.47 g)

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 3.78 (d, $J_{H-P} = 11.2$ Hz, 6H; CH ₃ O), 3.16 (d, $J_{H-P} = 22.6$ Hz, 2H; -P-CH ₂ CO), 2.79 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H; -CH(CH ₃)-), 2.29 – 2.14 (m, 2H; -CH ₂ COO ^t Bu), 1.96 (m, 1H; -(CH ₃)CH-CH _a H _b -), 1.66 - 1.54 (m, 1H; -(CH ₃)CH-CH _a H _b -), 1.44 (s, 9H; -C(CH ₃) ₃), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H; -CH(CH ₃)-) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 205.2 ($J_{C-P} = 6.7$ Hz), 172.6, 80.6, 53.2 ($J_{C-P} = 6.8$ Hz), 53.1 ($J_{C-P} = 6.8$ Hz), 46.5 ($J_{C-P} = 2.0$ Hz), 40.4, 39.4, 32.9, 28.2, 27.5, 16.0 ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ.} : 331.1281; [M +Na] ⁺ _{πειραμ.} : 331.1280

Σύνθεση του *tert*-βουτυλο (6*E*,8*E*,10*E*)-4,10-διμεθυλο-5-οξο δωδεκα-6,8,10-τριενοϊκού εστέρα (221**) Μέθοδος Α**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
74%	C ₁₈ H ₂₈ O ₃	292.42	292.20	-	R _f = 0.47 Εξάνιο/EtOAc 9/1

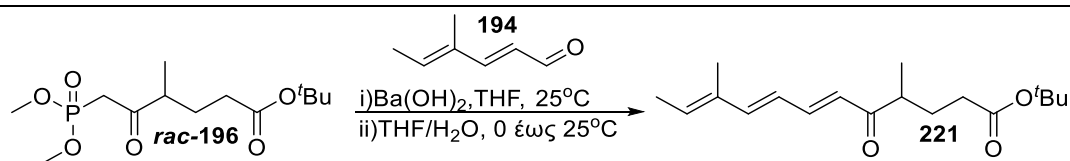
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα του *tert*-βουτυλο-6-(διμεθοξυφωσφορυλο)-4-μεθυλο-5-οξοεξανοϊκού εστέρα (*rac*-**196**) (500 mg, 1.62 mmol, 1 eq) σε άνυδρο THF (6 mL) αναδεύεται στους 0°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Στην συνέχεια προστίθεται *t*BuOK (200 mg, 1.78 mmol, 1.1 eq) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται για ανάδευση για 1 ώρα και 30 λεπτά. Στην συνέχεια η αντίδραση ψύχεται στους -78°C και προστίθεται σταγόδην (**2*E*,4*E***)-4-μεθυλεξα-2,4-διενάλης (**194**) (268 mg, 2.43 mmol, 1.5 eq). Το μείγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους -20°C σε περίοδο 1 ώρας και στη συνέχεια αναδεύεται για 3 ώρες στους 0°C. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (5 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 98:2) παρέχει την ένωση **221** (351 mg) σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι και σε *E,E,E* ≥ 90% γεωμετρική καθαρότητα.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 7.27 (dd, <i>J</i> = 15.2, 11.0 Hz, 1H; -CH=CH-COCH-), 6.62 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H; CH=CH-COCH-), 6.35-6.18 (m, 2H; -CH=CH-, -CH=CH-), 5.80 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H; CH ₃ -CH=C-), 2.79 (h, <i>J</i> = 6.9 Hz 1H; -CO-CH(CH ₃ -), 2.19 (m, 2H; -CH ₂ COO ^t Bu), 1.96 (m, 1H; -(CH ₃)CH-CH _a H _b -), 1.80-1.76 (d, s, αλληλεπικαλύπτονται, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H; CH ₃ -CH=C, CH ₃ -C=C-), 1.64 (ddt, <i>J</i> = 13.1, 8.4, 6.4 Hz, 1H; -(CH ₃)CH-CH _a H _b -), 1.42 (s, 9H; -C(CH ₃) ₃), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.9,
---	--

	Hz, 3H;-CO-CH(CH ₃ -) ppm; <i>Z</i> -ισομερές (μερικώς): δ 7.34 (m, 1H; -CH=CH-), 7.04 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H; -CH=CH-), 6.33 (dd, <i>J</i> = 15.2, 11.1 Hz, 1H; -CH=CH-), 5.67 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H; CH ₃ -CH=C-) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 203.3, 172.8, 147.2, 144.0, 135.0, 133.3, 127.1, 124.1, 80.4, 43.4, 33.2, 28.4, 28.2, 16.9, 14.5, 12.0 ppm; <i>Z</i> -ισομερές (μερικώς): δ 143.9, 138.7, 130.7, 127.7, 126.7, 20.2, 16.8 ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 315.1931; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 315.1930

Σύνθεση του *tert*-βουτυλο (6*E*,8*E*,10*E*)-4,10-διμεθυλο-5-οξο δωδεκα-6,8,10-τριενοϊκού εστέρα (**221**) Μέθοδος Β



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²⁵	TLC
85%	C ₁₈ H ₂₈ O ₃	292.42	292.20		R _f = 0.47 Εξάνιο/EtOAc 9/1

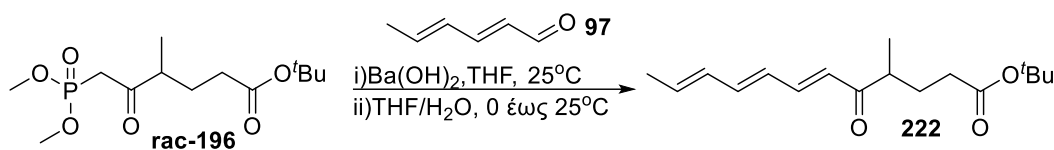
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα του *tert*-βουτυλο-6-(διμεθοξυφωσφορυλο)-4-μεθυλο-5-οξοεξανοϊκού εστέρα (*rac*-**196**) (1.18 g, 3.83 mmol, 1 eq) σε THF (32 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια προστίθεται Ba(OH)₂·8H₂O (2.23 g, 7.07 mmol, 1.85 eq) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται για ανάδευση για 30 λεπτά. Στην συνέχεια η αντίδραση ψύχεται στους 0°C και προστίθεται στάγδην διάλυμα πρόσφατα φτιαγμένης (2*E*,4*E*)-4-μεθυλεξα-2,4-διενάλης (**194**) (633 mg, 5.75 mmol, 1.5 eq) σε THF/H₂O (48/2 mL). Ύστερα από ανάδευση μισής ώρας το μείγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια αναδεύεται για 16 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (20 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 20 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 98:2) παρέχει την ένωση **221** (950 mg) σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι και σε *E,E,E* ≥ 94% γεωμετρική καθαρότητα.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 7.27 (dd, <i>J</i> = 15.2, 11.0 Hz, 1H; -CH=CH-COCH-), 6.62 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H; CH=CH-COCH-), 6.35-6.18 (m, 2H; -CH=CH-, -CH=CH-), 5.80 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H; CH ₃ -CH=C-), 2.79 (h, <i>J</i> = 6.9 Hz 1H; -CO-CH(CH ₃ -), 2.19 (m, 2H; -CH ₂ COO ^t Bu), 1.96 (m, 1H; -(CH ₃)CH-CH _a H _b -), 1.80-1.76 (d, s, αλληλεπικαλύπτονται, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H; CH ₃ -CH=C, CH ₃ -C=C-), 1.64 (ddt, <i>J</i> = 13.1, 8.4, 6.4 Hz,
---	--

	1H; $-(CH_3)CH-CH_aH_b-$, 1.42 (s, 9H; $-C(CH_3)_3$), 1.10 (d, $J = 6.9$, Hz, 3H; $-CO-CH(CH_3)-$) ppm; <i>Z</i> -ισομερές (μερικώς): δ 7.34 (m, 1H; $-CH=CH-$), 7.04 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H; $-CH=CH-$), 6.33 (dd, $J = 15.2$, 11.1 Hz, 1H; $-CH=CH-$), 5.67 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H; $CH_3-CH=C-$) ppm
^{13}C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 203.3, 172.8, 147.2, 144.0, 135.0, 133.3, 127.1, 124.1, 80.4, 43.4, 33.2, 28.4, 28.2, 16.9, 14.5, 12.0 ppm; <i>Z</i> -ισομερές (μερικώς): δ 143.9, 138.7, 130.7, 127.7, 126.7, 20.2, 16.8 ppm
HRMS (ESI)	$[M + Na]^+_{\text{θεωρ}}: 315.1931; [M + Na]^+_{\text{πειραμ}}: 315.1938$

Σύνθεση του *tert*-Βουτυλο (6*E*,8*E*,10*E*)-4-μεθυλο-5-οξοδεκα-6,8,10-τριενικού εστέρα (**222**)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²⁵	TLC
70%	C ₁₇ H ₂₆ O ₃	278.39	278.19		R _f = 0.44 Εξάνιο/EtOAc, 9/1

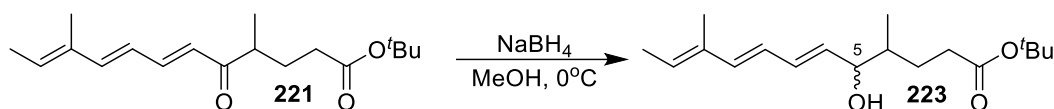
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα του *tert*-βουτυλο-6-(διμεθοξυφωσφορυλο)-4-μεθυλο-5-οξοεξανοϊκού εστέρα (*rac*-**196**) (60 mg, 0.195 mmol, 1 eq) σε THF (1.6 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια προστίθεται Ba(OH)₂•8H₂O (114 mg, 0.36 mmol, 1.85 ισοδύναμα) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται για ανάδευση για 30 λεπτά. Στην συνέχεια η αντίδραση ψύχεται στους 0°C και προστίθεται στάγδην διάλυμα πρόσφατα φτιαγμένης (2*E*,4*E*)-εξα-2,4-διενάλης (**97**) (28 mg, 0.293 mmol, 1.5 eq) σε THF/H₂O (2.9/0.1 mL). Ύστερα από ανάδευση μισής ώρας το μείγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια αναδεύεται για 16 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (5 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 5 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (5 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 98:2) παρέχει την ένωση **222** (38 mg) σε καθαρή μορφή και σε *E,E,E* ≥ 99% γεωμετρική καθαρότητα.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 7.23 (dd, <i>J</i> = 15.4, 11.4 Hz, 1H; -CH=CH-COCH-), 6.57 (d, <i>J</i> = 14.9, 11.4 Hz, 1H; CH=CH-COCH-), 6.25-6.12 (m, 3H; -CH=CH-, -CH=CH-, CH ₃ -CH=CH-), 5.95 (dq, <i>J</i> = 14.2 6.9 Hz, 1H; CH ₃ -CH=CH-), 2.79 (h, <i>J</i> = 7.0 Hz 1H; -CO-CH(CH ₃ -), 2.19 (m, 2H; -CH ₂ COO'Bu), 1.96 (dq, <i>J</i> = 14.8, 7.5 Hz, 1H; -(CH ₃)CH-CH _a H _b -),
---	--

	1.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H; CH_3 -CH-), 1.65 (m, 1H; $-(CH_3)CH-CH_aH_b-$), 1.42 (s, 9H; $-C(CH_3)_3$), 1.10 (d, $J = 7.0$, Hz, 3H; $-\text{CO}-CH(CH_3)-$) ppm
^{13}C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl_3	

Σύνθεση του *tert*-βουτυλο (6*E*,8*E*,10*E*)-5-υδροξυ-4,10-διμεθυλοδωδεκα-6,8,10-τριενοϊκού εστέρα (223)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
99%	C ₁₈ H ₃₀ O ₃	294.44	294.22	-	R _f = 0.42 Εξάνιο/EtOAc, 8/2

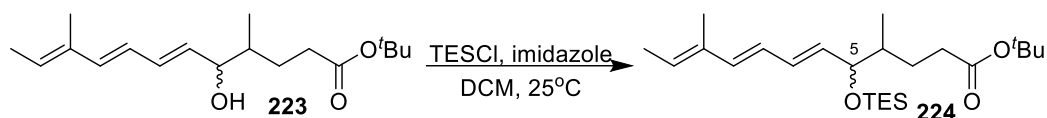
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα του *tert*-βουτυλο (6*E*,8*E*,10*E*)-4,10-διμεθυλο-5-οξοδωδεκα-6,8,10-τριενοϊκού εστέρα (221) (330 mg, 1.13 mmol, 1 eq) σε μεθανόλη (5 mL) αναδεύεται στους 0°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar και προστίθεται NaBH₄ (47 mg, 1.24 mmol, 1.1 eq). Ύστερα από ανάδευση μίας ώρας η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (4 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 15 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την ένωση 223 (329 mg) ως μίγμα διαστερεοϊσομερών στον C-5 (c.a. 1.5:1), σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι .

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ 6.31 – 6.21 (m, 2H; -CH=CH-CH=CH-C(OH)-), 6.17 – 6.08 (m, 1H; -C(CH ₃) ₃ -CH=CH-), 5.72 – 5.63 (m, 1H; -CH=CH-CH(OH)-), 5.61 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H; CH ₃ -CH=C-), 4.04 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H; -CH(OH)- του κύριου ισομερούς), 3.97 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H; -CH(OH)- του ελάσσονος ισομερούς), 2.37 – 2.27 (m, 1H; -CH _a H _b -COO'Bu), 2.26 – 2.15 (m, 1H; -CH _a H _b -COO'Bu), 1.90 – 1.77 (m, 1H; -(CH ₃)CH-CH _a H _b -), 1.77 (s, d αλληλεπικαλύπτονται, 6H; CH ₃ -CH=C(CH ₃)-), 1.62 – 1.55 (m, 1H; -CH(CH ₃)-), 1.44 (s, 9H; -C(CH ₃) ₃), 1.43 – 1.34 (m, 1H; -(CH ₃)CH-CH _a H _b -), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H; -CH(CH ₃)- του κύριου
---	--

	ισομερούς). 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H; -CH(CH ₃)- του ελάσσονος ισομερούς) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 173.5, 138.3, 138.1, 134.7, 133.0, 132.8, 132.6, 132.4, 128.1, 128.0, 125.3, 125.35, 76.2, 38.8, 38.8, 33.6, 33.3, 28.3, 27.8, 27.8, 15.1, 14.7, 14.2, 12.1 ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 317.2087; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 317.2088

Σύνθεση του *tert*-βουτυλο (6*E*,8*E*,10*E*)-4,10-διμεθυλο-5-((τριαιθυλοσιλυλο)οξυ) δωδεκα-6,8,10-τριενοϊκού εστέρα (**224**)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
99%	C ₂₄ H ₄₄ O ₃ Si	408.70	408.31	-	R _f = 0.89 Εξάνιο/EtOAc 9/1

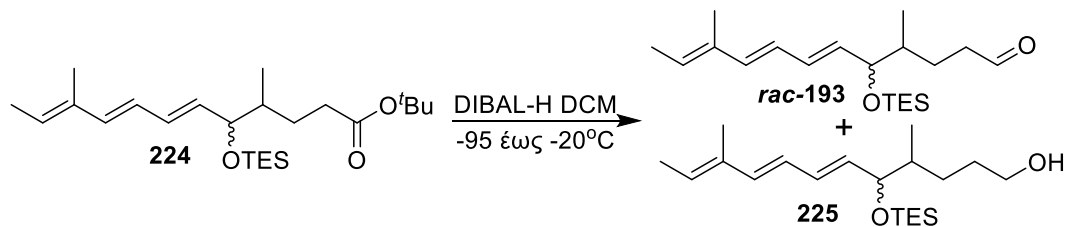
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα *tert*-βουτυλο (6*E*,8*E*,10*E*)-5-υδροξυ-4,10-διμεθυλοδωδεκα-6,8,10-τριενοϊκού εστέρα (**223**) (1.02 g, 3.45 mmol, 1 ισοδύναμο) σε CH₂Cl₂ (36 mL), προστίθενται διαδοχικά ιμιδαζόλη (375 mg, 5.52 mmol, 1.6 eq) και στάγδην (σε διάρκεια 15 λεπτών) TESCl (0.81 mL, 4.83 mmol, 1.4 eq) σε θερμοκρασία δωματίου υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Ύστερα από ανάδευση 30 λεπτών η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη NaHCO₃ (15 mL) και το μίγμα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση μέχρι να απομακρυνθεί το CH₂Cl₂. Κατόπιν το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 30 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με νερό (20 mL) και Brine (20 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 98:2) παρέχει την ένωση **224** (465 mg) ως μίγμα διαστερεοϊσομερών στον C-5 (c.a. 1.5:1), σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ 6.26 – 6.06 (m, 3H; -CH=CH-CH=CH-), 5.69 – 5.50 (m, 2H; CH ₃ -CH=C-, -CH=CH-CH(OTES)-), 4.01 – 3.91 (m, 1H; -CH(OTES)-), 2.27 (ddd, <i>J</i> = 15.4, 9.7, 5.8 Hz, 1H; -CH _a H _b -COO ^t Bu), 2.17 (ddt, <i>J</i> = 15.4, 9.5, 6.2 Hz, 1H; -CH _a H _b -COO ^t Bu), 1.79 (m, 1H; -(CH ₃)CH-CH _a H _b -), 1.77 - 1.71 (s, d αλληλεπικαλύπτονται, 6H; -(CH ₃)C=C(CH ₃ -), 1.53 (m, 1H; -CH(CH ₃ -), 1.43 (brs, 9H; -C(CH ₃) ₃), 1.38 - 1.30 (m, 1H; -(CH ₃)CH-CH _a H _b -), 0.97 (t αλληλεπικαλύπτονται, 9H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃), 0.88 -
---	---

	0.81 (d αλληλεπικαλύπτονται, 3H; CH(CH ₃)-), 0.63 – 0.48 (q αλληλεπικαλύπτονται 6H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 173.5, 137.3, 134.8, 134.0, 133.5, 131.7, 131.4, 127.5, 125.7, 80.1, 39.9 (2C), 33.9, 33.8, 28.3 (2C), 28.0, 14.9 (2C), 14.2, 12.1, 7.0, 6.9, 6.6, 5.2 (2C) ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 431.2952; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 431.2960

Σύνθεση της (6*E*,8*E*,10*E*)-4,10-διμεθυλο-5-((τριαιθυλοσιλυλο)οξύ)δωδεκα-6,8,10-τριενόλης (*rac*-193) και της (6*E*,8*E*,10*E*)-4,10-διμεθυλο-5-((τριαιθυλοσιλυλο)οξύ)δωδεκα-6,8,10-τριενόλης (**225**) Μέθοδος A



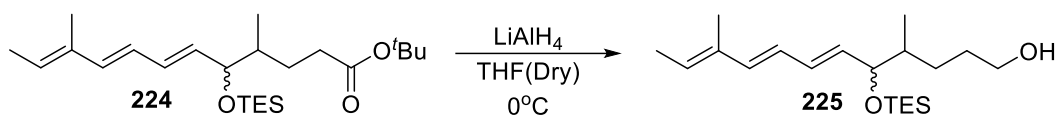
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
$Y_{rac-193} = 72\%$ $Y_{225} = 21\%$	<i>rac</i> -193: C ₂₀ H ₃₆ O ₂ Si 225: C ₂₀ H ₃₈ O ₂ Si	<i>rac</i> -193: 336.59 225: 338.61	<i>rac</i> -193: 336.25 225: 338.26	$R_{f rac-193} = 0.75$ $R_{f 225} = 0.24$ Εξάνιο/EtOAc 9/1

Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα του *tert*-βουτυλο (6*E*,8*E*,10*E*)-4,10-διμεθυλο-5-((τριαιθυλοσιλυλο)οξύ)δωδεκα-6,8,10-τριενοϊκού εστέρα (**224**) (220 mg, 0.54 mmol, 1 eq) σε DCM (3 mL), τοποθετείται για ανάδευση στους -95 °C και προστίθεται στάγδην DIBAL-H (1.0 mL, 1 M σε εξάνιο, 1.0 mmol, 1.85 eq) υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να θερμανθεί στους -20°C σε μία περίοδο 2 ωρών. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη MeOH (0.1 mL) και EtOAc (20 mL). Στην συνέχεια το μίγμα αποχύνεται σε κορεσμένο υδατικό διάλυμα τρυγικού Καλίου-Νατρίου (10 mL) και τοποθετείται για ισχυρή ανάδευση έως ότου παρατηρηθεί εμφανής διαχωρισμός των δύο φάσεων (περίπου 2 ώρες). Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται με EtOAc (3 × 20 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται και εκχυλίζονται διαδοχικά με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (10 mL) και Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 95:5 προς 7:3) παρέχει την ένωση *rac*-193 (131 mg) ως μίγμα διαστερεοισομερών στον C-5 (c.a. 1.5:1), *E,E,E* ≥ 93% γεωμετρική καθαρότητα, σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι και την ένωση **225** (38 mg) ως

<p>μίγμα διαστερεοισομερών στον C-5 (c.a. 1.5:1), <i>E,E,E</i> \geq 93% γεωμετρική καθαρότητα, σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι</p>	
<p>¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃ (<i>rac</i>-193)</p>	<p>δ 9.75 (m, 1H; -CH=O), 6.29 – 6.06 (m, 3H; -CH=CH-CH=CH-), 5.72 – 5.53 (m, 2H; CH₃-CH=C-, CH=CH-CH(OTES)-), 4.05 – 3.88 (m, 1H; -CH(OTES)-), 2.54 – 2.29 (m, 2H; -CH₂-CH=O), 1.85 (m, 1H; -(CH₃)CH-CH_aH_b-), 1.80 – 1.66 (s, d αλληλεπικαλύπτονται, 6H; -(CH₃)C=CH-, CH₃-CH=C-), 1.47 – 1.30 (m, 1H; -(CH₃)CH-CH_aH_b-), 0.98 – 0.91 (t αλληλεπικαλύπτονται, 9H; -Si(CH₂CH₃)₃), 0.89 – 0.80 (d αλληλεπικαλύπτονται, 3H; -CH(CH₃)-), 0.64 – 0.44 (q αλληλεπικαλύπτονται, 6H; -Si(CH₂CH₃)₃) ppm</p>
<p>¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃ (<i>rac</i>-193)</p>	<p>δ 203.0, 137.6 (2C), 134.8, 134.2, 133.5, 133.3, 131.9, 131.8, 127.8 (2C), 125.5, 77.6, 42.3, 42.1., 39.8, 24.8 (2C) 15.4, 15.3, 14.2, 13.3, 12.1, 7.0, 5.2 (2C) ppm</p>
<p>HRMS (ESI) (<i>rac</i>-193)</p>	<p>[M +Na]⁺_{θεωρ}: 359.2377; [M +Na]⁺_{πειραμ}: 359.2379</p>
<p>¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃ (225)</p>	<p>δ 6.29 – 6.09 (m, 3H; CH=CH-CH=CH-), 5.63 (m, 2H; CH₃-CH=C-, CH=CH-CH(OTES)-), 3.97 (m, 1H; -CH(OTES)-), 3.63 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H; -CH₂OH), 1.80 – 1.70 (s, d αλληλεπικαλύπτονται, 6H; CH₃-C=C-, CH₃-CH=C-), 1.69 – 1.46 (m, 4H; -CH(CH₃)-CH_aH_b-CH₂-), 1.27 (m, 1H; CH(CH₃)-CH_aH_b-), 0.98 – 0.90 (t αλληλεπικαλύπτονται, 9H; -Si(CH₂CH₃)₃), 0.90-0.82 (d αλληλεπικαλύπτονται 3H; -CH(CH₃)-), 0.62 – 0.51 (q αλληλεπικαλύπτονται, 6H; -Si(CH₂CH₃)₃) ppm</p>
<p>¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃ (225)</p>	<p>δ 137.3, 134.8, 134.0, 133.7, 131.6, 131.4, 127.6, 125.7, 77.6 (2C), 63.5, 63.5, 40.1, 30.8, 30.8, 28.7, 28.3, 15.5, 15.2, 7.0, 5.2 ppm</p>
<p>HRMS (ESI) (225)</p>	<p>M +Na]⁺_{θεωρ}: 361.2533; [M +Na]⁺_{πειραμ}: 361.2540</p>

Σύνθεση της (6*E*,8*E*,10*E*)-4,10-διμεθυλο-5-((τριαιθυλοσιλυλο)οξύ) δωδεκα-6,8,10-τριενόλης (**225**) Μέθοδος Β



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
98%	C ₂₀ H ₃₈ O ₂ Si	338.61	338.26	-	R _f = 0.24 Εξάνιο/EtOAc 9/1

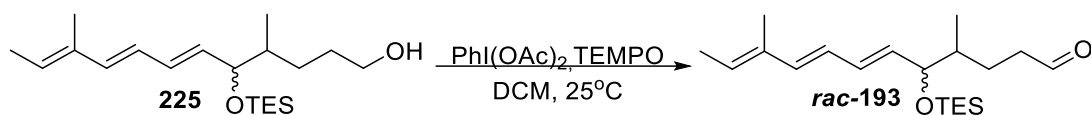
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα *tert*-βουτυλο (6*E*,8*E*,10*E*)-4,10-διμεθυλο-5-((τριαιθυλοσιλυλο)οξύ) δωδεκα-6,8,10-τριενοϊκού εστέρα (**224**) (1.38 g, 3.38 mmol, 1 eq) σε άνυδρο THF (14 mL), αναδεύεται στους 0°C και προστίθεται σταδιακά Τετραϋδριδοργιλίουχο λίθιο (257 mg, 6.76 mmol, 2 ισοδύναμα) υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar και αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα. Στην συνέχεια η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη διαδοχικά, νερού (1.2 ml), υδατικού διαλύματος NaOH (15%, 1.2 mL), διαιθυλαιθέρα (28 mL) και αλατόνευρο (2.2 mL). Το μίγμα αναδεύεται στους 0°C έως ότου αποχρωματιστεί από γκρι σε λευκό και στην συνέχεια ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄, διηθείται, το στερεό εκπλένεται με Et₂O (20 mL) και EtOAc (20 mL) και οι οργανικές φάσεις ενώνονται και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1 προς 8:2) παρέχει την ένωση **225** ως μίγμα διαστερεοϊσομερών στον C-5 (c.a. 1.5:1) και *E,E,E* ≥ 93% γεωμετρική καθαρότητα μορφή κτρινωπού λαδιού (1.122 g).

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 6.29 – 6.09 (m, 3H; CH=CH-CH=CH-), 5.63 (m, 2H; CH ₃ -CH=C-, CH=CH-CH(OTES)-), 3.97 (m, 1H; -CH(OTES)-), 3.63 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H; -CH ₂ OH), 1.80 – 1.70 (s, d αλληλεπικαλύπτονται, 6H; CH ₃ -C=C-, CH ₃ -CH=C-), 1.69 – 1.46 (m, 4H; -CH(CH ₃)-CH _a H _b -CH ₂ -), 1.27 (m, 1H; CH(CH ₃)-CH _a H _b -), 0.98 – 0.90 (t αλληλεπικαλύπτονται, 9H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃), 0.90-0.82 (d αλληλεπικαλύπτονται 3H; -CH(CH ₃)-), 0.62 – 0.51 (q αλληλεπικαλύπτονται, 6H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃) ppm
---	---

¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 137.3, 134.8, 134.0, 133.7, 131.6, 131.4, 127.6, 125.7, 77.6 (2C), 63.5, 63.5, 40.1, 30.8, 30.8, 28.7, 28.3, 15.5, 15.2, 7.0, 5.2 ppm
HRMS (ESI)	$M + Na]^+_{\text{θεωρ}}: 361.2533; [M + Na]^+_{\text{πειραμ}}: 361.2540$

Σύνθεση της (6*E*,8*E*,10*E*)-4,10-διμεθυλο-5-((τριαιθυλοσιλυλο)οξύ)δωδεκα-6,8,10-τριενόλης (**rac-193**) Μέθοδος B



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
86%	C ₂₀ H ₃₆ O ₂ Si	336.59	336.25	-	R _f = 0.75 Εξάνιο/EtOAc 9/1

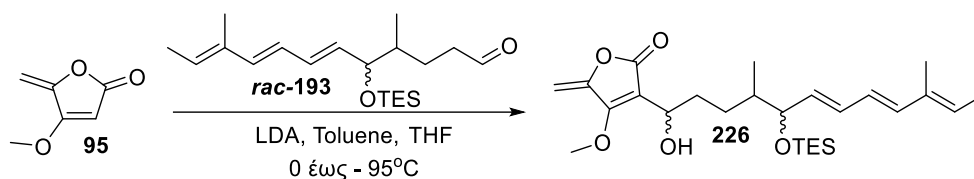
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα (6*E*,8*E*,10*E*)-4,10-διμεθυλο-5-((τριαιθυλοσιλυλο)οξύ) δωδεκα-6,8,10-τριενόλης (**225**) (240 mg, 0.71 mmol, 1 eq) σε CH₂Cl₂ (4 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου και υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Στην συνέχεια προστίθεται σε δόσεις (διάρκειας 40 λεπτών) μίγμα PhI(OAc)₂ (380 mg, 1.18 mmol, 1.66 eq) και TEMPO (5.6 mg, 0.036 mmol, 5% eq) και αφήνεται για ανάδευση για 2 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος Na₂S₂O₃ (2 mL) και αναδεύεται για διάστημα 15 λεπτών. Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL) και Brine (10 mL). Στην συνέχεια η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την αλδεϋδη (**rac-193**) (206 mg) ως μίγμα διαστερεοϊσομερών στον C-5 (c.a. 1.5:1) και *E,E,E* ≥ 94% γεωμετρική καθαρότητα, σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 9.75 (m, 1H; -CH=O), 6.29 – 6.06 (m, 3H; -CH=CH-CH=CH-), 5.72 – 5.53 (m, 2H; CH ₃ -CH=C-, CH=CH-CH(OTES)-), 4.05 – 3.88 (m, 1H; -CH(OTES)-), 2.54 – 2.29 (m, 2H; -CH ₂ -CH=O), 1.85 (m, 1H; -(CH ₃)CH-CH _a H _b -), 1.80 – 1.66 (s, d αλληλεπικαλύπτονται, 6H; -(CH ₃)C=CH-, CH ₃ -CH=C-), 1.47 – 1.30 (m, 1H; -(CH ₃)CH-CH _a H _b -), 0.98 – 0.91 (t αλληλεπικαλύπτονται, 9H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃), 0.89 – 0.80 (d αλληλεπικαλύπτονται, 3H; -CH(CH ₃)-), 0.64 – 0.44 (q αλληλεπικαλύπτονται, 6H; -Si(CH ₂ CH ₃) ₃) ppm
---	---

¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 203.0, 137.6 (2C), 134.8, 134.2, 133.5, 133.3, 131.9, 131.8, 127.8 (2C), 125.5, 77.6, 42.3, 42.1, 39.8, 24.8 (2C) 15.4, 15.3, 14.2, 13.3, 12.1, 7.0, 5.2 (2C) ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 359.2377; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 359.2379

Σύνθεση της 3-((6E,8E,10E)-1-υδροξυ-2,4-διμεθυλο-5-((τριεθυλοσιλυλο)οξυ) δωδεκα-6,8,10-τριεν-1-υλ)-4-μεθοξυ-5-μεθυλενεφουραν-2(5H)-όνης (226)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
	C ₂₆ H ₄₂ O ₅ Si	462.70	462.28	R _f = 0.39 Εξάνιο/EtOAc 8/2

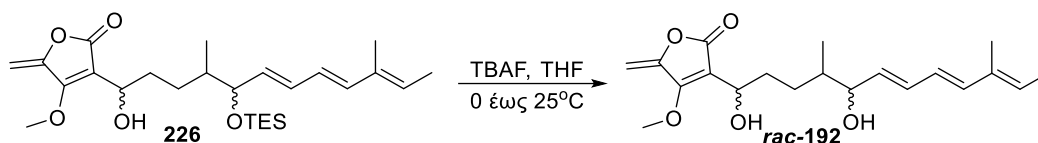
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα LDA παρασκευάζεται από *i*Pr₂NH (0.172 mL, 1.22 mmol, 3.4 eq) και *n*BuLi (0.74 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 1.18 mmol, 3.3 eq) σε τολουόλιο (5.4 mL) στους 0°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar και ανάδευση για 1 ώρα. Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται στους -95 °C και προστίθεται στάγδην διάλυμα 4-Μεθόξυ-5-μεθυλενεφουραν-2-(5H)-όνη (136 mg, 1.08 mmol, 3 eq) σε μίγμα THF (7.6 mL) και Τολουολίου (2.4 mL). Το μίγμα αφήνεται για ανάδευση στους -95 °C για 6 λεπτά και στην συνέχεια προστίθεται στάγδην η **(6E,8E,10E)-4,10-διμεθυλο-5-((τριαιθυλοσιλυλο)οξυ) δωδεκα-6,8,10-τριενάλης (rac-193)** (120 mg, 0.36 mmol, 1 eq) σε τολουόλιο (3.6 mL) και η ανάδευση συνεχίζεται για άλλη 1 ώρα στους -78 °C. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (10 mL) και θερμαίνεται σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 15 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με νερό (10 mL) και Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9:1) παρέχει την ένωση **226** ως μείγμα με την ένωση **95**. Ο πλήρης διαχωρισμός του προϊόντος από την περίσσεια του **5-μεθυλενο-4-μεθοξυ-2(5H)-φουρανόνης (95)** δεν κατέστη δυνατός καθώς οι δύο ενώσεις είχαν παρόμοια πολικότητα. Το μείγμα των δύο ενώσεων χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

¹ H NMR (500 MHz)	
---------------------------------	--

25 °C, CDCl₃	
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	

Σύνθεση της 3-((6*E*,8*E*,10*E*)-1,5-δωδροξυ-4,10-διμεθυλοδωδεκα-6,8,10-τριεν-1-υλ)-4-μεθοξυ-5-μεθυλενεφουραν-2(5*H*)-όνης (*rac*-192)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
75% Από την 226	C ₂₀ H ₂₈ O ₅	348.44	348.19	-	R _f = 0.18 Εξάνιο/EtOAc 7/3

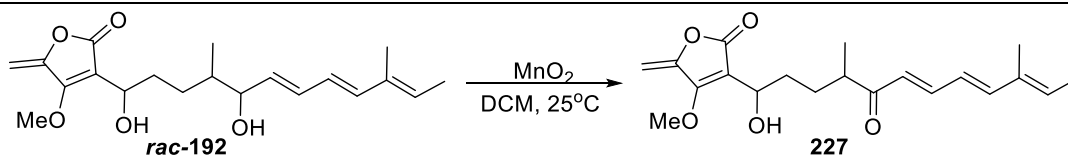
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα της 3-((6*E*,8*E*,10*E*)-1-υδροξυ-2,4-διμεθυλο-5-((τριεθυλοσιλυλο)οξυ)δωδεκα-6,8,10-τριεν-1-υλ)-4-μεθοξυ-5-μεθυλενεφουραν-2(5*H*)-όνης (**226**) (1.64 g, 3.6 mmol, 1 eq) σε THF (20 mL) τοποθετείται για ανάδευση στους 0°C και προστίθεται στάγδην TBAF (12.6 mL, 1 M σε THF, 12.6 mmol, 3.5 eq) υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 25°C και αφήνεται για ανάδευση για 2 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NH₄Cl (10 mL). Το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (4 x 20 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 6:4) παρέχει την ένωση *rac*-192 σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι (940 mg) (μείγμα διαστερεοϊσομερών c.a. 1:1:1.5:1, *E,E,E* ≥ 84% γεωμετρική καθαρότητα)

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται μόνο για το <i>E,E,E</i> ισομερές): δ 6.28 – 6.07 (m, 3H; -CH=CH-CH=CH-), 5.78 – 5.53 (m, 2H; -CH=CH-CH(OH), CH ₃ -CH=C), 5.07 (brs, 2H; CH ₂ =C-), 4.82 – 4.71 (m, 1H; -CH(OH)-τετρονικός δακτύλιος), 4.15 (s αλληλεπικαλύπτονται, 3H; CH ₃ O-), 4.07 – 3.91 (m, 1H; -CH(OH)-), 3.12 – 2.92 (m, 1H; -CH(OH)-CH _a H _b -), 1.95 – 1.84 (m, 1H; -CH(OH)-CH _a H _b -), 1.78 – 1.70 (s, d αλληλεπικαλύπτονται, 6H; -(CH ₃)C=CH-, CH ₃ -CH=C-), 1.68 – 1.60 (m, 1H; -CH(CH ₃)-), 1.49 – 1.32 (m, 1H; -CH _a H _b -)
---	--

	CH(CH ₃ -), 1.18 – 1.08 (m, 1H; -CH _a H _b -CH(CH ₃ -), 0.95 – 0.84 (d αλληλεπικαλύπτονται, 3H; -CH(CH ₃ -) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή) δ 169.7, 161.1, 149.5, 138.5, 138.3, 134.70, 133.0, 132.9, 132. 8, 132.7, 132.5, 132.5, 128.5, 128.3, 128.2, 125.1, 107.4, 107.3, 93.5, 88.4, 66.8, 66.6, 60.5, 38.9, 38.8, 38.7, 35.5, 35.4, 35.2 (2C), 29.8, 29.2 (2C), 29.1, 29.0, 23.3, 22.8, 20.7, 20.4, 15.5, 15.4, 15.1, 15.0, 14.2, 13.3, 12.1 ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 371.1829; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 371.1832.

Σύνθεση της **3-((6*E*,8*E*,10*E*)-1-Υδροξυ-4,10-διμεθυλο-5-οξοδωδεκα-6,8,10-τριεν-1-υλ)-4-μεθοξυ-5-μεθυλενοφουραν-2(5*H*)-όνη (227)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
71%	C ₂₀ H ₂₆ O ₅	346.42	346.18		R _f = 0.30 Εξάνιο/EtOAc 8/2

Πειραματική Πορεία:

Σε Διάλυμα **3-((6*E*,8*E*,10*E*)-1,5-διυδροξυ-4,10-διμεθυλοδωδεκα-6,8,10-τριεν-1-υλ)-4-μεθοξυ-5-μεθυλενοφουραν-2(5*H*)-όνης (*rac*-192)** (20 mg, 0.057 mmol, 1 eq) σε DCM (0.5 mL) προστίθεται MnO₂ (29.7 g, 0.342 mmol, 6 ισοδύναμα) και τοποθετείται για ανάδευση σε θερμοκρασία 25°C. Ύστερα από 3 ώρες ανάδευσης το μίγμα της αντίδρασης διηθείται υπό Celite και ο ηθμός εκπλένεται με DCM (10 mL). Ακολουθεί ξήρανση με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2) παρέχει την ένωση **227** σε καθαρή μορφή ως κίτρινο λάδι (14 mg) και με *E,E,E* ≥ 84% γεωμετρική καθαρότητα.

¹H NMR (250 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται μόνο για το <i>E,E,E</i> ισομερές): δ 7.36 – 7.21 (m, 1H; -CH=CH-CO-), 6.64 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H; -(CH ₃)C=CH-), 6.31 – 6.15 (m, 2H; CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CO-), 5.83 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H; (CH ₃)CH=C-), 5.07 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H; -C=CH ₂), 4.79 (p, <i>J</i> = 6.8, 6.4 Hz, 1H; CH(OH)- τετρονικός δακτύλιος), 4.12 (s αλληλεπικαλύπτονται, 3H; CH ₃ O-), 3.10 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H; -CH(OH)-CH _a H _b -), 2.80 (h, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H; (CH ₃)CHCO-), 1.88 (m, 1H; -CH(OH)-CH _a H _b -), 1.80 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H, -(CH ₃)C=CH-, (CH ₃)CH=C-), 1.67 (m, 1H; -CH _a H _b -CH(CH ₃)-), 1.44 (m, 1H; -CH _a H _b -CH(CH ₃)-), 1.13 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.8 Hz, 3H; (CH ₃)CHCO-), ppm
¹³C NMR (63 MHz)	(κορυφές αναφέρονται για όλα τα ισομερή): δ 203.8, 203.7, 169.7, 161.0, 149.4, 146.8, 144.2, 138.3, 135.0, 133.5, 128.2, 128.0, 127.0,

25 °C, CDCl₃	126.7, 126.2, 124.0, 122.5, 106.8, 93.7, 66.5, 66.1, 60.5, 44.1, 43.9, 35.8, 35.2, 29.9, 29.7, 29.5, 17.7, 17.4, 14.6, 12.0 ppm
LCMS (ESI)	[M - H] ⁻ _{θεωρ} : 345,18 [M - H] ⁻ _{πειραμ} : 345

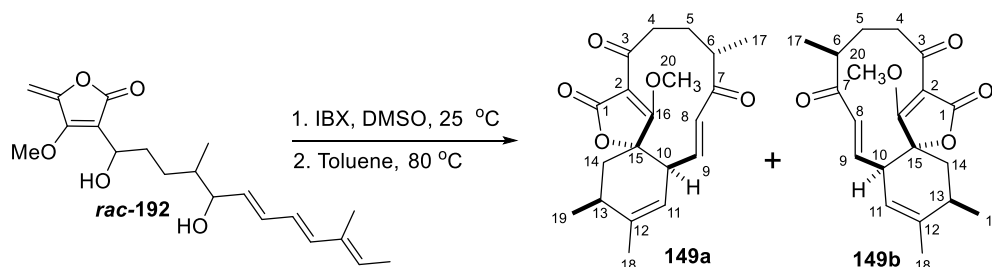
Σύνθεση της (6*E*,8*E*,10*E*)-1-(4-μεθοξυ-5-μεθυλενο-2-οξο-2,5-δωδροφουραν-3-υλ)-4,10-διμεθυλοδωδεκα-6,8,10-τριενο-1,5-διόνη (*rac*-150)

Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α]_D²⁵	TLC
81%	C ₂₀ H ₂₄ O ₅	344.41	346.18		R _f = 0.56 Εξάνιο/EtOAc 8/2
Πειραματική Πορεία:					
<p>Σε Διάλυμα 3-((6<i>E</i>,8<i>E</i>,10<i>E</i>)-1,5-διυδροξυ-4,10-διμεθυλοδωδεκα-6,8,10-τριεν-1-υλ)-4-μεθοξυ-5-μεθυλενεφουραν-2(5<i>H</i>)-όνης (<i>rac</i>-192) (25 mg, 0.072 mmol, 1 eq) σε DMSO (1 mL) υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται IBX (60 mg, 0.216 mmol, 3 ισοδύναμα) και αφήνεται για ανάδευση για 3 ώρες. Στην συνέχεια προστίθεται Et₂O (5 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε νερό (5 mL) και ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO₃ υπό έντονη ανάδευση έως ότου το pH να φτάσει τιμή 8-9. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται με Et₂O (2 × 10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL), ξηραίνονται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Σε αυτό το σημείο, μια σημαντική ποσότητα δικετόνης αποσυντέθηκε (παρακολουθείται με TLC). Η άμεση χρωματογραφία στήλης με σύστημα βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, n-εξάνιο / EtOAc / Et₃N, 95: 5: 0.1 έως 85: 15: 0.1) παρέχει την ένωση <i>rac</i>-150 (20mg) σε καθαρή μορφή ως κιτρινωπό λάδι (με <i>E,E,E</i> ≥ 84% γεωμετρική καθαρότητα).</p>					
¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται μόνο για το <i>E,E,E</i> ισομερές): δ 7.34 (dd, <i>J</i> = 15.3, 11.1 Hz, 1H; -CH=CH-CO-), 7.06 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H; -(CH ₃)C=CH-), 6.34 (dd, <i>J</i> = 15.2, 11.1 Hz, 1H; -CH=CH-CH=CH-), 6.28 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H; -CH=CH-CO-), 5.69 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H; (CH ₃)CH=C-), 5.27 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H; -C=CH _a H _b), 5.21 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H; -C=CH _a H _b), 4.16 (s, 3H; CH ₃ O-), 3.07 – 2.91 (m, 2H; -CH ₂ CO-), 2.83 (h, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H; -(CH ₃)CHCO-), 2.03 (dt, <i>J</i> = 11.0, 7.9, 5.6 Hz, 1H; -CH _a H _b -CH ₂ CO-), 1.86 (brs, 3H; -(CH ₃)C=CH-),				

	1.81 (d, $J=7.3$ Hz, 3H; $(CH_3)CH=C-$), 1.73 (ddt, $J = 10.2, 8.4, 6.3$ Hz, 1H; $-CH_aH_b-CH_2CO-$), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H; $-(CH_3)CHCO-$) ppm
^{13}C NMR (125 MHz) 25 °C, $CDCl_3$	(κορυφές αναφέρονται μόνο για το E,E,E ισομερές): δ 203.3, 196.4, 168.1, 166.6, 149.1, 147.3, 144.1, 144.0, 138.8, 133.3, 130.7, 127.6, 127.0, 126.6, 124.1, 96.1, 96.0, 77.16, 63.4, 43.7, 43.6, 40.6, 31.1, 29.9, 27.1, 27, 20.2, 17.2, 17.1, 14.6, 13.7, 12.0 ppm
HRMS (ESI)	$[M + Na]^+$ _{θεωρ} : 367.1516; $[M + Na]^+$ _{πειραμ} : 367.1521.

Σύνθεση της **(3*E*,7*S*^{*},9*E*,13*S*^{*},14*aS*^{*})-15-Μεθοξυ-7,12,13-τριμεθυλ-6,7,13,14-τετραϋδρο-2*H*-3,14*a*--(μεθενο)βενζο[b][1]οξακυκλοδωδεκινε-2,4,8(5*H*,10*aH*)-τριόνη**

(149a) και της **(3E,9E,10aR*,13R*,14aR*)-15-Μεθοξυ-7,12,13-τριμεθυλ-6,7,13,14-τετραϋδρο-2H-3,14a-(μεθενο)βενζο[b][1]οξακυκλοωδεκίνο-2,4,8(5H,10aH)-τριόνη (149b) Μέθοδος A**



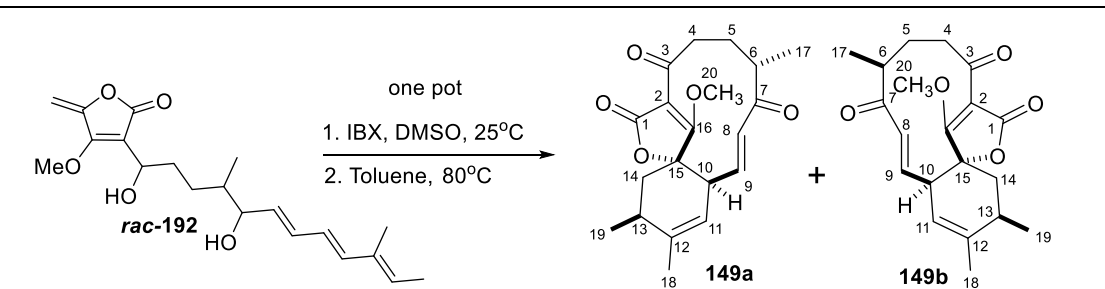
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
66% 149a / 149b 1 / 2.7	C ₂₀ H ₂₄ O ₅	344.41	344.16		149a + 149b R _f = 0.23 Εξάνιο/EtOAc, 8/2

Πειραματική Πορεία:

Σε Διάλυμα **3-((6E,8E,10E)-1,5-διυδροξυ-4,10-διμεθυλοδωδεκα-6,8,10-τριεν-1-υλ)-4-μεθοξυ-5-μεθυλενεφουραν-2(5H)-όνης (rac-192)** (600 mg, 1.722 mmol, 1 eq) σε DMSO (20 mL) υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται IBX (1.45g, 5.166 mmol, 3 eq) και αφήνεται για ανάδευση για 3 ώρες. Στην συνέχεια προστίθεται Et₂O (40 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε νερό (40 mL). Οι δύο φάσεις διαχωρίζονται και ακολούθως η υδατική φάση εκχυλίζεται με Et₂O (3 × 40 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται και ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO₃ υπό έντονη ανάδευση έως ότου το pH να φτάσει 8-9. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται με Et₂O (2 × 30 mL). Ο Et₂O των ενωμένων οργανικών φάσεων απομακρύνεται με απόσταξη υπό Αργό. Κατόπιν προστίθεται τολουόλιο (170 mL), και το μίγμα θερμαίνεται στους 80 °C και αφήνεται για ανάδευση για 16 ώρες. Συμπύκνωση του μίγματος αντίδρασης και υποβολή του υπολείμματος σε χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9: 1 προς 8: 2) και κατόπιν χρήση παρασκευαστικής πλάκας TLC (SiO₂, εξάνιο / EtOAc 9:1, 5-φορές ανεπτυγμένη και στην συνέχεια εξάνιο /EtOAc 8:2, 5-φορές ανεπτυγμένη) παρέχει την ένωση **149a** ως κιτρινωπό υγρό (106 mg, 18%,) και την ένωση **149b** ως λευκό στερεό (286 mg, 48%)

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃ (149a)	δ 6.21 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H; H-8), 5.98 (dd, <i>J</i> = 16.5, 10.3 Hz, 1H; H-9), 5.26 (brs, 1H; H-11), 4.13 (brs, 3H; CH ₃ -20), 3.32 (m, 1H; H-10), 3.03 (m, 1H; H-4a), 2.82 (m, 1H; H-6), 2.53 – 2.33 (m, 3H; H-13, H-4b, H-14a), 2.12) (m, 1H; H-5a), 1.85 (dd, <i>J</i> = 14.5, 4.7 Hz, 1H; H-14b), 1.78 (brs, 3H; H-18), 1.63 (m, 1H; H-5b), 1.17 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H; CH ₃ -19), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H; CH ₃ -17) ppm; παραπροϊόν (μερικώς): δ 11.77 (-OH), 5.44 (brs, 1H; -CH=C-), 3.63 (brs, CH ₃ O-), 3.03 (CH-), 2.47 (m, CH), 2.24 (m, CH), 2.16 (m, CH), 0.99 (d, CH ₃ CH-), 1.10 (d, CH ₃ CH-) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃ (149a)	δ 214.4 (C-3), 204.8 (C-7), 198.8 (C-1), 178.7 (C-16), 141.9 (C-9), 141.7 (C-12), 133.5 (C-8), 118.1 (C-11), 108.6 (C-2), 85.9 (C-15), 63.4 (C-20), 48.2 (C-10), 43.5 (C-6), 41.4 (C-4), 37.0 (C-14), 32.5 (C-13), 31.0 (C-5), 21.0 (C-18), 19.0 (C-19), 15.6 (C-17) ppm; παραπροϊόν (μερικώς): 214.2, 207.4, 169.8, 138.2, 119.1, 54.0, 52.3, 45.8, 39.3, 19.4, 19.0 ppm.
HRMS (ESI) (149a)	[M +Na] ⁺ _{θεορ} : 367.1516; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 367.1523.
¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃ (149b)	δ 6.44 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H; H-8), 6.38 (dd, <i>J</i> = 16.6, 7.1 Hz, 1H; H-9), 5.38 (brs, 1H; H-11), 3.88 (s, 3H; CH ₃ -20), 3.41 (m, 1H; H-10), 2.97 (m, 1H; H-4b), 2.89 (m, 1H; H-6), 2.48 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H; H-13), 2.37 (m, 1H; H-4a), 2.33 (dd, <i>J</i> = 14.3 Hz, 7.0 Hz, 1H; H-14a), 2.01 (m, 1H; H-5a), 1.84 -1.75 (dd, s αλληλεπικαλύπτονται, 5H; H-14b, H-18, H-5b), 1.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H; H-19), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H; H-17) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃ (149b)	δ 204.6 (C-7), 198.2 (C-3), 179.4 (C-16), 169.5 (C-1), 142.2 (C-9), 142.1 (C-12), 132.8 (C-8), 118.4 (C-11), 106.8 (C-2), 86.0 (C-15), 61.9 (C-20), 45.8 (C-10), 45.2 (C-6), 43.0 (C-4), 37.8 (C-14), 32.2 (C-13), 29.6 (C-5), 21.0 (C-18), 18.8 (C-19), 16.1 (C-17) ppm
HRMS (ESI) (149b)	[M +Na] ⁺ _{θεορ} : 367.1516; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 367.1521.

Σύνθεση της **(3E,7S*,9E,13S*,14aS*)-15-Μεθοξυ-7,12,13-τριμεθυλ-6,7,13,14-τετραϋδρο-2H-3,14a--(μεθενο)βενζο[b][1]οξακυκλοωδεκινε-2,4,8(5H,10aH)-τριόνη (149a)** και της **(3E,9E,10aR*,13R*,14aR*)-15-Μεθοξυ-7,12,13-τριμεθυλ-6,7,13,14-τετραϋδρο-2H-3,14a-(μεθενο)βενζο[b][1]οξακυκλοωδεκινε-2,4,8(5H,10aH)-τριόνη (149b)** Μέθοδος B



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
41% 149a / 149b 1 / 2.7	C ₂₀ H ₂₄ O ₅	344.41	344.16		149a + 149b R _f = 0.23 Εξάνιο/EtOAc, 8/2

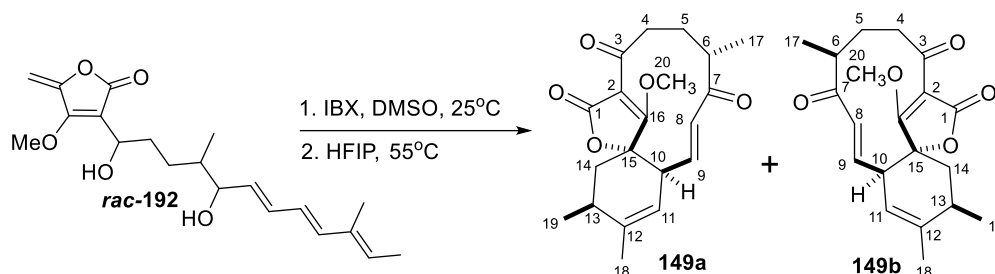
Πειραματική Πορεία:

Σε Διάλυμα **3-((6E,8E,10E)-1,5-διυδροξυ-4,10-διμεθυλοδωδεκα-6,8,10-τριεν-1-υλ)-4-μεθοξυ-5-μεθυλενεφουραν-2(5H)-όνης (rac-192)** (60 mg, 0.172 mmol, 1 eq) σε DMSO (2 mL) υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται IBX (0.145 g, 0.516 mmol, 3 eq) και αφήνεται για ανάδευση για 3 ώρες. Σε αυτό το στάδιο ο σχηματισμός δικετόνης **rac-150** ελέγχεται με TLC (παρατηρήθηκε 100% μετατροπή της διόλης σε δικετόνη), κατόπιν προτίθεται τολουόλιο (17 mL), και το μίγμα θερμαίνεται στους 80°C και αφήνεται για ανάδευση για 16 ώρες. Στην συνέχεια το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και προστίθεται νερό (10 mL). Οι δύο φάσεις διαχωρίζονται και ακολούθως η υδατική φάση εκχυλίζεται με Et₂O (3 × 10 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται και ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO₃ υπό έντονη ανάδευση έως ότου το pH να φτάσει 8-9. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται με Et₂O (2 × 10 mL). Η οργανική φάση ξηρώνεται με Na₂SO₄, διηθείται και συμπυκνώνεται υπό κενό. Χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9: 1 πρὸς 8: 2) και κατόπιν χρήση παρασκευαστικής πλάκας TLC (SiO₂, εξάνιο / EtOAc 9:1, 5-φορές ανεπτυγμένη και στην συνέχεια

εξάνιο /EtOAc 8:2, 5-φορές ανεπτυγμένη) παρέχει την ένωση 149a ως κίτρινωπό υγρό (6 mg, 10%,) και την ένωση 149b ως λευκό στερεό (24 mg, 31%)	
NMR (149a)	Όμοια με την μέθοδο A
NMR (149b)	Όμοια με την μέθοδο A

Σύνθεση της (3*E*,7*S*^{*},9*E*,13*S*^{*},14*aS*^{*})-15-Μεθοξυ-7,12,13-τριμεθυλ-6,7,13,14-τετραϋδρο-2*H*-3,14*a*--(μεθενο)βενζο[*b*][1]οξακυκλοδοδεκινε-2,4,8(5*H*,10*aH*)-

τριόνη (**149a**) και της (*3E,9E,10aR*,13R*,14aR**)-15-Μεθοξυ-7,12,13-τριμεθυλ-6,7,13,14-τετραϋδρο-2H-3,14a-(μεθενο)βενζο[b][1]οξακυκλοωδεκινο-2,4,8(5H,10aH)-τριόνη (**149b**) Μέθοδος Γ



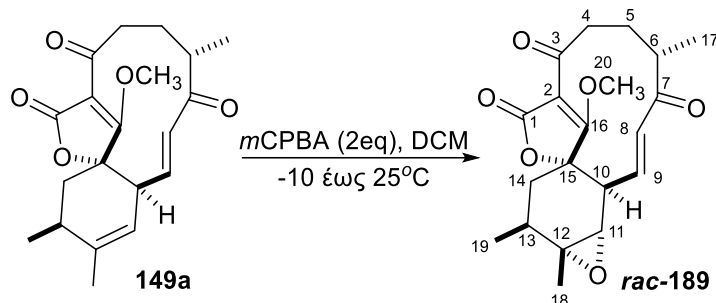
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
72% 149a / 149b 1 / 1.5	C ₂₀ H ₂₄ O ₅	344.41	344.16		149a + 149b R _f = 0.23 Εξάνιο/EtOAc, 8/2

Πειραματική Πορεία:

Σε Διάλυμα **3-((6E,8E,10E)-1,5-διυδροξυ-4,10-διμεθυλοδοδεκα-6,8,10-τριεν-1-υλ)-4-μεθοξυ-5-μεθυλενεφουραν-2(5H)-όνης (rac-192)** (300 mg, 0.86 mmol, 1 eq) σε DMSO (10 mL) υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται IBX (0.71g, 2.58 mmol, 3 eq) και αφήνεται για ανάδευση για 3 ώρες. Σε αυτό το στάδιο ο σχηματισμός δικετόνης **rac-150** ελέγχεται με TLC (παρατηρήθηκε 100% μετατροπή της διόλης σε δικετόνη). Στην συνέχεια προστίθεται Et₂O (20 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε νερό (20 mL). Οι δύο φάσεις διαχωρίζονται και ακολούθως η υδατική φάση εκχυλίζεται με Et₂O (3 × 20mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται και ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO₃ υπό έντονη ανάδευση έως ότου το pH να φτάσει 8-9. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται με Et₂O (2 × 30 mL). Ο Et₂O των ενωμένων οργανικών φάσεων απομακρύνεται με απόσταξη υπό Αργό. Κατόπιν προστίθεται 1,1,1,3,3,3-εξαφθορο-2-προπανόλη (80 mL), και το μίγμα θερμαίνεται στους 55 °C και αφήνεται για ανάδευση για 16 ώρες. Συμπύκνωση του μίγματος αντίδρασης και υποβολή του υπολείμματος σε χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 9: 1 προς 8: 2) και κατόπιν χρήση παρασκευαστικής πλάκας TLC (SiO₂, εξάνιο / EtOAc 9:1, 5-φορές ανεπτυγμένη και στην συνέχεια

εξάνιο /EtOAc 8:2, 5-φορές ανεπτυγμένη) παρέχει την ένωση 149a ως κτρινωπό υγρό (85.3 mg, 29%,) και την ένωση 149b ως λευκό στερεό (128 mg, 43%)	
NMR (149a)	Όμοια με την μέθοδο A
NMR (149b)	Όμοια με την μέθοδο A

Σύνθεση της (2*S**,3*aS**,6*E*,10*S*,12*E*)-14-μεθξυ-1*a*,2,10-τριμεθυλο-2,3,9,10,13*a*,13*b*-εξαιδρο-5*H*-3*a*,6-(μεθενο)οξιρενο[2',3':3,4]βενζο[1,2-*b*][1]οξακυκλοδοδεκίνο 5,7,11(1*aH*,8*H*)-τριόνης (*rac*-189)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
73%	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	360.41	360.16	-	R _f = 0.24 Εξάνιο/EtOAc 7/3

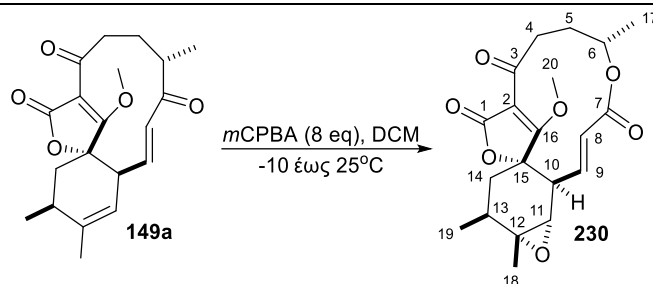
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα της (3*E*,7*S**,9*E*,13*S**,14*aS**)-15-Μεθοξυ-7,12,13-τριμεθυλ-6,7,13,14-τετραϊδρο-2*H*-3,14*a*--(μεθενο)βενζο[*b*][1]οξακυκλοδοδεκίνο-2,4,8(5*H*,10*aH*)-τριόνη (149*a*) (30 mg, 0.087 mmol, 1 eq) σε DCM (3 mL) αναδεύεται στους -10 °C. Στην συνέχεια προστίθεται σταδιακά *m*CPBA (43 mg, 0.174 mmol, 70%, 2 eq) και το μίγμα αφήνεται για ανάδευση για δύο ώρες στους -10°C και άλλες 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος Na₂SO₃ (5 mL) και ανάδευση για 30 λεπτά. Το μίγμα εκχυλίζεται με Et₂O (5 x 5 mL) και ακολούθως οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με NaHCO₃ (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Τέλος χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλυσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 7:3) παρέχει την ένωση *rac*-189 (23 mg) σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι

¹ H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	δ 6.25 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H; H-8), 6.06 (dd, <i>J</i> = 16.3, 10.5 Hz, 1H; H-9), 4.21 (s, 3H; CH ₃ -20), 3.03 (m, 1H; H-4 <i>a</i>), 2.86 (m, 2H; H-10, H-11) 2.79 (h, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H; H-6), 2.45 (ddd, <i>J</i> = 15.8, 9.7, 3.8 Hz, 1H; H-4 <i>b</i>), 2.19 – 2.07 (m, 3H; H-5 <i>a</i> , H-13, H-14 <i>a</i>), 1.83 (dt, <i>J</i> = 11.9, 6.5 Hz, 1H; H-14 <i>b</i>), 1.64 (dtd, <i>J</i> = 14.9, 7.4, 4.1 Hz, 1H; H-
---	--

	5b), 1.31 (brs, 3H; CH ₃ -18), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H; CH ₃ -19), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H; CH ₃ -17) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 204.1 (C-7), 198.41 (C-3), 177.9 (C-16), 169.3 (C-1), 138.6 (C-9), 134.6 (C-8), 109.0 (C-2), 85.9 (C-12), 63.9 (C-20), 60.5 (C-15), 59.9 (C-11), 49.2 (C-10), 43.8 (C-6), 41.5 (C-4), 35.7 (C-14), 32.2 (C-13), 30.7 (C-5), 18.3 (C-18), 17.3 (C-19), 15.6 (C-17) ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 383.1465; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 383.1469.

Σύνθεση της (2*S**,3*aS**,6*E*,10*S*,12*E*)-14-μεθξυ-1*a*,2,10-τριμεθυλο-2,3,9,10,13*a*,13*b*-εξασδρο-5*H*-3*a*,6-(μεθενο)οξιρενο[2',3':3,4]βένζο[1,2-*b*][1]οξακυκλοδοδεκίνο 5,7,11(1*aH*,8*H*)-τριονο λακτόνης (**230**)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²⁵	TLC
88%	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	376.41	376.15	-	R _f = 0.30 Εξάνιο/EtOAc 7/3

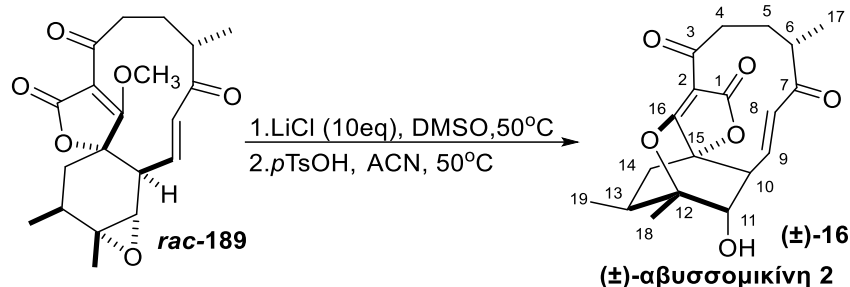
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα της **149a** (15 mg, 0.044 mmol, 1 ισοδύναμο) σε DCM (1.5 mL) τοποθετείται για ανάδευση στους -10 °C. Στην συνέχεια προστίθεται σταδιακά *m*CPBA (87 mg, 0.348 mmol, 70%, 8 eq) και το μίγμα αφήνεται για ανάδευση για μία ώρα στους -10°C και άλλες 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος Na₂SO₃ (5 mL) και ανάδευση για 30 λεπτά. Το μίγμα εκχυλίζεται με Et₂O (5 x 5 mL) και ακολούθως οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με NaHCO₃ (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Τέλος χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 7:3) παρέχει την ένωση **230** (14 mg) σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 6.55 (dd, <i>J</i> = 16.5, 7.2 Hz, 1H; H-9), 6.05 (d, <i>J</i> = 16.5, 1.3 Hz, 1H; H-8), 5.20 (m, 1H; H-6), 3.98 (s, 3H; CH ₃ -20), 3.62 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 5.9, 3.7 Hz, 1H; H-4 <i>a</i>), 2.97 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H; H-11), 2.93 (dd, <i>J</i> = 7.3, 3.3 Hz, 1H; H-10), 2.37 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 10.8, 4.6 Hz, 1H; H-4 <i>b</i>), 2.20 – 2.09 (m, 2H; H-13, H-14 <i>a</i>), 1.99 - 1.84 (m, 2H; H-5), 1.78 (m, 1H; H-14 <i>b</i>), 1.33 (s, 3H; CH ₃ -18), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H; CH ₃ -17), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H; CH ₃ -19) ppm;
---	---

¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	δ 199.4 (C-3), 180.0(C-16), 169.4 (C-1), 166.2(C-7), 142.2 (C-9), 124.6 (C-8), 107.8 (C-2) , 85.4 (C-12), 69.7 (C-6), 62.8 (C-20), 60.8(C-15), 58.6 (C-11), 46.4 (C-10), 36.7 (C-14), 33.5 (C-4), 32.2 (C-13), 30.8 (C-5), 18.6 (C-17 or C-18), 18.0 (C-17 or C-18), 17.3 (C-19) ppm;
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 399.1414; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 399.1414.

Σύνθεση της (±)-αβυσσομικίνης 2 ((±)-16)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
84%	C ₁₉ H ₂₂ O ₆	346.38	346.14	-	R _f = 0.41 Εξάνιο/EtOAc 4/6

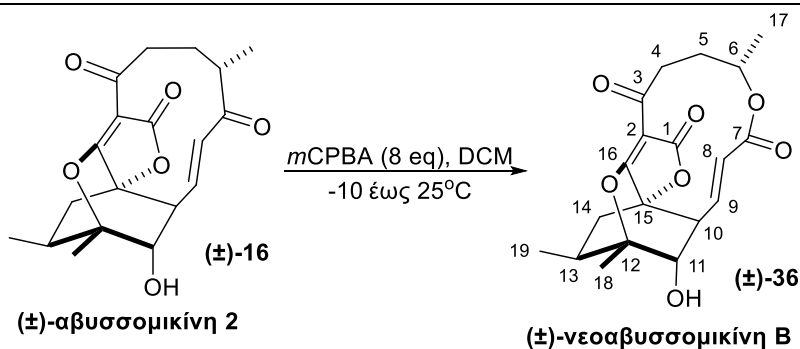
Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα της *rac*-189 (22 mg, 0.061 mmol, 1 eq) σε DMSO (1.5 mL) προστίθεται LiCl (26 mg, 0.61 mmol, 10 eq) και το μίγμα αναδεύεται στους 50°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar για 2 ώρες. Σε αυτό το στάδιο η αποπροστασία της μεθόξυ ομάδας ελέγχεται με TLC (παρατηρήθηκε 100% μετατροπή στην αντίστοιχη αλκόολη). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται να έρθει να σε θερμοκρασία δωματίου και η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη CH₃COOH σε EtOAc έως ότου το pH να φτάσει 3-4. Στην συνέχεια το μίγμα τις αντιδρασεις συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση μέχρι πλήρεις απομάκρυνσεις του CH₃COOH και του EtOAc. Στην συνέχεια προστίθεται ακετονιτρίλιο (3.5 mL) και TsOH (14 mg, 0.073 mmol, 1.2 eq) και το μίγμα τοποθετείται για ανάδευση στους 50 °C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar για 2 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με την προσθήκη νερού (15 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (10 x 5 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με παρασκευαστική πλάκα TLC (SiO₂, εξάνιο / EtOAc 6:4, 8-φορές ανεπτυγμένη) παρέχει την (±)-αβυσσομικίνη 2 ((±)-16) (18 mg) σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι

δ 6.31 (dd, $J = 16.8, 6.6$ Hz, 1H; H-9), 6.03 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H; H-8), 3.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H; H-11), 3.15 (dd, $J = 6.7, 2.4$ Hz, 1H;

<p>¹H NMR (500 MHz) 25 °C, MeOH</p>	<p>H-10), 3.06 (ddd, $J = 13.6, 5.1, 3.9$ Hz, 1H; H-4a), 2.75 (dd, $J = 12.6, 10.9$ Hz, 1H; H-14a), 2.65 (m, 1H; H-13), 2.44 (dt, $J = 6.5, 4.0$ Hz, 1H; H-6), 2.38 (td, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 1H; H-4b), 1.86 (dddd, $J = 16.3, 12.6, 3.9, 3.9$ Hz, 1H; H-5a), 1.60 (s, 3H; CH₃-18), 1.58 (m, 1H; H-5b), 1.50 (dd, $J = 12.6, 2.7$ Hz, 1H; H-14b), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H; CH₃-19) 1.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H; CH₃-17) ppm;</p>
<p>¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, MeOH</p>	<p>δ 205.9 (C-7), 196.5 (C-3), 185.8 (C-16), 171.4 (C-1), 137.8 (C-9), 136.3 (C-8), 105.0 (C-2), 90.4 (C-12), 81.7 (C-15), 75.4 (C-11), 52.4 (C-10), 43.5 (C-6), 42.6 (C-4), 35.3 (C-14), 31.2 (C-5), 29.7 (C-13), 19.7 (C-18), 16.4 (C-19), 16.1 (C-17) ppm</p>
<p>HRMS (ESI)</p>	<p>$[M + Na]^+$_{θεωρ}: 369.1309; $[M + Na]^+$_{πειραμι}: 369.1308.</p>

Σύνθεση της (±)-νεοαβυσσομικίνης B ((±)-36) Μέθοδος A



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
71%	C ₁₉ H ₂₂ O ₆	362.38	362.14	-	R _f = 0.34 Εξάνιο/EtOAc 4/6

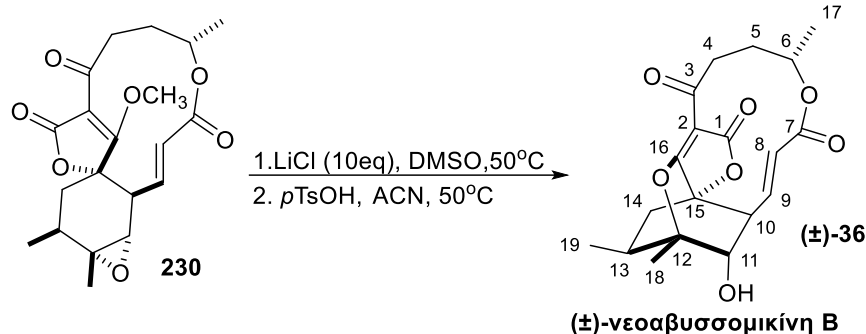
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα (±)-αβυσσομικίνης 2 ((±)-16) (5 mg, 0.0144 mmol, 1 eq) σε DCM (0.5 mL) τοποθετείται για ανάδευση στους -10 °C. Στην συνέχεια προστίθεται σταδιακά *m*CPBA (28 mg, 0.115 mmol, 70%, 8 eq) και το μίγμα αφήνεται για ανάδευση για μία ώρα στους -10 °C και άλλες 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος Na₂SO₃ (2 mL) και ανάδευση για 30 λεπτά. Το μίγμα εκχυλίζεται με Et₂O (2 x 5 mL) και ακολούθως οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με NaHCO₃ (5 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με παρασκευαστική πλάκα TLC (SiO₂, εξάνιο / EtOAc 6:4, 8-φορές ανεπτυγμένη) παρέχει την ένωση (±)-νεοαβυσσομικίνη B ((±)-36) (3.7 mg) σε καθαρή μορφή ως άχρωμο λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, MeOH	δ 6.31 (dd, $J = 16.8, 6.6$ Hz, 1H; H-9), 6.03 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H; H-8), 3.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H; H-11), 3.15 (dd, $J = 6.7, 2.4$ Hz, 1H; H-10), 3.06 (ddd, $J = 13.6, 5.1, 3.9$ Hz, 1H; H-4a), 2.75 (dd, $J = 12.6, 10.9$ Hz, 1H; H-14a), 2.65 (m, 1H; H-13), 2.44 (dt, $J = 6.5, 4.0$ Hz, 1H; H-6), 2.38 (td, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 1H; H-4b), 1.86 (dddd, $J = 16.3, 12.6, 3.9, 3.9$ Hz, 1H; H-5a), 1.60 (s, 3H; CH ₃ -18), 1.58 (m, 1H; H-
---	---

	5b), 1.50 (dd, $J = 12.6, 2.7$ Hz, 1H; H-14b), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H; CH ₃ -19) 1.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H; CH ₃ -17) ppm;
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, MeOH	δ 205.9 (C-7), 196.5 (C-3), 185.8 (C-16), 171.4 (C-1), 137.8 (C-9), 136.3 (C-8), 105.0 (C-2), 90.4 (C-12), 81.7 (C-15), 75.4 (C-11), 52.4 (C-10), 43.5 (C-6), 42.6 (C-4), 35.3 (C-14), 31.2 (C-5), 29.7 (C-13), 19.7 (C-18), 16.4 (C-19), 16.1 (C-17) ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 385.1258; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 385.1263

Σύνθεση της (±)-νεοαβυσσομικίνης B ((±)-36) Μέθοδος B



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
90%	C ₁₉ H ₂₂ O ₆	362.38	362.14	-	R _f = 0.34 Εξάνιο/EtOAc 4/6

Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα της ένωσης **230** (16 mg, 0.043 mmol, 1 eq) σε DMSO (1 mL) προστίθεται LiCl (18 mg, 0.43 mmol, 10 eq) και το μίγμα τοποθετείται για ανάδευση στους 50°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar για 2 ώρες. Σε αυτό το στάδιο η αποπροστασία της μεθόξυ ομάδας ελέγχεται με TLC (παρατηρήθηκε 100% μετατροπή στην αντίστοιχη αλκόολη). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται να έρθει να σε θερμοκρασία δωματίου και η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη CH₃COOH σε EtOAc έως ότου το pH να φτάσει 3-4. Στην συνέχεια το μίγμα τις αντιδρασεις συμπυκνώνεται υπο ελαττωμένη πίεση μέχρι πλήρεις απομάκρυνσεις του CH₃COOH και του EtOAc. Στην συνέχεια προστίθεται ακετονιτρίλιο (2.4 mL) και TsOH (4 mg, 0.021 mmol, 0.5 ισοδύναμο) και το μίγμα τοποθετείται για ανάδευση στους 50°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar για 2 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με την προσθήκη νερού (10 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (5 x 5 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με παρασκευαστική πλάκα TLC (SiO₂, εξάνιο / EtOAc 6:4, 8-φορές ανεπτυγμένη) παρέχει την ένωση (±)-νεοαβυσσομικίνη B ((±)-36) (14 mg) σε καθαρή μορφή ως άχρωμο λάδι

¹H NMR

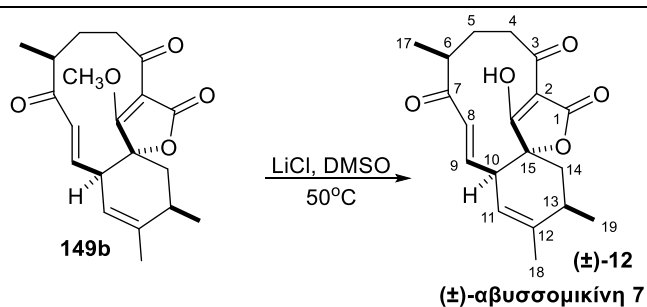
(500 MHz) 25 °C, MeOH	Όμοια με την μέθοδο A
¹³ C NMR (125 MHz) 25 °C, MeOH	Όμοια με την μέθοδο A
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεορ} : 385.1258; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 385.1263

Δ.3.3. Συνθετικές πορείες αναλόγων αβυσσομικινών

Σύνθεση της (±)-αβυσσομικίνης 6 ((±)-20)					
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
82%	C ₁₉ H ₂₂ O ₅	330.38	330.15	-	R _f = 0.18 CHCl ₃ /MeOH 9/1
<p>Πειραματική Πορεία:</p> <p>Σε διάλυμα της 149a (20 mg, 0.058 mmol, 1 eq) σε DMSO (0.6 mL) προστίθεται LiCl (12.3 mg, 0.29 mmol, 5 eq) και το μίγμα αναδεύεται στους 50°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar για 2 ώρες. Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται να έρθει να σε θερμοκρασία δωματίου και η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη CH₃COOH σε EtOAc έως ότου το pH να φτάσει 3-4. Στην συνέχεια προστίθεται νερό (5 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (5 x 5 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλυσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 6:4 προς CHCl₃ / MeOH, 9:1) παρέχει την (±)-αβυσσομικίνη 6 ((±)-20) (16 mg) σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι.</p>					
¹H NMR (500 MHz) 25 °C, MeOD	δ = 6.37 (dd, J = 16.2, 10.5 Hz, 1H; H-9), 6.02 (d, J = 16.2 Hz, 1H; H-8), 5.22 (brs, 1H; H-11), 3.10 (d, J = 10.6 Hz, 1H; H-10), 2.98 (m, 2H; H-4a, H-6), 2.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H; H-13), 2.22 – 2.10 (m, 2H; H-4b, H-14a), 1.85 (m, 2H; H-5a, H-14b), 1.77 (s, 3H; CH ₃ -18), 1.68 (m, 1H; H-5b), 1.32 (d, J = 7.4 Hz, 3H; CH ₃ -19), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H; CH ₃ -17) ppm				

¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, MeOD	$\delta = 208.9$ (C-7), 197.2 (C-3), 196.2 (C-1), 178.6 (C-16), 148.9 (C-9), 142.3 (C-12), 132.7 (C-8), 119.6 (C-11), 103.9 (C-2), 88.1 (C-15), 50.3 (C-10), 40.8 (C-6), 37.7 (C-14), 37.6 (C-4), 34.3 (C-13), 33.5 (C-5), 21.0 (C18), 19.2 (C-19), 17.2 (C-17) ppm
HRMS (ESI)	$[M + Na]^+$ _{θεωρ.} : 353.1359; $[M + Na]^+$ _{πειραμ.} : 353.1367.

Σύνθεση της (±)-αβυσσομικίνης 7 ((±)-12)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
88%	C ₁₉ H ₂₂ O ₅	330.38	330.15	-	R _f = 0.17 CHCl ₃ /MeOH 9/1

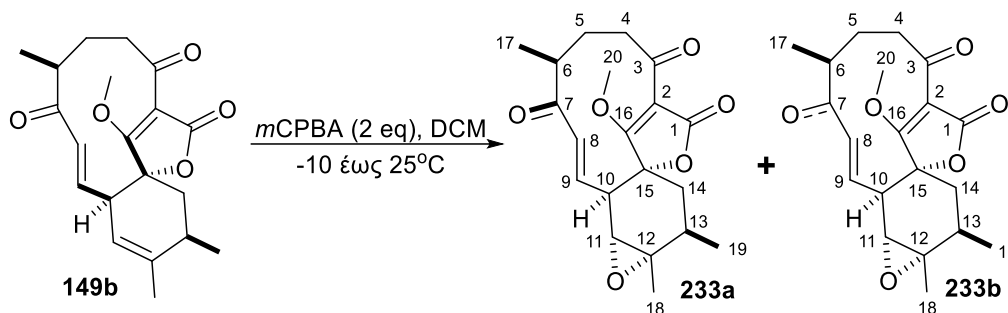
Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα της **149b** (18 mg, 0.052 mmol, 1 eq) σε DMSO (0.6 mL) προστίθεται LiCl (11 mg, 0.26 mmol, 5 eq) και το μίγμα αναδεύεται στους 50°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar για 2 ώρες. Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται να έρθει να σε θερμοκρασία δωματίου και η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη CH₃COOH σε EtOAc έως ότου το pH να φτάσει 3-4. Στην συνέχεια προστίθεται νερό (5 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (5 x 5 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με Brine (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 6:4 προς CHCl₃ / MeOH, 9:1) παρέχει την (±)-αβυσσομικίνη **7** ((±)-12) (15 mg) σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, MeOD	δ = 6.80 (dd, J = 16.6, 5.9 Hz, 1H; H-9), 6.06 (d, J = 16.6 Hz, 1H; H-8), 5.34 (brs, 1H; H-11), 3.28 (m, 1H; H-10), 3.09 (m, 2H; H-6, H4a), 2.44 (m, 1H; H-13), 2.18 (m, 1H; H-14a), 1.95 (m, 1H; H-5a), 1.88 – 1.72 (s, m overlapping 5H; CH ₃ -18, H-14b, H-4b), 1.59 (m, 1H; H-5b), 1.28 (d, J = 7.4 Hz, 3H; CH ₃ -19), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H; CH ₃ -17) ppm;
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, MeOD	δ = 209.7 (C-7), 199.4 (C-1 or C-3), 198.1 (C-1 or C-3), 176.0 (C-16), 147.8 (C-9), 142.8 (C-12), 132.1 (C-8), 119.2 (C-11), 101.7 (C-

	2), 88.2 (C-15), 46.7 (C-10), 39.7 (C-6), 38.4 (C-14), 36.2 (C-5), 34.9 (C-4), 34.1 (C-13), 21.4 (C-18), 19.2 (C-19), 18.2 (C-17) ppm
HRMS (ESI)	$[M + H]^+$ _{θεωρ} : 331.1540; $[M + H]^+$ _{πειραμ} : 331.1543.

Σύνθεση της (2*R**,3*aR**,6*E*,10*S**,12*E*,13*aR**)-14-μεθοξυ-1*a*,2,10-τριμεθυλο-2,3,9,10,13*a*,13*b*-εξαϋδρο-5*H*-3*a*,6-(μεθενο)οξιβιρενο[2',3':3,4]βενζο[1,2-*b*][1]οξακυκλοδωδεκίνο-5,7,11(1*aH*,8*H*) τριώνης (**233a** και **233b**) Μέθοδος A



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²⁵	TLC
76%	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	360.41	360.16	-	R _f = 0.22 Εξάνιο/EtOAc 7/3

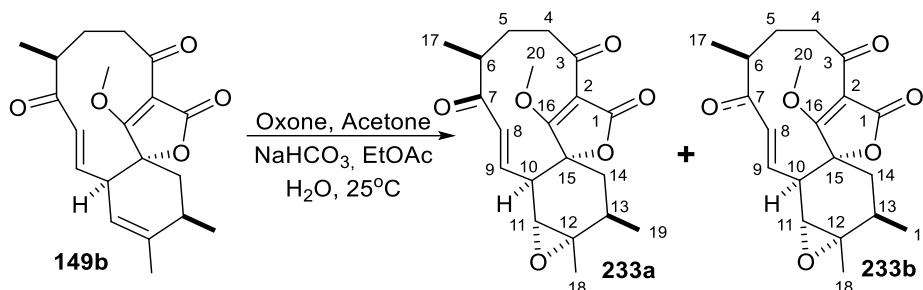
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα της **149b** (54 mg, 0.157 mmol, 1 eq) σε DCM (5.5 mL) αναδεύεται στους -10°C. Στην συνέχεια προστίθεται σταδιακά *m*CPBA (77 mg, 0.314 mmol, 70%, 2 eq) και το μίγμα αφήνεται για ανάδευση για δύο ώρες στους -10 °C και άλλες 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος Na₂SO₃ (10 mL) και ανάδευση για 30 λεπτά. Το μίγμα εκχυλίζεται με Et₂O (10 x 5 mL) και ακολούθως οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με NaHCO₃ (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Τέλος χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 7:3) παρέχει την ένωση **233** (43 mg, μίγμα δύο ισομερών) σε καθαρή μορφή ως άχρωμο λάδι.

¹ H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	(κορυφές αναφέρονται και στα δύο ισομερή) δ 6.67 (dd, <i>J</i> = 15.9, 10.1 Hz, 1H; H-9, 233a), 6.50 (d αλληλεπικαλύπτονται, 1H; H-8 233a , 0.5H; H-8, 233b), 6.41 (dd, <i>J</i> = 16.5, 7.4 Hz, 0.5H; H-9, 233b), 3.94 (s, 1.5H; -CH ₃ O-, 233b), 3.93 (s, 3H; -CH ₃ O-, 233a), 3.32 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H; H-10, 233a), 3.06-3.02 (m, 0.5H; 233b), 2.99 (s, 1H; H-11, 233a), 2.93 (s, 0.5H; H-11, 233b), 2.96 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 0.5H;
---	--

	H-10, 233b), 2.86 (m, αλληλεπικαλύπτονται, 1H; H-5a, 233a , 0.5H; H-6, 233b), 2.83 – 2.76 (m, 1H; H-6, 233a), 2.32 (m, αλληλεπικαλύπτονται, 1H; H-13, 233a , 0.5H; 233b), 2.20 (m, 0.5H; 233b), 2.20 – 2.08 (m, αλληλεπικαλύπτονται 0.5H; H-13, 233b , 1H; H-5b; 233a , 0.5H; 233b , 0.5H; 233b), 1.93-1.86 (m, 1H; H-4a, 233a), 1.84-1.76(m, 1H; H-4b; 233a), 1.57 (dd, $J = 14.5, 4.1$ Hz, 2H; H-14, 233a), 1.37 (s, 3H; CH ₃ -18, 233a), 1.33 (s, 1.5H; CH ₃ -18, 233b), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5H; CH ₃ -19, 233b) 1.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1.5H; CH ₃ -17, 233b) 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H; CH ₃ -19, 233a), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H; CH ₃ -17, 233a) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	(κορυφές αναφέρονται και στα δύο ισομερή) δ 203.9, 202.8, 197.8, 197.3, 178.6, 178.1, 169.1, 138.8, 138.3, 133.8, 133.5, 105.8, 85.4, 77.5, 77.0, 76.5, 62.0, 61.9, 60.5, 59.7, 58.9, 58.8, 47.0, 46.7, 45.9, 45.6, 42.7, 42.6, 36.0, 34.9, 31.9, 29.7, 29.5, 29.0, 27.8, 19.6, 18.3, 17.1, 16.5, 15.9, 14.4 ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 383.1465; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 383.1470.

Σύνθεση της **(2*R**,3*aR**,6*E*,10*S**,12*E*,13*aR**)**-14-μεθοξυ-1*a*,2,10-τριμεθυλο-2,3,9,10,13*a*,13*b*-εξαϋδρο-5*H*-3*a*,6-(μεθενο)οξιβιρενο[2',3':3,4]βενζο[1,2-*b*][1]οξακυκλοδωδεκίνο-5,7,11(1*aH*,8*H*) τριώνης (**233*a*** και **233*b***) Μέθοδος B



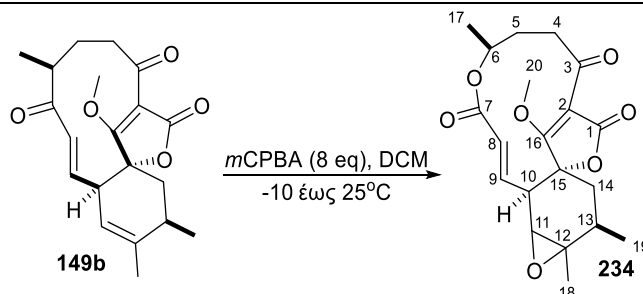
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
39%	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	360.41	360.16	-	R _f = 0.22 Εξάνιο/EtOAc 7/3

Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα της **149b** (10 mg, 0.029 mmol, 1 eq) σε EtOAc (0.3 mL) προστίθενται διαδοχικά H₂O (0.3 mL), NaHCO₃ (12 mg, 0.145 mmol, 5 eq), ακετόνη (17 mg, 0.29 mmol, 10 eq) και το μίγμα τοποθετείται για ισχυρή ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια προστίθεται στάγδην και σε διάστημα 30 λεπτών υδατικό διάλυμα oxone (27 mg, 0.044 mmol, 1.5 eq σε 0.2 mL H₂O) και αφήνεται για ανάδευση για ακόμη 2 ώρες. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και εκχυλίζεται με 20% (w/v) υδατικό διάλυμα NaCl (1 mL). Ύστερα ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Τέλος χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλουσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 7:3) παρέχει την ένωση **233** (4 mg, μίγμα δύο ισομερών) ως άχρωμο λάδι.

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	Όμοια με την Μέθοδο A
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl ₃	Όμοια με την Μέθοδο A
HRMS (ESI)	Όμοια με την Μέθοδο A

Σύνθεση της (2*R**,3*aR**,6*E*,10*S**,12*E*,13*aR**)-14-μεθοξυ-1*a*,2,10-τριμεθυλο-2,3,9,10,13*a*,13*b*-εξαϋδρο-5*H*-3*a*,6-(μεθενο)οξιβιρενο[2',3':3,4]βενζο[1,2-*b*][1]οξακυκλοδωδεκίνο-5,7,11(1*aH*,8*H*) τριονο λακτόνης (**234**)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
85%	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	376.41	376.41	-	R _f = 0.28 Εξάνιο/EtOAc 7/3

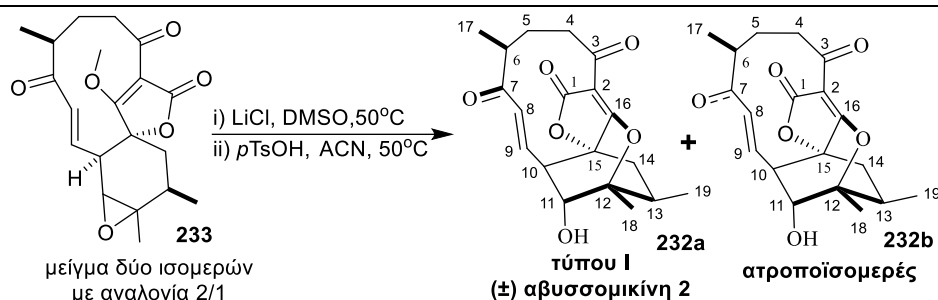
Πειραματική Πορεία:

Διάλυμα της **149b** (33 mg, 0.097 mmol, 1 eq) σε DCM (3.3 mL) αναδεύεται στους -10°C. Στην συνέχεια προστίθεται σταδιακά *m*CPBA (191 mg, 0.776 mmol, 70%, 8 eq) και το μίγμα αφήνεται για ανάδευση για μία ώρα στους -10°C και άλλες 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος Na₂SO₃ (10 mL) και ανάδευση για 30 λεπτά. Το μίγμα εκχυλίζεται με Et₂O (10 x 5 mL) και ακολούθως οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με NaHCO₃ (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Τέλος χρωματογραφία στήλης βαθμιδωτής έκλυσης (SiO₂, εξάνιο / EtOAc, 8:2 προς 7:3) παρέχει την ένωση **234** (31 mg, ως μίγμα δύο ισομερών με αναλογία 8:1) σε καθαρή μορφή ως υποκίτρινο λάδι

¹H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl ₃	(κορυφές αναφέρονται μόνο στο κύριο ισομερές) δ 6.23 (dd, <i>J</i> = 15.9, 10.4 Hz, 1H; H-9), 5.94 (d, <i>J</i> = 16.0, 1H; H-8), 4.89 (dq, <i>J</i> = 11.9, 6.0, 3.4 Hz, 1H; H-6), 4.20 (s, 3H; CH ₃ -20), 3.13 (d, <i>J</i> = 13.8, 8.5 Hz, 1H; H-4b), 2.90 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H; H-11), 2.79 (dd, <i>J</i> = 10.4, 3.4 Hz, 1H; H-10), 2.45 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 11.3, 1.8 Hz, 1H; H-4a),
---	---

	2.18-2.10 (m, 3H; H-13, H-14a, H-5a), 1.85-1.77 (m, 2H; H-5b, H-14b), 1.31 (s, 3H; CH ₃ -18), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H; CH ₃ -17), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H; CH ₃ -19) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, CDCl₃	199.6 (C-3), 179.8 (C-16), 169.1 (C-1), 165.1(C-7), 140.5 (C-9), 126.7 (C-8), 109.4 (C-2) , 84.7 (C-12), 73.2 (C-6), 63.4 (C-20), 60.5(C-15), 59.6 (C-11), 49.0 (C-10), 37.3 (C-4), 36.1 (C-5), 34.2 (C-14), 32.4 (C-13), 20.9 (C-17), 18.3 (C-18), 17.3 (C-19) ppm
HRMS (ESI)	[M +Na] ⁺ _{θεωρ} : 399.1414; [M +Na] ⁺ _{πειραμ} : 399.1413.

Σύνθεση της τύπου I (±)-αβυσσομικίνης 2 (232a**) και του άτροπο ισομερούς της (**232b**)**



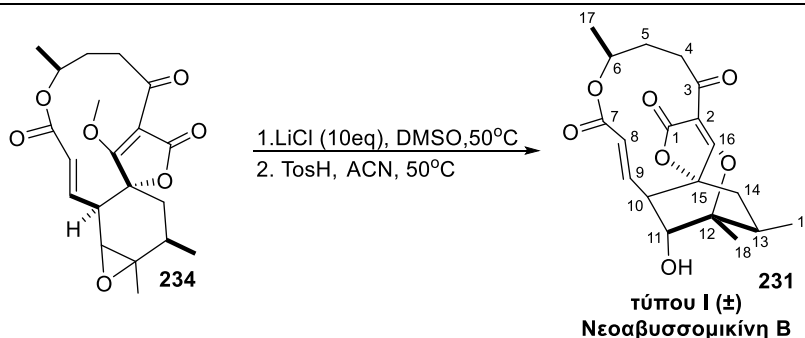
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	[α] _D ²⁵	TLC
71% 232a / 232b 2.5/1	C ₁₉ H ₂₂ O ₆	346.38	346.14	-	R _f = 0.35 Εξάνιο/EtOAc 4/6

Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα της **233** (28 mg, 0.077 mmol, 1 eq) σε DMSO (1.9 mL) προστίθεται LiCl (33 mg, 0.77 mmol, 10 eq) και το μίγμα αναδεύεται στους 50°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar για 2 ώρες. Σε αυτό το στάδιο η αποπροστασία της μεθόξυ ομάδας ελέγχεται με TLC (παρατηρήθηκε 100% μετατροπή στην αντίστοιχη αλκόολη). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη CH₃COOH σε EtOAc έως ότου το pH να φτάσει 3-4. Στην συνέχεια το μίγμα τις αντιδράσεις συμπυκνώνεται υπο ελαττωμένη πίεση μέχρι πλήρεις απομάκρυνσεις του CH₃COOH και του EtOAc. Στην συνέχεια προστίθεται ακετονιτρίλιο (4.5 mL) και TsOH (18 mg, 0.093 mmol, 1.2 eq) και το μίγμα τοποθετείται για ανάδευση στους 50°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar για 2 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με την προσθήκη νερού (20 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (12 x 5 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με παρασκευαστική πλάκα TLC (SiO₂, εξάνιο / EtOAc 6:4, 8-φορές ανεπτυγμένη) παρέχει αδιαχώριστο μίγμα των ενώσεων **232a** και **232b** (σε αναλογία ~2.3:1, **232a:232b**) (19 mg) ως άχρωμο λάδι .

<p>¹H NMR (500 MHz) 25 °C, MeOH</p>	<p>Κύριο ισομερές: δ 6.52 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H; H-8), 5.93 (dd, $J = 13.6$, 9.2 Hz, 1H; H-9), 5.06 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H; H-11), 3.06 (dd, $J = 9.2$, 4.8 Hz, 1H; H-10), 2.91 (td, $J = 11.4$, 5.5 Hz, 1H; H-4a), 2.71 – 2.65 (t, m αλληλεπικαλύπτονται 1H; H-6 και H-14a), 2.64 – 2.57 (m, 1H; H-13), 2.57 – 2.50 (m, 1H; H-4b), 2.03 - 1.95 (m, 1H; H-5a), 1.89 - 1.81 (m, 1H; H-5b), 1.60 (s, 3H; CH₃-18), 1.29 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H; H-14b), 1.08 (d, αλληλεπικαλύπτονται, 3H; CH₃-17), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H; CH₃-19) ppm; Ελάσσων ισομερές (μερικώς): δ 6.63 (dd, $J = 16.6$, 5.8 Hz, 1H; H-9), 6.43 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H; H-8), 4.01 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H; H-11), 3.25 (dd, $J = 6.1$, 2.8 Hz, 1H; H-10), 1.58 (s, 3H; CH₃-18), 1.14 (d, αλληλεπικαλύπτονται, 3H; CH₃-17), 1.08 (d, αλληλεπικαλύπτονται, 3H; CH₃-19) ppm</p>
<p>¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, MeOH</p>	<p>Κύριο ισομερές: δ 206.1 (C-7), 197.3 (C-3), 186.6 (C-16), 135.3 (C-8), 135.2 (C-9), 102.9 (C-2), 91.4 (C-12), 77.9 (C-11), 51.6 (C-10), 45.9 (C-6) 38.3 (C-4), 37.7 (C-14), 30.5 (C-5), 29.0 (C-13), 19.56 (C-18) 18.7 (C-17), 16.6 (C-19); ppm Ελάσσων ισομερές (μερικώς): δ 141.0 (C-9), 129.9 (C-8), 73.5 (C-11), 52.5 (C-10), 19.6 (C-18), 17.9 (C-17), 16.5 (C-19) ppm</p>
<p>HRMS (ESI)</p>	

Σύνθεση της τύπου I (±)-νεοαβυσσομικίνης B (231)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	$[\alpha]_D^{25}$	TLC
80%	C ₁₉ H ₂₂ O ₇	362.38	362.14	-	R _f = 0.40 Εξάνιο/EtOAc 4/6

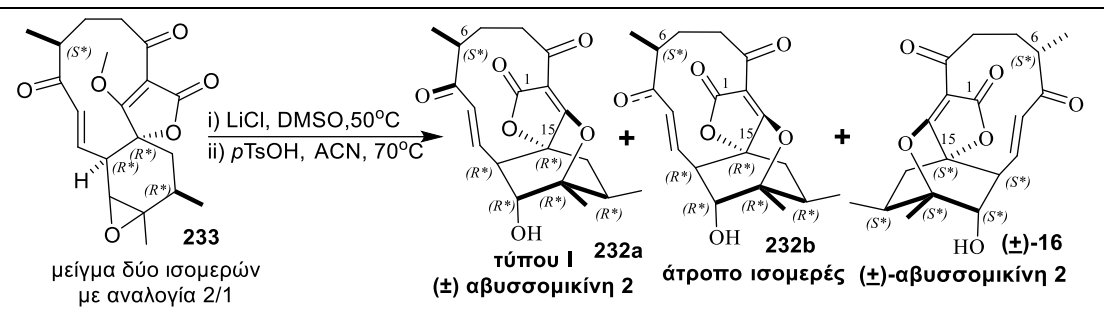
Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα **234** (18 mg, 0.048 mmol, 1 eq) σε DMSO (1.4 mL) προστίθεται LiCl (20 mg, 0.48 mmol, 10 eq) και το μίγμα αναδεύεται στους 50°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar για 2 ώρες. Σε αυτό το στάδιο η αποπροστασία της μεθόξυ ομάδας ελέγχεται με TLC (παρατηρήθηκε 100% μετατροπή στην αντίστοιχη αλκόολη). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη CH₃COOH σε EtOAc έως ότου το pH να φτάσει 3-4. Στην συνέχεια το μίγμα τις αντιδράσεις συμπυκνώνεται υπο ελαττωμένη πίεση μέχρι πλήρεις απομάκρυνσεις του CH₃COOH και του EtOAc. Στην συνέχεια προστίθεται ακετονιτρίλιο (3 mL) και TsOH (4.6 mg, 0.024 mmol, 0.5 eq) και το μίγμα τοποθετείται για ανάδευση στους 50 °C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar για 2 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με την προσθήκη νερού (15 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (10 x 5 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με παρασκευαστική πλάκα TLC (SiO₂, εξάνιο / EtOAc 6:4, 8-φορές ανεπτυγμένη) παρέχει την **τύπου I (±)-νεοαβυσσομικίνη Β (231)** (14 mg) ως άχρωμο λάδι .

¹H NMR	δ 6.39 (dd, <i>J</i> = 16.9, 6.7 Hz, 1H; H-9), 5.70 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 1H; H-8), 4.74 (ddd, <i>J</i> = 10.5, 7.0, 4.5 Hz, 1H; H-6), 3.96 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz,
--------------------------	--

(500 MHz) 25 °C, MeOD	1H; H-11), 3.41 (ddd, $J = 15.0, 11.4$ Hz, 1H; H-4a), 3.14 (dd, $J = 6.7, 2.2$ Hz, 1H; H-10), 2.71 (dd, $J = 12.6, 11.9$ Hz, 1H; H-14a), 2.66 (m, 1H; H-13), 2.19 (m, 1H; H-4b), 2.16 (m, 1H; H-5a), 1.91 (m, 1H; H-5b), 1.63 (s, 3H; CH ₃ -18), 1.43 (dd, $J = 12.3, 2.4$ Hz, 1H; H-14b), 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H; CH ₃ -17) 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H; CH ₃ -19) ppm
¹³C NMR (125 MHz) 25 °C, MeOD	δ 196.5 (C-3), 188.1 (C-16), 171.5 (C-1), 167.3 (C-7), 141.5 (C-9), 127.8 (C-8), 105.0 (C-2), 90.8 (C-12), 81.2 (C-15), 75.0 (C-6), 74.0 (C-11), 52.8 (C-10), 36.6 (C-4), 35.1 (C-14), 34.2 (C-5), 29.7 (C-13), 20.5 (C-17), 19.7 (C-18), 16.4 (C-19) ppm
HRMS (ESI)	$[M + Na]^+_{\theta\epsilon\omega\rho}$: 385.1258; $[M + Na]^+_{\pi\epsilon\iota\rho\alpha\mu}$: 385.1263

Σύνθεση του εναντιομερούς της (±)-αβυσσομικίνης 2 ((±)-16), της τύπου I (±) αβυσσομικίνης 2 (232a) και του άτροπο ισομερούς της (232b)



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
48% 232a/ 232b (2.5/1)	C ₁₉ H ₂₂ O ₆	346.38	346.14	R _f = 0.35 232a+232b
42% (±)-16				R _f = 0.51 (±)-16 Εξάνιο/EtOAc, 4/6

Πειραματική Πορεία:

Σε διάλυμα της **233** (25 mg, 0.069 mmol, 1 eq) σε DMSO (1.7 mL) προστίθεται LiCl (29 mg, 0.69 mmol, 10 eq) και το μίγμα αναδεύεται στους 50°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar για 2 ώρες. Σε αυτό το στάδιο η αποπροστασία της μεθόξυ ομάδας ελέγχεται με TLC (παρατηρήθηκε 100% μετατροπή στην αντίστοιχη αλκόολη). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη CH₃COOH σε EtOAc έως ότου το pH να φτάσει 3-4. Στην συνέχεια το μίγμα τις αντιδρασεις συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση μέχρι πλήρεις απομάκρυνσεις του CH₃COOH και του EtOAc. Στην συνέχεια προστίθεται ακετονιτρίλιο (4.2 mL) και TsOH (14 mg, 0.083 mmol, 1.2 eq) και το μίγμα τοποθετείται για ανάδευση στους 70°C υπό αδρανή ατμόσφαιρα Ar για 3 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με την προσθήκη νερού (20 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με EtOAc (12 x 5 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκχυλίζονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με προσθήκη Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Καθαρισμός με preparative TLC (SiO₂, ανέβασμα 8 φορές, εξάνιο / EtOAc 6:4) παρέχει καθατή την ένωση (±)-16 (10 mg) και αδιαχώριστο μίγμα των ενώσεων **232a** και **232b** (11.5 mg) ως άχρωμα λάδια .

Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. J.R. Hanson, *Natural products: the secondary metabolites*, RCS publishing, **2003**, 1-154.
2. Y. Sun, K. Xun, Y. Wang, & X. Chen, *Anti-cancer Drug*, **2009**, 20, 757–769.
3. F. Yokokawa, T. Asano, & T. Shioiri, *Org Lett*, **2000**, 2, 4169–4172.
4. B. Prakash, A. Kujur, A. Yadav, *Synthesis of Medicinal Agents from Plants*, **2018**, 25-46.
5. S. Serra, C. Fuganti, C. & E. Brenna, *Trends Biotechnol*, **2005**, 23, 193–198.
6. J.J. Menn, *J Agr Food Chem*, **1980**, 28, 2–8.
7. K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, "The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of the Twenty-First Century". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44–122.
8. K.C.Nicolaou, E.J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, New York, *John Wiley & Sons*, **1996**, ISBN 978-3-527-29231-8.
9. K.C. Nicolaou, S.A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods*, New York, *John Wiley & Sons*, **2003**, ISBN 978-3-527-30684-8.
10. A. M. Armaly, Y. C. DePorre, E.J. Groso, P. S. Riehl, C. S. Schindler, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 17, 9232–9276.
11. C. Sadaka, E. Ellsworth, P. R. Hansen, R. Ewin, P. Damborg, J. L. Watts, *Molecules* **2018**, 23, 1371–1396.
12. W. Ding, C. Chi, X. Wei, C. Sun, J. Tu, M. Ma, Q. Li, ,*a,c* and J. Ju, *Chin. J. Chem.*, **2021**, 39, 7, 1871–1877.
13. N. Bunbamrung, S. Kittisrisopit, C. Intaraudom, A. Dramae, C. Thawai, N. Niemhom, D. J. Harding, P. Auncharoen, P. Pittayakhajonwut, *Phytochemistry* **2021**, 185, 112700.
14. M.H. Lacoske, E.A. Theodorakis. *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 562–575.
15. Y. Song, Y. Q. Li, F. Qin, C. Sun, H. Liang, X. Wei, N. Wong, L. Ye, Y. Zhang, M. Shao, et al. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 5366–5372.
16. V. Ivanovska, A. Muller, B. Schweickert, P. Sharma, W. Tao, *WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation.* **2018**.
17. WHO, *Antibiotic Resistance: Multi-country public awareness survey.* **2015**.

18. R. Norrby, *ECDC/EMEA JOINT TECHNICAL REPORT: The bacterial challenge: time to react*. **2009**.
19. J. O’Niell, *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. **2014**.
20. (ΚΕΕΛΠΙΝΟ), Κ. Ε. Π. Ν. **2016**.
21. G.A. Durand, D. Raoult, G. Dubourg, *Int J Antimicrob Ag*, **2018**, 53, 371–382.
22. K. Lewis, *Nat Rev Drug Discov*, **2013**, 12, 371–387.
23. K. Lewis, *Nature*, **2012**, 485, 439–440.
24. G. Li & H.-X. Lou, H.-X. *Med Res Rev*, **2017**, 38, 1255–1294.
25. F. Rébeillé, S. Ravanel, S. Jabrin, R. Douce, S. Storozhenko, D. Van Der Straeten, *Physiol. Plantarum.*, **2006**, 126, 330–342.
26. O. Sköld, *Drug Resist. Update*. **2000**, 3, 155–160.
27. D. Camara, C. Bisanz, C. Barette, J. VanDaele, E. Human, B. Barnard, D. VanDer Straeten, C.P. Stove, W.E. Lambert, R. Douce, et al., *J. Biol. Chem.* **2012**, 287, 22367–22376.
28. K.M. Herman, L.M. Weaver, *Annu. Rev. Plant Mol. Biol.* **1999**, 50, 473–503.
29. D.J. Wilson, S. Patton, G. Florova, V. Hale, K.A. Reynolds, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **1998**, 20, 299–303.
30. A. Bermingham, J.P. Derrick, *Bioessays*, **2002**, 24, 637–648.
31. Y. Igarashi, L. Yu, S. Miyanaga, T. Fukuda, N. Saitoh, H. Sakurai, I. Saiki, P. Alonso-Vega, M.E. Trujillo, *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 1943–1946.
32. B. León, G. Navarro, B.J. Dickey, G.; Stepan, A. Tsai, G.S. Jones, M.E.; Morales, T. Barnes, S. Ahmadyar, M.Tsiang, et al. *Org. Lett.* **2015**, 17, 262–265.
33. L. Vieweg, S. Reichau, R. Schobert, P.F. Leadlay, R.D. Süßmuth, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 1554–1584.
34. B. Bister, D. Bischoff, M. Ströbele, J. Riedlinger, A. Reicke, F. Wolter, A.T. Bull, H. Zähler, H.-P. Fiedler, R.D. Süßmuth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 2574–2576.
35. H. Huang, Y.Song, X.Li, X. Wang, C. Ling, X. Qin, Z. Zhou, Q.Li, X. Wei, and J. Ju, *J. Nat. Prod.*, **2018**, 81, 1892–1898.
36. S. Keller, G. Nicholson, C. Drahl, E. Sorensen, H.-P. Fiedler, R.D. Süßmuth, *J. Antibiot.* **2007**, 60, 391–394.

37. Q. Wang, F. Song, X. Xiao, P. Huang, L. Li, A. Monte, W.M. Abdel-Mageed, J. Wang, H. Guo, W. He, et al, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1231–1234.
38. J.S. Freundlich, M. Lalgondar, J.R. Wei, S. Swanson, E.J. Sorensen, E.J.; Rubin, J.C. Sacchettini, *Tuberculosis*, **2010**, 90, 298–300.
39. A.A. Braddock, A. Theodorakis. *Mar. Drugs*, **2019**, 17, 232.
40. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/glossary/latency-reversing-agents>
41. B.A. DeChristopher, B.A. Loy, M.D. Marsden, A.J. Schrier, J.A. Zack, P.A. Wender, *Nat. Chem.* **2012**, 4, 705–710.
42. P.A. Wender, J.M. Kee, J.M. Warrington, *Science* **2008**, 320, 649–652.
43. C.F. Drahl, Chemical Synthesis and Activity-Based Proteomic Studies of the Abyssomicins, Protein-Reactive Natural Products. Ph.D. Thesis, Princeton University, Princeton, NJ, USA, **2007**.
44. J. Tu, S. Li, J. Chen, Y. Song, S. Fu, J. Ju, and Q. Li, *Microb Cell Fact*, **2018**, 17-28.
45. J. Zhang, B. Li, Y. Qin, L. Karthik, G. Zhu, C. Hou, L. Jiang, M. Liu, X. Ye, M. Liu, T. Hsiang, H. Dai, L. Zhang, X. Liu *Appl Microbiol Biotechnol*, **2020**, 104, 1533–1543.
46. L. H. Al-Wahaibi , M. T. Rehman, M. S. M. Al-Saleem, O. A. Basudan, A. A. El-Gamal, M. S. A. Abdelkader, M. F. AlAjmi and W. M. Abdel-Mageed. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **2022**, 1-17.
47. I. Nouioui, L. Carro, M. García-López, J. P. Meier-Kolthoff, T. Woyke, N. C. Kyrpides, R. Pukall, H.-P. Klenk, M. Goodfellow, M. Göker, *Front Microbiol*, **2018**, 9, 2007.
48. J. Riedlinger, A. Reicke, H. Zähler, B. Krismer, A.T. Bull, L.A. Maldonado, A.C. Ward, M. Goodfellow, B. Bister, D. Bischoff, R.D. Süssmuth, H.-P. Fiedler, *The Journal of antibiotics*, **2004**, 57, 271–279.
49. K.C. Nicolaou, S.T. Harrison, *Angew Chem Int Ed* **2006**, 45, 3256-3260.
50. K.C. Nicolaou, S.T. Harrison, J.S. Chen, *Synthesis*, **2009**, 1, 33–42.
51. F. Dosselaere, J. Vanderleyden, *Crit. Rev. Microbiol.*, **2001**, 27, 75–131.
52. B. Roux, C.T. Walsh, *Biochemistry*, **1992**, 31, 6904–6910.

53. G.J. Basset, E.P. Quinlivan, S. Ravanel, F. Rébeillé, B.P. Nichols, K. Shinozaki, M. Seki, L.C. Adams-Phillips, J.J. Giovannoni, J.F. Gregory, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2004**, 101, 1496–1501.
54. F. Bihelovic, I. Karadzic, R. Matovic, R.N. Saicic, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 5413–5424.
55. V. Savic, Chapter 5—Abyssomicins: Isolation, properties, and synthesis, In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, F.R.S., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, **2013**; Volume 40, 133–172.
56. E.M. Gottardi, J.M. Krawczyk, H. von Suchodoletz, S. Schadt, A. Mühlenweg, G.C. Uguru, S. Pelzer, H.-P. Fiedler, M.J. Bibb, J.E.M. Stach¹ and R.D. Süssmuth, *ChemBioChem*, **2011**, 12, 1401–1410.
57. X.-Y. Jia, Z.-H. Tian, L. Shao, X.D. Qu, Q.-F. Zhao, J. Tang, G.-L. Tang, W. Liu, *Chem Biol*, **2016**, 13, 575–585.
58. H. Zhang, J. A. White-Phillip, C. E. Melançon, H.-J. Kwon, W.-I. Yu, and H.-W. Liu, *J Am Chem Soc*, **2007**, 129, 14670–14683.
59. L. Maschio, Structural and Functional Interrogation of the Abyssomicin C Biosynthetic Pathway, Ph.D. Thesis, University of Bristol, Bristol, UK, 2020.
60. M.J. Byrne, N.R. Lees, L.-C. Han, M.W. van der Kamp, A.J. Mulholland, J.E.M. Stach, C.L. Willis, P.R. Race, *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, 138, 6095–6098.
61. N.R. Lees, L.-C. Han, M.J. Byrne, J.A. Davies, A.E. Parnell, P.E.J. Moreland, J.E.M. Stach, M.W. van der Kamp, C.L. Willis, P.R. Race, *Angew Chem-ger Edit*, **2019**, 131, 2327–2331.
62. Q. Li, W. Ding, J. Tu, C. Chi, H. Huang, X. Ji, Z. Yao, M. Ma, and J. Ju, *ACS Omega*, **2020**, XXX, XXX–XXX.
63. Q. Li, W. Ding, Z. Yao, J. Tu, L. Wang, H. Huang, S. Li and J. Ju, *Org. Lett.* **2018**, 20, 4854–4857.
64. X. Ji, J. Tu, Y. Song, C. Zhang, L. Wang, Q. Li and J. Ju, *ACS Catal.* **2020**, 10, 2591–2595.
65. R. Peters, D.F. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 5736–5739.
66. J.-P. Rath, S. Kinast, M. E. Maier, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 14, 3089–3092.

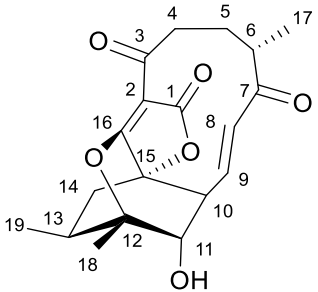
67. C.W. Zapf, B.A. Harrison, C. Drahl, E.J. Sorensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6533–6537.
68. A.L. Zografos, A. Yiotakis, D. Georgiadis, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 20, 4515-4518.
69. B.B. Snider and Y. Zou, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 22, 4939-4941.
70. E.A. Couladouros, E.A. Bouzas, A.D. Magos, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5272–5279.
71. L. Monjas, P. Fodran, J. Kollback, C. Cassani, T. Olsson, M. Genheden, D. G. J. Larsson and C.-J. Wallentin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, 15, 1468–1474.
72. Α. Πετρούλιας, Μελέτη για την ολική σύνθεση του νέου MRSA- & VRSA-αντιβιοτικού αβυσσομικίνη C, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Χημείας, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος, **2017**.
73. Ε. Γεωργιάς, Μελέτη συνθετικών προσεγγίσεων προς το φυσικό προϊόν αβυσσομικίνη C, Mc thesis, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Χημείας, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος, **2021**.
74. A. Pelter, R. H. Al-Bayati, M. T. Ayoub, W. Lewis, and P. Pardasani, Rudolf Hansel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 717-742.
75. J. Hiratake, M. Inagaki, Y. Yamamoto, J. Oda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1053–1058.
76. U. C. Dyer, J. A. Robinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 53–60.
77. C.-S. Chen, Y. Fujimoto, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3580–3582.
78. D. V. Patel, F. VanMiddlesworth, J. Donaubaue, P. Gannett, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4603–4614.
79. C.R. Noller, C. E. Pannell, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1862–1863.
80. L.A. Paquette, S.L. Boulet, *Synthesis*, **2002**, 7, 888–894.
81. A.G. Ogston, *Nature*, **1948**, 162, 963.
82. M. Angelin, M. Hermansson, H. Dong, O. Ramström, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4323-4326.
83. E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769–3772.
84. B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.
85. B.S. Bal, W.E. Childers, H.W. Pinnick, *Tetrahedron*, **1981**, 37(11), 2091-2096.
86. H. Jiang, T-Y. Sun, X. Wang, Y. Xie, X. Zhiang, Y-D. Wu, H. F. Schaefer, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 6502–6505

87. B. Βιδάλη, Σύνθεση και Αξιοποίηση Φυσικών Προϊόντων Γεωπονικού Ενδιαφέροντος, PhD thesis, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος, **2004**.
88. L.G.Wade JR, *Οργανική Χημεία*, 7^η έκδοση, **2012**, 588-595.
89. E. Tzouma, I. Mavridis, V. P. Vidali, E. N. Pitsinos, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3643–3647.
90. C. Cativiela, J. I. Garcva, A. J. Royo, L. Salvatella, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1613–1618.
91. C. Cativiela, J. I. Garcva, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 308–311.
92. C. Cativiela, J. I. Garcva, J. Gil, R. M. Martvnez, J. A. Mayoral, L. Salvatella, J. S. Urieta, A. M. Mainar, M. H. Abraham, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 653–660.
93. I. Colomer, A. E. R. Chamberlain, M. B. Haughey, T. J. Donohoe, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, 1, 0088–0100.
94. S. Deuri, P. Phukan, *Struct. Chem.* **2011**, 22, 1075–1085.
95. M. Breugst, D. von der Heiden, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 9187–9199.
96. T. Arndt, P. K. Wagner, J. J. Koenig, M. Breugst, *ChemCatChem*, **2021**, 13, 1–10.
97. V. P. Vidali, A. Canko, A. D. Peroulias, E. T. Georgas, E. Bouzas, J. M. Herniman, and E. A. Couladouros, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 29, 4547-4557.
98. C. D. Ramful, Z. E. Conway, S. Boudreau, J. Areephong, K. N. Robertson, K. E.O. Ylijoki, *J. Organomet. Chem.* **2016**, 824, 166-171.
99. R. M. Friedrich, J. Q. Bell, A. Garcia, Z. Shen, and G. K. Friestad, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 22, 13650–13669.
100. P. Patel, J. R. Anumolu, W. S. Powell, J. Rokach, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 1857–1860.
101. J.-H. Zhou, B. Jiang, F.-F. Meng, Y.-H. Xu, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2015**, 17, 18, 4432–4435.
102. S. Mondal, R. K. Mohamed, Mariappan Manoharan, H. Phan, I. V. Alabugin, *Org. Lett.* **2013**, 15, 22, 5650–5653.
103. C. J. Forsyth, C. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3043–3046.

104. E. Vedejs, B. N. Naidu, A. Klapars, D. L. Warner, V.-S. Li, Y. Na, H. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15796-15806.
105. T. Hosokawa, T. Yamanaka, M. Itotani, S.-I. Murahashi, *J. Org. Chem.* **1996**, 60, 6159-6167.
106. H. Quast, J. Christ, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1180 – 1192.
107. Y. Odanaka, T. Kanemitsu, K. Iwasaki, Y. Mochizuki, M. Miyazaki, K. Nagata, M. Kato, T. Itoh, *Tetrahedron*, **2019**, 75, 2, 209-219.
108. E. S. Goebel and G. Barany, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 52, 5850-5851.
109. M. Newcomb, J. H. Horner, M. A. Filipkowski, C. Ha, S.-U. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3674-3684.
110. P. Mohr, N. Waespe-Sarfevic, C. Tamm, K. Gawronska, J. K. Gawronski, *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 8, 249, 2501-2511.
111. L. Hoffmeister, P. Persich, and A. Furstner, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 4396 – 4402.
112. R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 1, 2245-2250.
113. C.-N. Hsiao, T. Kolasa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 19, 2629-2632.
114. S. Jeanmart, *Synlett*, **2002**, 10, 1739–1740.
115. I. Paterson, K.-S. Yeung, J.B. Smaill, *Synlett*, **1993**, 774-776.
116. S.K., Chattopadhyay, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2000**, 1, 2429.
117. K. C. Nicolaou, Y. Li, K. Sugita, H. Monenschein, P. Guntupalli, H. J. Mitchell, K. C. Fylaktakidou, D. Vourloumis, P. Giannakakou, A. O’Brate, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15443-15454.
118. D. Niu and T. R. Hoye, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3, 828-831.
119. A. Canko, G. D. Athanassopoulou, V. Psycharis, C. P. Raptopoulou, J. M. Herniman, V. Mouchtouris, A. S. Foscolos, E. A. Couladouros and V. P. Vidali, *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, 21, 3761-3765.
120. N. Hashimoto and A. Kanda, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 405-406.
121. C.M. Crudden, A. C. Chen, L. A. Calhoun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 16, 2851-2855.
122. G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 9, 4105–4124.
123. M. Renz, B. Meunier, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737-750.

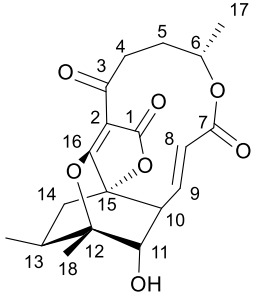
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι:
ΠΙΝΑΚΕΣ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΜΕ ΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ
ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΩΝ
ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Πίνακας I: Σύγκριση ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) της φυσικής αβυσσομικίνης 2 με το ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 2 που παρασκευάστηκε σε αυτή την εργασία.

 (\pm) Αβυσσομικίνη 2						
Θέση	$\delta^1\text{H}$ (φυσική) (mult., J (Hz))	$\delta^{13}\text{C}$ (φυσική)	$\delta^1\text{H}$ ((\pm) - 2) (mult., J (Hz))	$\delta^{13}\text{C}$ ((\pm) -2)	$\Delta\delta^1\text{H}$ ($\delta_{(\pm)-2}$ - δ_2)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ ($\delta_{(\pm)-2}$ - δ_2)
1	-	171.4	-	171.4	-	0
2	-	105.0	-	105.0	-	0
3	-	196.5	-	196.5	-	0
4	3.06 (ddd, 13.6, 5.1, 3.9)	42.6	3.06 (ddd, 13.6, 5.1, 3.9)	42.6	0	0
	2.38 (ddd, 13.6, 12.6, 4.5)		2.38 (td, 13.2, 4.4)		0	
5	1.86 (dddd, 16.3, 12.5, 3.9, 3.9)	31.2	1.86 (dddd, 16.3, 12.6, 3.9, 3.9)	31.2	0	0
	1.58 (dddd, 15.3, 4.7, 4.7, 4.7)		1.58 (m)		0	
6	2.44 (dq, 6.9, 5.5, 2.6)	43.5	2.44 (dt, 6.5, 4.0)	43.5	0	0
7	-	205.9	-	205.9	-	0
8	6.03 (d, 16.7)	136.3	6.03 (d, 16.8)	136.3	0	0
9	6.31 (dd, 16.7, 6.7)	137.8	6.31 (dd, 16.8, 6.6)	137.8	0	0
10	3.15 (dd, 6.7, 2.3)	52.4	3.15 (dd, 6.7, 2.4)	52.4	0	0
11	3.87 (d, 2.3)	75.4	3.87 (d, 2.3)	75.4	0	0
12	-	90.4	-	90.4	-	0
13	2.64	29.7	2.65 (m)	29.7	+0.1	0

	(dqd, 10.9, 7.1, 2.8)					
14	2.75 (dd, 12.6, 10.9)	35.3	2.75 (dd, 12.6, 10.9)	35.3	0	0
	1.50 (dd, 12.6, 2.7)		1.50 (dd, 12.6, 2.7)		0	
15	-	81.7	-	81.7	-	0
16	-	185.8	-	185.8	-	0
17	1.06 (d, 6.5)	16.1	1.06 (d, 6.5)	16.1	0	0
18	1.61, s	19.7	1.61 (s)	19.7	0	0
19	1.07 (d, 6.9)	16.4	1.08 (d, 6.9)	16.4	-0.1	0

Πίνακας II: Σύγκριση ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) της φυσικής Νεοαβυσομικίνης B με το ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) της (\pm)- Νεοαβυσομικίνης B που παρασκευάστηκε σε αυτή την εργασία.

 (\pm) Νεοαβυσομικίνη B						
Θέση	$\delta^{1\text{H}}$ (φυσική) (mult., J (Hz))	$\delta^{13\text{C}}$ (φυσική)	$\delta^{1\text{H}}$ ((\pm) -3) (mult., J (Hz))	$\delta^{13\text{C}}$ ((\pm) -3)	$\Delta\delta^{1\text{H}}$ ($\delta_{(\pm)-3}^{1\text{H}}$)	$\Delta\delta^{13\text{C}}$ ($\delta_{(\pm)-3}^{13\text{C}}$)
1	-	171.5	-	171.3	-	-0.2
2	-	102.9	-	102.8	-	-0.1
3	-	196.7	-	196.6	-	-0.1
4	3.46 (ddd, 13.5, 6.5, 3.5)	37.8	3.47 (ddd, 13.9, 6.7, 3.4)	37.7	+0.01	-0.1
	2.14 (m)		2.14 (m)		0	
5	1.94 (m)	34.8	1.94 (m)	34.7	0	-0.1
	1.84 (m)		1.85 (m)		0	
6	4.44 (m)	74.8	4.45 (m)	74.7	+0.01	-0.1
7	-	169.2	-	169.1	-	-0.1
8	6.20 (d, 16.5)	125.5	6.19 (d, 16.7)	125.4	-0.01	-0.1
9	6.57 (dd, 16.5, 6.0)	143.1	6.56 (dd, 16.5, 6.2)	142.9	-0.01	-0.2
10	3.16 (dd, 6.0, 2.0)	52.0	3.15 (dd, 6.0, 2.6)	51.9	-0.01	-0.1
11	3.99 (d, 2.0)	74.4	3.99 (d, 2.8)	74.2	0	-0.2
12	-	90.9	-	90.8	-	-0.1
13	2.64 (m)	29.8	2.64 (m)	29.7	0	-0.1
14	2.77 (dd, 12.4, 11.0)	36.0	2.77 (dd, 12.6, 10.9)	35.9	0	-0.1
	1.44 (dd, 12.5, 3.0)		1.44 (dd, 12.6, 3.1)		0	
15	-	81.3	-	81.1	-	-0.2
16	-	187.7	-	187.6	-	-0.1
17	1.33 (d, 6.0)	19.1	1.33 (d, 6.1)	18.9	0	-0.2
18	1.61 (s)	19.8	1.61 (s)	19.6	0	-0.2
19	1.06 (d, 7.0)	16.6	1.06 (d, 7.1)	16.4	0	-0.2

Πίνακας III: Σύγκριση ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) της βιοσυντιθέμενης αβυσσομικίνης 6 με το ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 6 που παρασκευάστηκε σε αυτή την εργασία.

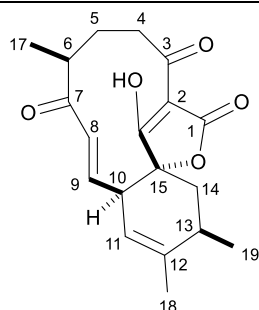
(\pm) Αβυσσομικίνη 6

Θέση	$\delta^1\text{H}$ (βιοσυνθετική) (mult., J (Hz))	$\delta^{13}\text{C}$ (βιοσυνθετική)	$\delta^1\text{H}$ (\pm)- (mult., J (Hz))	$\delta^{13}\text{C}$ (\pm)-	$\Delta\delta^1\text{H}$ ($\delta_{(\pm)-3-}$ δ_3)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ ($\delta_{(\pm)-3-}$ δ_3)
1	-	173.7	-	196.2	-	+22.5
2	-	104.1	-	103.9	-	-0.2
3	-	196.1	-	197.2	-	+1.1
4	2.98 (m)	35.9	2.98(m)	37.5	0	+1.6
	2.32 (m)		2.15 (m)		-0.17	
5	1.86 (m)	31.6	1.85 (m)	33.5	-0.01	+1.9
	1.70 (m)		1.68 (m)		-0.02	
6	2.46 (m)	39.0	2.98 (m)	40.8	+0.52	+1.8
7	-	207.1	-	208.9	-	+1.8
8	6.03 (m)	131.8	6.02 (d, 16.2)	132.7	-0.01	+0.9
9	6.24 (dd, 15.8 10.5)	146.6	6.37 (dd, 16.2, 10.5)	148.9	+0.13	+2.3
10	3.14(m)	49.4	3.10(m)	50.3	-0.04	+0.9
11	5.18 (s)	118.0	5.22 (brs)	119.6	+0.04	+1.6
12	-	140.8	-	142.3	-	+1.5
13	2.48 (m)	32.9	2.45 (m)	34.3	-0.03	+1.4
14	2.20 (m)	35.4	2.15 (m)	37.7	-0.05	+2.3
	1.84 (m)		1.85(m)		+0.01	
15	-	86.7	-	88.1	-	+1.4
16	-	175.7	-	178.6	-	+2.9
17	1.01 (d, 6.4)	15.9	0.98 (d, 6.5)	17.1	-0.03	+1.2
18	1.75 (s)	19.7	1.77 (brs)	21.0	+0.02	+1.3
19	1.29 (d, 7.2)	29.3	1.32 (d, 7.3)	19.2	+0.03	-10.1

Πίνακας IV: Συσχετίσεις κορυφών ^1H - ^1H σύμφωνα με τα πειράματα COSY και NOESY, καθώς και συσχετίσεις κορυφών ^1H - ^{13}C NMR σύμφωνα με τα πειράματα HSQC και HMBC που πραγματοποιήθηκαν στην (\pm)-αβυσομικίνης 6.

Συσχετίσεις COSY	Συσχετίσεις NOESY
<ul style="list-style-type: none"> • 6.37 (H-9) - 6.02 (H-8) • 6.35 (H-9) - 3.10 (H-10) • 5.22 (H-11) - 1.77 (H-18), 2.45 (H-13), 3.10 (H-10) • 3.10 (H-10) - 1.77 (CH₃-18) • 2.98 (H-6) - 0.98 (H-17), 1.68 (H-5), 2.15 (H-4) • 2.45 (H-13) - 1.32 (H-19), 1.85 (H-14b) • 2.15 (H-14a) - 1.85 (H-14b) 	<ul style="list-style-type: none"> • 6.37 (H-9) - 2.98 (H-6 or H-4a) • 6.02 (H-8) - 3.10 (H-10) • 5.22 (H-11) - 1.76 (H-18), 3.09 (H-10) • 2.98 (H-6 or H-4a) - 2.15 (H-4b) • 2.45 (H-13) - 1.32 (H-19), 2.15 (H-4b) • 2.15 (H-4) - 1.85 (H-5) • 1.77 (H-18) - 1.32 (H-19)
Συσχετίσεις HSQC	Συσχετίσεις HMBC
<ul style="list-style-type: none"> • 6.37 (H-9) - 148.9 (C-9) • 6.02 (H-8) - 132.7 (C-8) • 5.22 (H-11) - 119.6 (C-11) • 3.10 (H-10) - 50.3 (C-10) • 2.98 (H-4a) - 37.5 (C-4) • 2.98 (H-6) - 40.8 (C-6) • 2.45 (H-13) - 34.3 (C-13) • 2.15 (H-4b) - 37.5 (C-4) • 1.85 (H-5) - 33.5 (C-5) • 1.68 (H-5) - 33.5 (C-5) • 1.85 (H-14b) - 37.7 (C-14) • 1.77 (CH₃-18) - 21.01 (C-18) • 1.32 (CH₃-19) - 19.24 (C-19) • 0.98 (CH₃-17) - 17.15 (C-17) 	<ul style="list-style-type: none"> • 6.37 (H-9) - 208.9 (C-7), 119.6 (C-11) • 6.02 (H-8) - 50.3 (C-10), 40.8 (C-6) • 5.22 (H-11) - 148.9 (C-8), 88.1 (C-15), 50.32 (C-10), 34.3 (C-13), 21.0 (C-18) • 3.10 (H-10) - 119.6 (C-11), 88.1 (C-15), 132.7 (C-9) • 2.98 (H-6) - 208.9 (C-7), 33.5 (C-5), 17.1 (C-17) • 2.45 (H-13) - 142.3 (C-12), 19.2 (C-19), 88.1 (C-15) • 2.15 περιοχή 2H (H-14a και H-4b) - 208.9 (C-7), 196.2 (C-1), 142.3 (C-12), 88.1 (C-15), 50.3 (C-10), 34.3 (C-13), 19.2 (C-19) • 1.85 περιοχή 2H (H-14b και H-5a) - 196.2 (C-1), 88.1 (C-15), 50.3 (C-10), 34.3 (C-13) • 1.77 (CH₃-18) - 142.3 (C-12), 119.6 (C-11), 34.3 (C-13) • 1.68 (H-5b) - 21.0 (C-18) • 1.32 (CH₃-19) - 142.3 (C-12), 37.7 (C-14), 34.3 (C-13) • 0.98 (CH₃-17) - 208.9 (C-7), 40.8 (C-6), 33.5 (C-5)

Πίνακας V: Σύγκριση ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) της βιοσυντιθέμενης αβυσσομικίνης 7 με το ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) και ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης 7 που παρασκευάστηκε σε αυτή την εργασία.



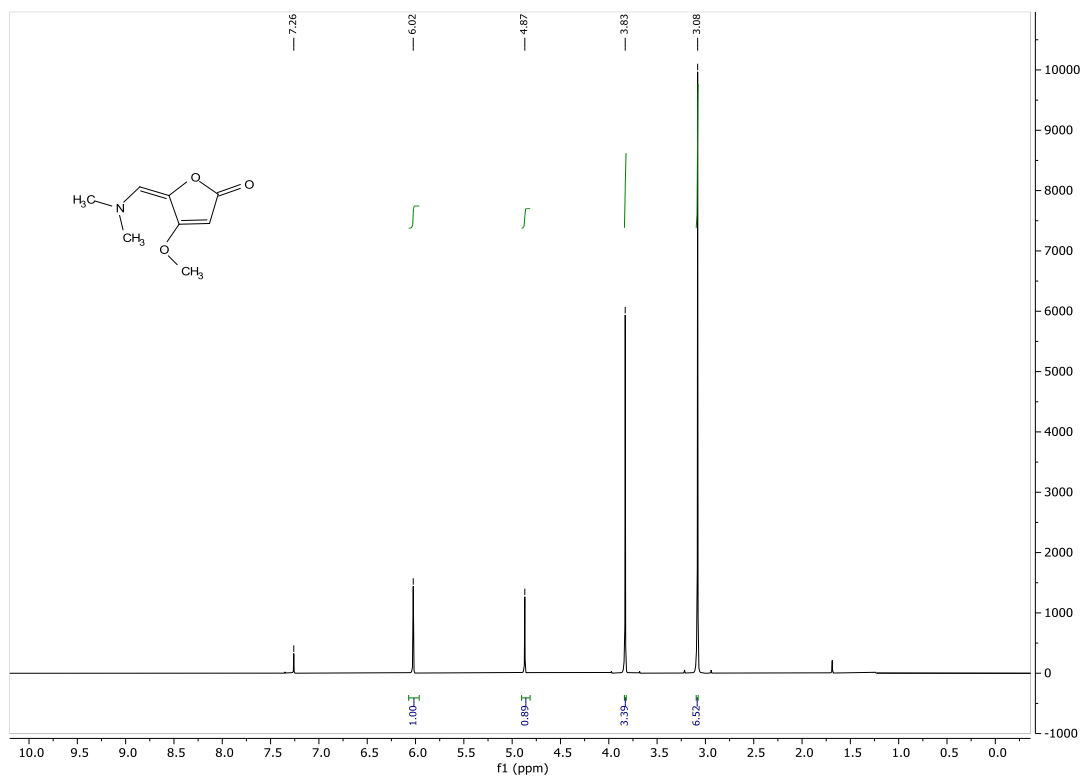
(\pm) Αβυσσομικίνη 7

Θέση	$\delta^1\text{H}$ (βιοσυνθετική) (mult., J (Hz))	$\delta^{13}\text{C}$ (βιοσυνθετική)	$\delta^1\text{H}$ ((\pm) -) (mult., J (Hz))	$\delta^{13}\text{C}$ ((\pm) -)	$\Delta\delta^1\text{H}$ ($\delta_{(\pm)-}^1 - \delta_3^1$)	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ ($\delta_{(\pm)-}^{13} - \delta_3^{13}$)
1	-	173.2	-	198.1	-	+24.9
2	-	103.0	-	101.7	-	+1.2
3	-	198.8	-	199.4	-	+0.6
4	2.92 (m)	34.6	3.09(m)	34.9	+0.17	+0.3
	1.76 (m)		1.84 (m)		+0.07	
5	1.99 (m)	35.5	1.95 (m)	36.2	-0.04	+0.7
	1.66 (m)		1.59 (m)		-0.07	
6	2.46 (m)	40.3	2.98 (m)	39.7	+0.52	-0.6
7	-	209.3	-	209.7	-	+0.4
8	6.09 (d, 15.6)	132.7	6.06 (d, 16.6)	132.1	-0.03	-0.6
9	6.77(d, 10.5)	147.2	6.80 (dd, 16.5 10.5)	147.8	+0.03	+0.6
10	3.28(m)	46.7	3.28(m)	46.7	0	0
11	5.31(s)	119.1	5.34 (brs)	119.2	+0.03	+0.1
12	-	142.8	-	142.8	-	0
13	2.43 (m)	34.1	2.44 (m)	34.1	+0.01	0
14	2.20 (dd, 13.9, 6.7)	38.0	2.18 (m)	38.4	-0.02	+0.4
	1.84 (m)		1.82(m)		-0.02	
15	-	89.2	-	88.2	-	+1.0
16	-	177.6	-	176.0	-	+1.6
17	0.98 (d, 5.8)	19.3	0.97 (d, 6.3)	18.2	-0.01	-1.1
18	1.81 (s)	21.4	1.82 (brs)	21.4	+0.01	0
19	1.28 (d, 7.3)	18.6	1.32 (d, 7.4)	19.2	0	+0.6

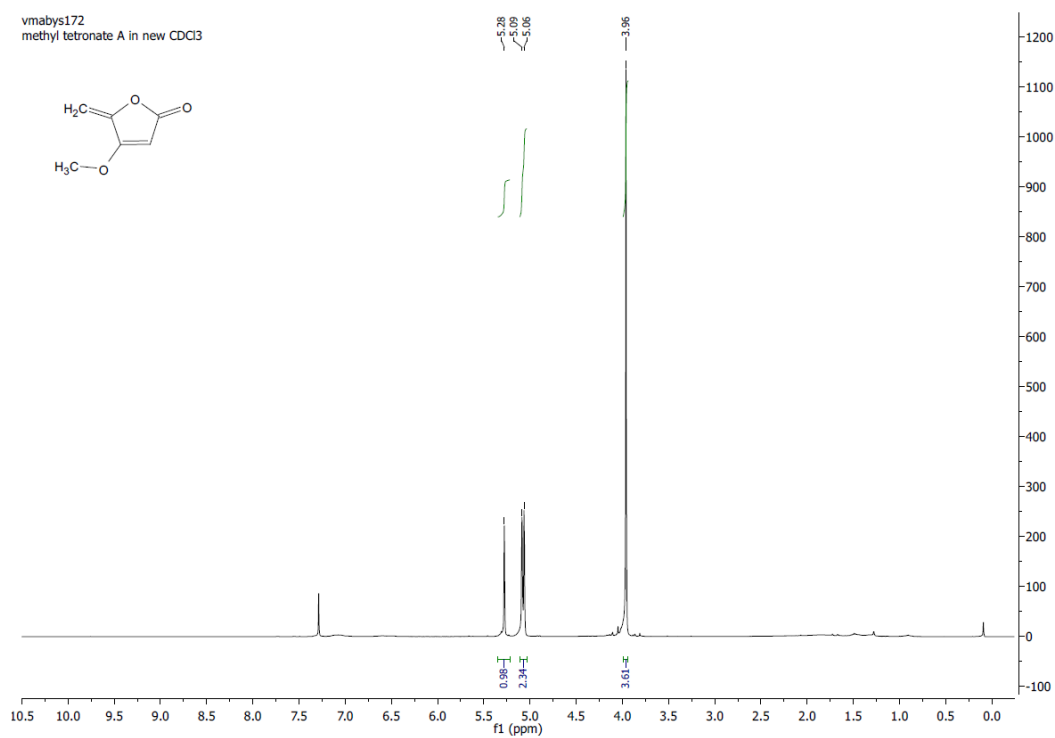
Πίνακας VI: Συσχετίσεις κορυφών ^1H - ^1H σύμφωνα με τα πειράματα COSY και NOESY, καθώς και συσχετίσεις κορυφών ^1H - ^{13}C NMR σύμφωνα με τα πειράματα HSQC και HMBC που πραγματοποιήθηκαν στην (\pm)-αβυσομικίνης 7.

Συσχετίσεις COSY	Συσχετίσεις NOESY
<ul style="list-style-type: none"> • 6.80 (H-9)- 6.06 (H-8), 3.28 (H-10) • 5.34 (H-11)- 3.28 (H-10), 2.44 (H-13), 1.82 (H-14b), • 2.98 (H-6) - 1.59 (H-5b), 0.96 (CH₃-17) • 2.44 (H-13) - 2.18 (H-14a), 1.82 (14b), 1.28 (CH₃-19) • 1.95 (H-5a) - 1.59 (H-5b) • 3.09 (H-4a) - 1.84 (H-4b), 1.95 (H-5a), 1.59 (H-5b), 1.84 (H-4b) • 2.18 (H-14a) - 1.82 (H-14b) 	<ul style="list-style-type: none"> • 6.80 (H-9)- 3.09 (H-4a), 3.28 (H-10) • 6.08 (H-8) - 2.98 (H-6), 5.34 (H-11) • 5.34 (H-11)- 3.28 (H-10), 1.82 (14b) • 3.28 (H-10) – 2.98 (H-6), 2.44 (H-13), 2.18 (H-14a) • 3.09 (H-4a) – 1.84 (H-4b), 0.97 (CH₃-17) • 2.44 (H-13) – 1.32 (CH₃-19), 2.18 (H-14a)
Συσχετίσεις HSQC	Συσχετίσεις HMBC
<ul style="list-style-type: none"> • 6.80 (H-9) - 147.8 (C-9) • 6.08 (H-8) - 132.1 (C-8) • 5.34 (H-11) - 119.2 (C-11) • 3.28 (H-10) - 46.7 (C-10) • 3.09 (H-4a) - 34.9 (C-4) • 2.98 (H-6) - 39.7 (C-6) • 2.44 (H-13) - 34.1 (C-13) • 2.18 (H-14a) - 38.4 (C-14) • 1.95 (H-5a) - 36.2 (C-5) • 1.84 (H-4b) - 34.9 (C-4) • 1.82 (CH₃-18) - 21.4 (C-18) • 1.81 (H-14b) - 38.4 (C-14) • 1.59 (H-5b) - 36.2 (C-5) • 1.28 (CH₃-19) - 19.2 (C-19) • 0.97 (CH₃-17)- 18.2 (C-17) 	<ul style="list-style-type: none"> • 6.80 (H-9) - 119.2 (C-11), 209.7 (C-7) • 6.08 (H-8) - 46.7 (C-10) • 5.34 (H-11) - 21.4 (C-18), 34.1 (C-13), 46.7 (C-10), 88.2 (C-15), 147.8 (C-9) • 2.18 (H-14a) - 19.2 (C-19), 34.1 (C-13), 46.7 (C-10), 88.2 (C-15), 142.8 (C-12) • 1.84-1.82 (H-18, H-14b, H-4b) - 19.2 (C-19), 34.1 (C-13), 46.7 (C-10), 88.2 (C-15), 119.2 (C-11) , 142.8 (C-12), 199.4 (C-3) • 1.28 (H-19) - 34.06 (C-13), 38.4 (C-14), 142.8 (C-12) • 0.97 (H-17) - 36.2 (C-5), 39.7 (C-6), 209.7 (C-7)

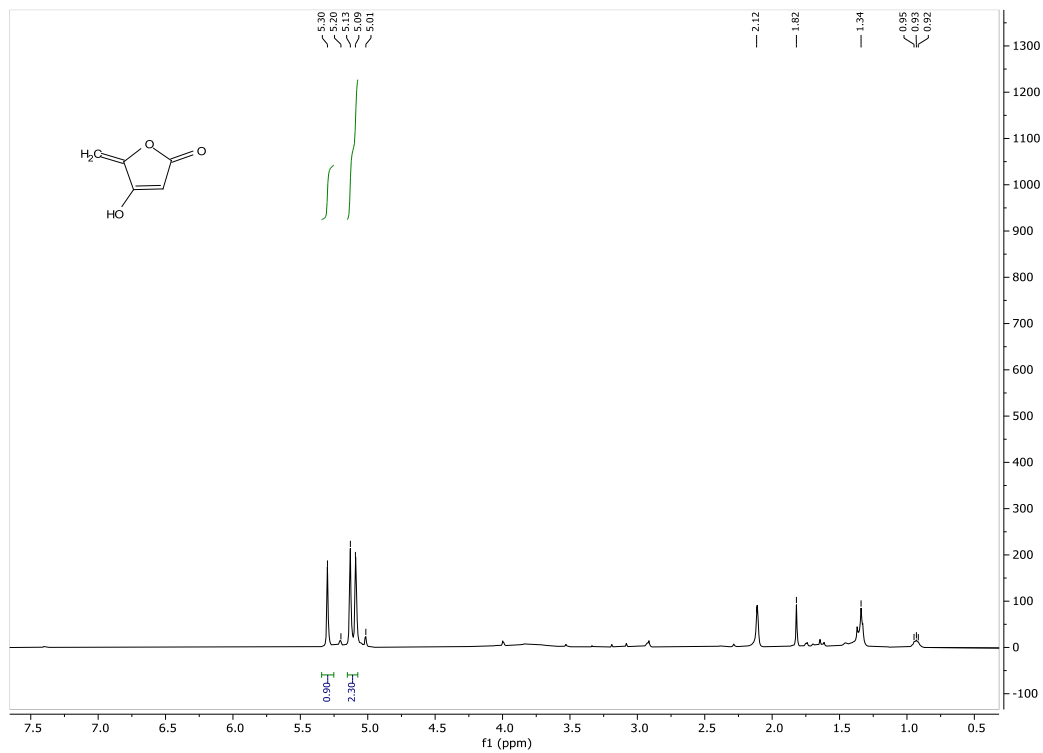
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ:
ΦΑΣΜΑΤΑ ^1H NMR, ^{13}C NMR, 2D NMR



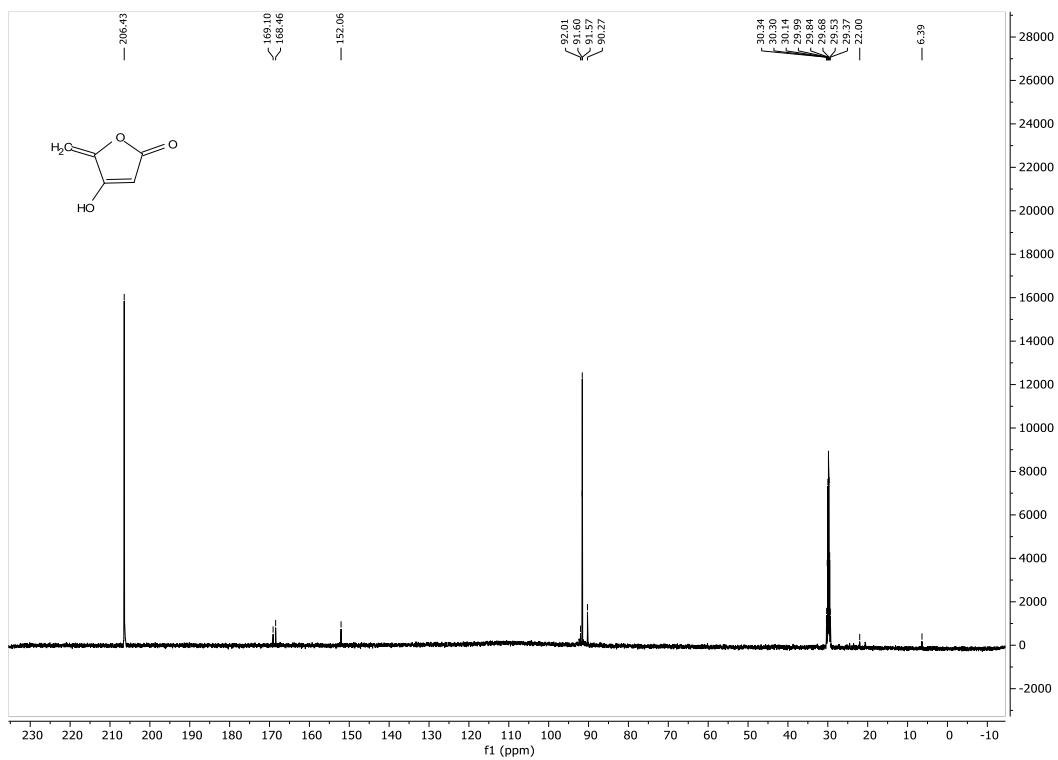
Εικόνα A1: Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **162**.



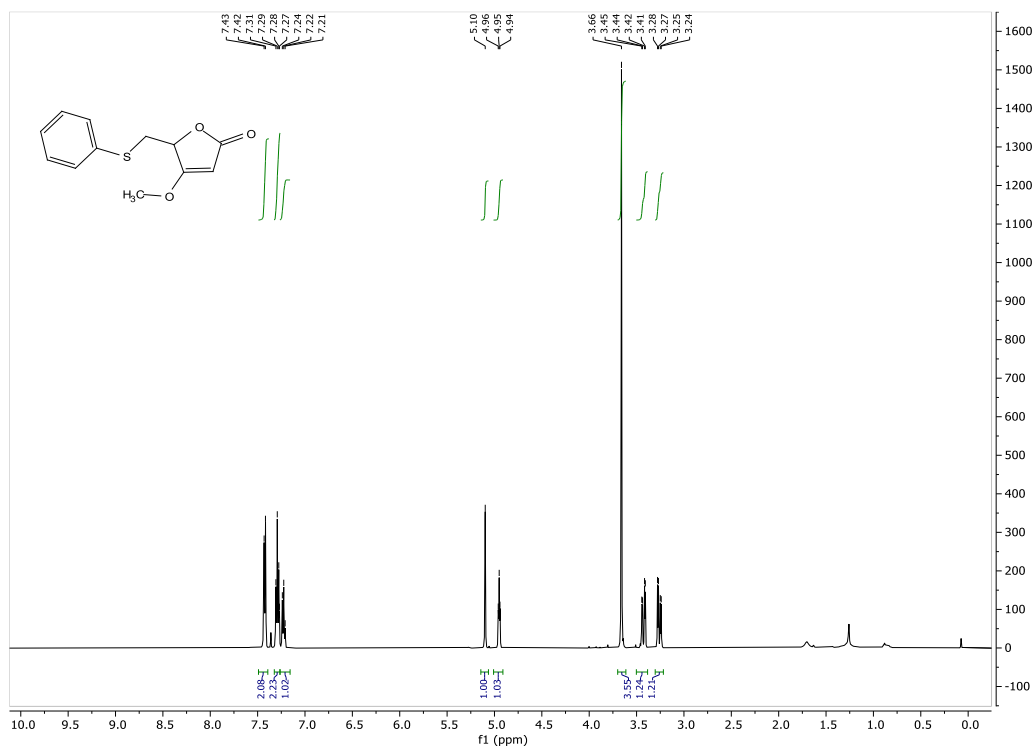
Εικόνα A2: Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **95**.



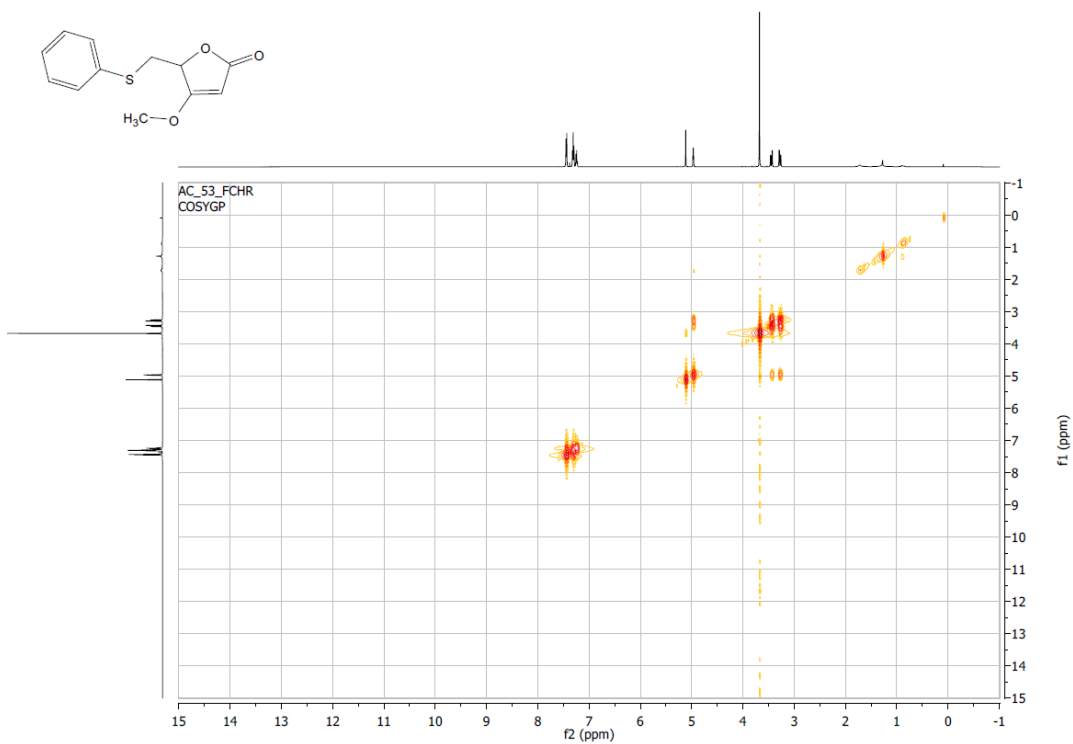
Εικόνα A3: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) της ένωσης **154**.



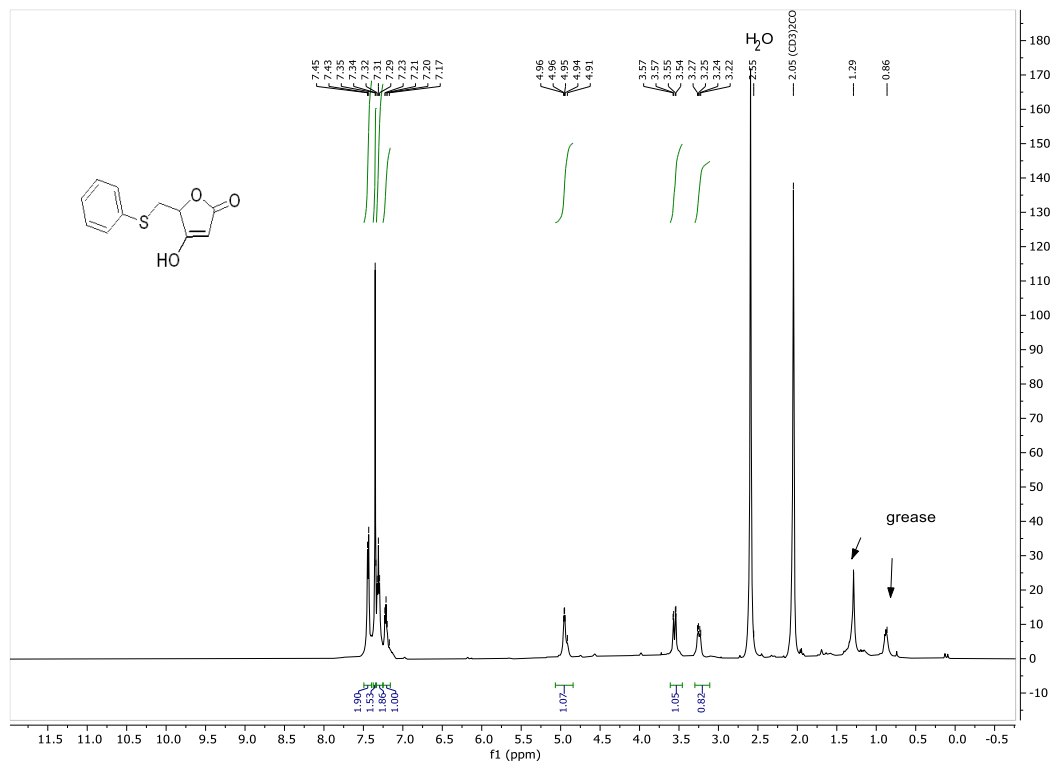
Εικόνα A4: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6) της ένωσης **154**.



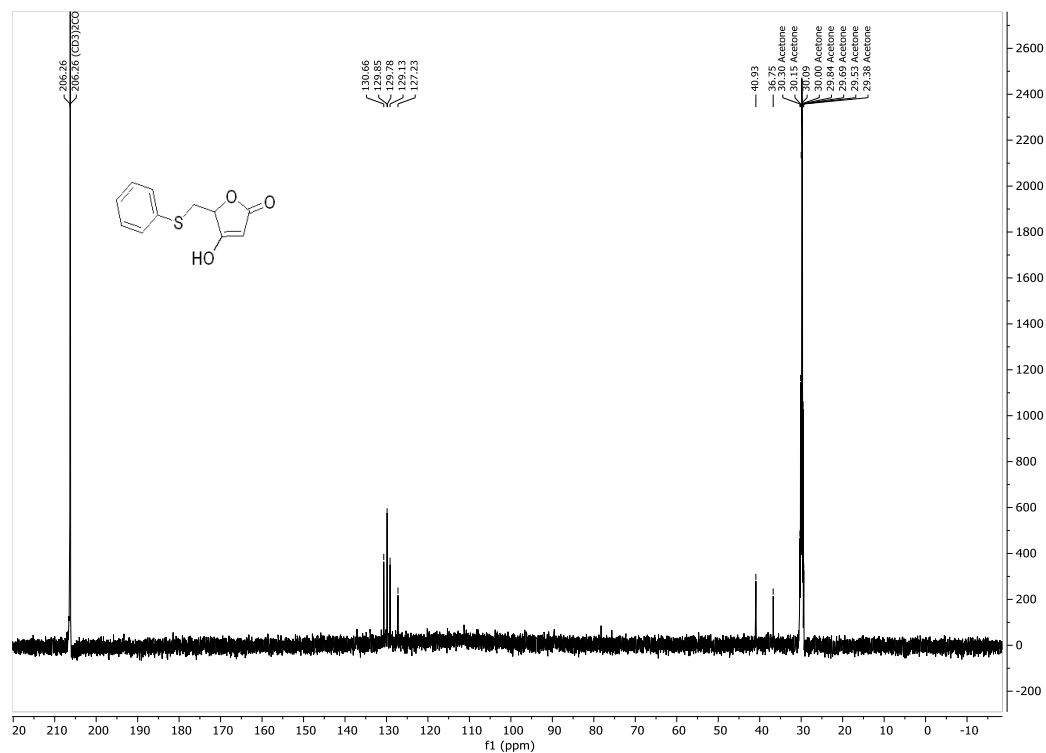
Εικόνα Α5: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **164**.



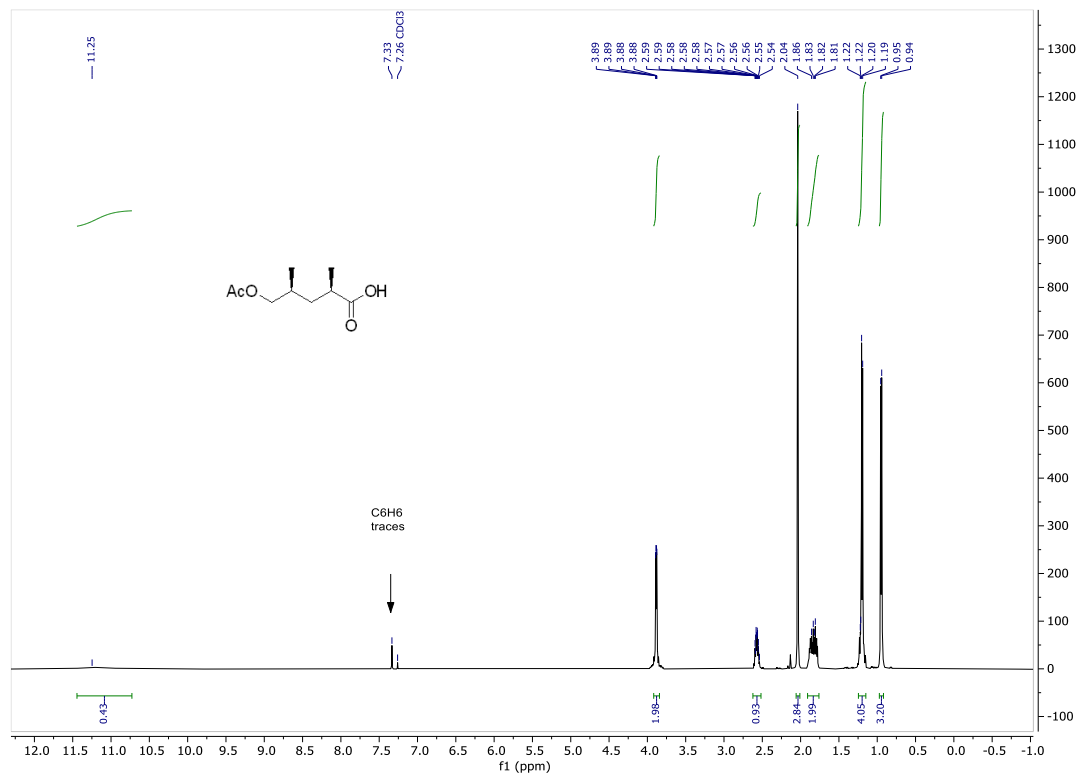
Εικόνα Α6: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **164**.



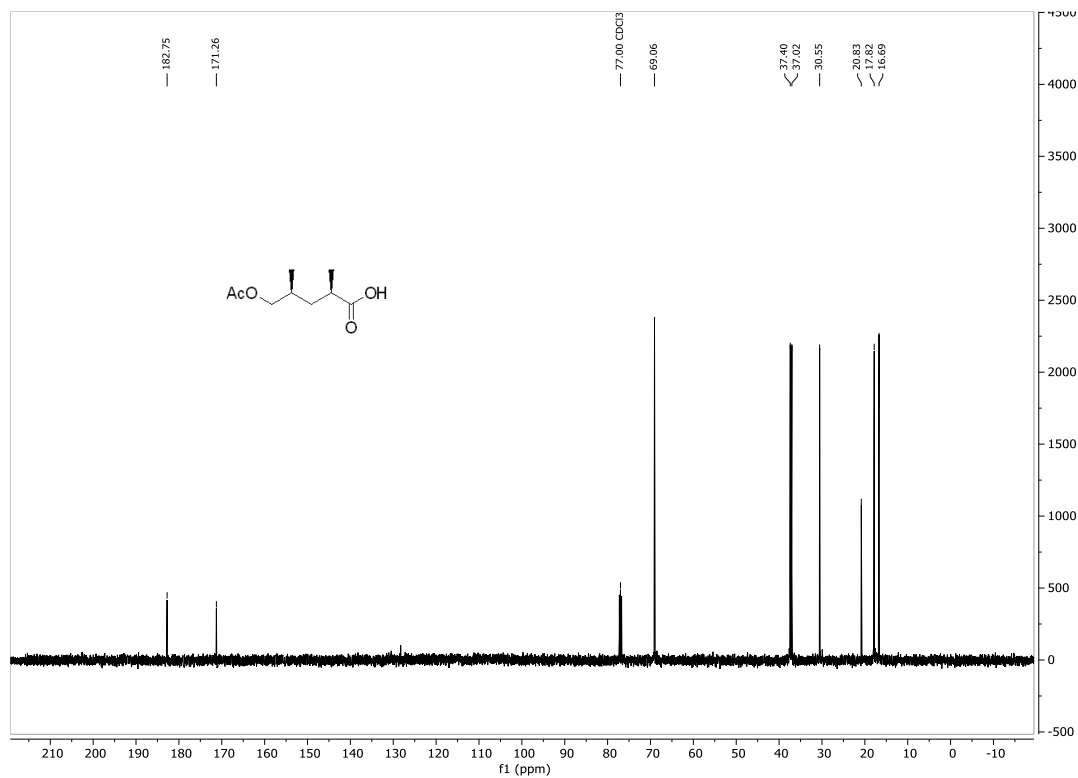
Εικόνα A7: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) της ένωσης **155**.



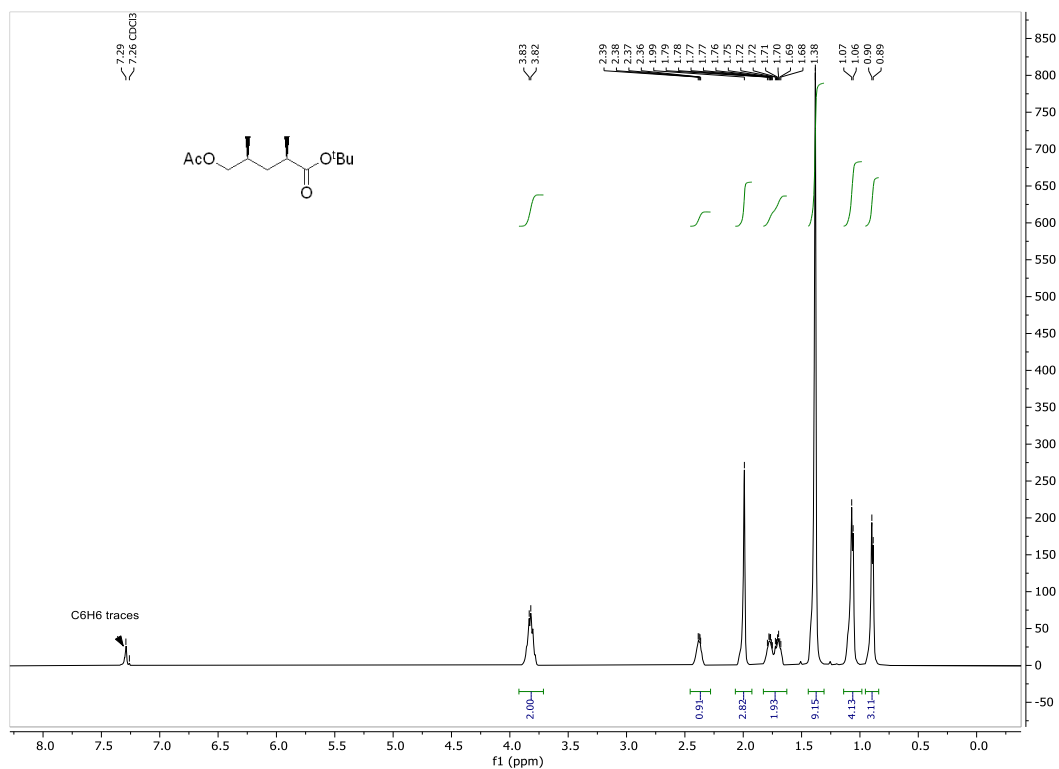
Εικόνα A8: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6) της ένωσης **155**.



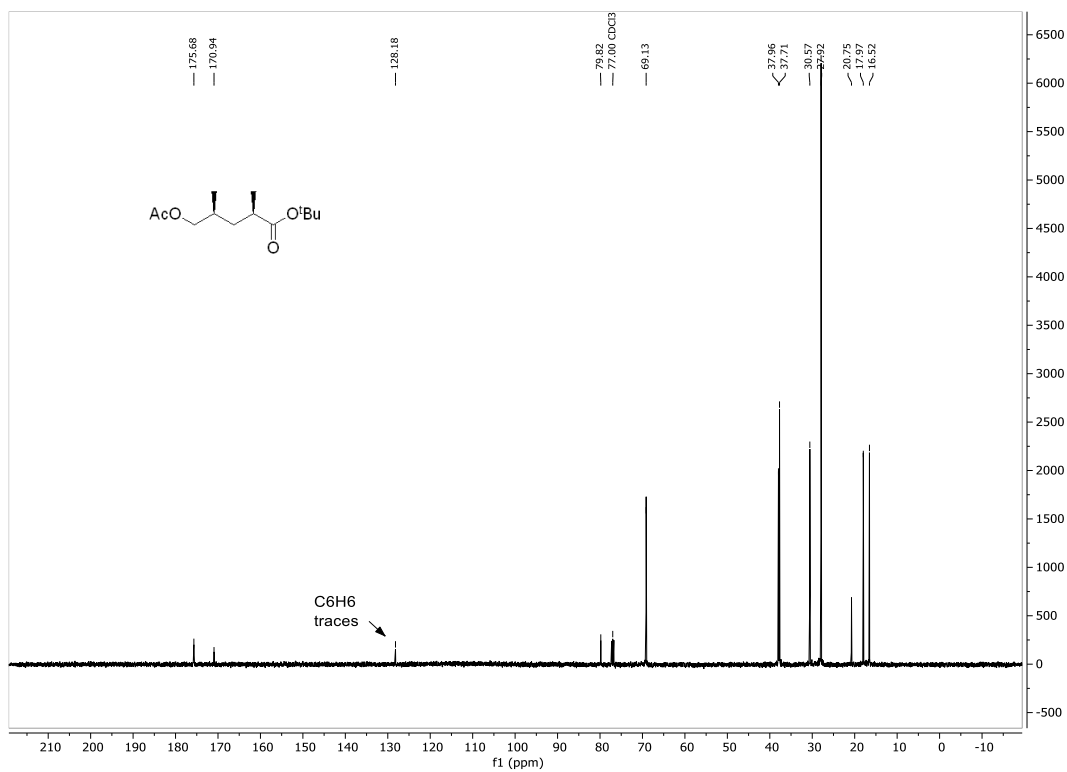
Εικόνα A9: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **169**.



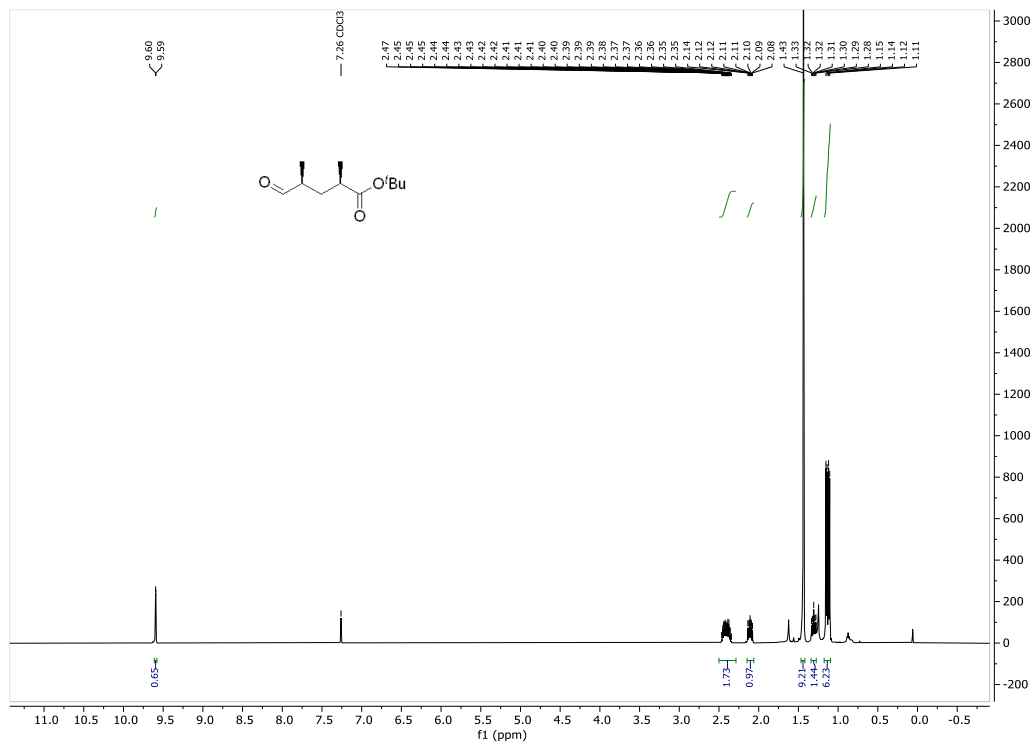
Εικόνα A10: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **169**.



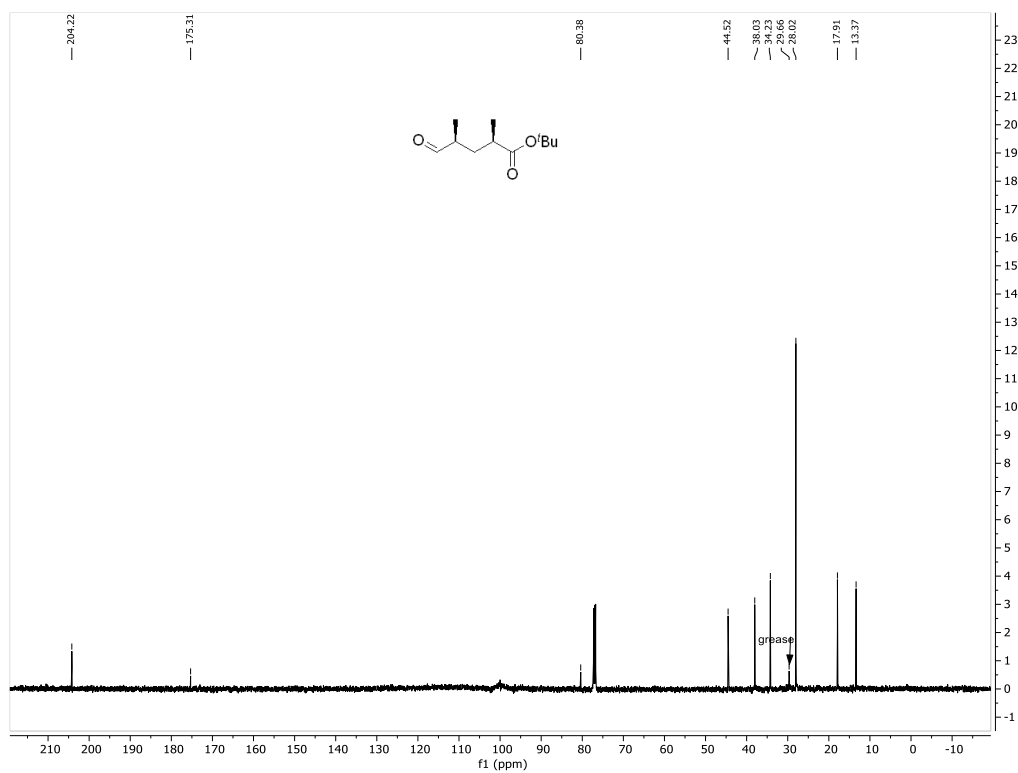
Εικόνα A11: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **170**.



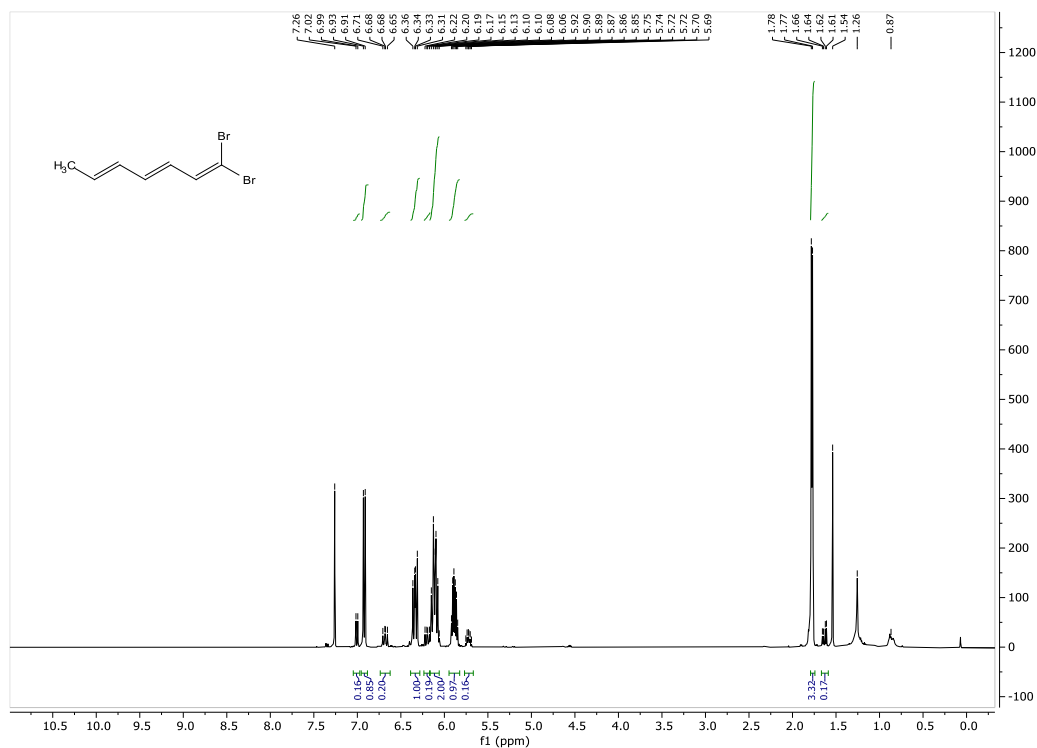
Εικόνα A12: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **170**.



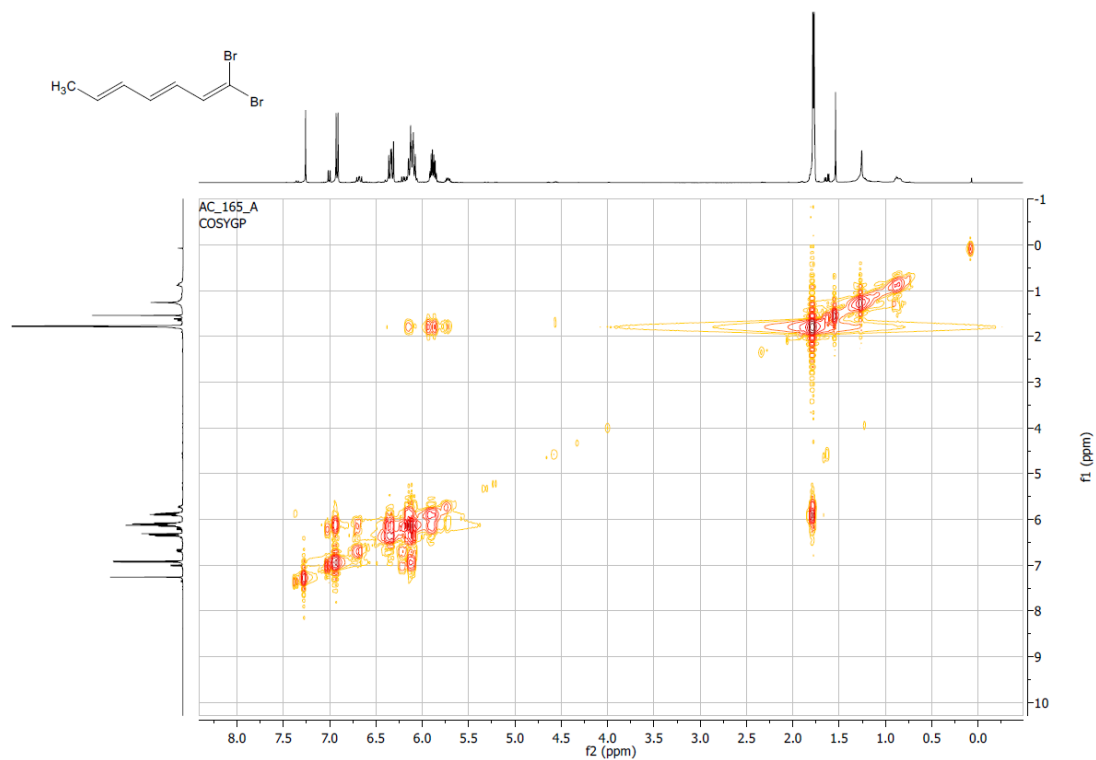
Εικόνα A15: Φάσμα ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) της ένωσης **172**.



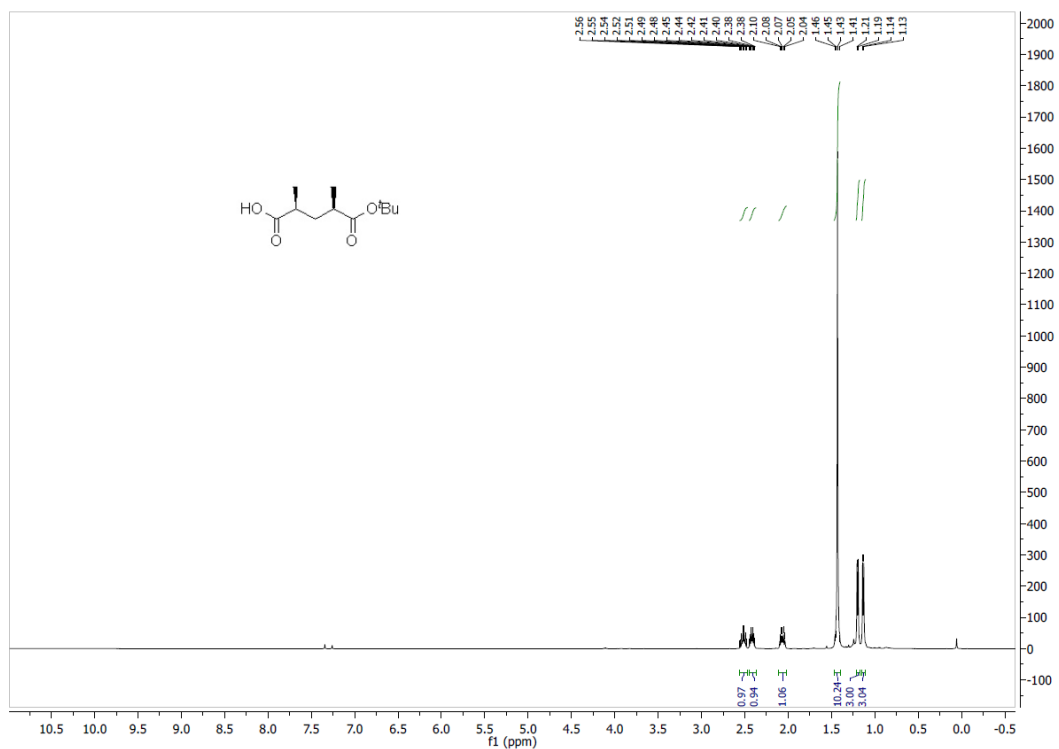
Εικόνα A16: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) της ένωσης **172**.



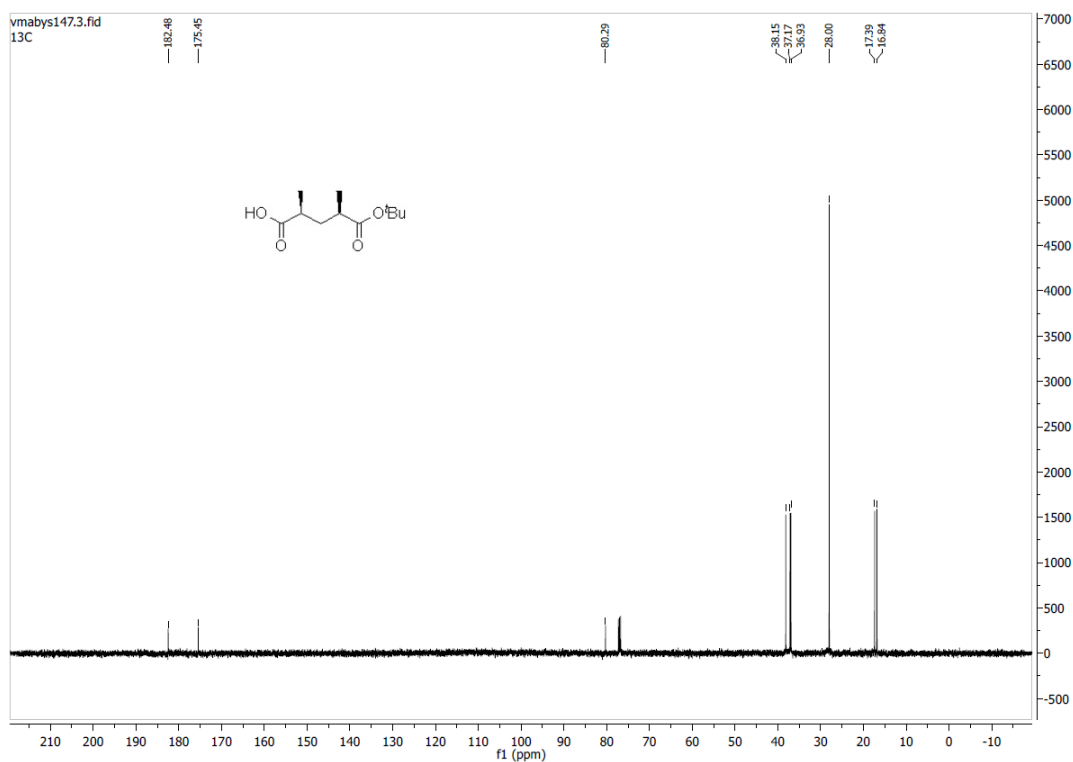
Εικόνα A17: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **173**.



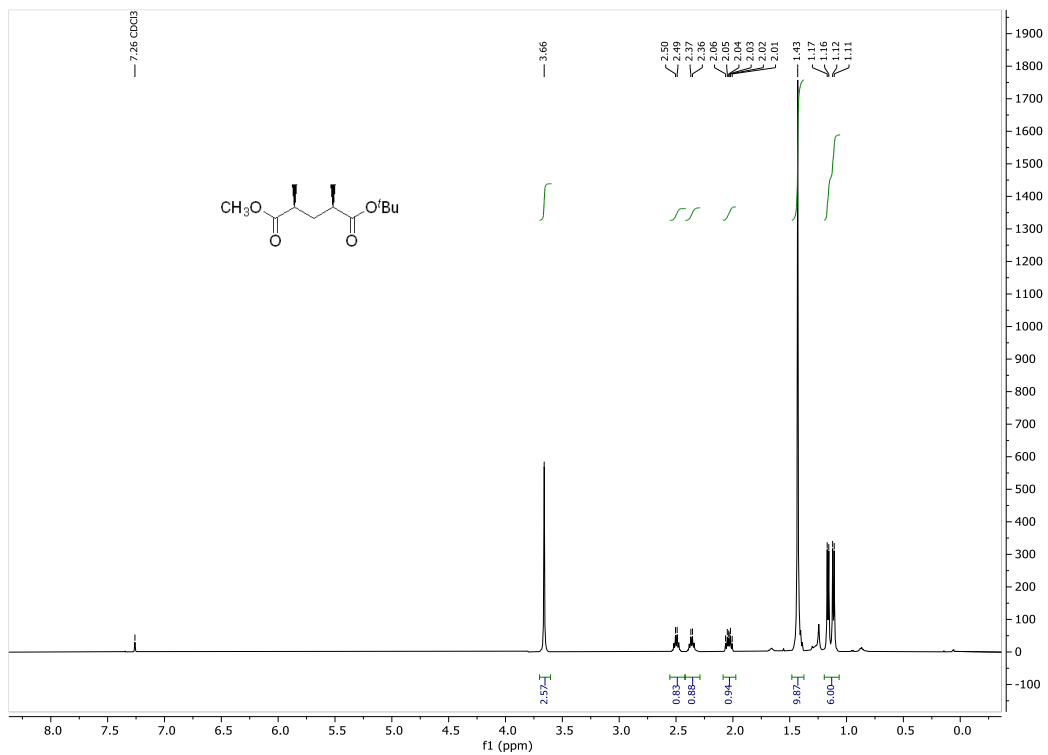
Εικόνα A18: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **173**.



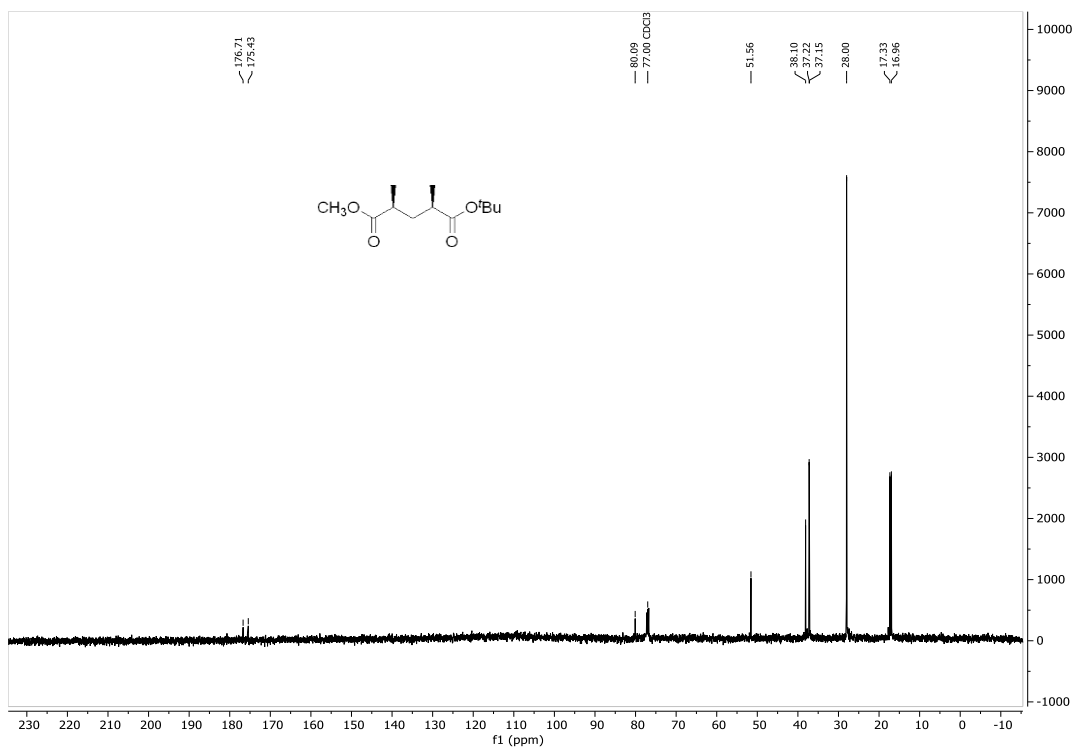
Εικόνα A19: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **177**.



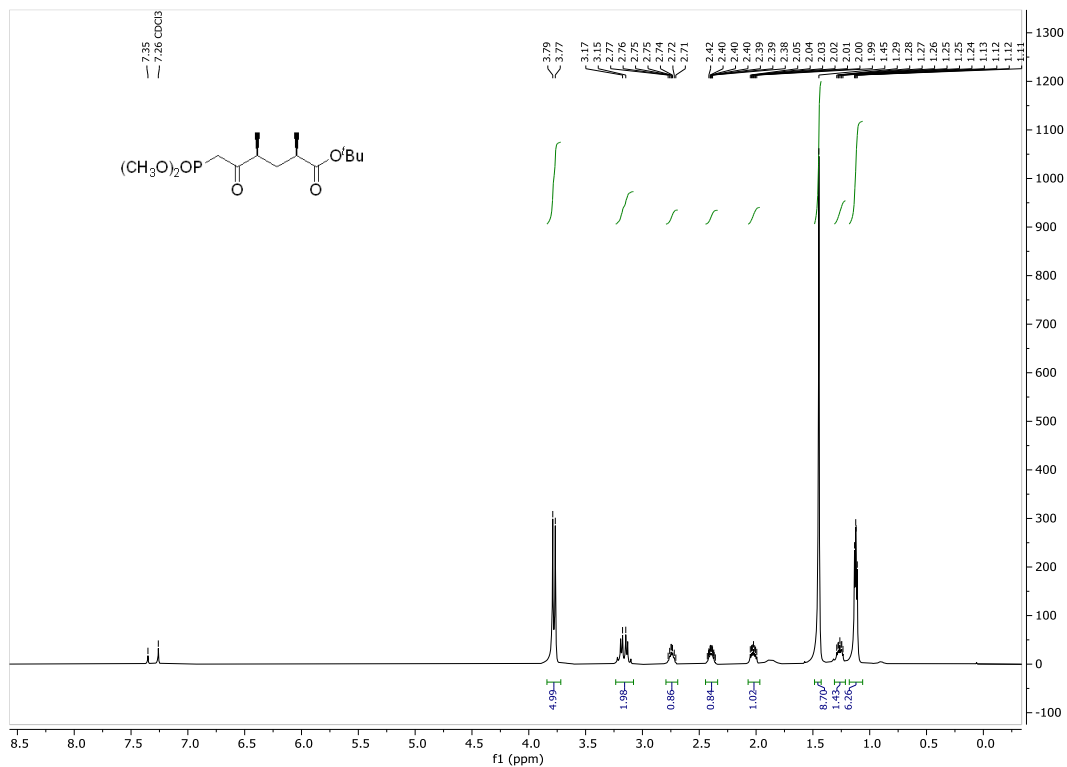
Εικόνα A20: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **177**.



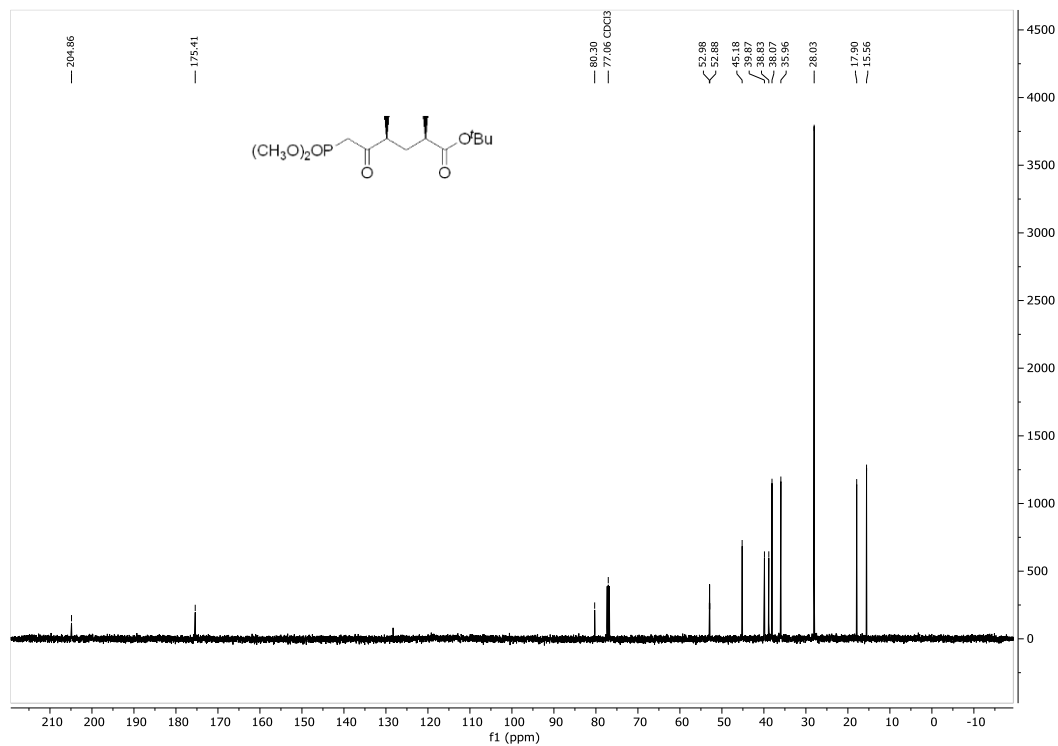
Εικόνα A21: Φάσμα ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) της ένωσης **166**.



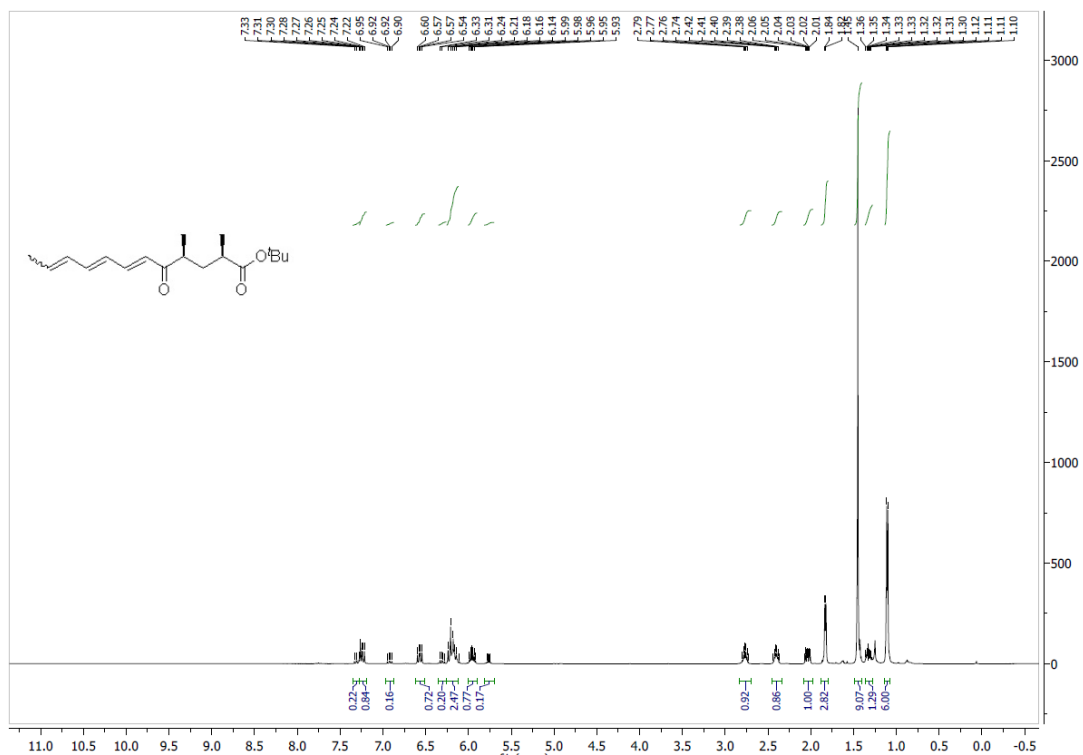
Εικόνα A22: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) της ένωσης **166**.



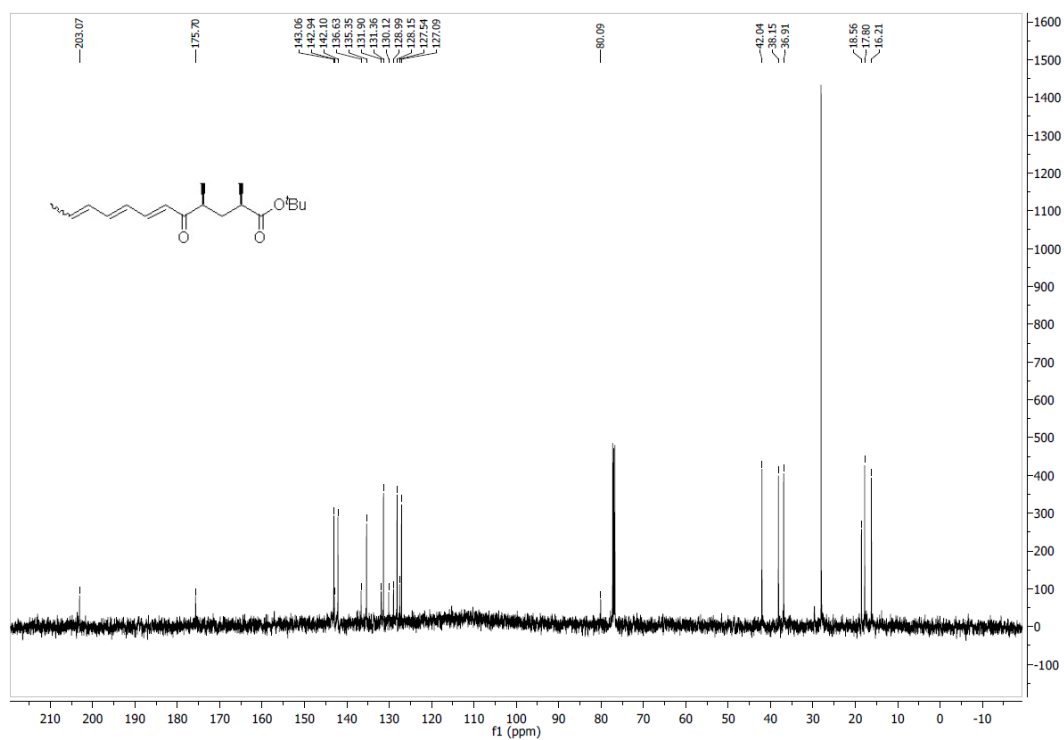
Εικόνα A23: Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **160**.



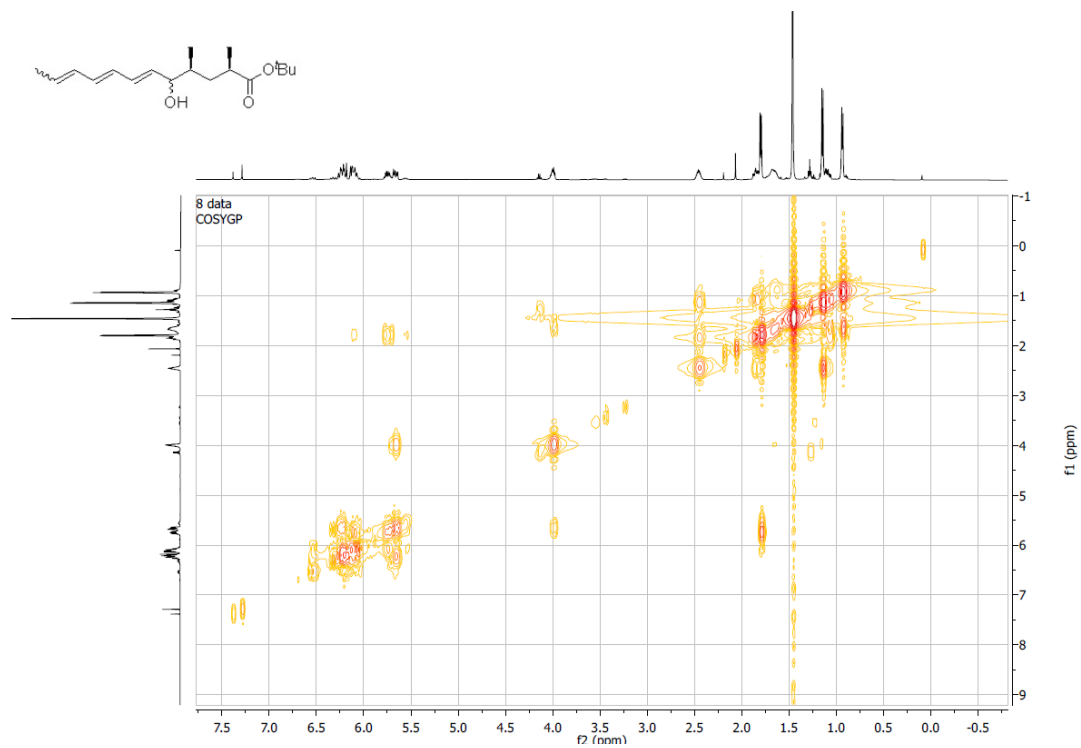
Εικόνα A24: Φάσμα $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **160**.



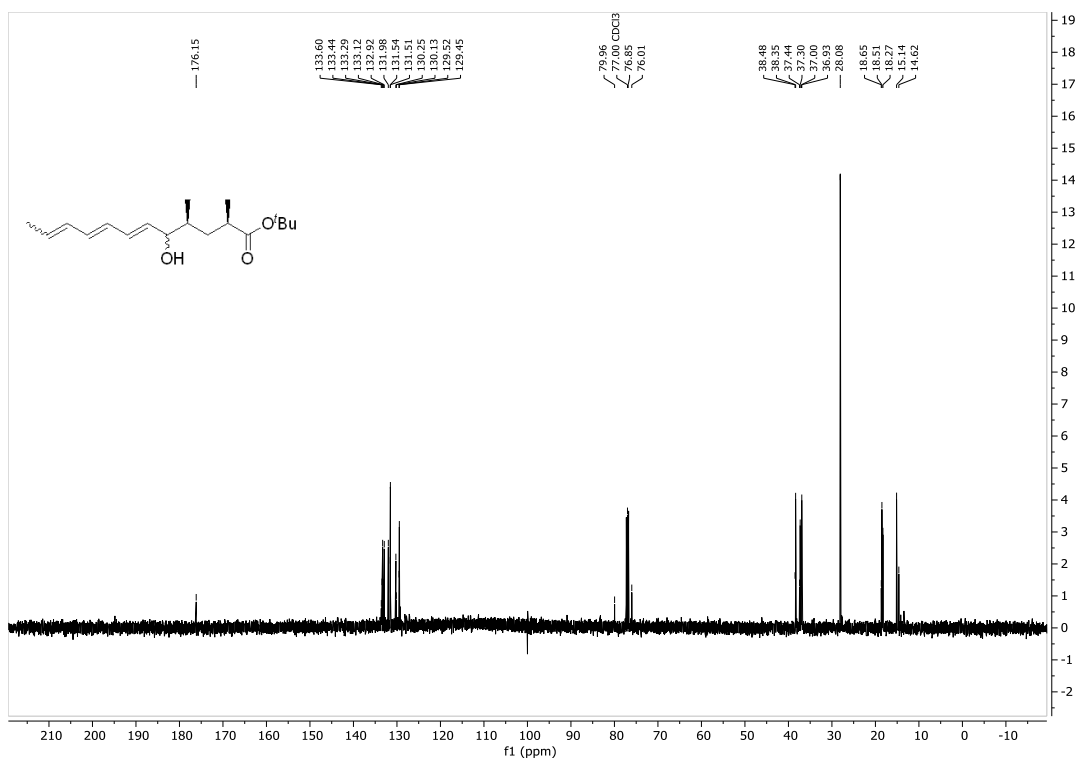
Εικόνα A25: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **167**.



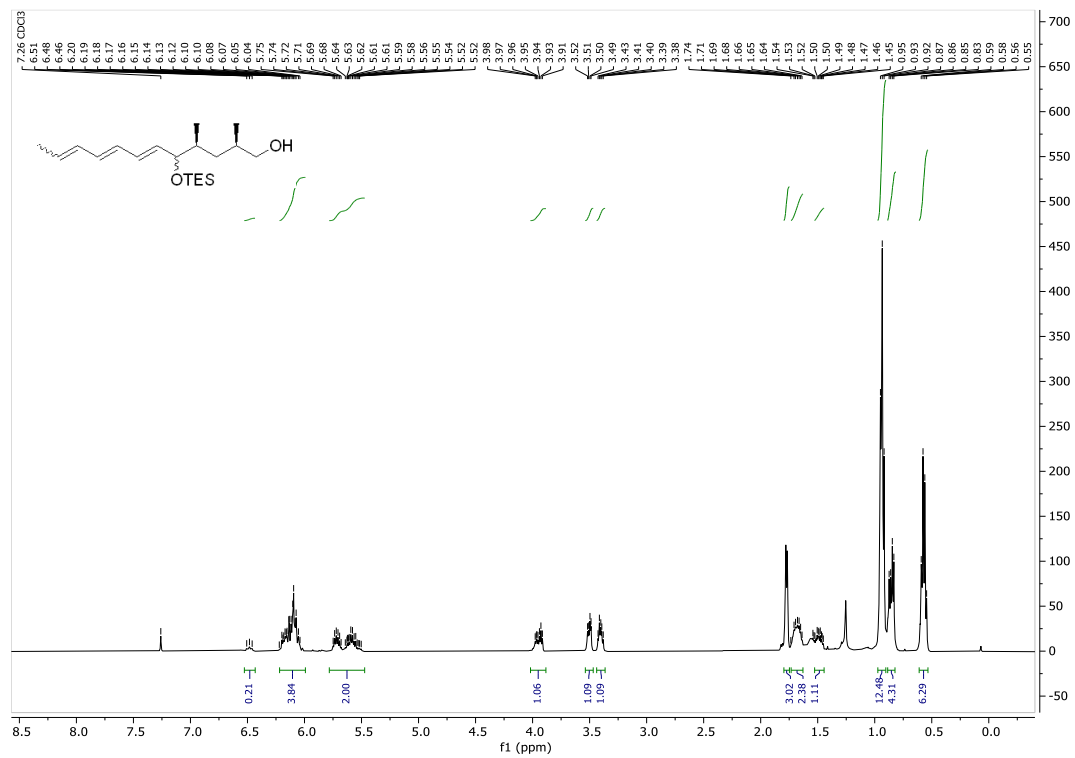
Εικόνα A26: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **167**.



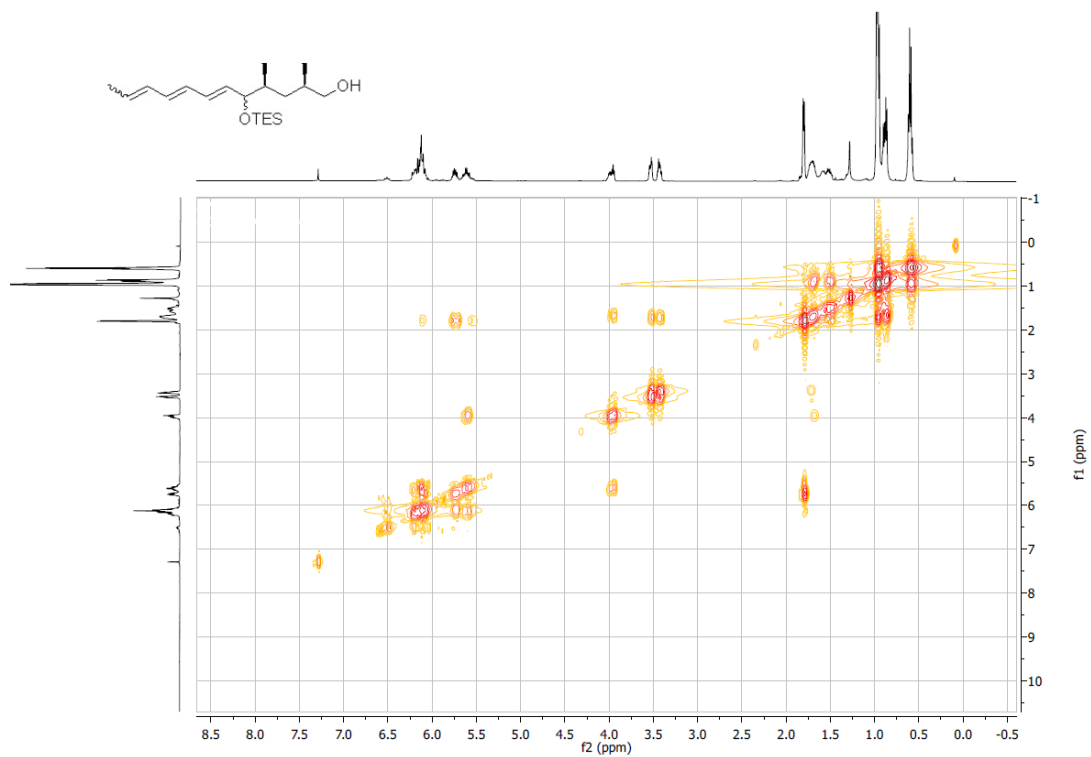
Εικόνα A29: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **178**.



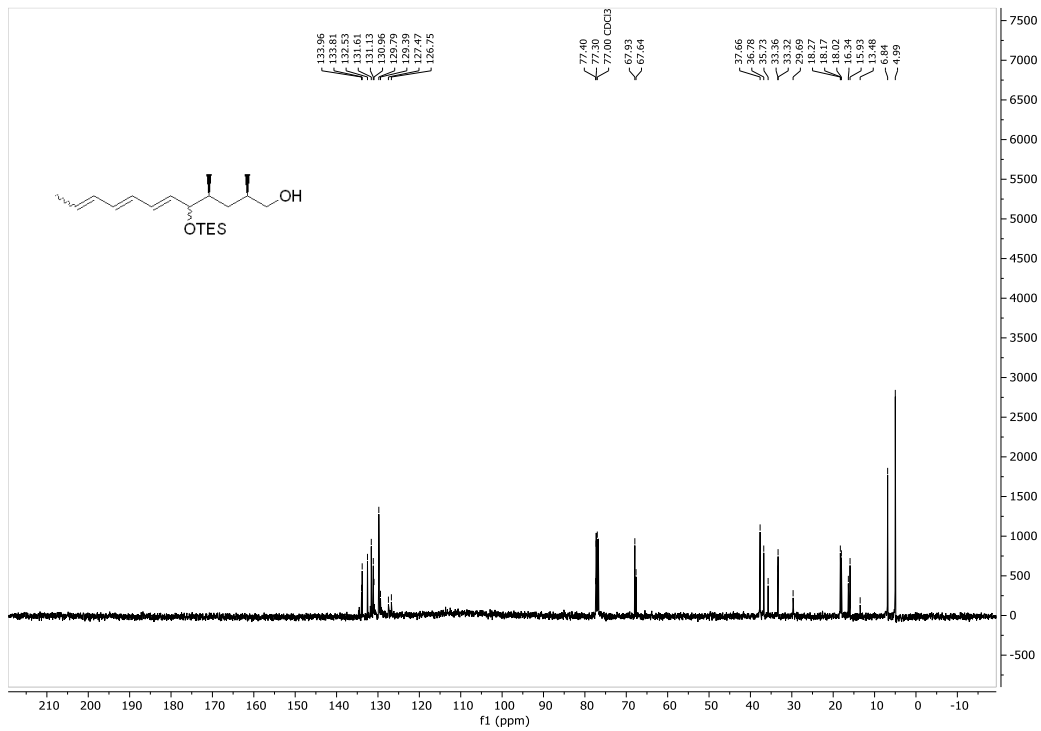
Εικόνα A30: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **178**.



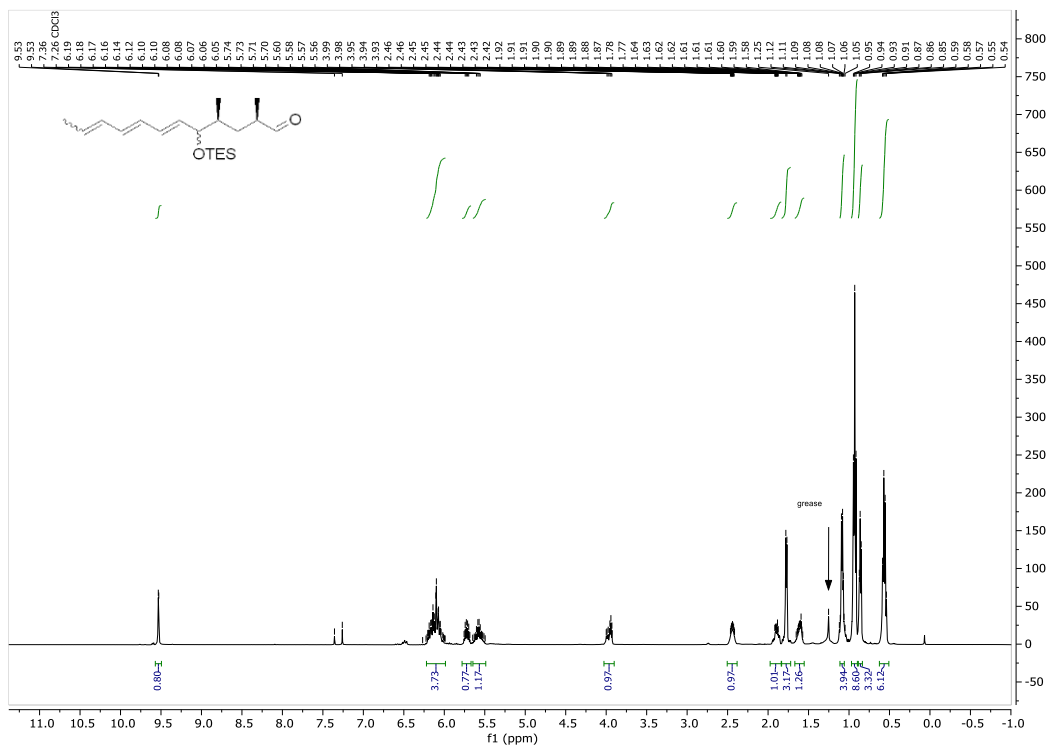
Εικόνα A33: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **180**.



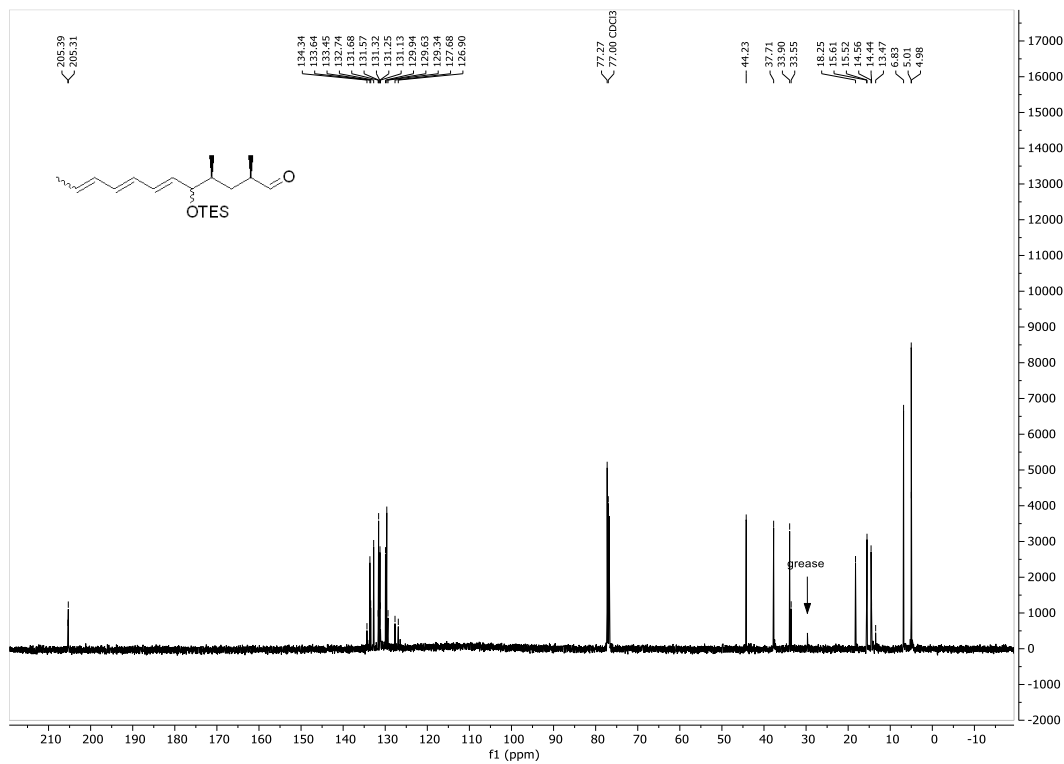
Εικόνα A34: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **180**.



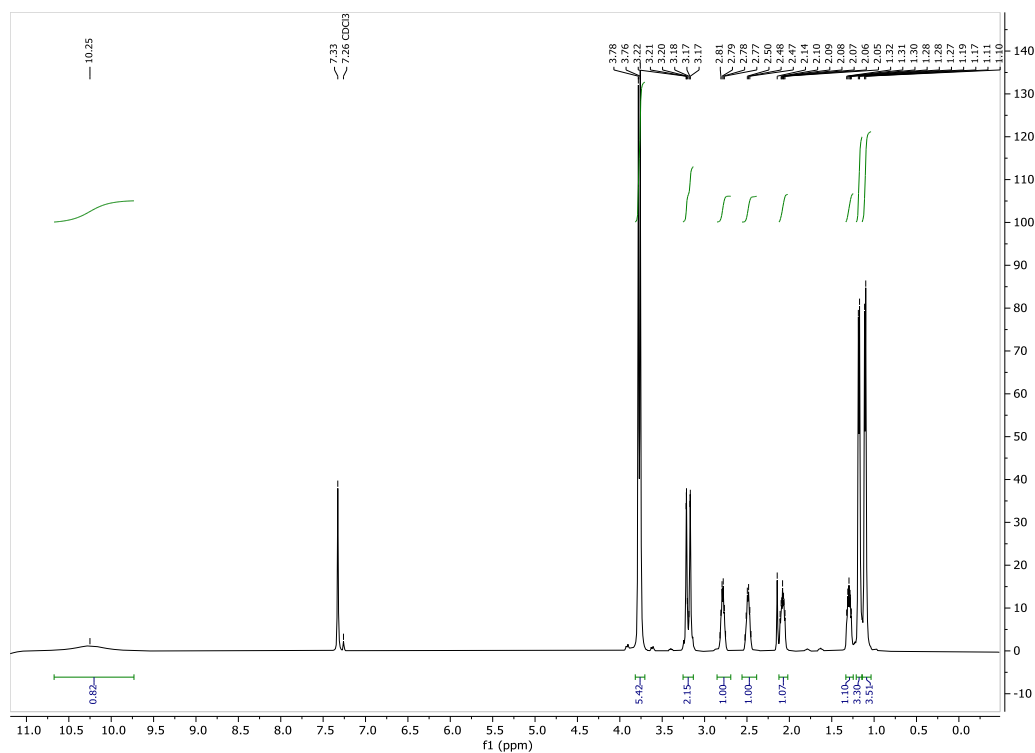
Εικόνα A35: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl₃) της ένωσης **180**.



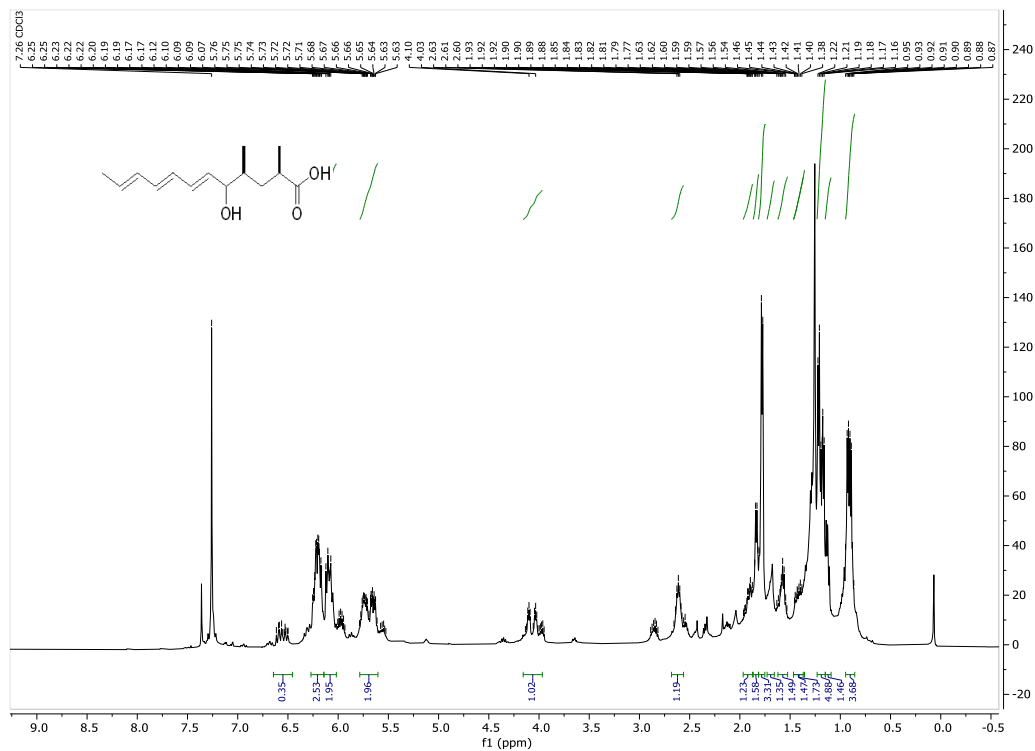
Εικόνα A36: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) της ένωσης **152**.



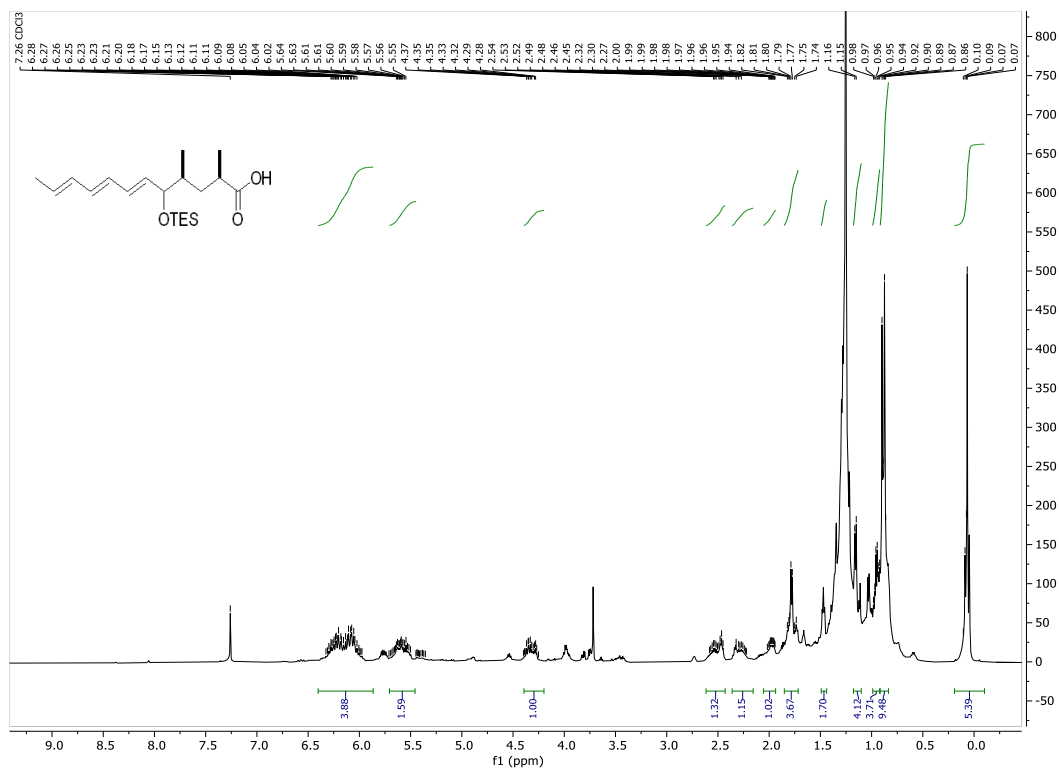
Εικόνα A37: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **152**.



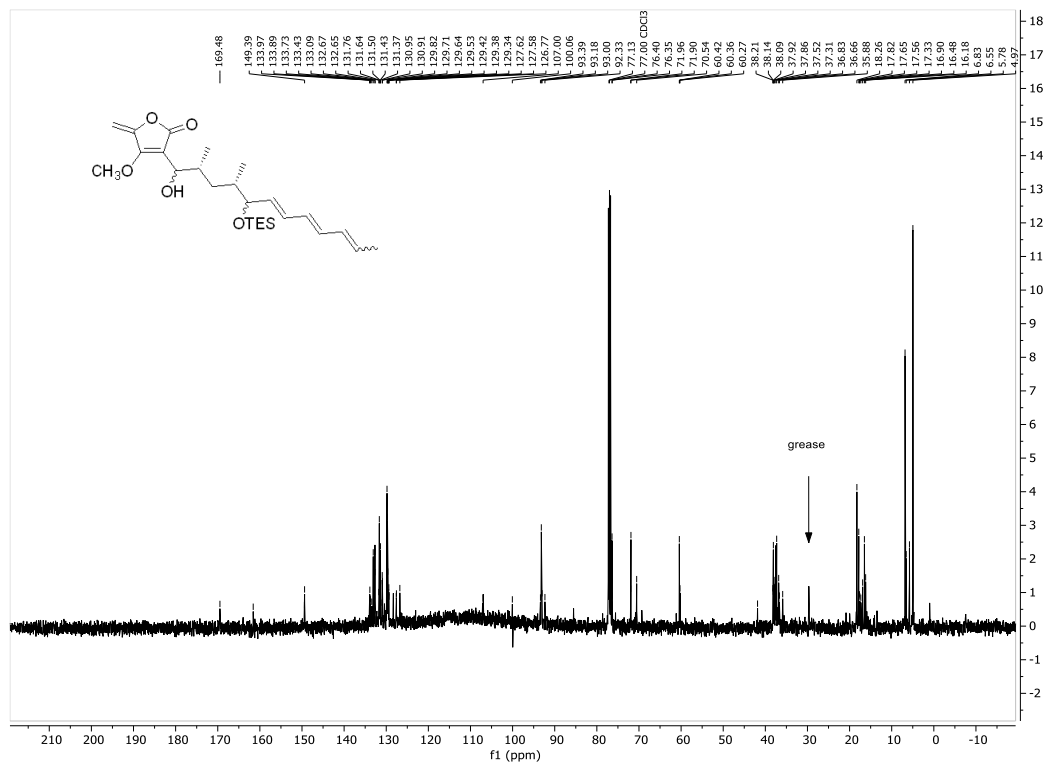
Εικόνα A38: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **181**.



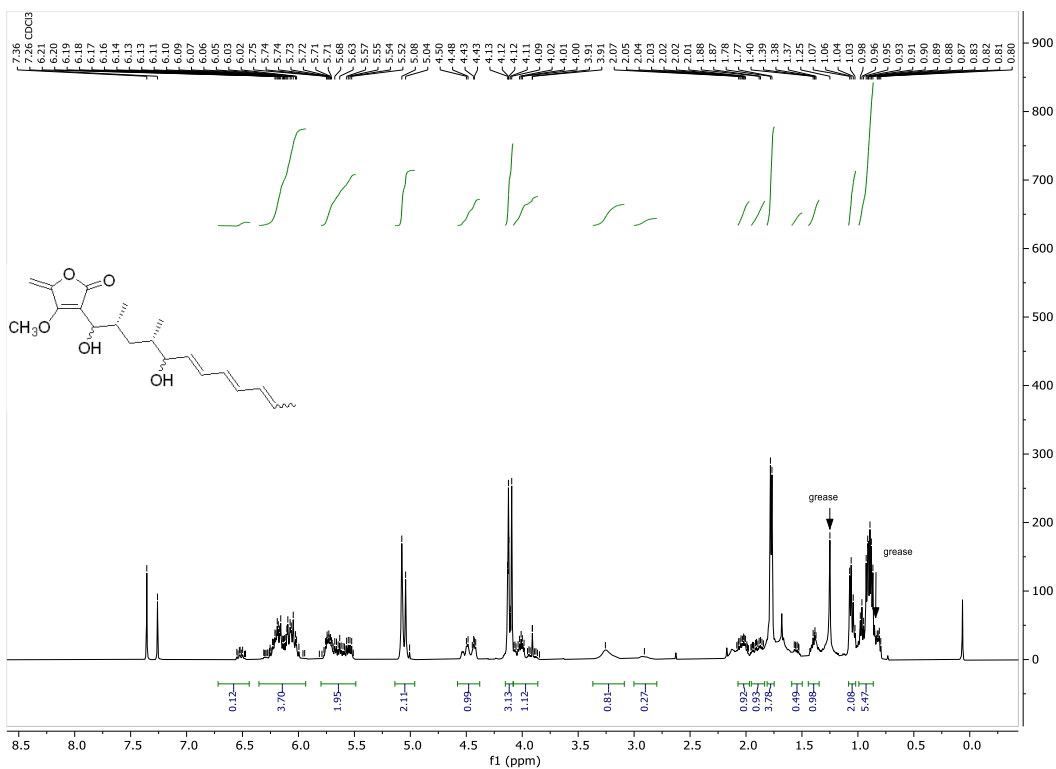
Εικόνα A41: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **182**.



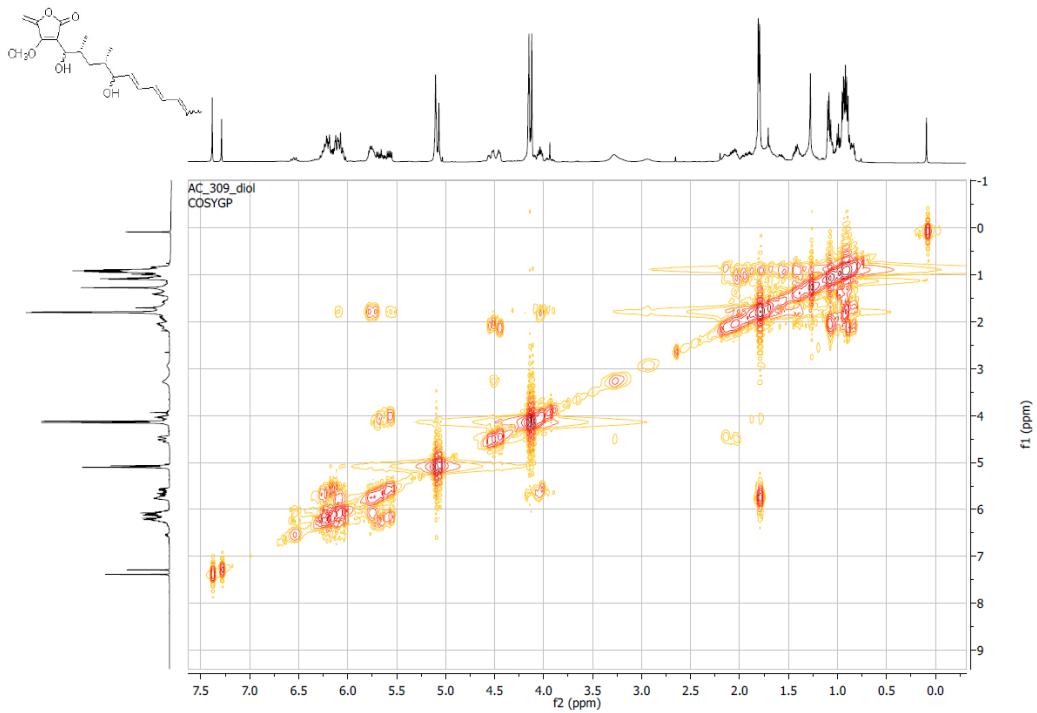
Εικόνα A42: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης *rac*-**157**.



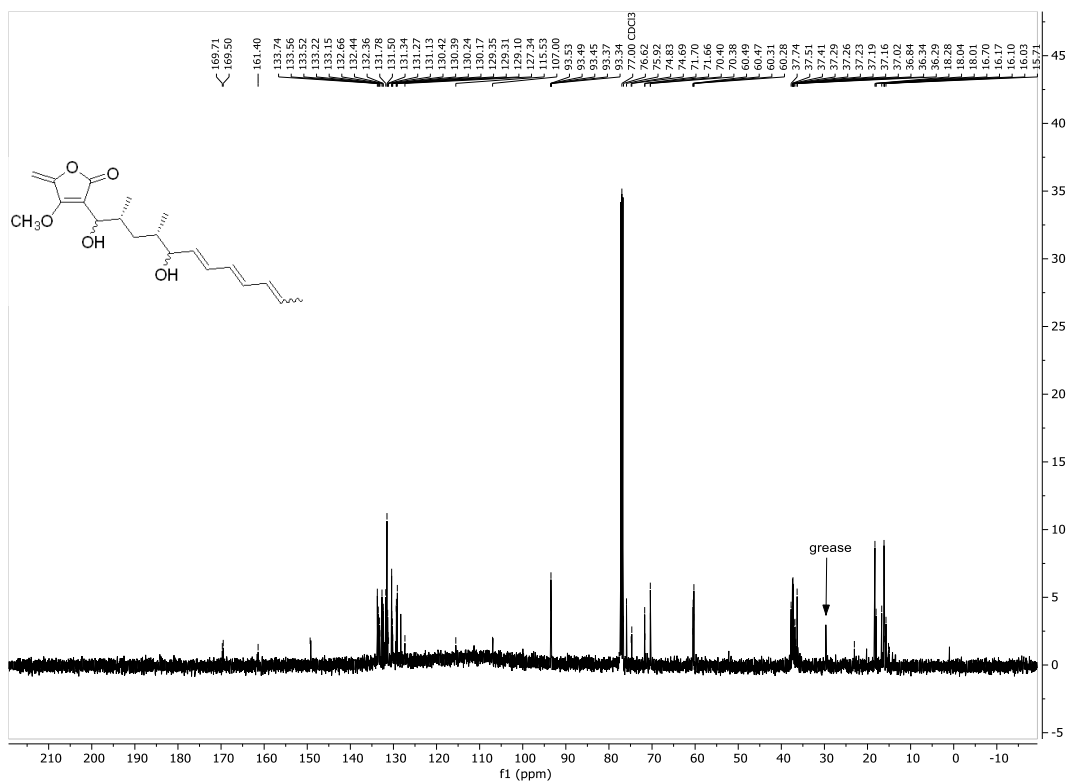
Εικόνα A45: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **151**.



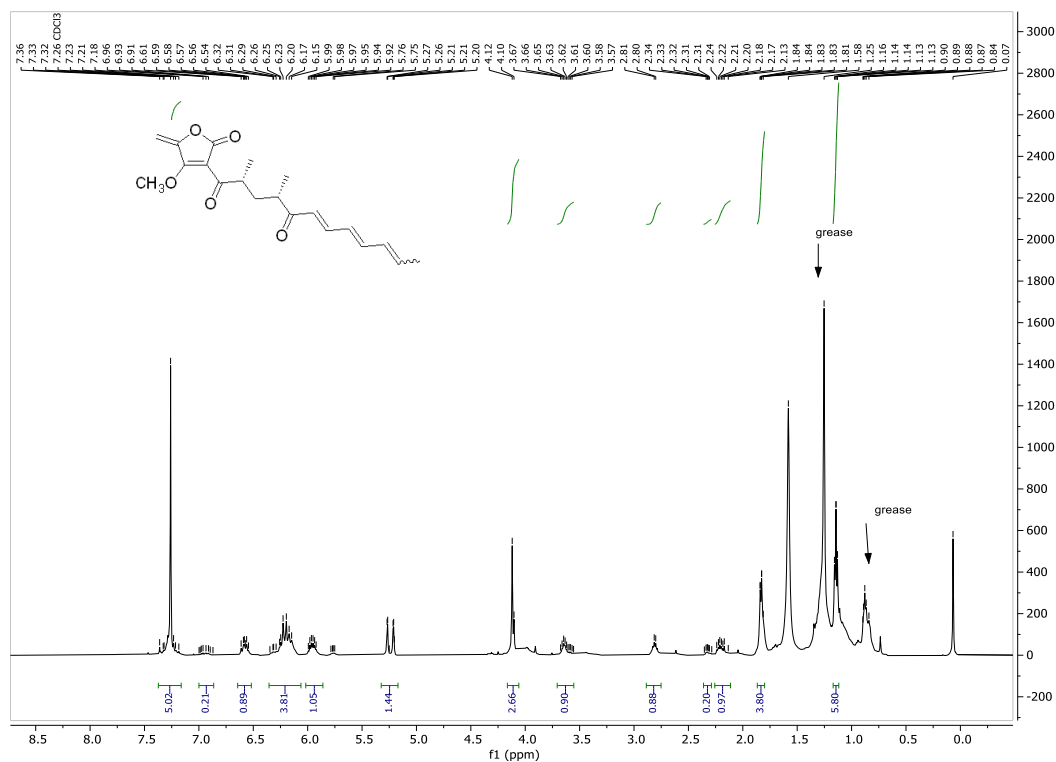
Εικόνα A46: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **185**.



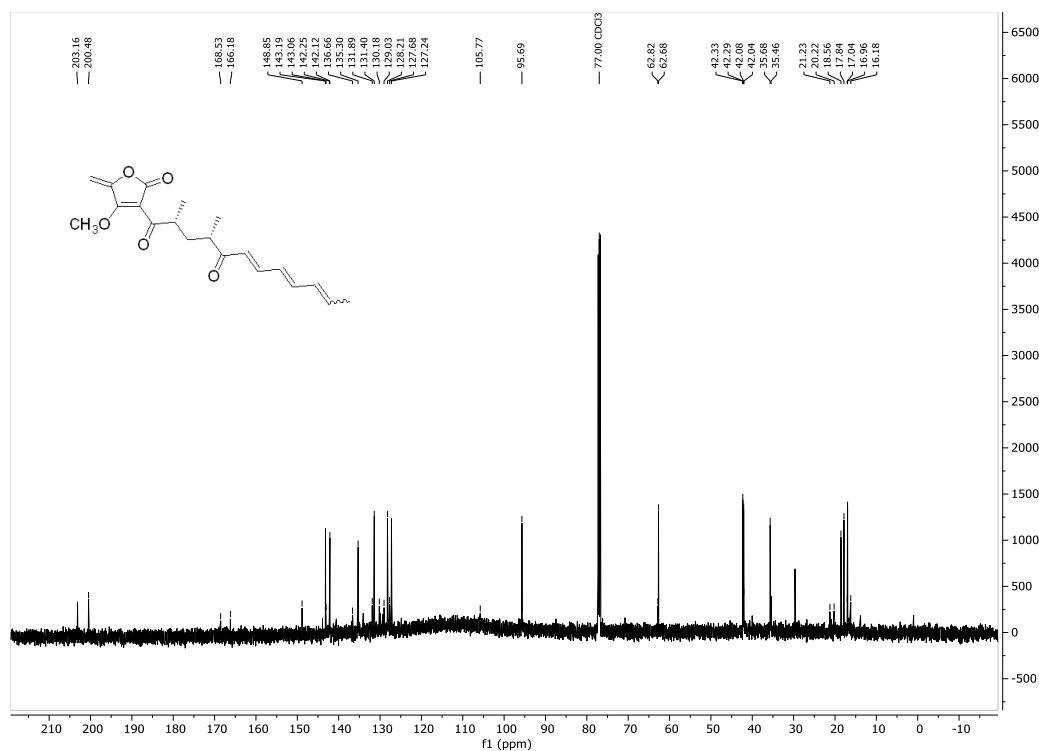
Εικόνα Α47: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **185**.



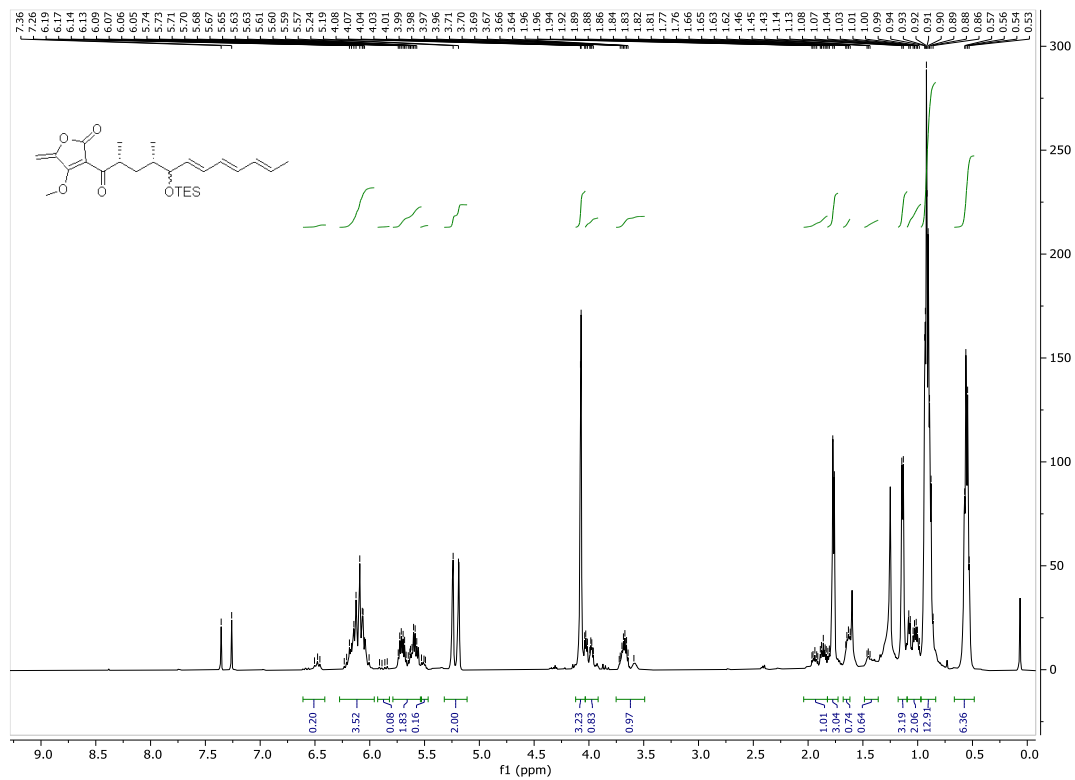
Εικόνα Α48: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **185**.



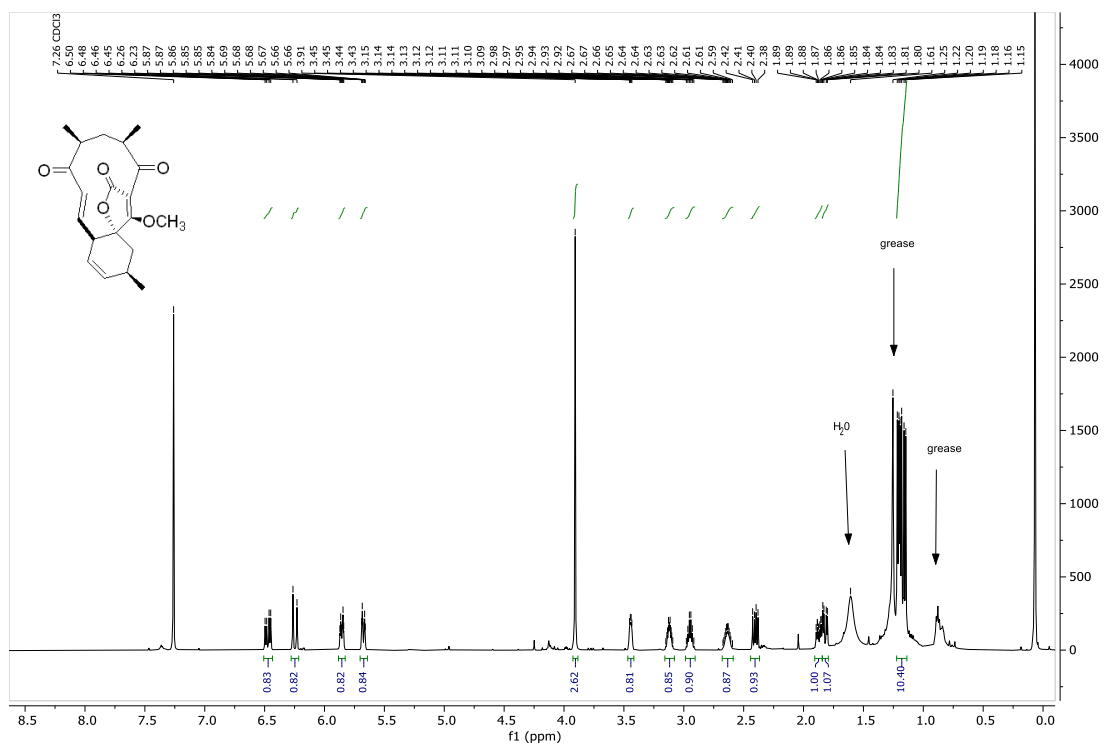
Εικόνα A49: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **94**.



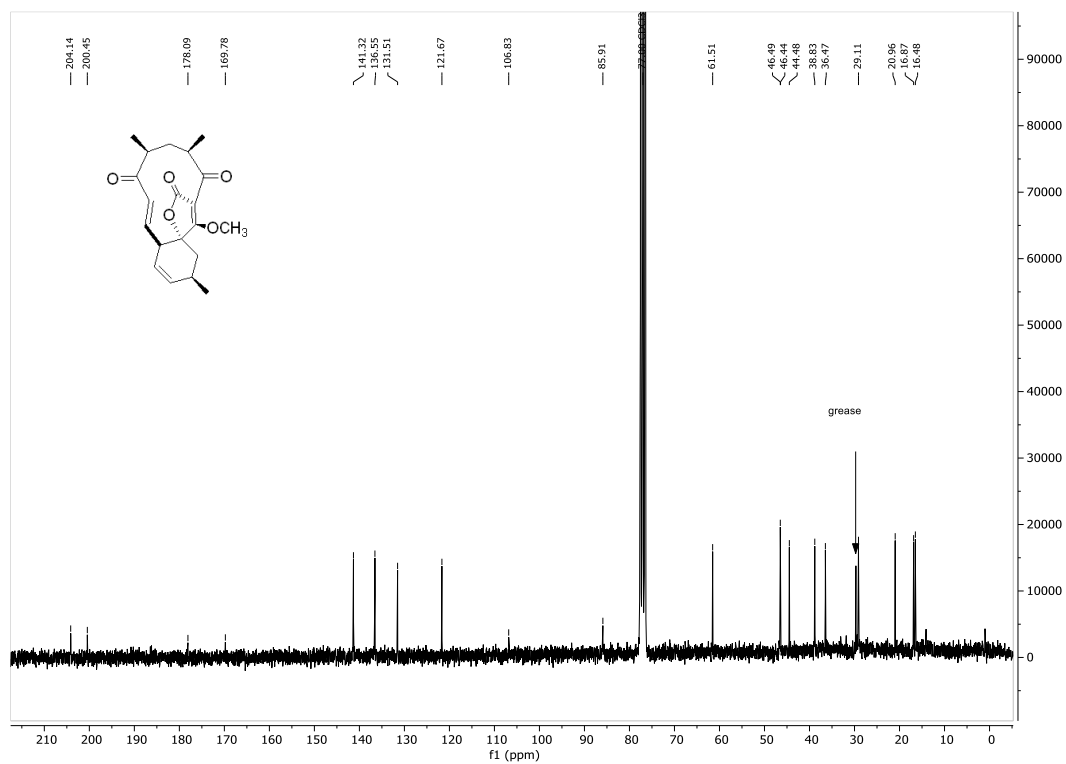
Εικόνα A50: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **94**.



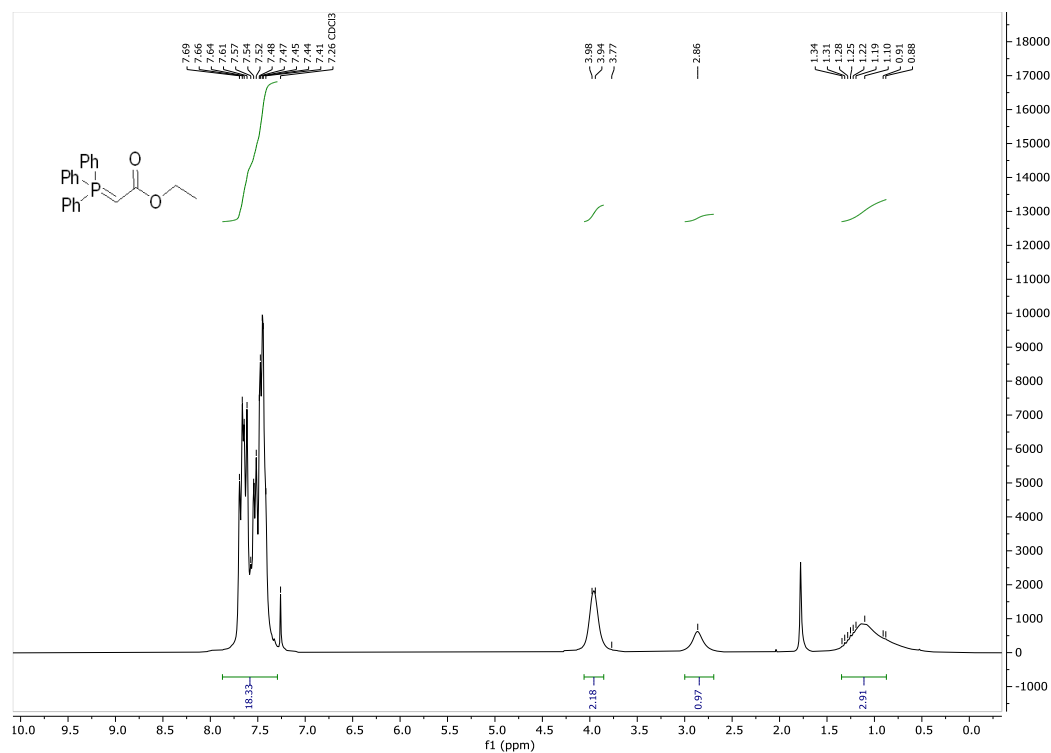
Εικόνα A51: Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **186**.



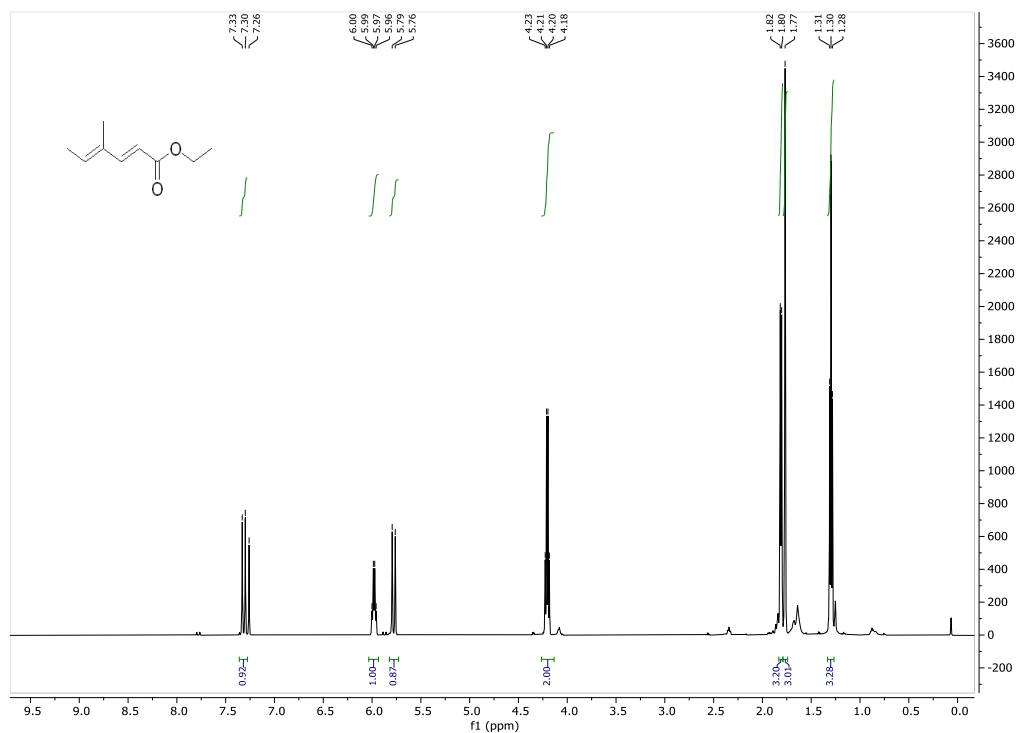
Εικόνα A52: Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **93**.



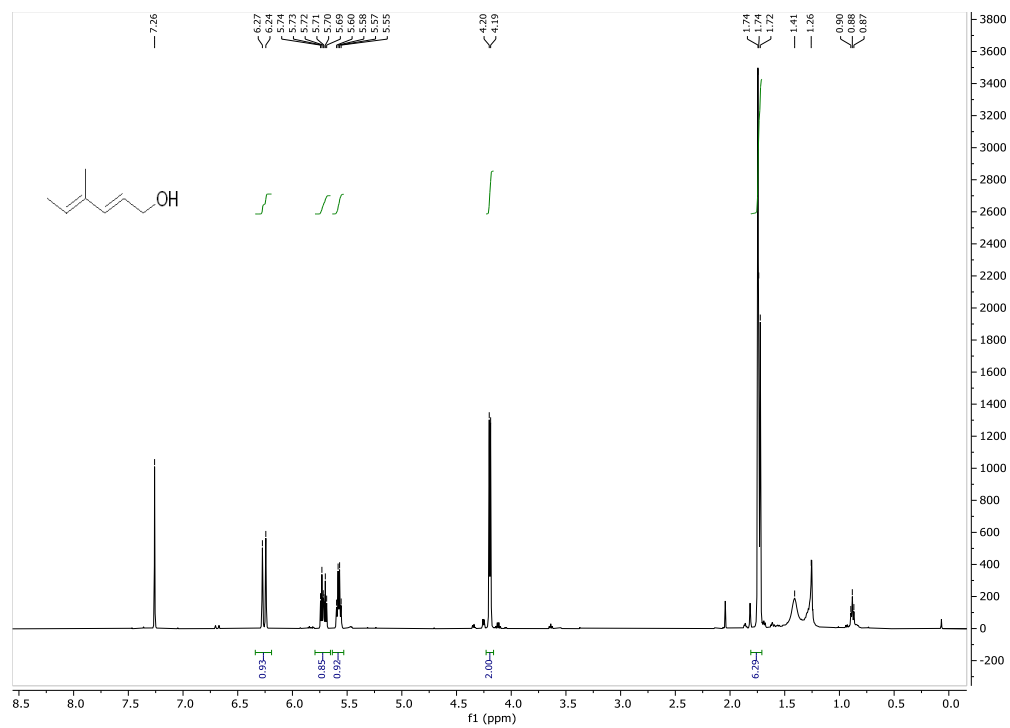
Εικόνα A53: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) της ένωσης **93**.



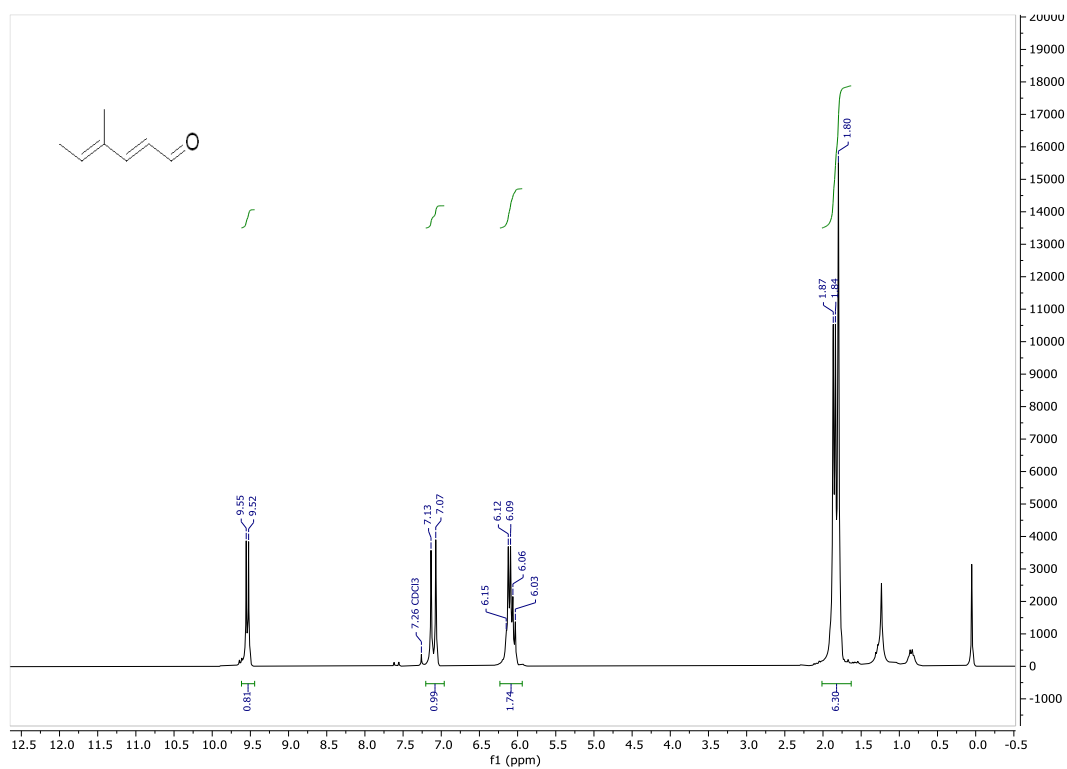
Εικόνα A54: Φάσμα ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) της ένωσης **201**.



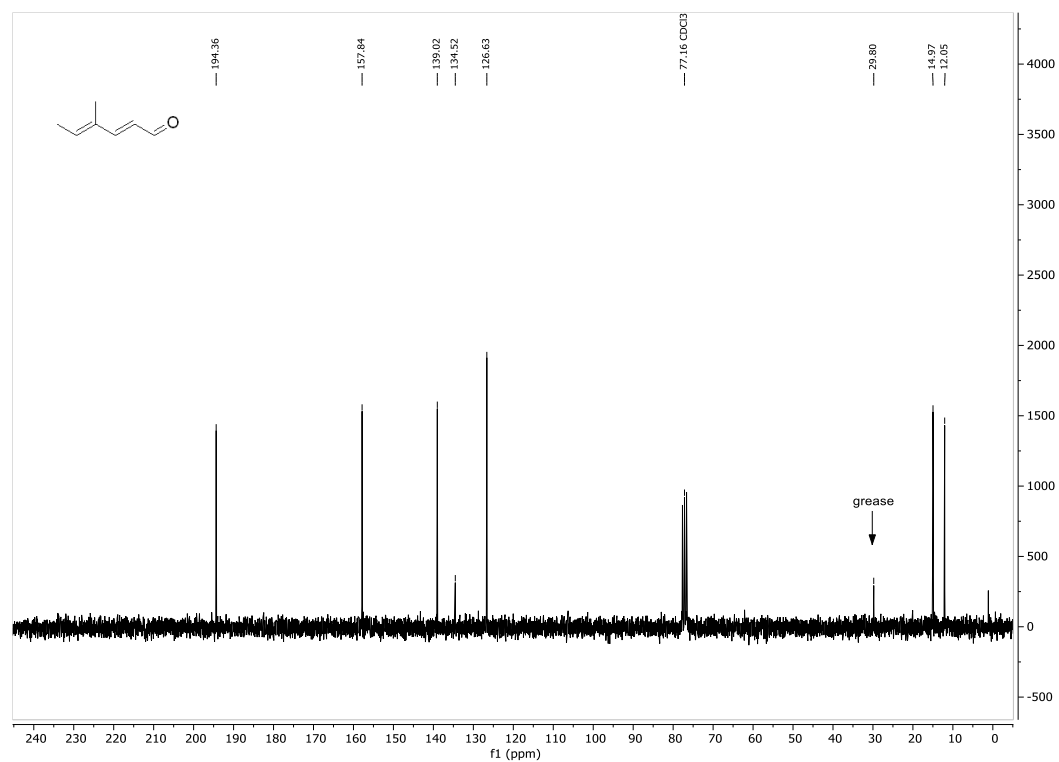
Εικόνα A55: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **198**.



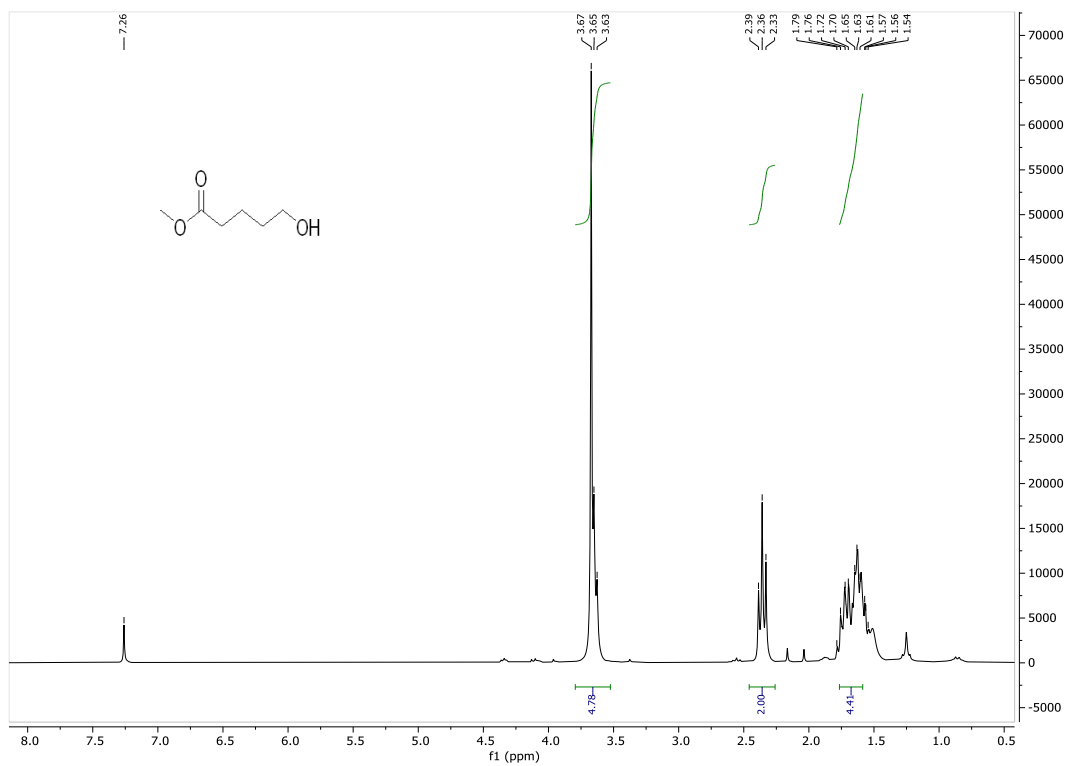
Εικόνα A56: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **199**.



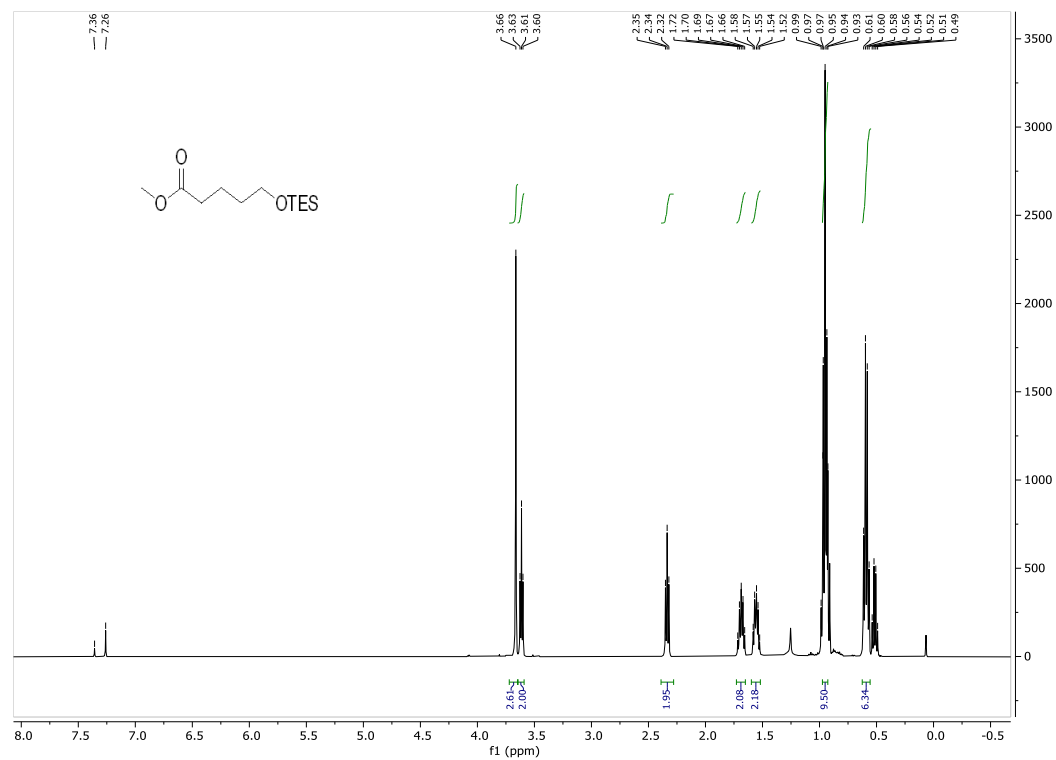
Εικόνα A57: Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **194**.



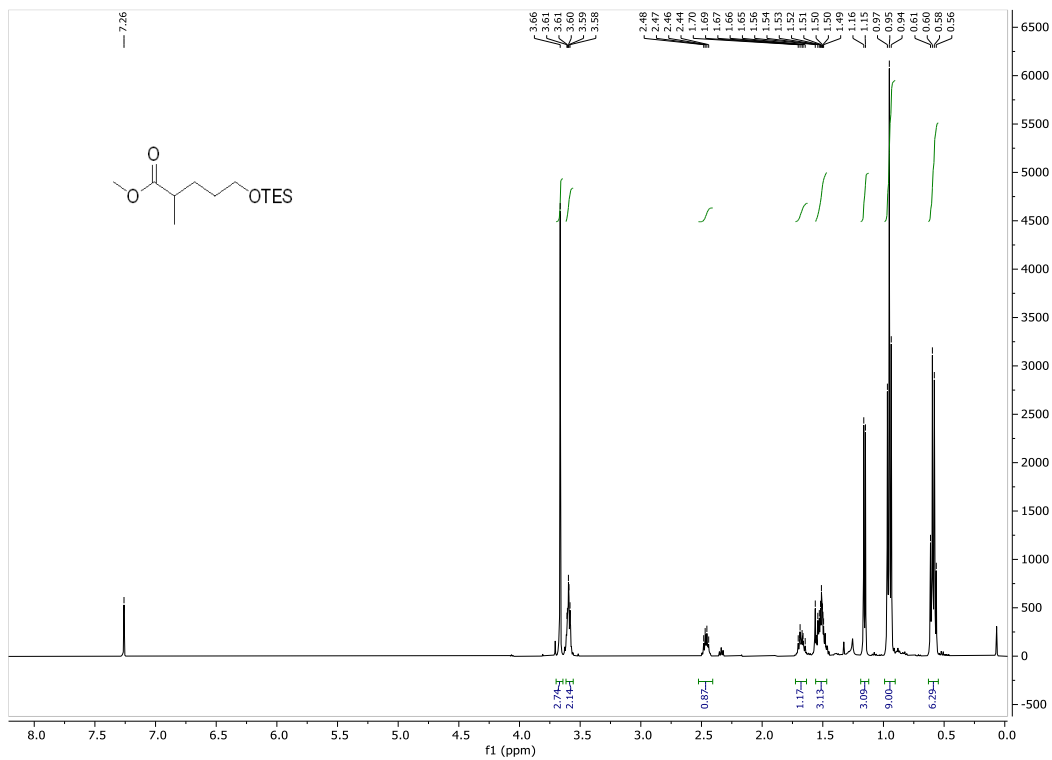
Εικόνα A58: Φάσμα $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **194**.



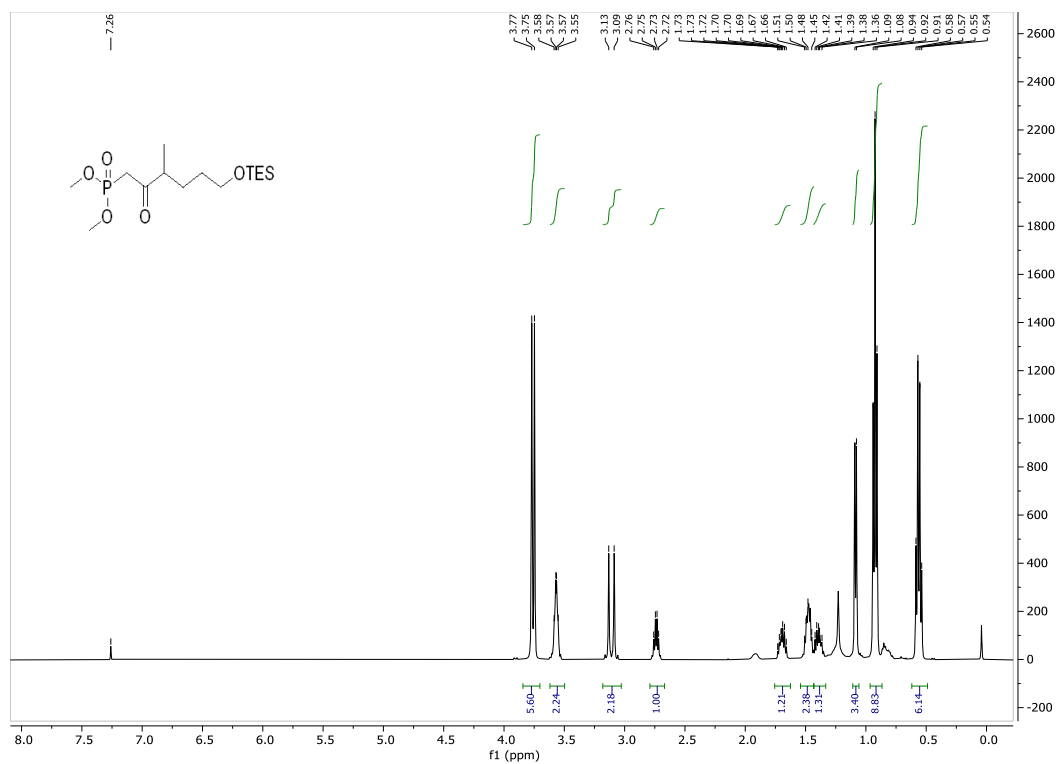
Εικόνα A59: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **206**.



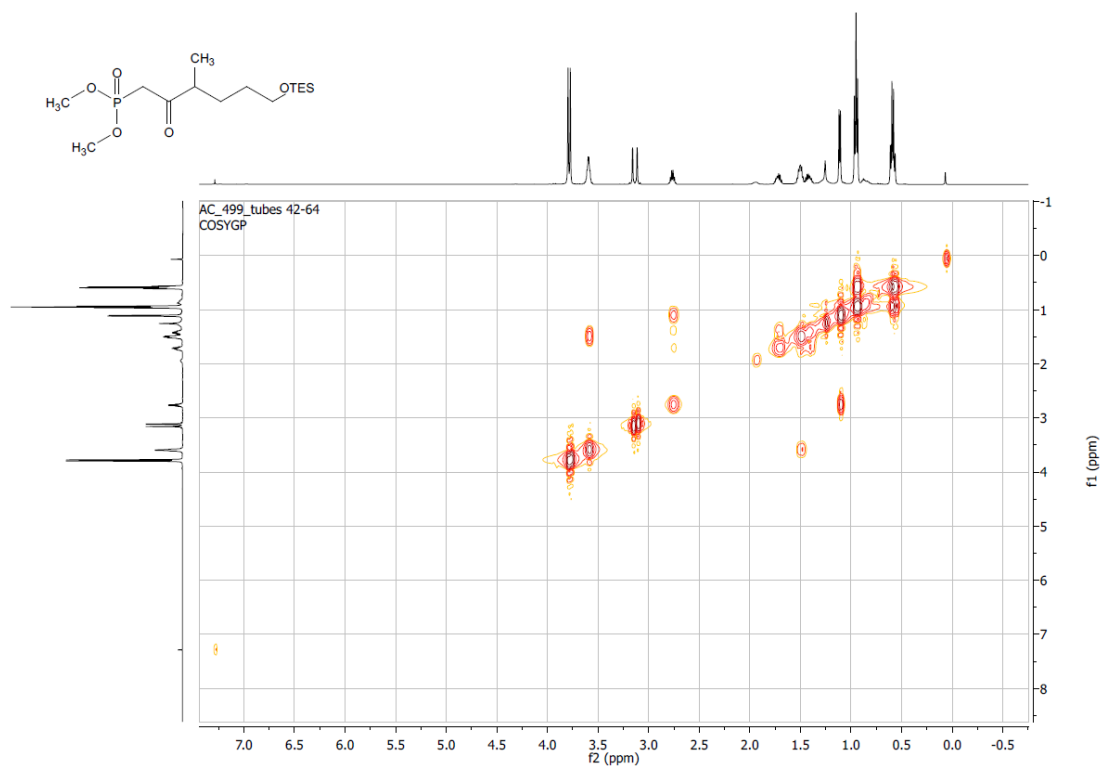
Εικόνα A60: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **205**.



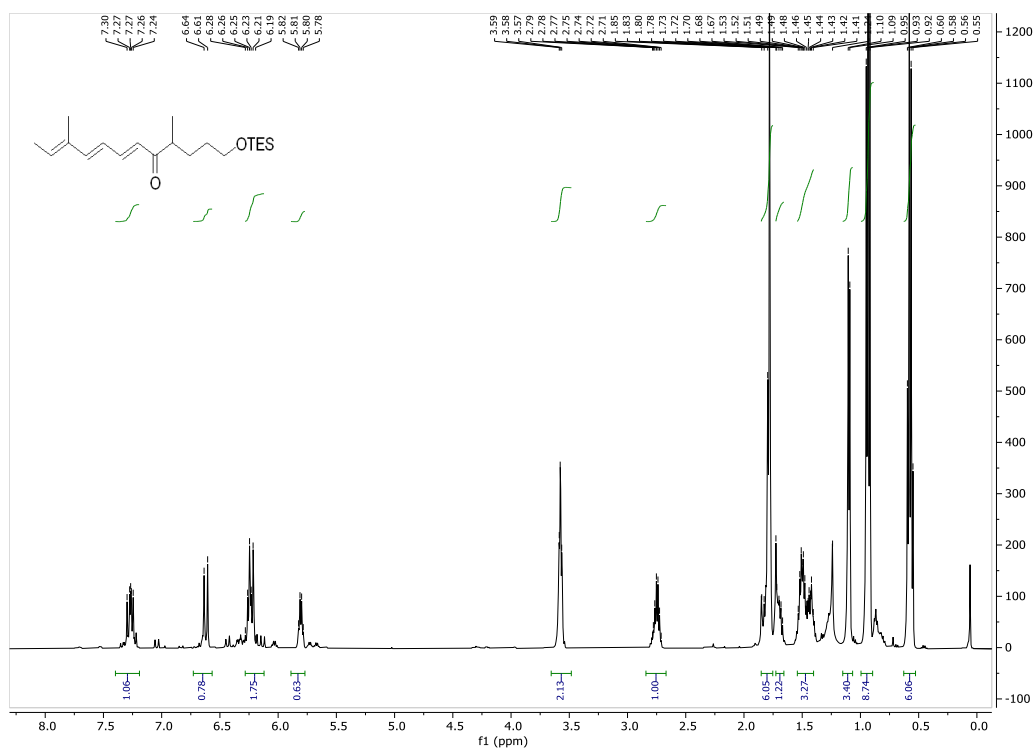
Εικόνα A61: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **202**.



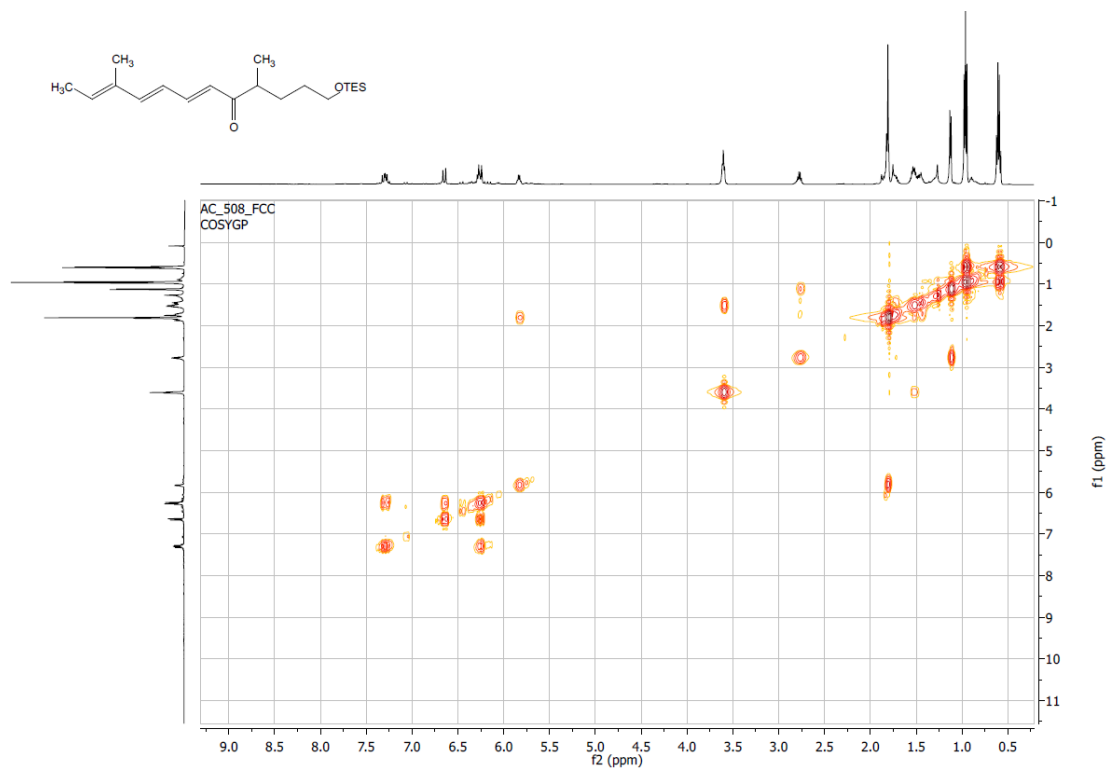
Εικόνα A62: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **rac-195**.



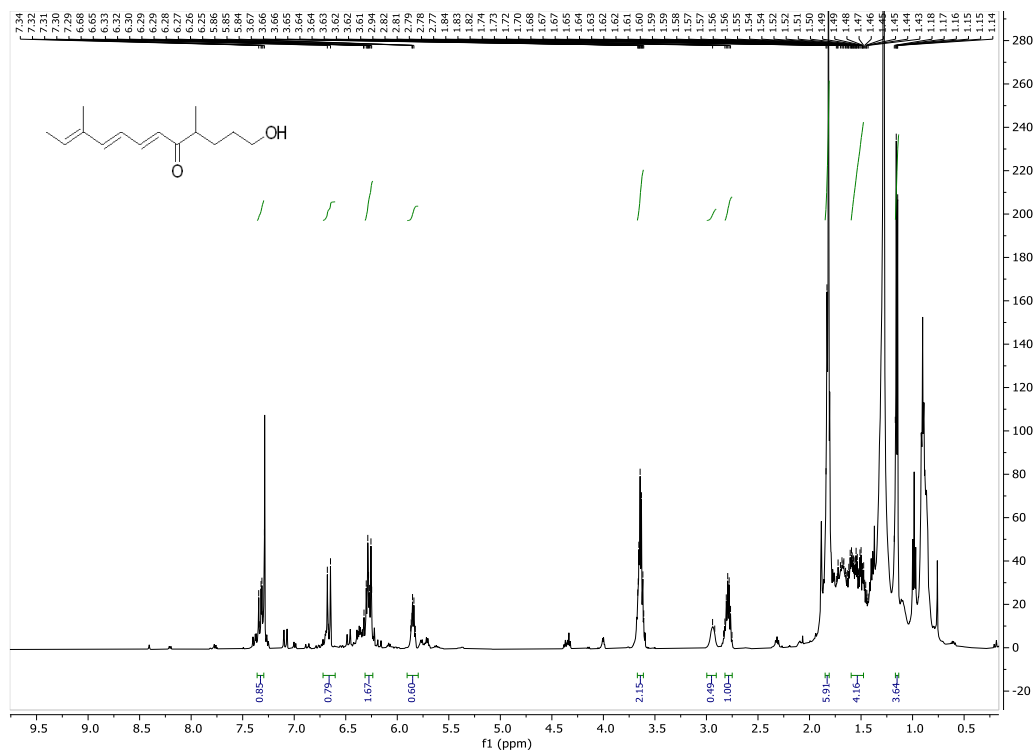
Εικόνα Α63: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **rac-195**.



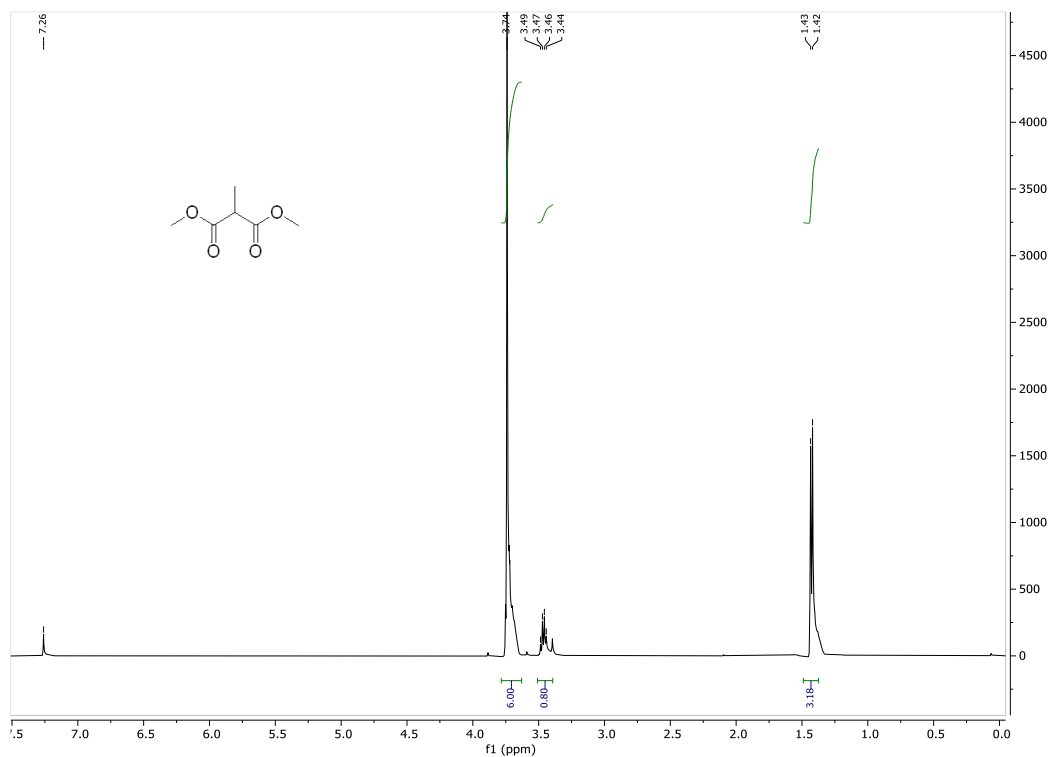
Εικόνα Α64: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **208**.



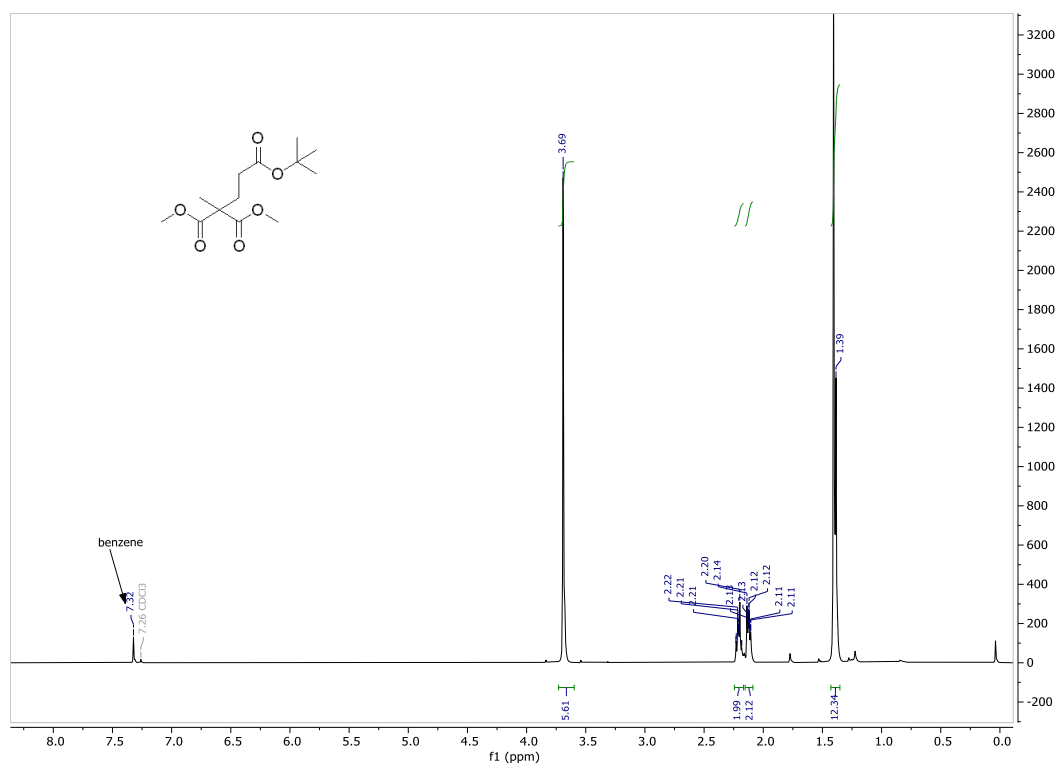
Εικόνα Α65: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **208**.



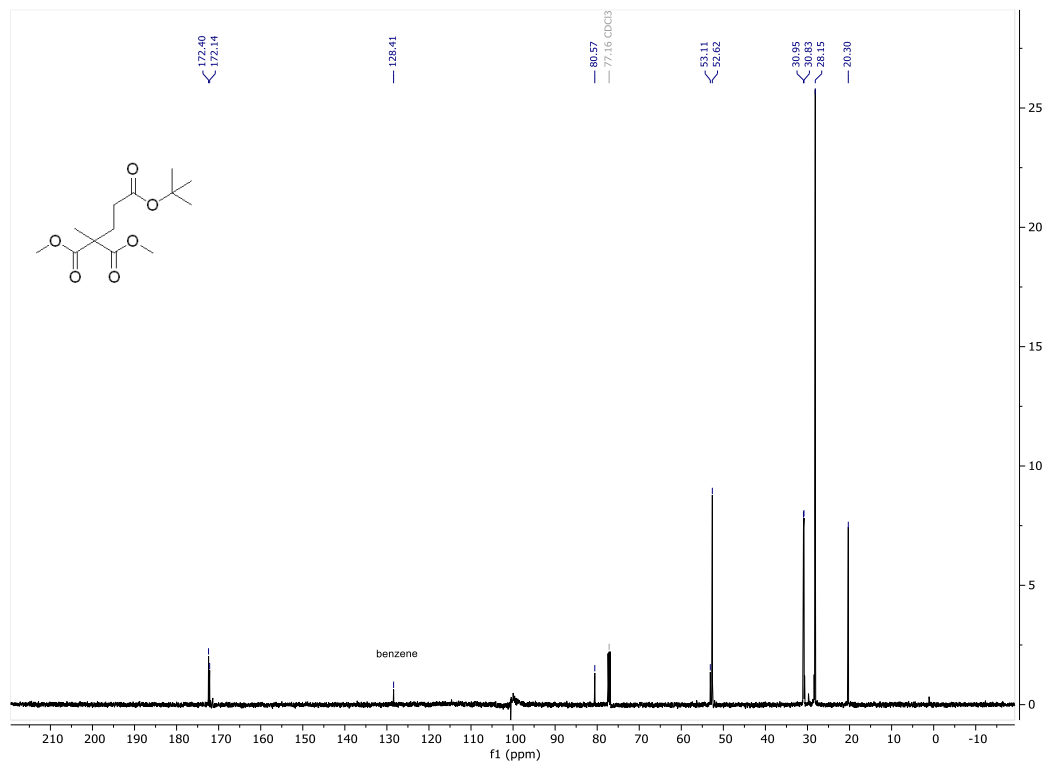
Εικόνα Α66: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **209**.



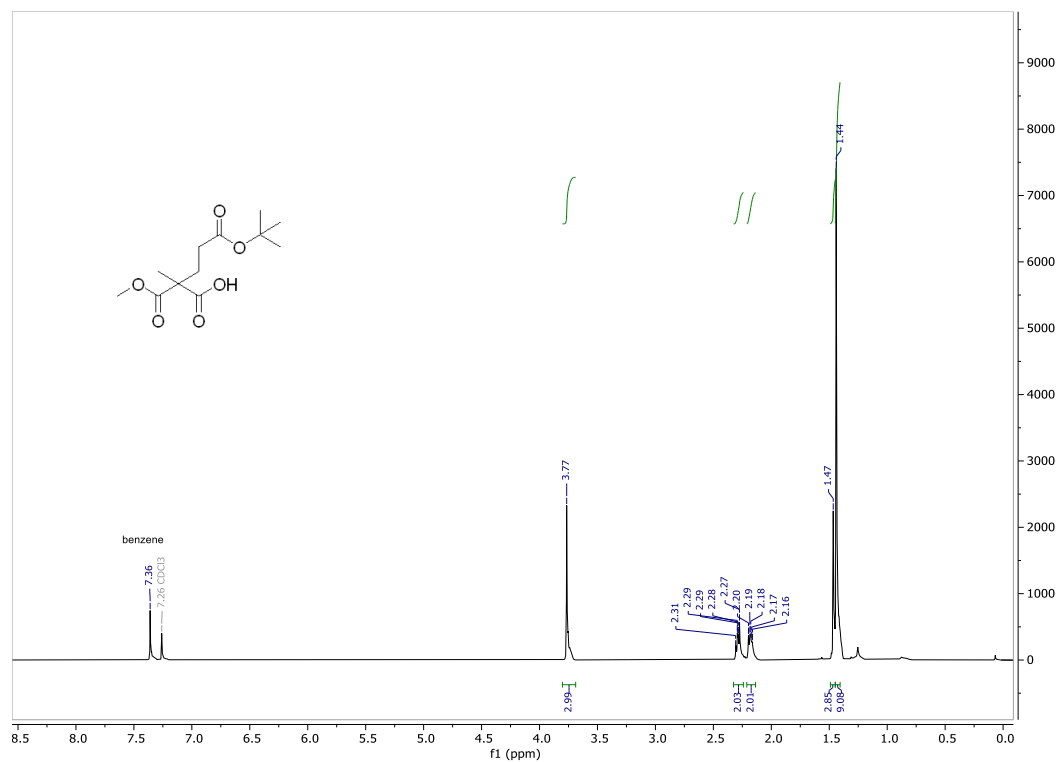
Εικόνα Α67: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **213**.



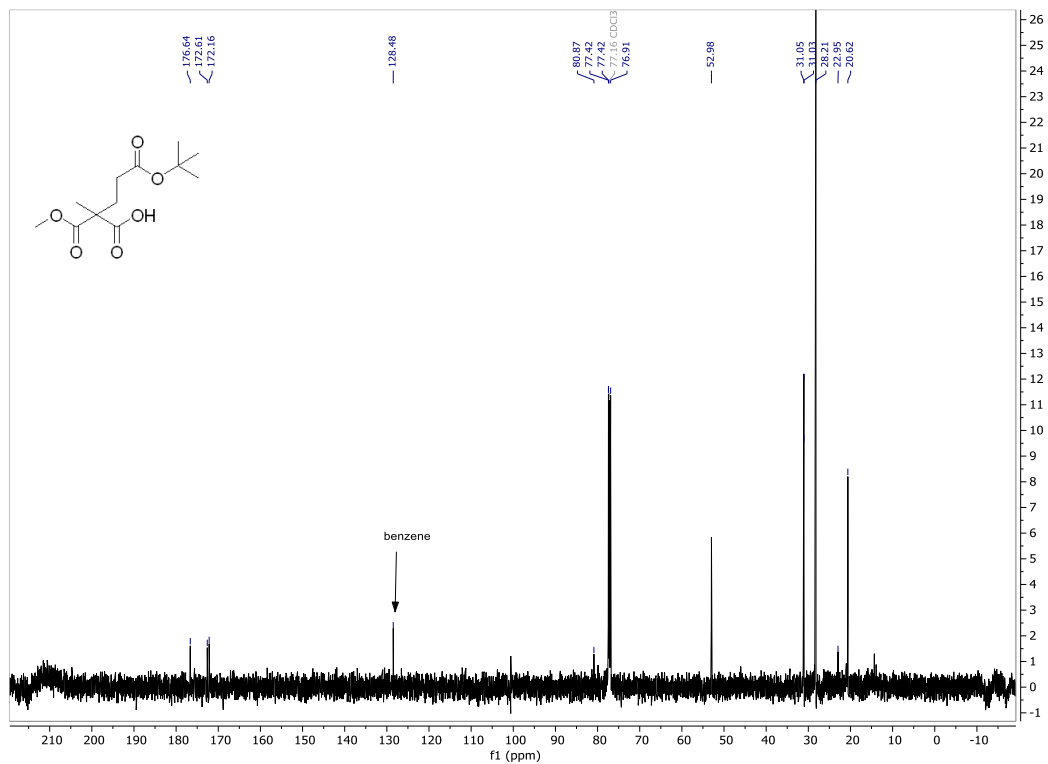
Εικόνα Α68: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **212**.



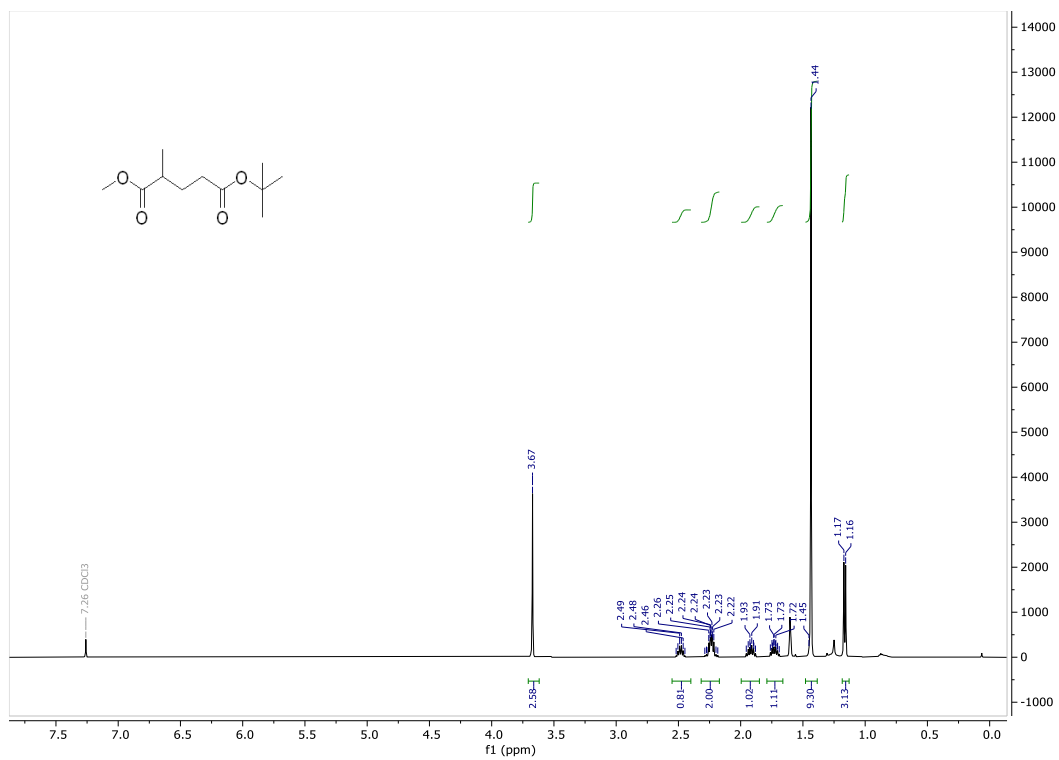
Εικόνα A69: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) της ένωσης **212**.



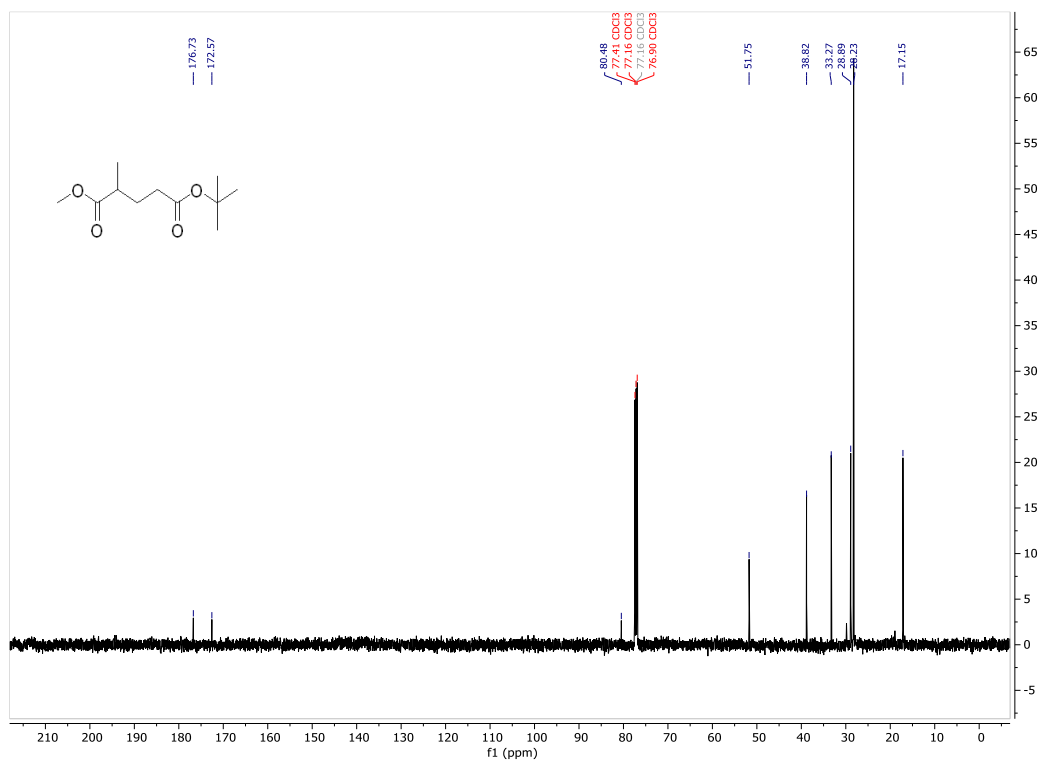
Εικόνα A70: Φάσμα ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) της ένωσης **211**.



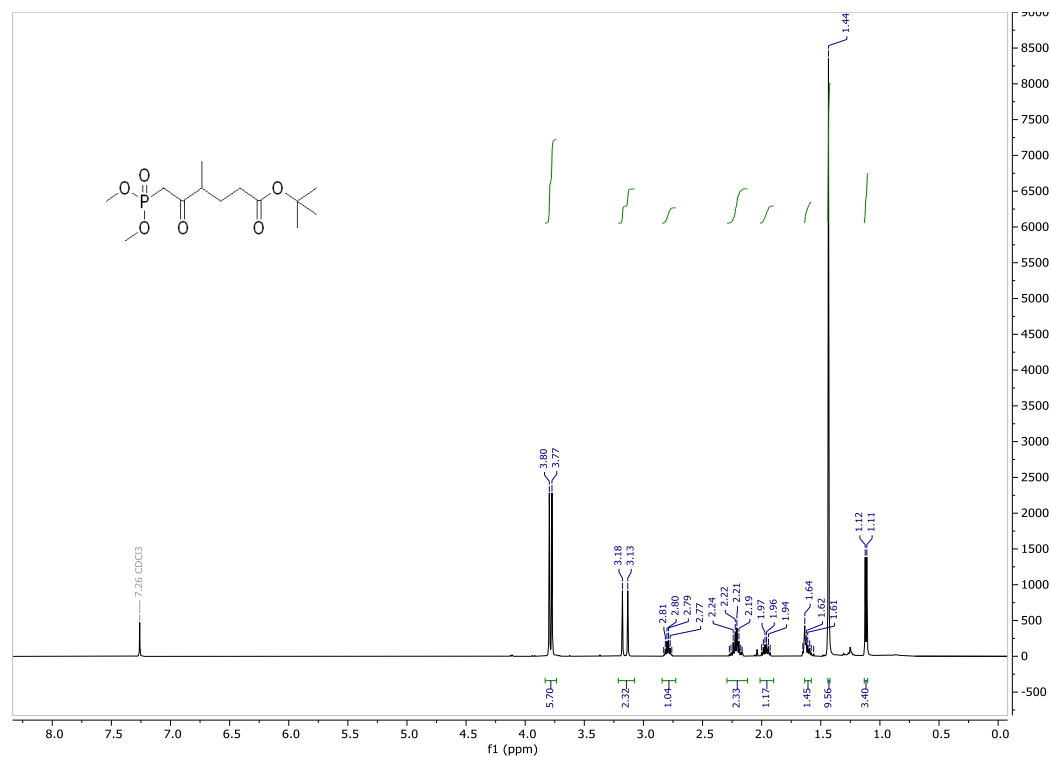
Εικόνα A71: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **211**.



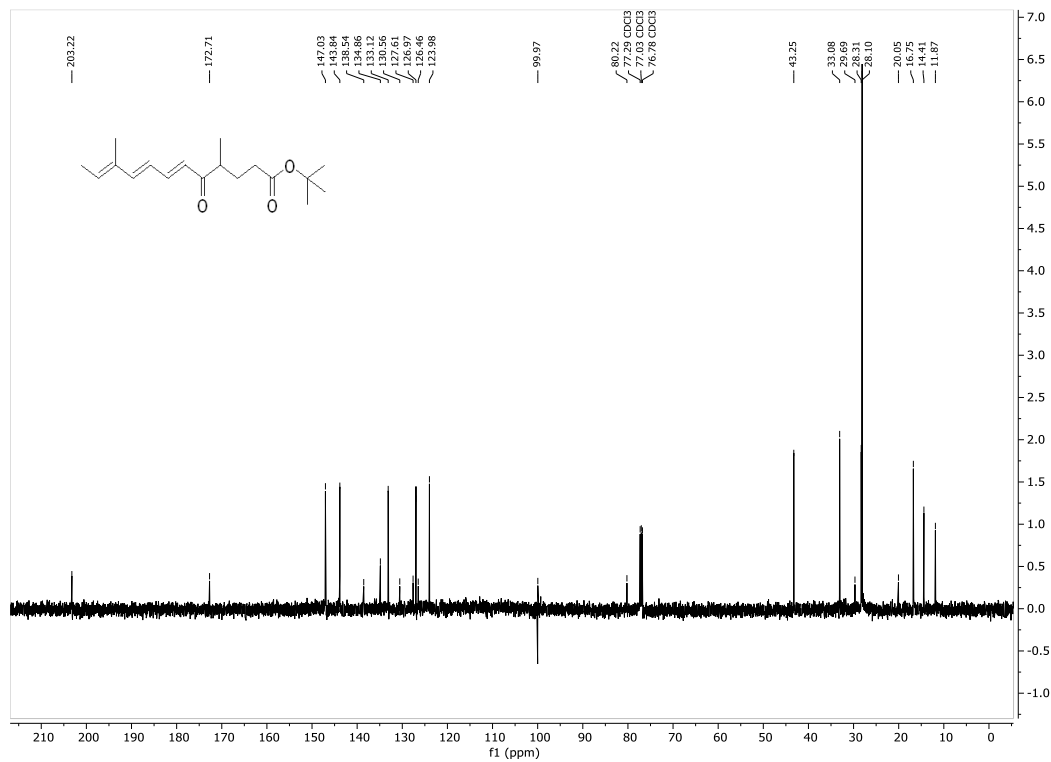
Εικόνα A72: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **210**.



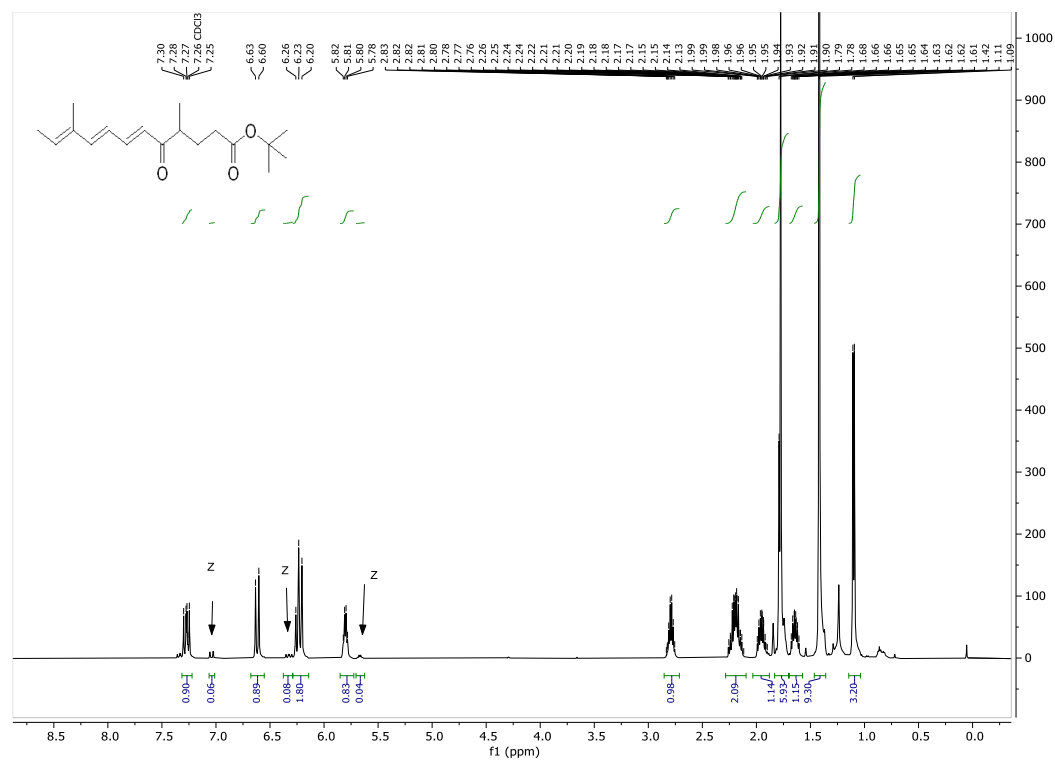
Εικόνα A73: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) της ένωσης **210**.



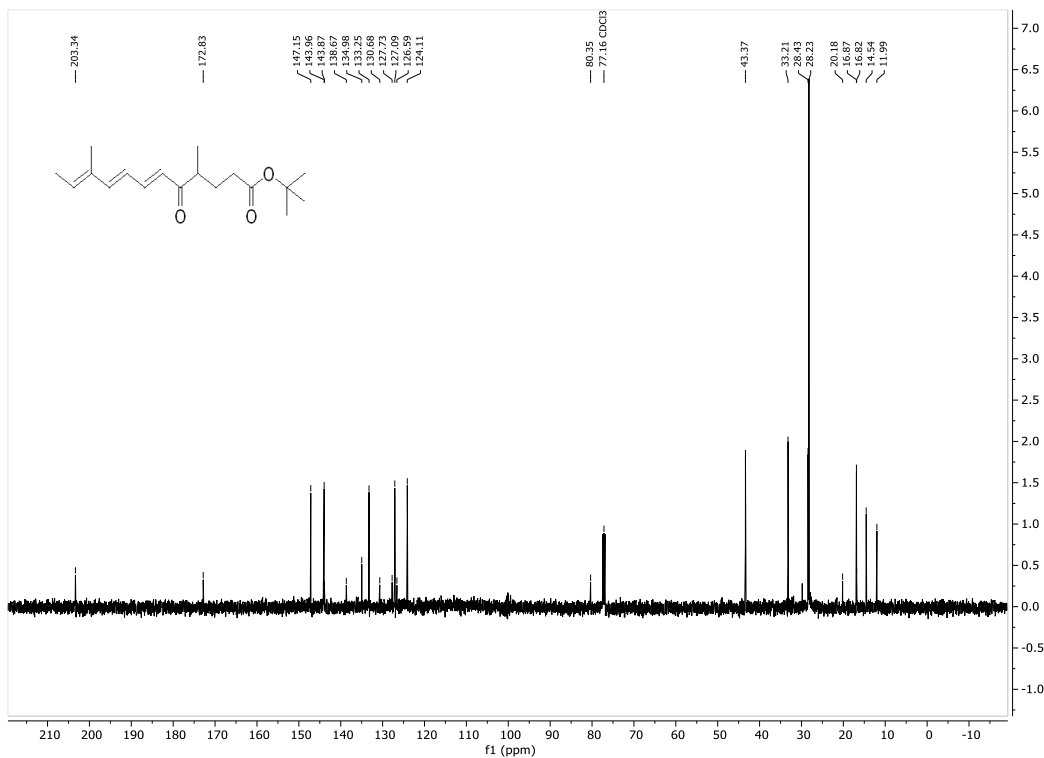
Εικόνα A74: Φάσμα ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) της ένωσης *rac*-**196**.



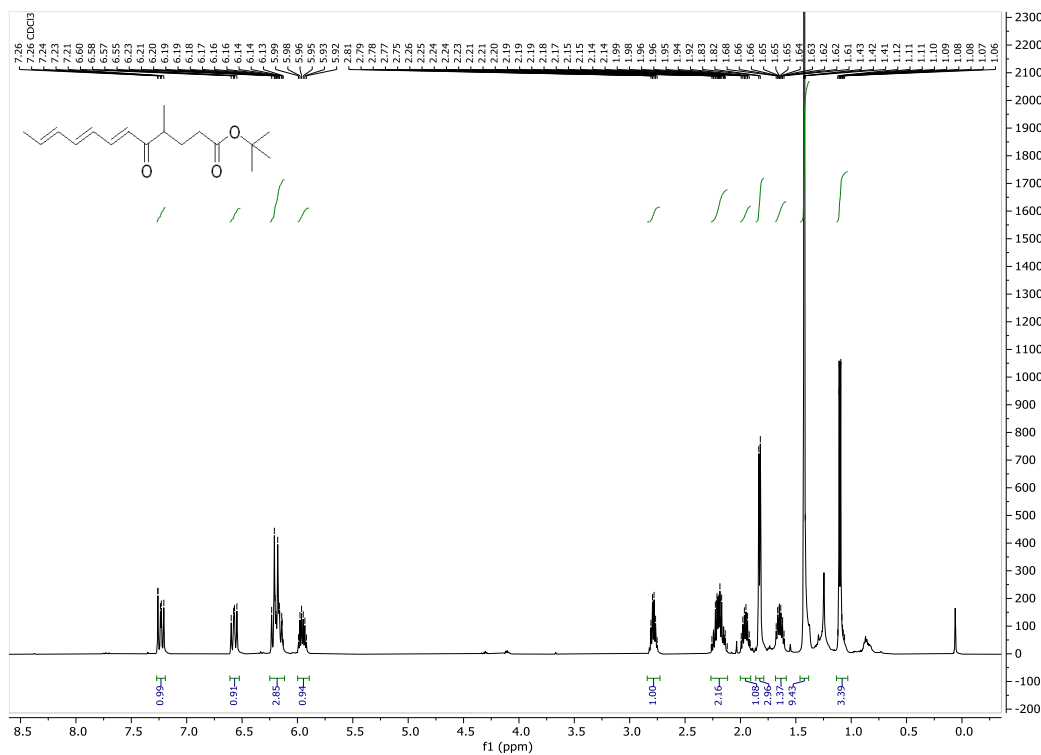
Εικόνα A77: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **221**, Μέθοδος A, με *t*BuOK.



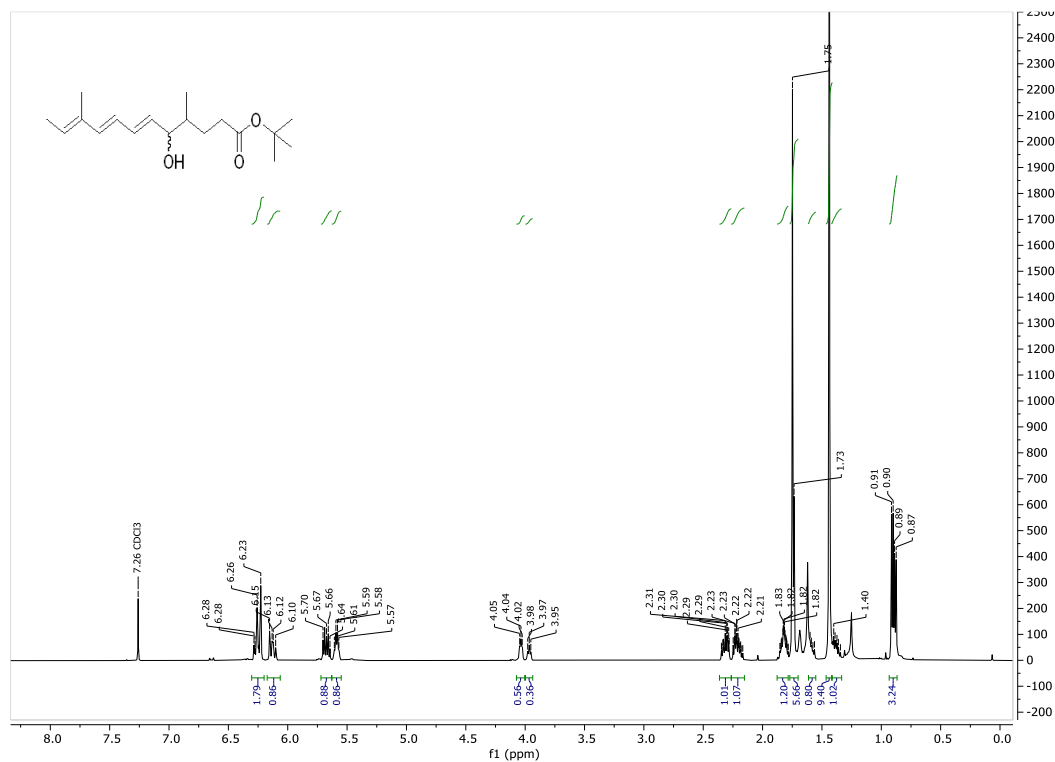
Εικόνα A78: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **221**, Μέθοδος B, με $\text{Ba}(\text{OH})_2$.



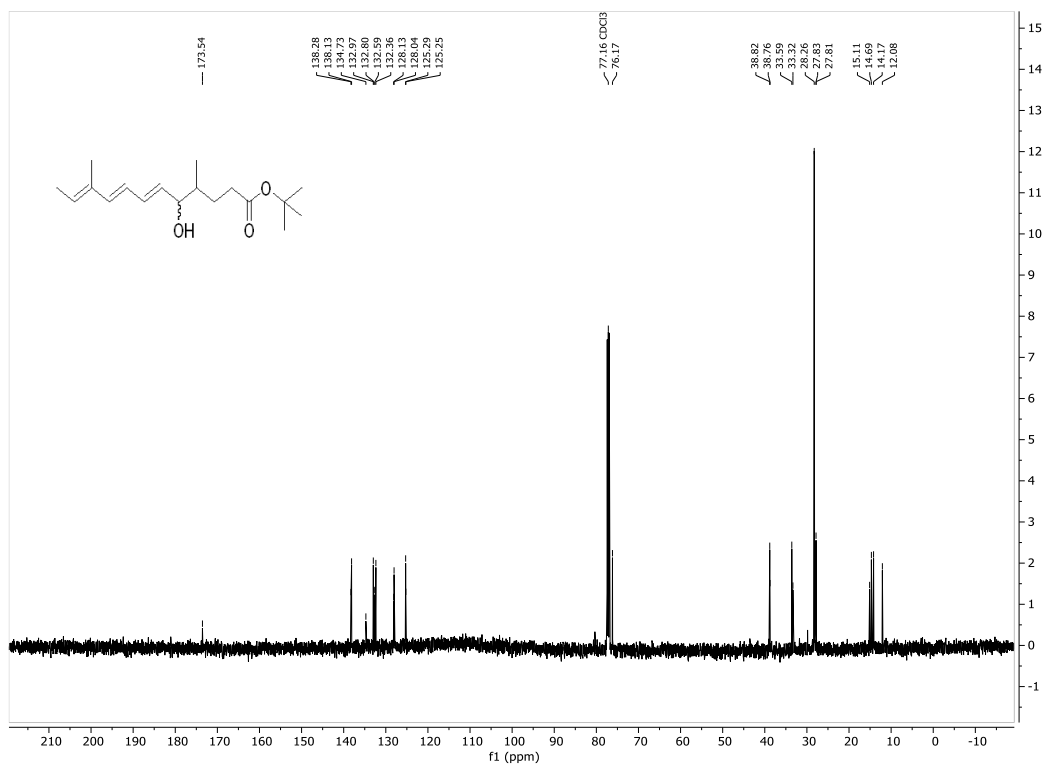
Εικόνα A79: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) της ένωσης **221**, Μέθοδος B, το Ba(OH)₂.



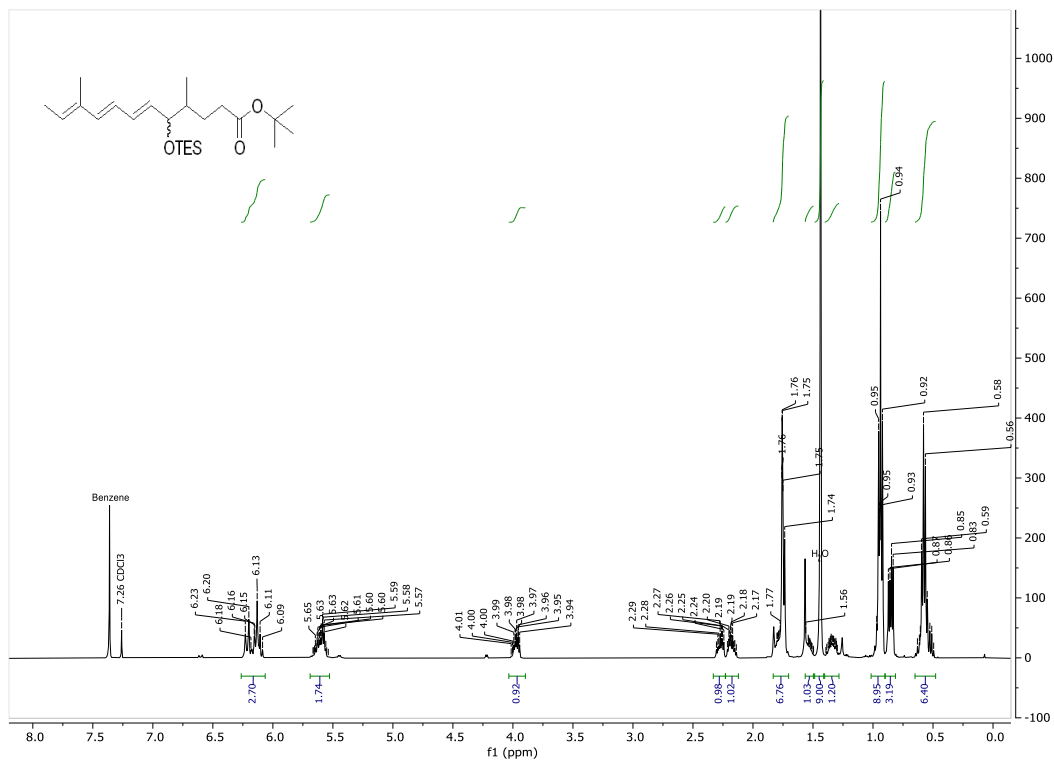
Εικόνα A80: Φάσμα ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) της ένωσης **222**.



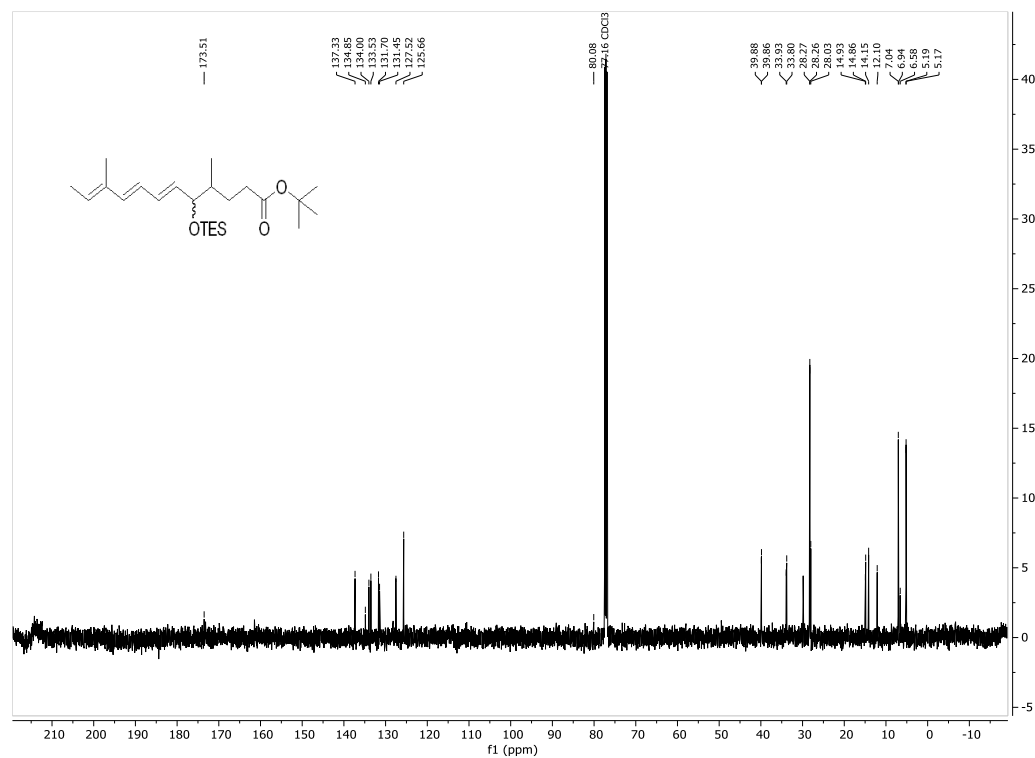
Εικόνα A81: Φάσμα ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) της ένωσης **223**.



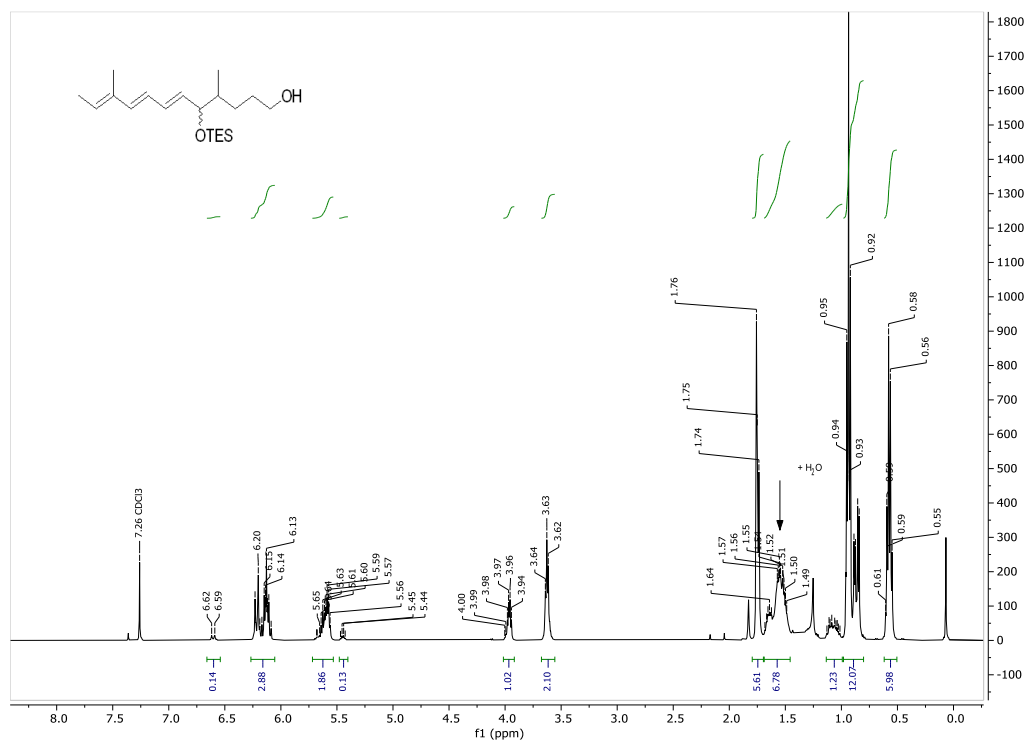
Εικόνα A82: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) της ένωσης **223**.



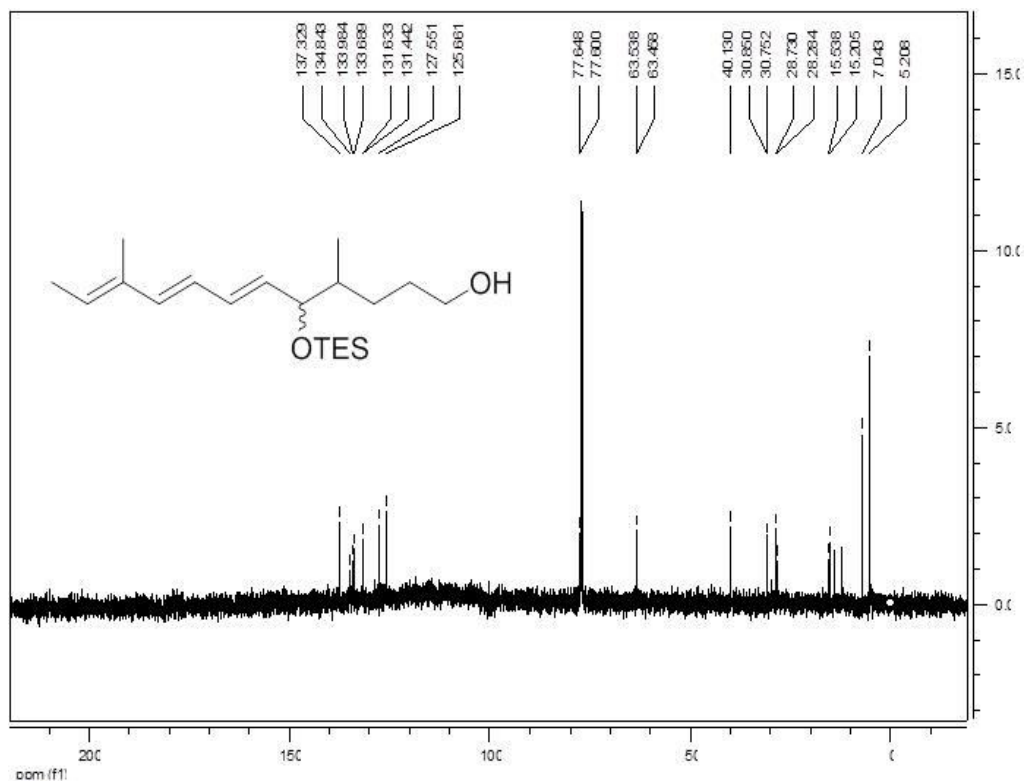
Εικόνα A83: Φάσμα ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) της ένωσης **224**.



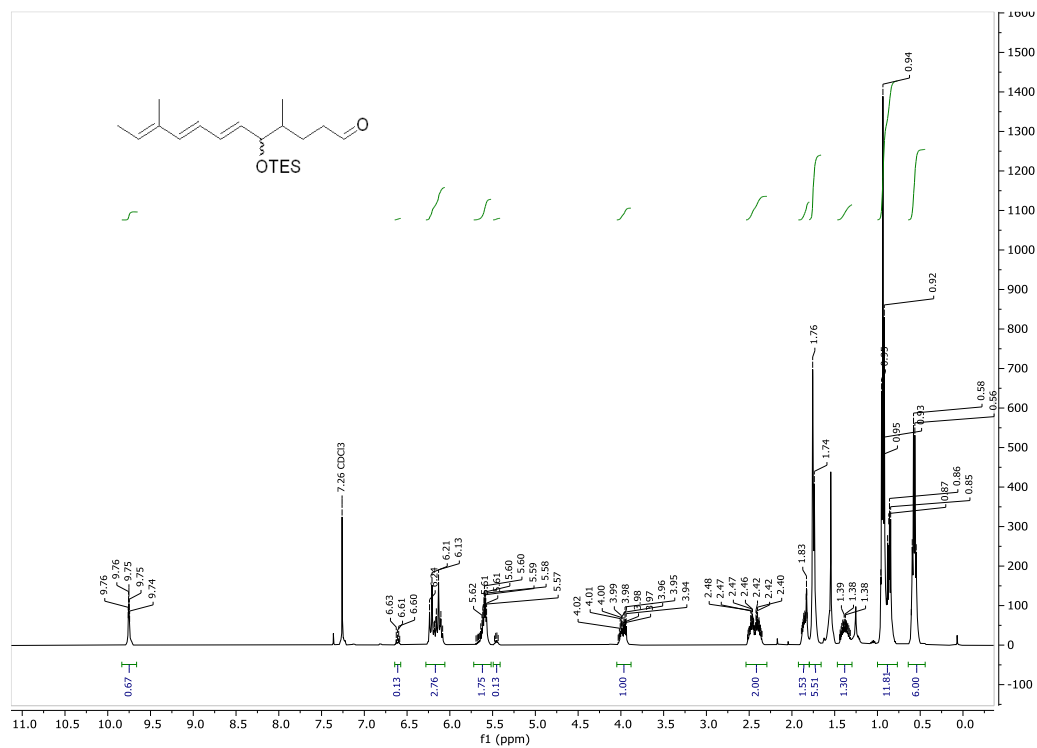
Εικόνα A84: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) της ένωσης **224**.



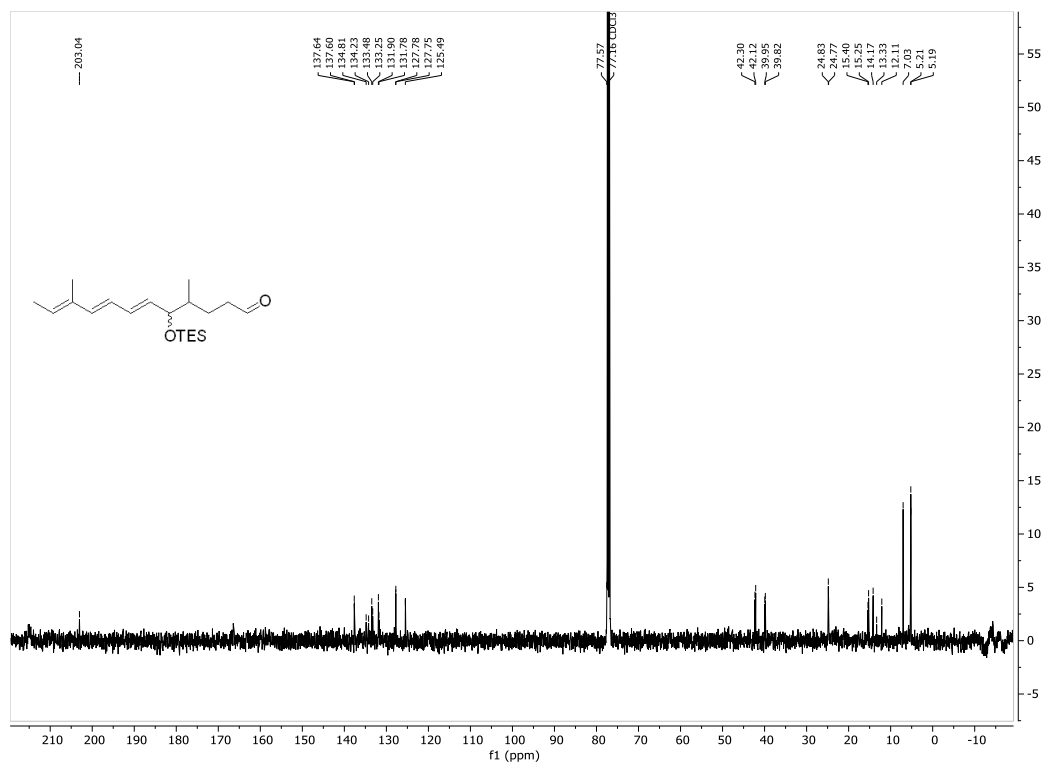
Εικόνα A85: Φάσμα ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) της ένωσης **225**.



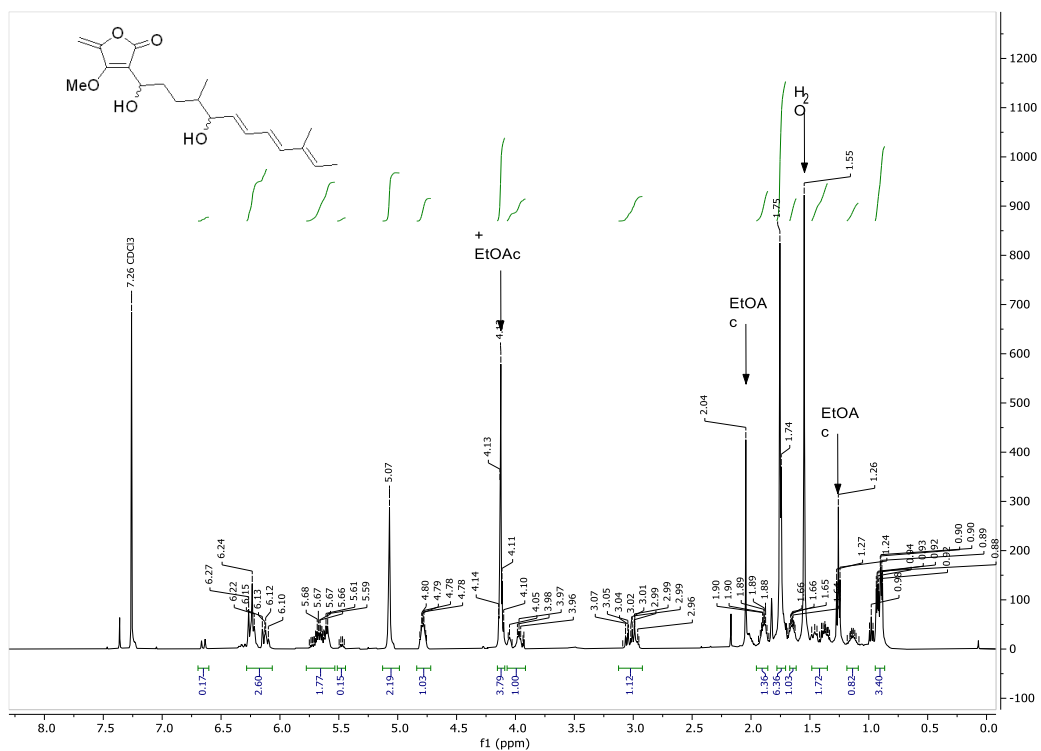
Εικόνα A86: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) της ένωσης **225**.



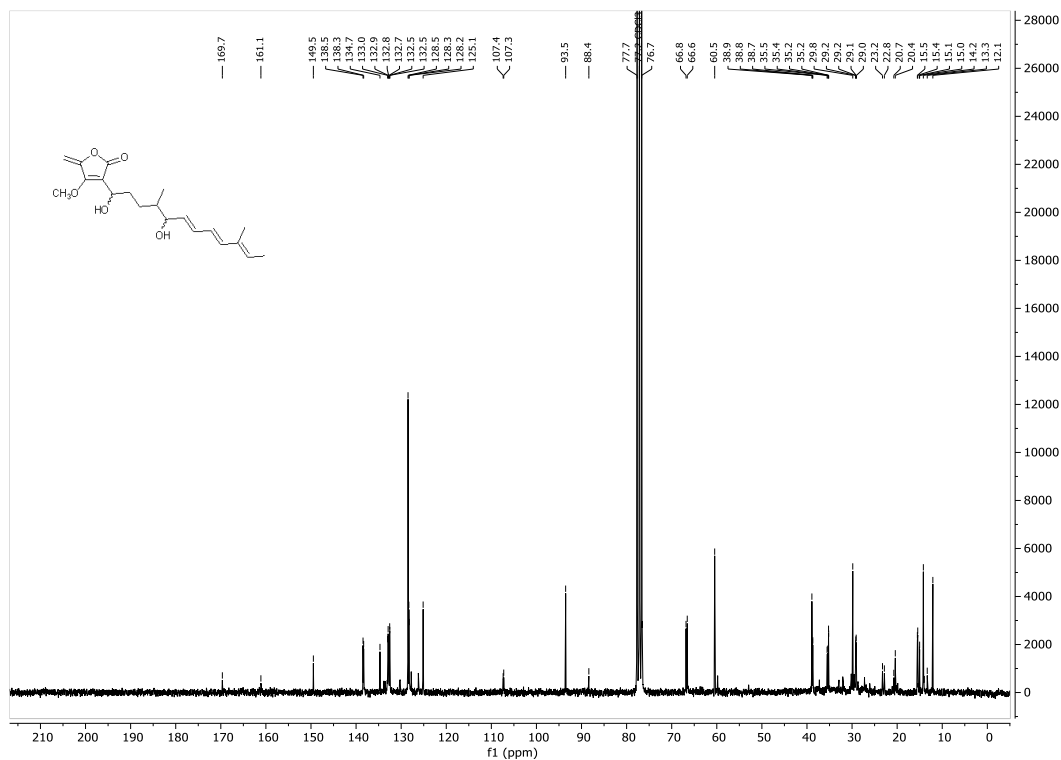
Εικόνα A87: Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης *rac*-193.



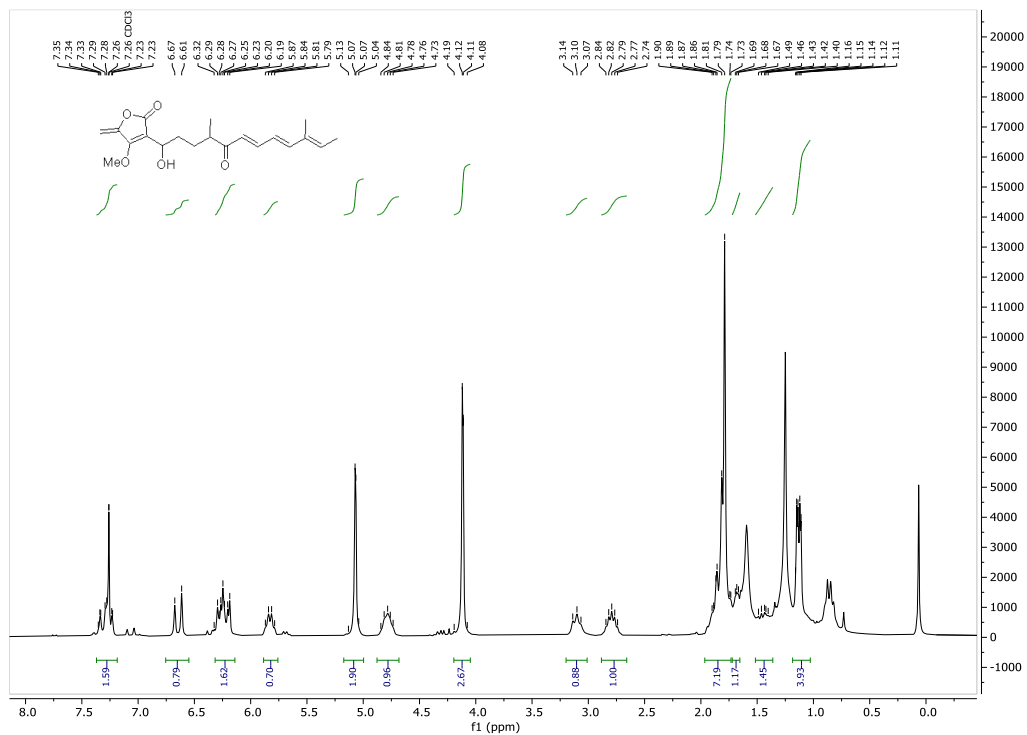
Εικόνα A88: Φάσμα $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης *rac*-193.



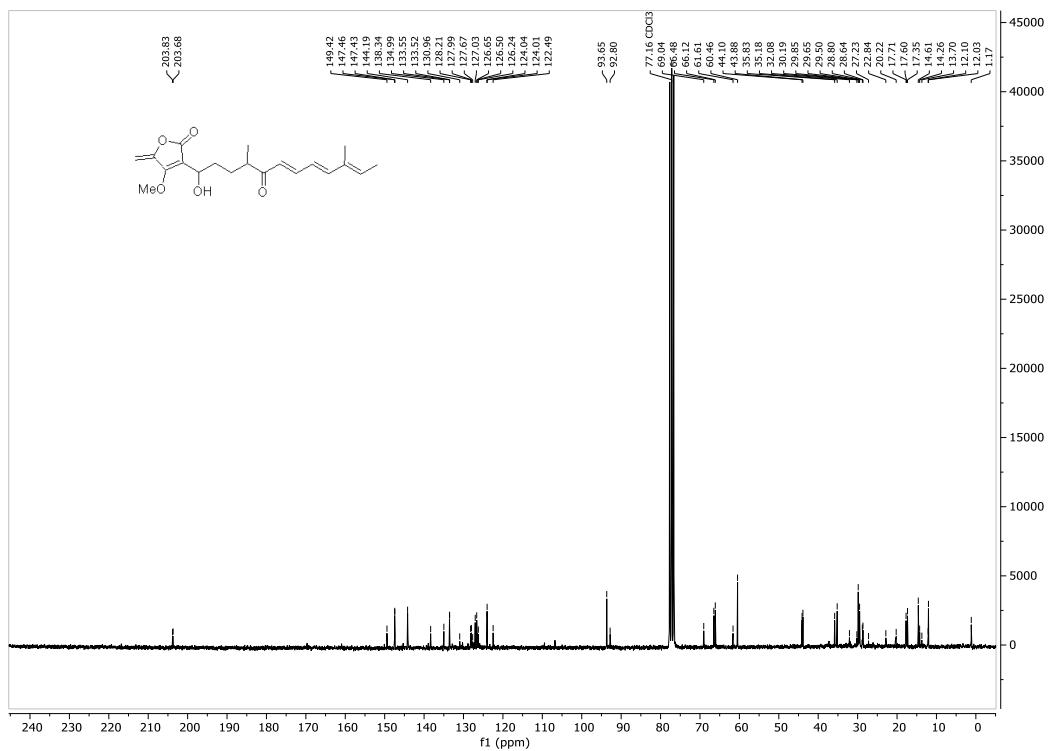
Εικόνα A89: Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης *rac-192*.



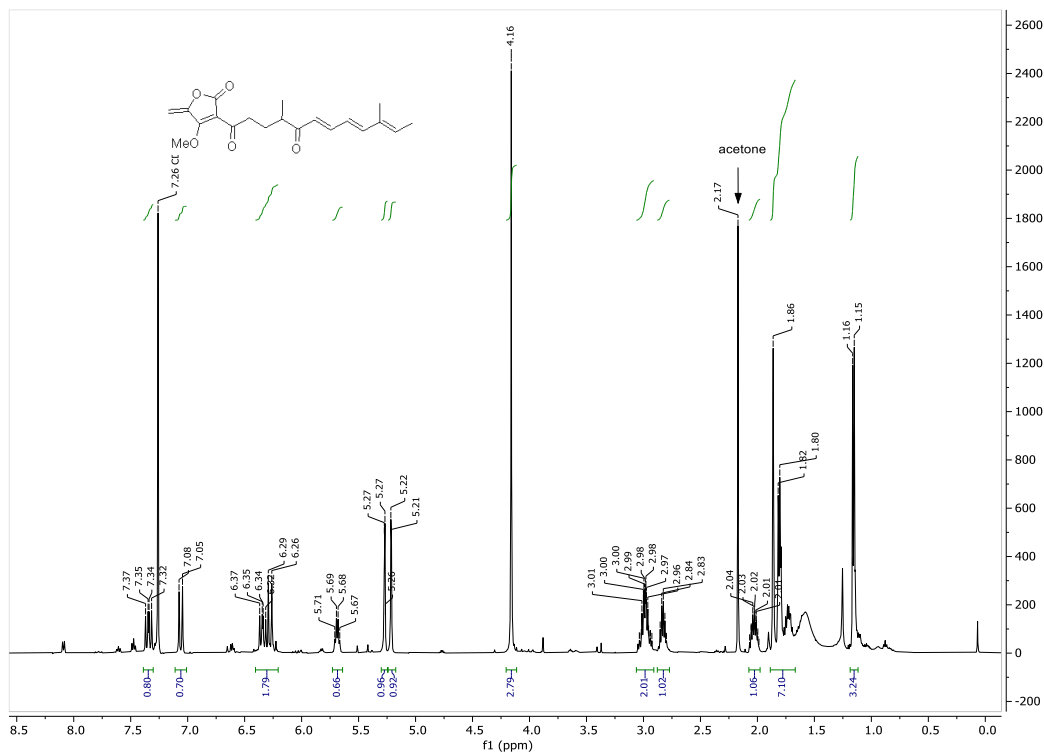
Εικόνα A90: Φάσμα $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης *rac-192*.



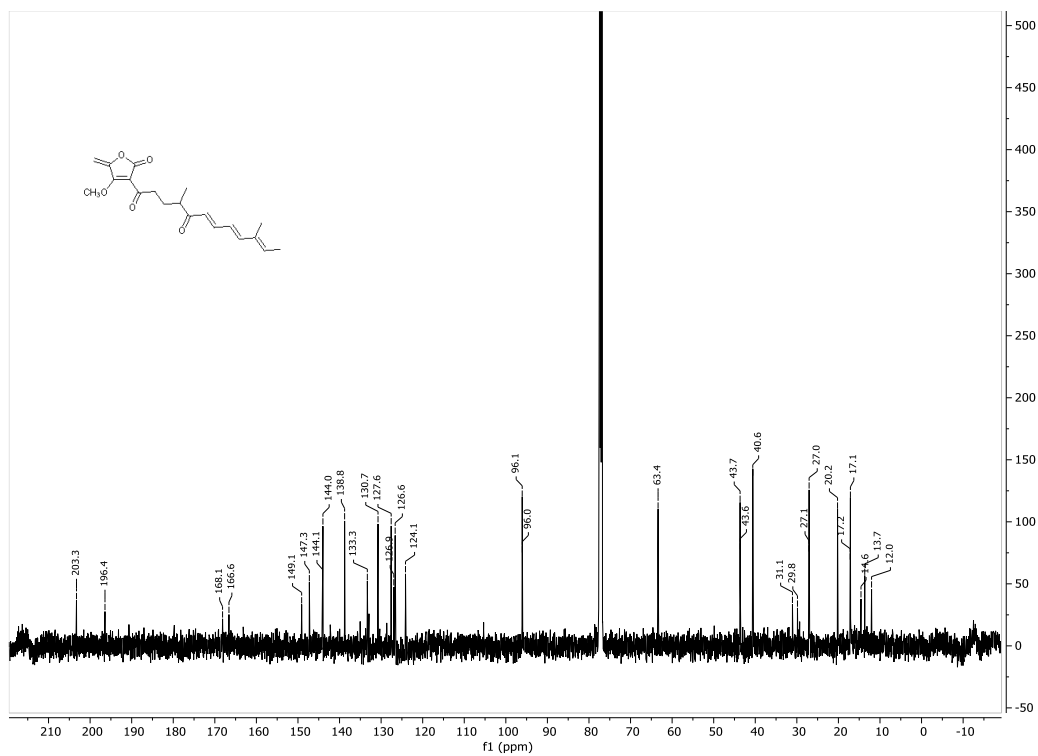
Εικόνα Α91: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **227**.



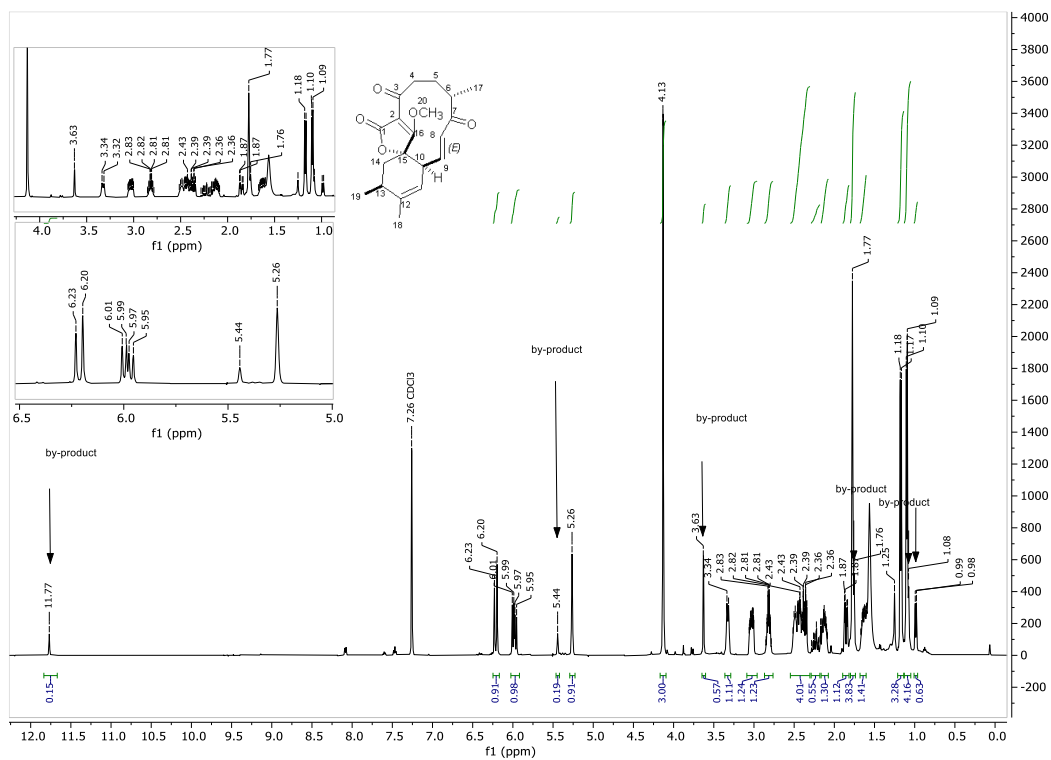
Εικόνα Α92: Φάσμα ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **227**.



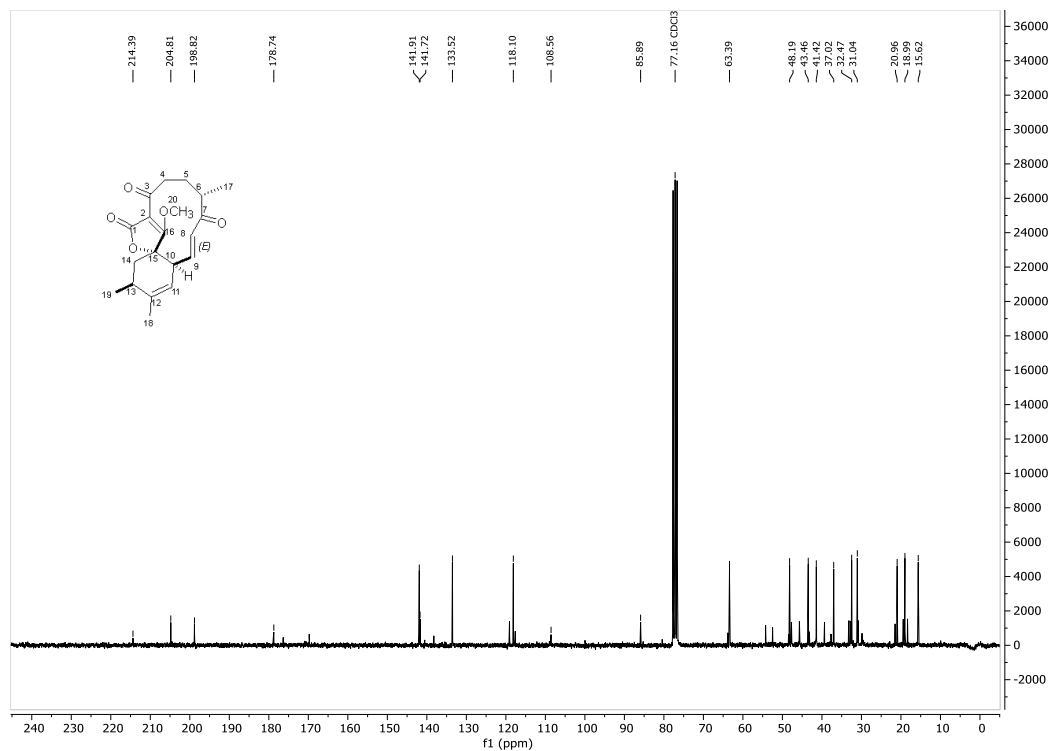
Εικόνα A93: Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης *rac-150*.



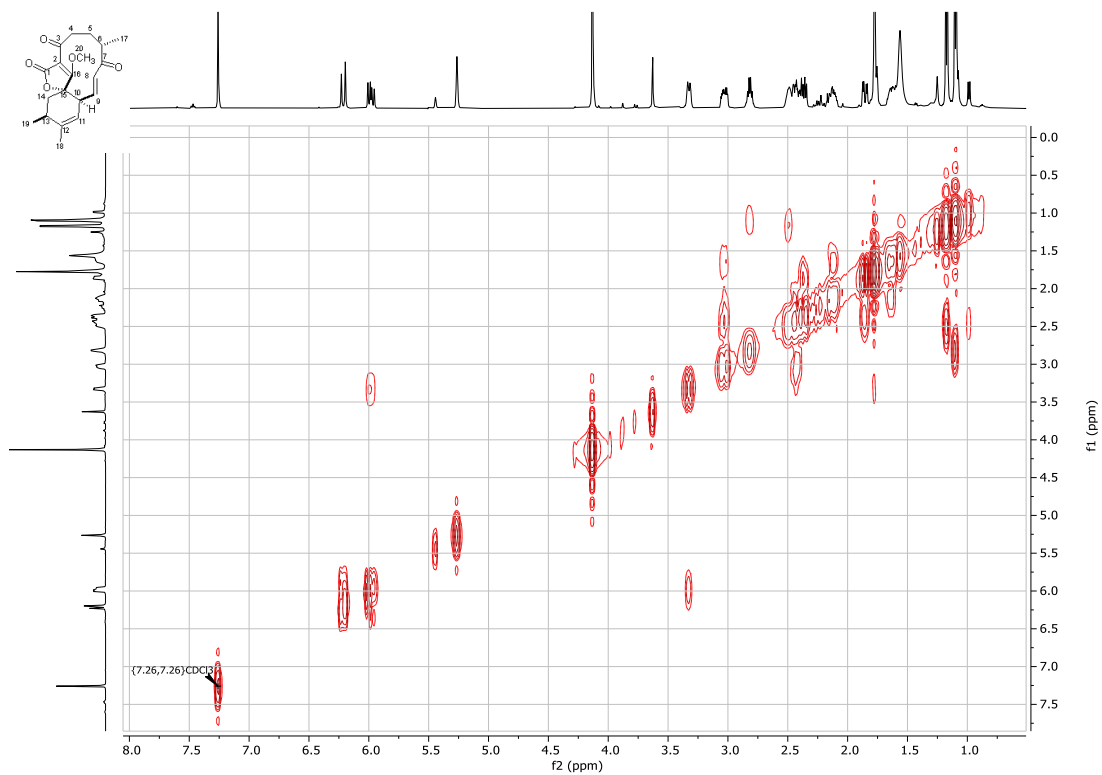
Εικόνα A94: Φάσμα $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης *rac-150*.



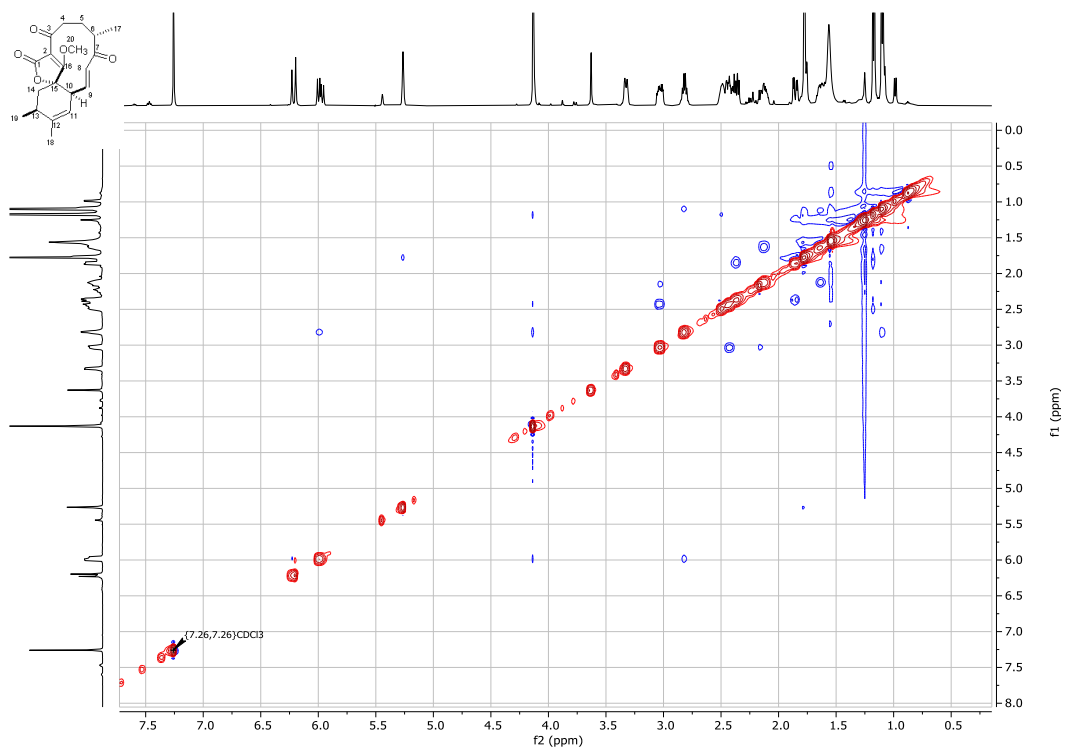
Εικόνα A95: Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **149a**.



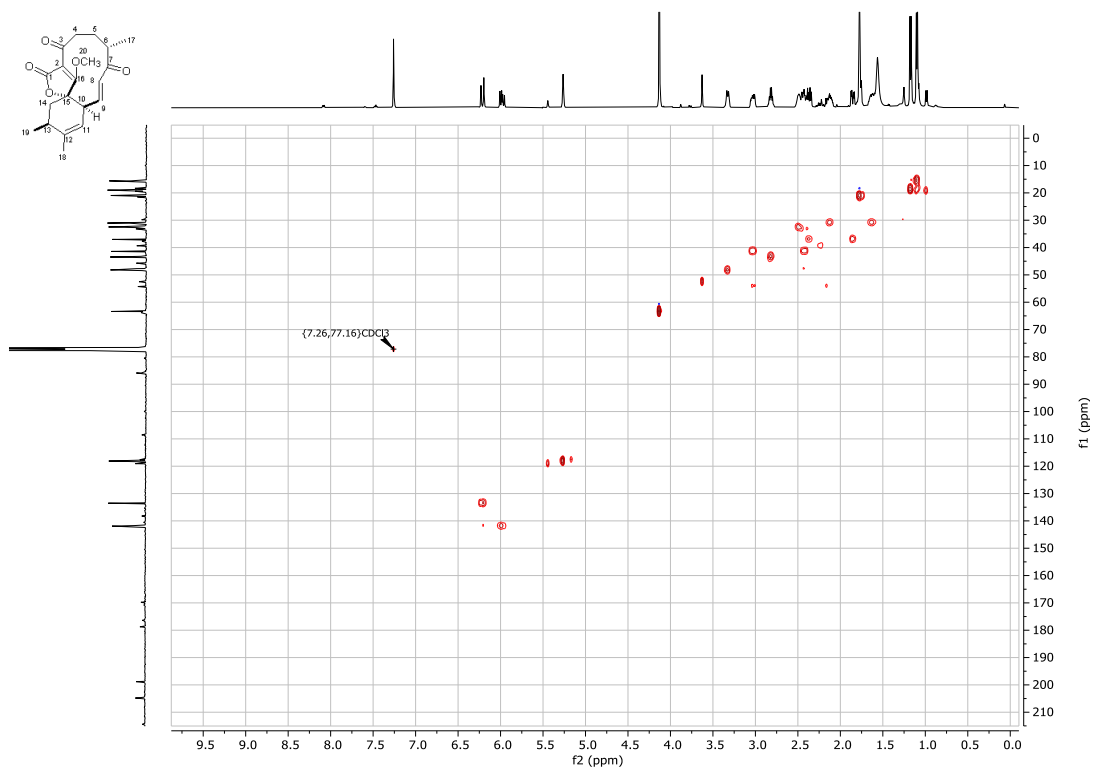
Εικόνα A96: Φάσμα $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **149a**.



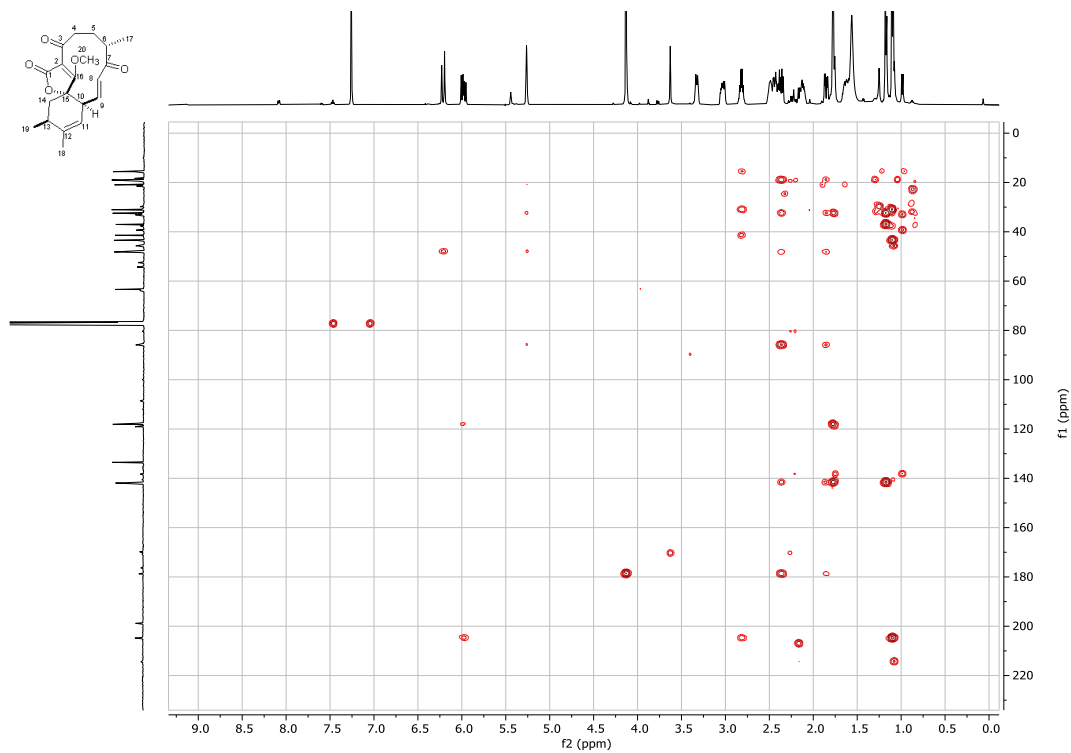
Εικόνα A97: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **149a**.



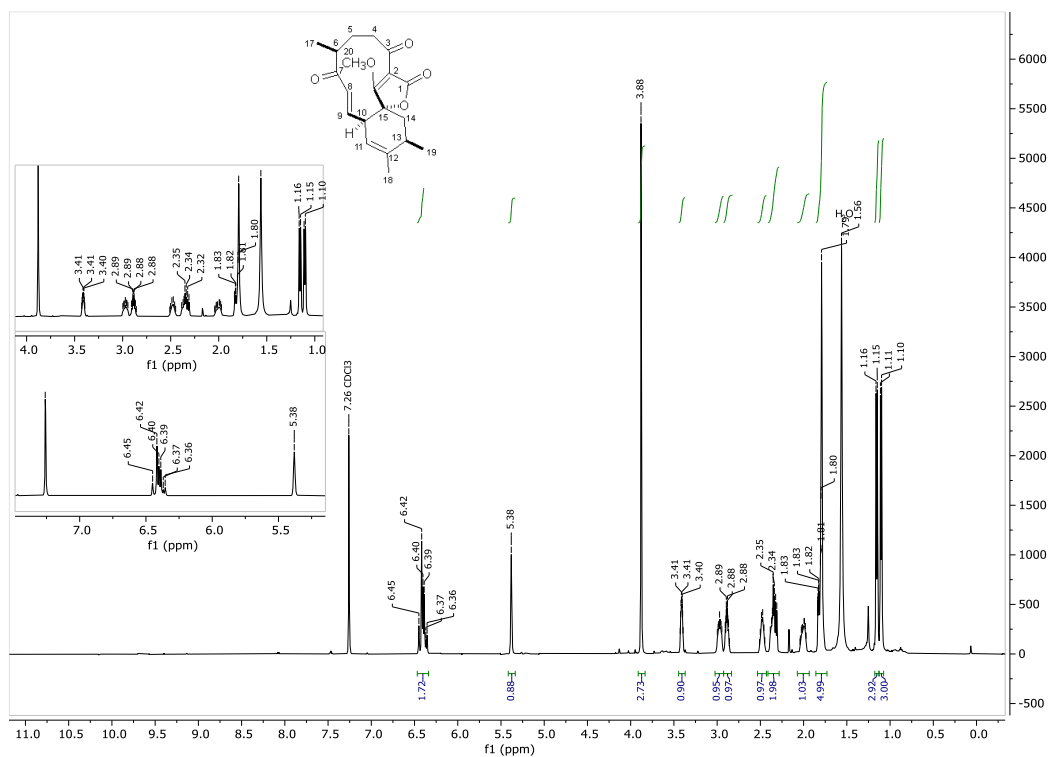
Εικόνα A98: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **149a**.



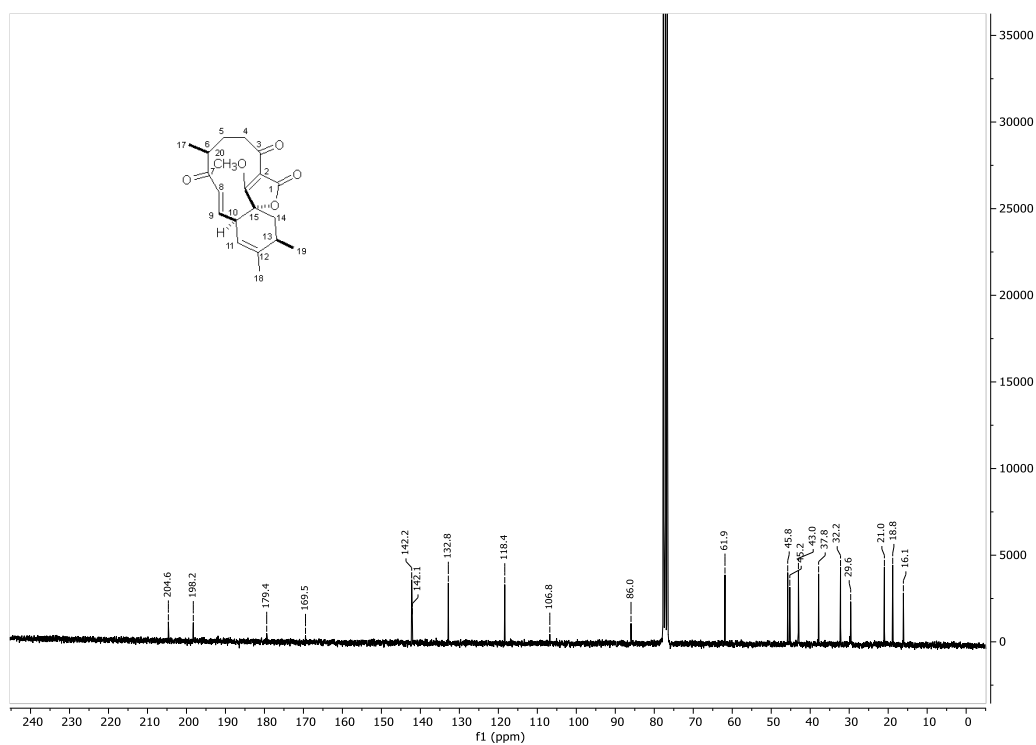
Εικόνα A99: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CDCl_3) της ένωσης **149a**.



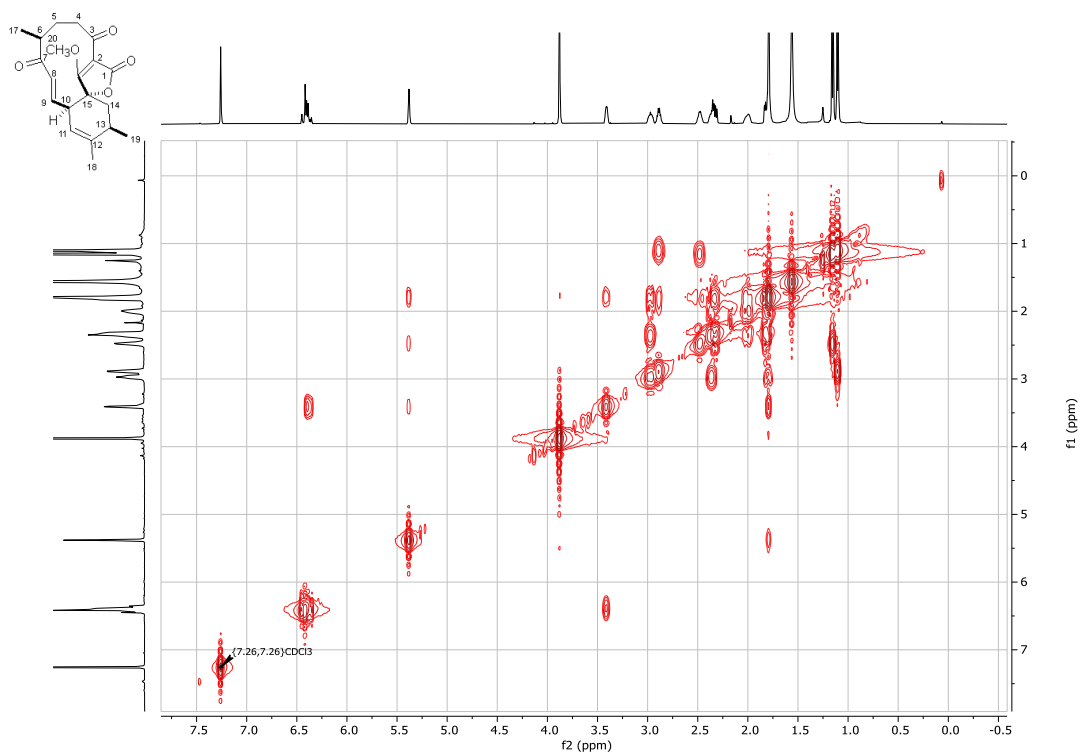
Εικόνα A100: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CDCl_3) της ένωσης **149a**.



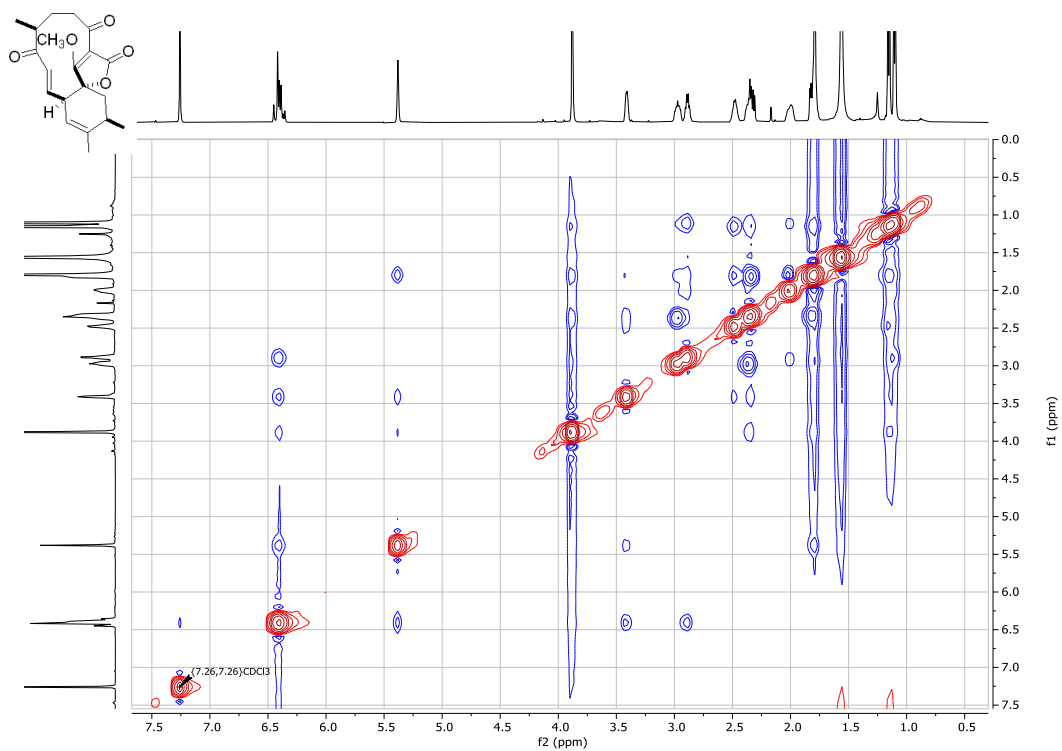
Εικόνα A101: Φάσμα ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) της ένωσης **149b**.



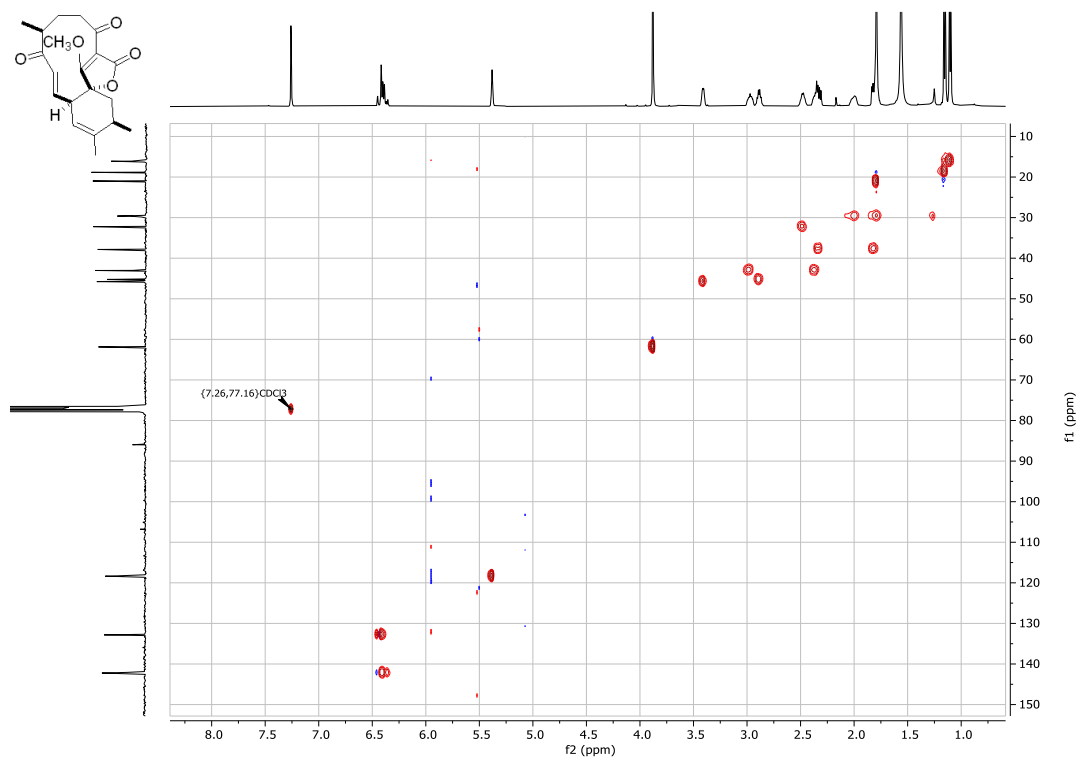
Εικόνα A102: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) της ένωσης **149b**.



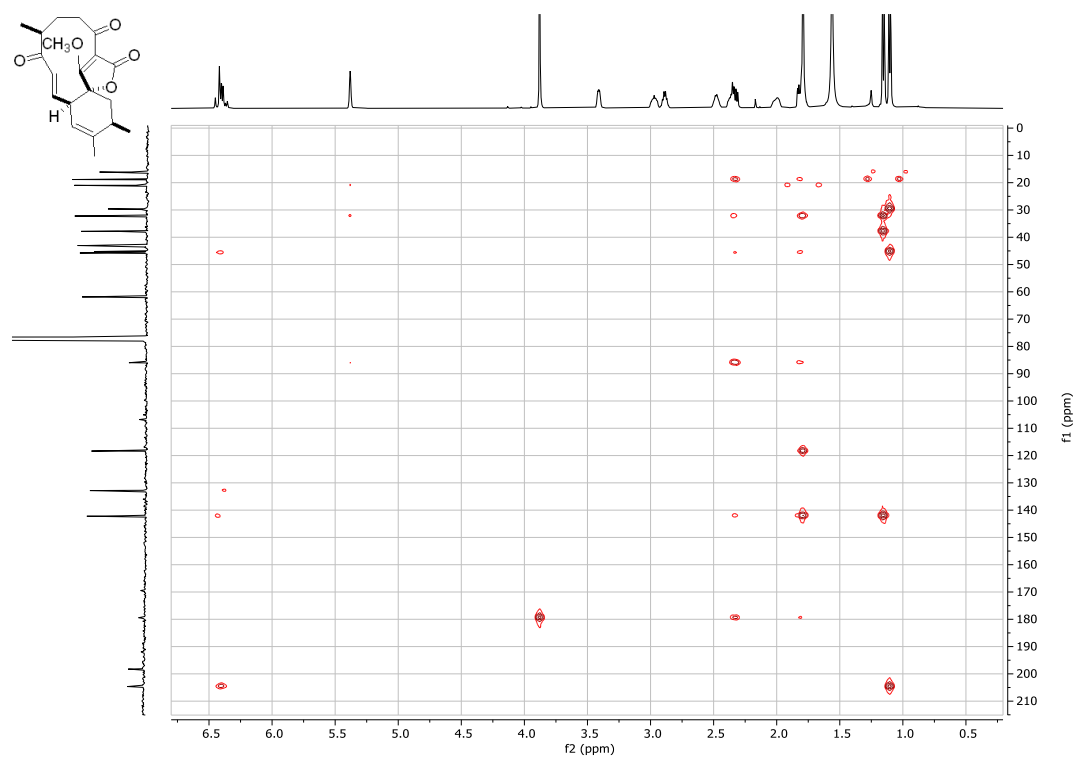
Εικόνα A103: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **149b**.



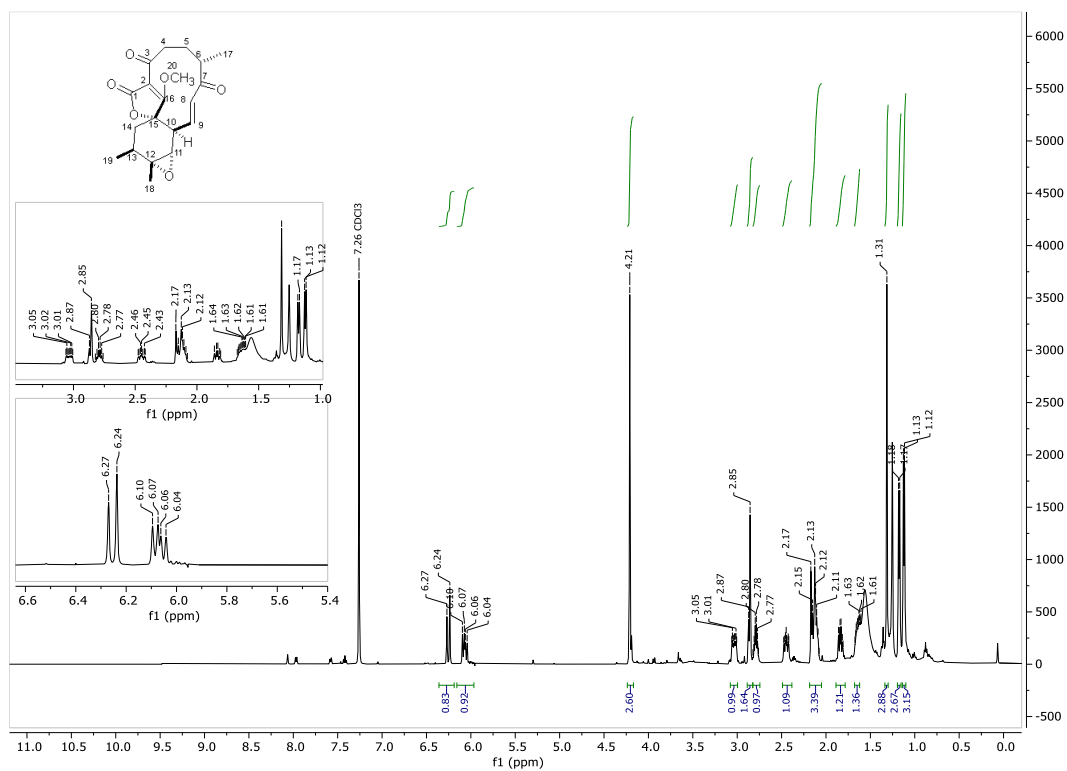
Εικόνα A104: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **149b**.



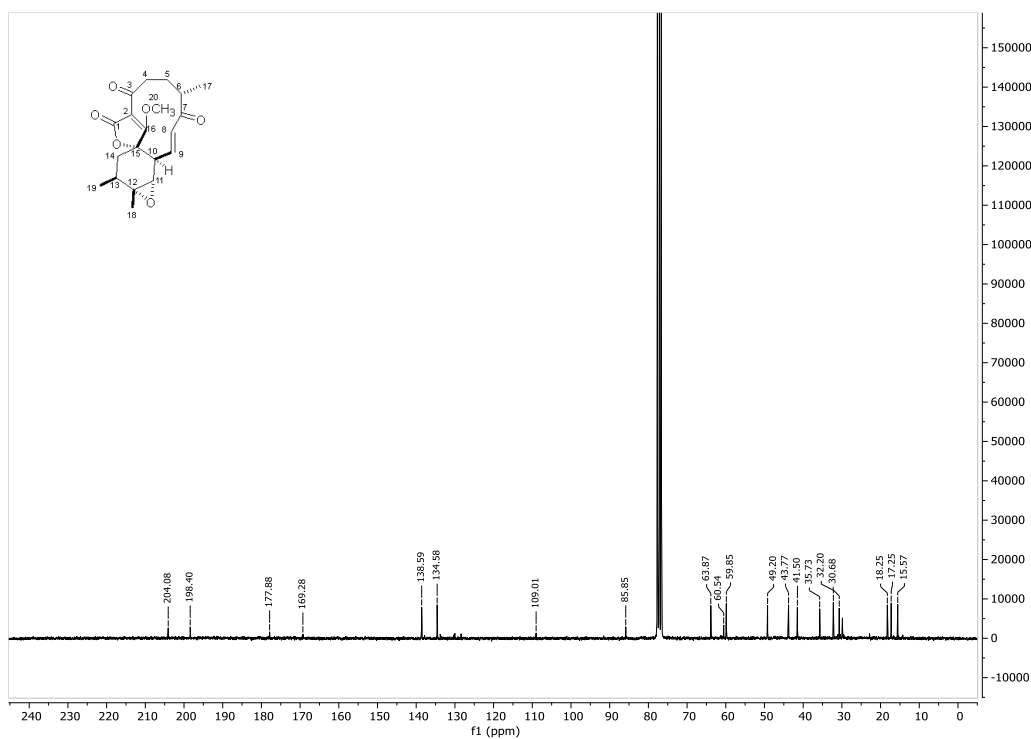
Εικόνα A105: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CDCl_3) της ένωσης **149b**.



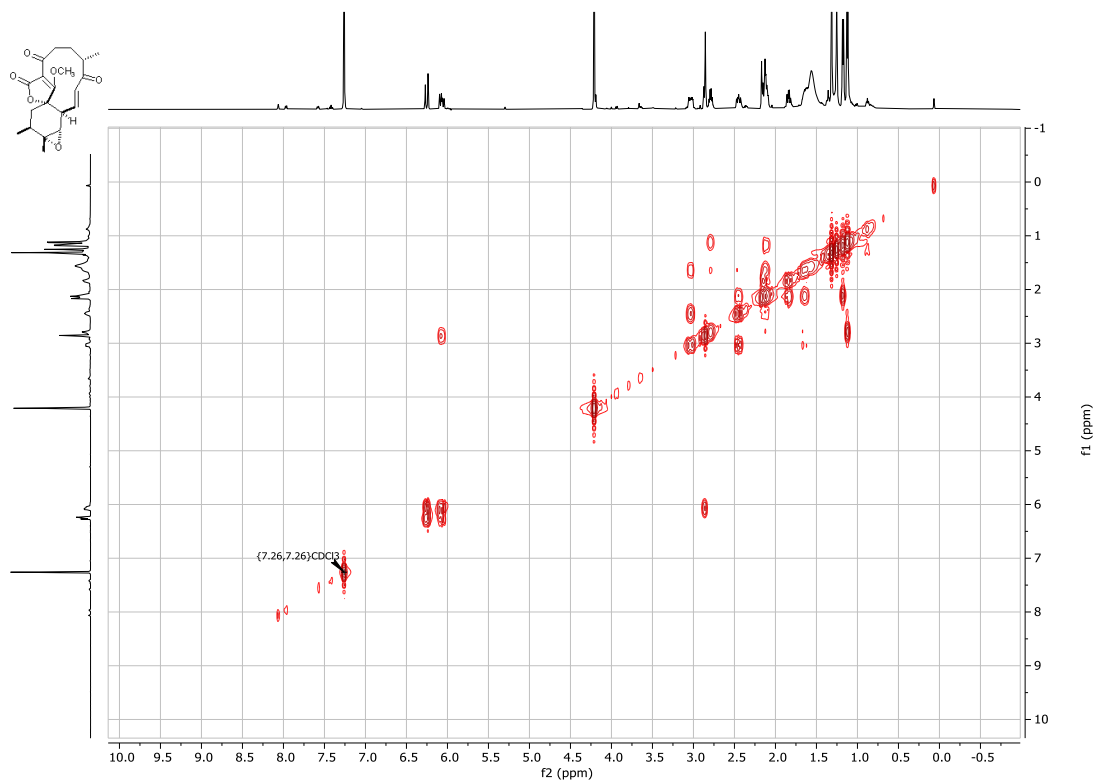
Εικόνα A106: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CDCl_3) της ένωσης **149b**.



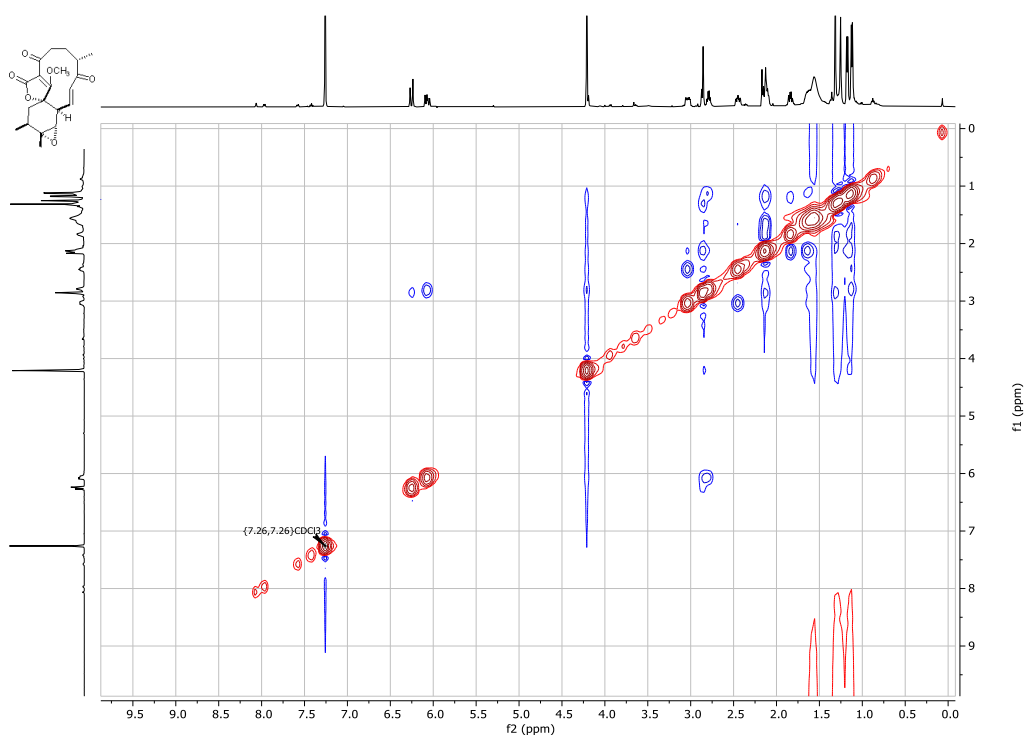
Εικόνα A107: Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης *rac*-189.



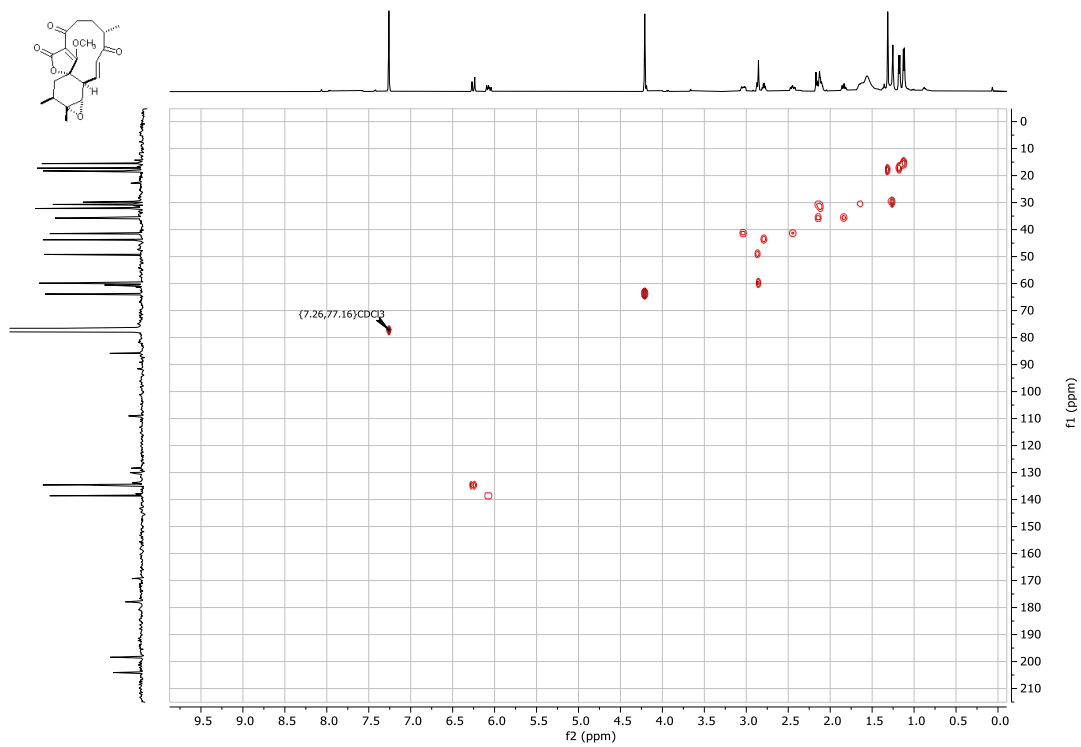
Εικόνα A108: Φάσμα $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης *rac*-189.



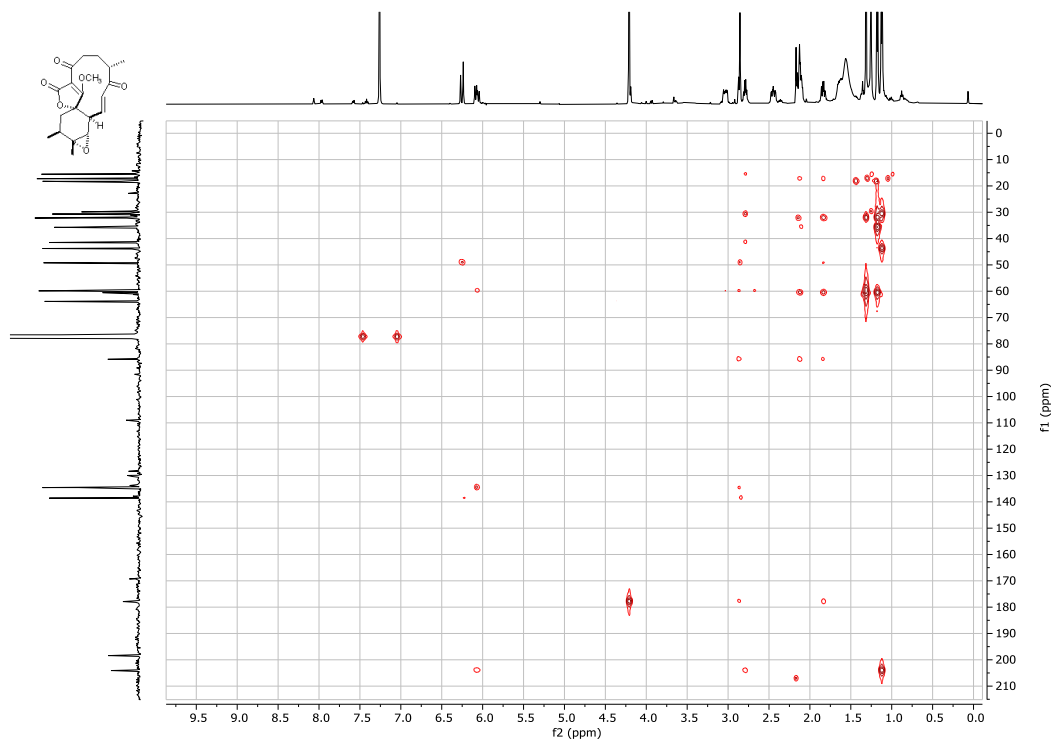
Εικόνα A109: Φάσμα ¹H-¹H COSY NMR (500 MHz, CDCl₃) της ένωσης *rac-189*.



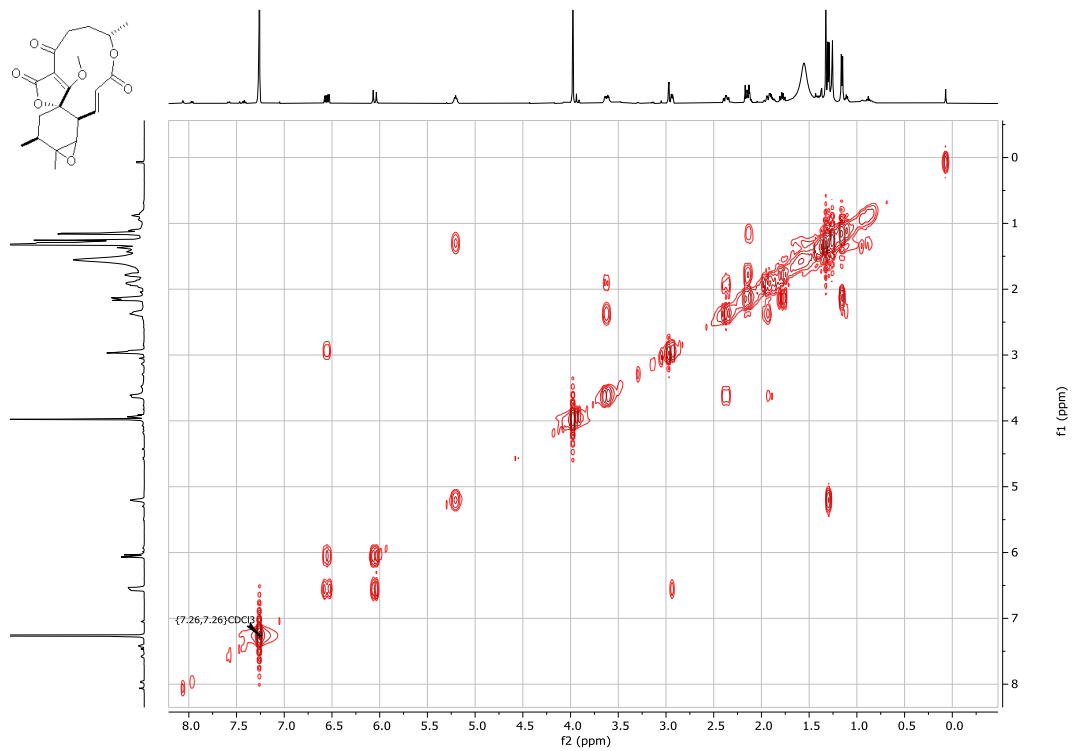
Εικόνα A110: Φάσμα ¹H-¹H NOESY NMR (500 MHz, CDCl₃) της ένωσης *rac-189*.



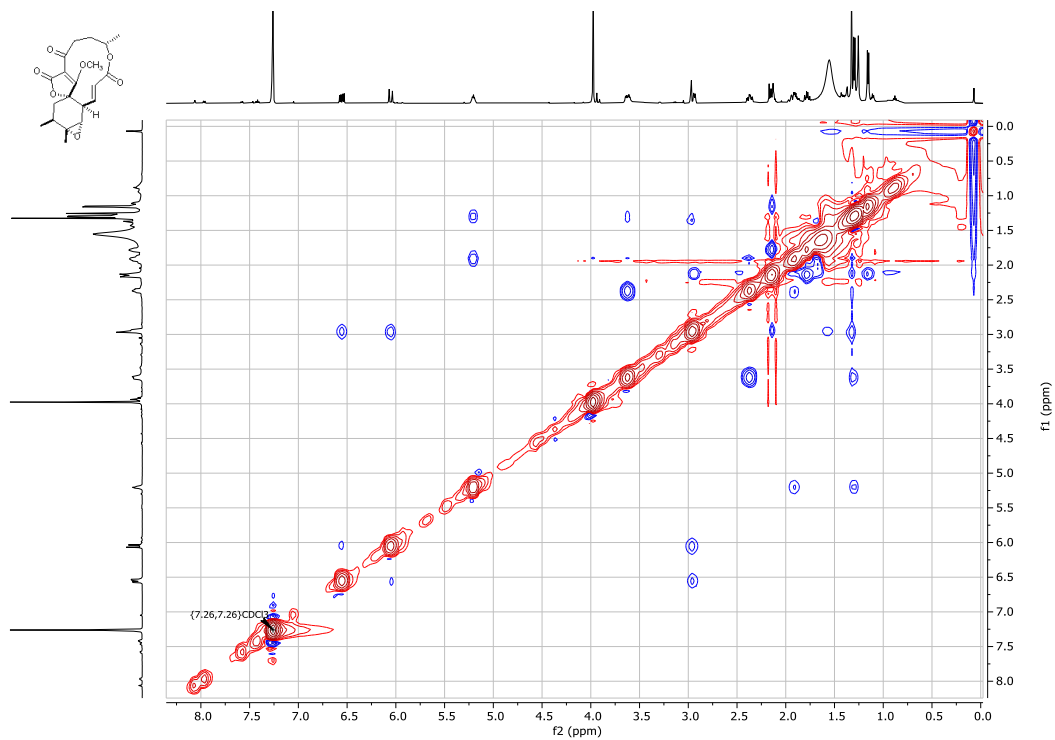
Εικόνα A111: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CDCl_3) της ένωσης *rac*-189.



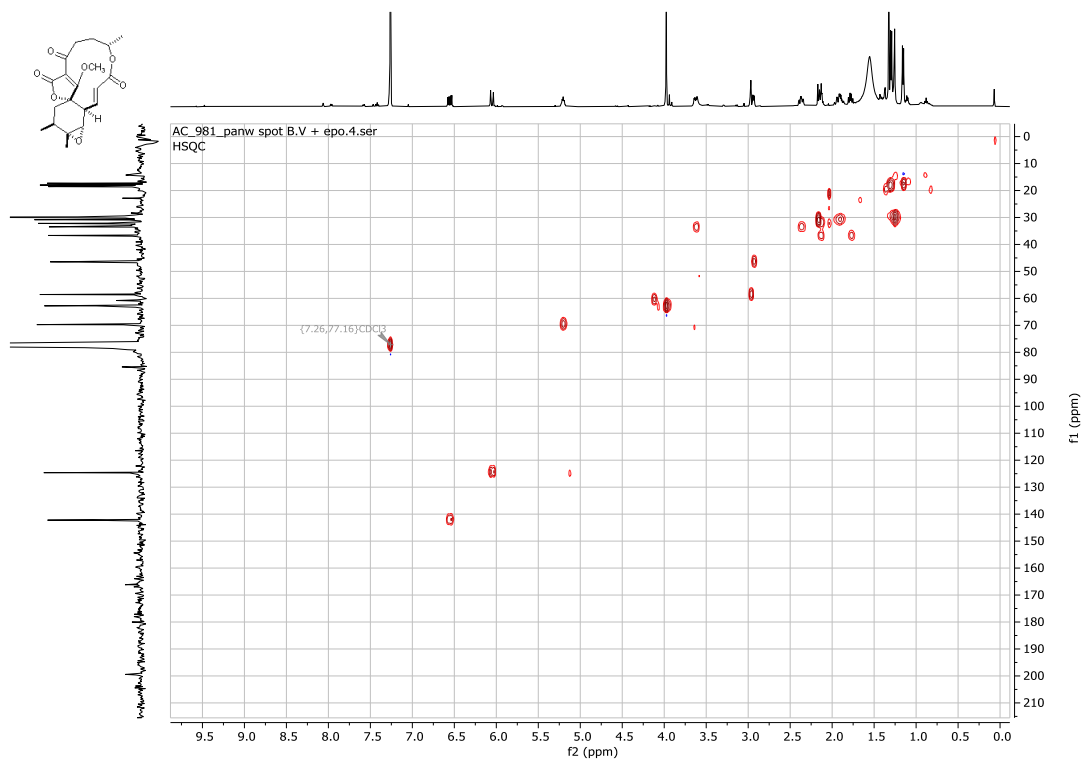
Εικόνα A112: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CDCl_3) της ένωσης *rac*-189.



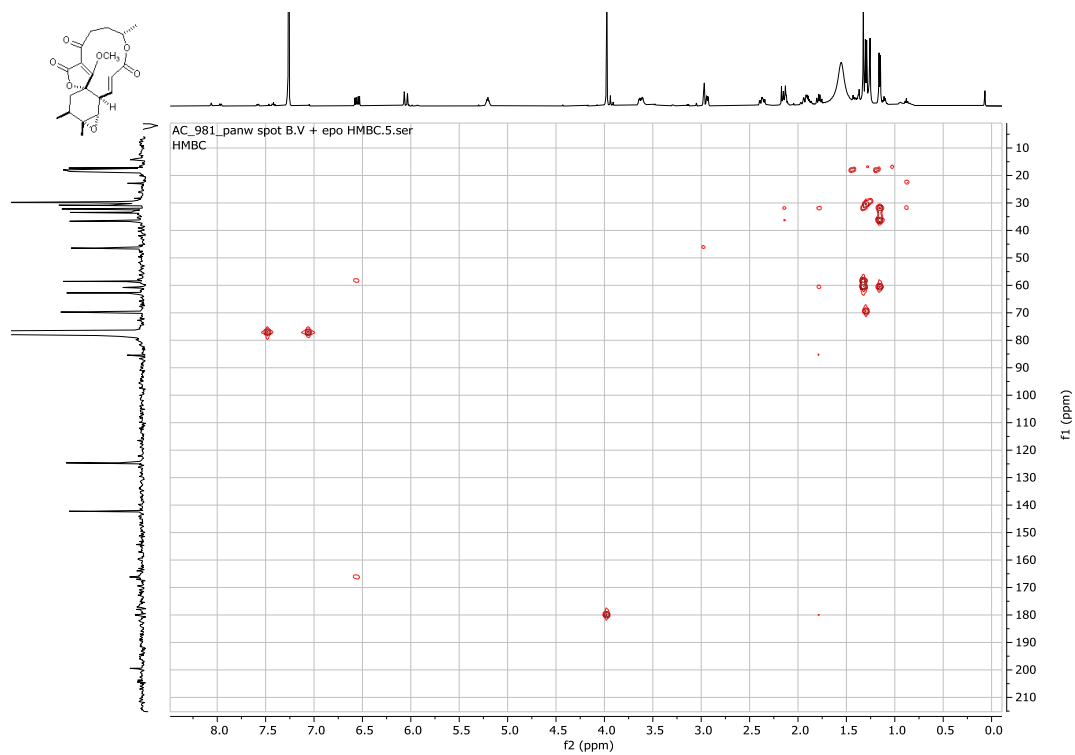
Εικόνα A115: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **230**.



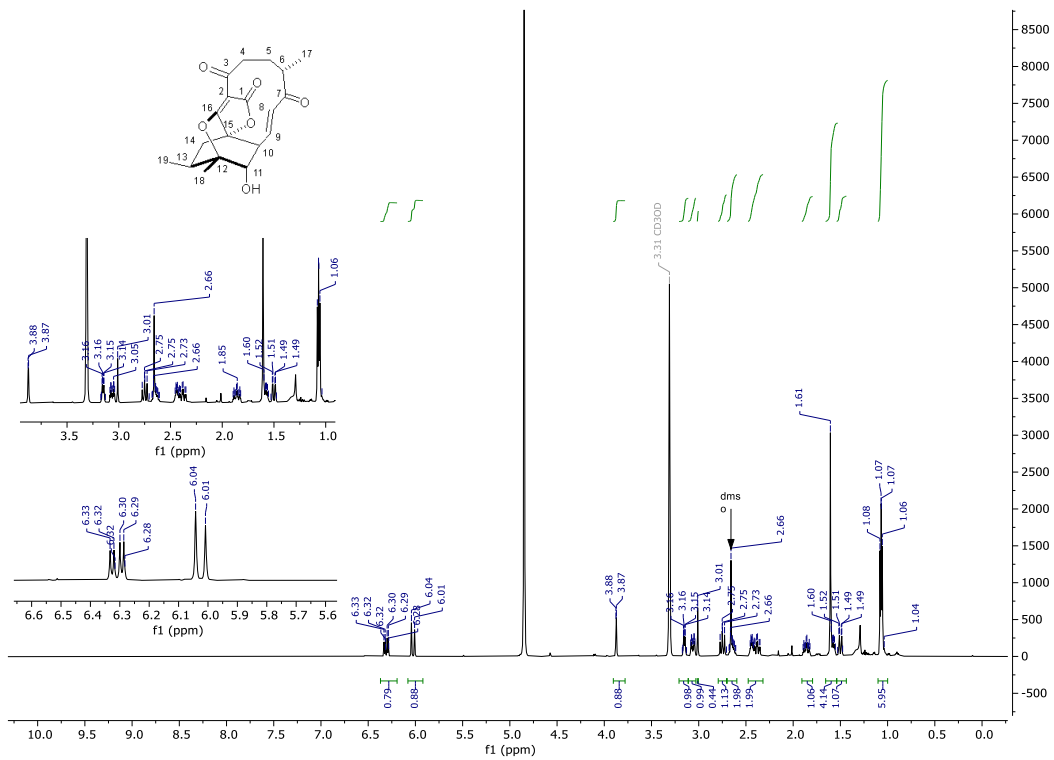
Εικόνα A116: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **230**.



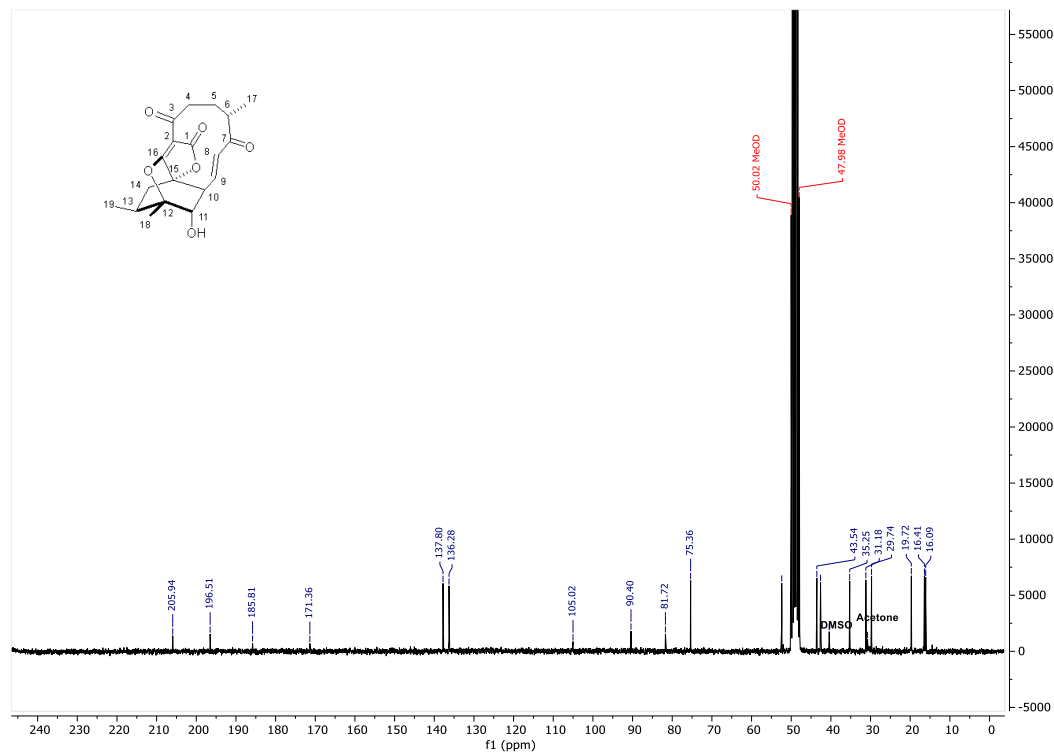
Εικόνα A117: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CDCl_3) της ένωσης **230**.



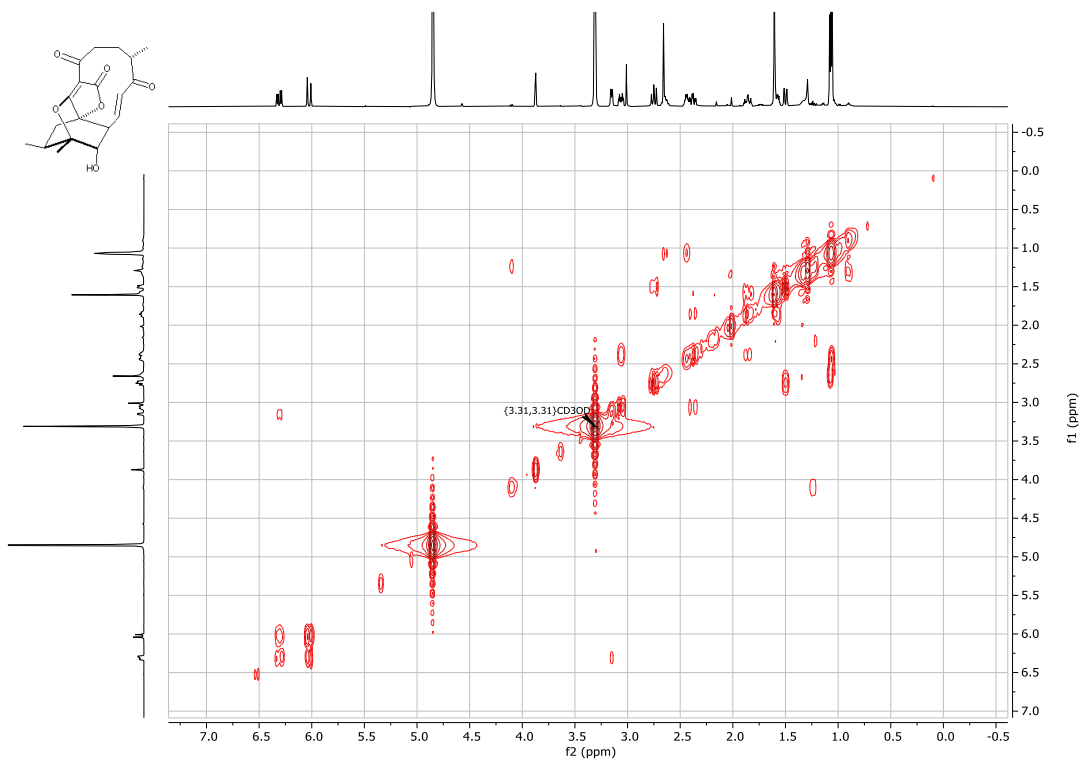
Εικόνα A118: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CDCl_3) της ένωσης **230**.



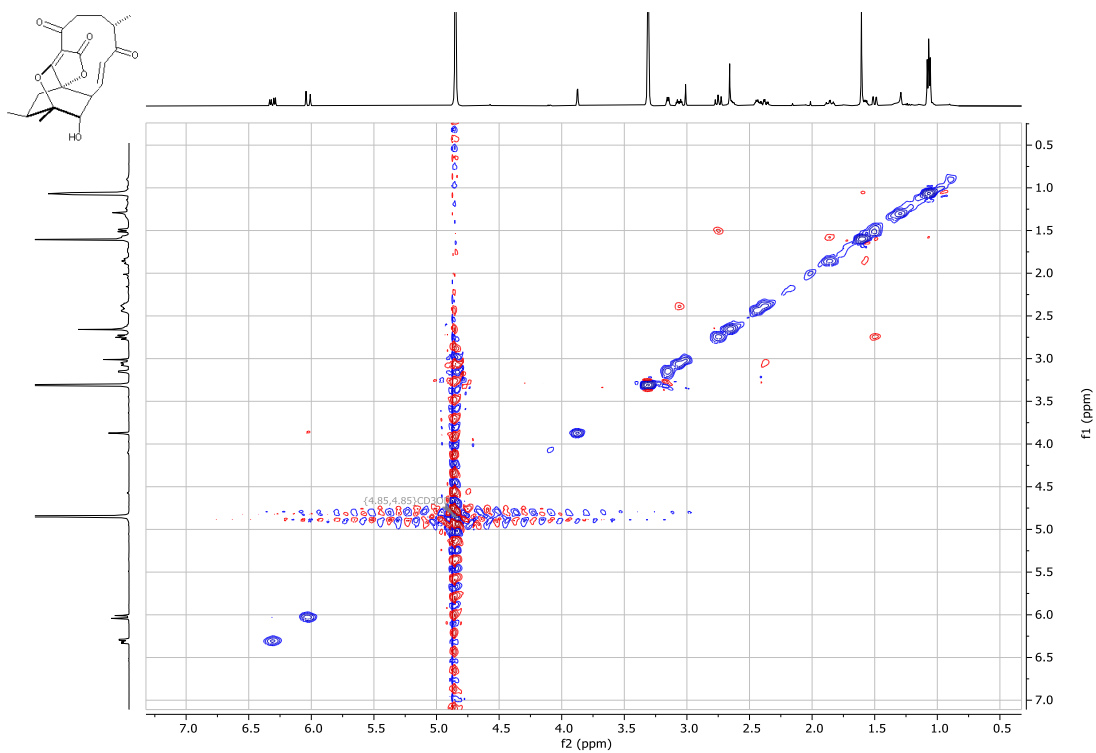
Εικόνα A119: Φάσμα ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) της (±)-αβυσσομικίνης 2 ((±)-16).



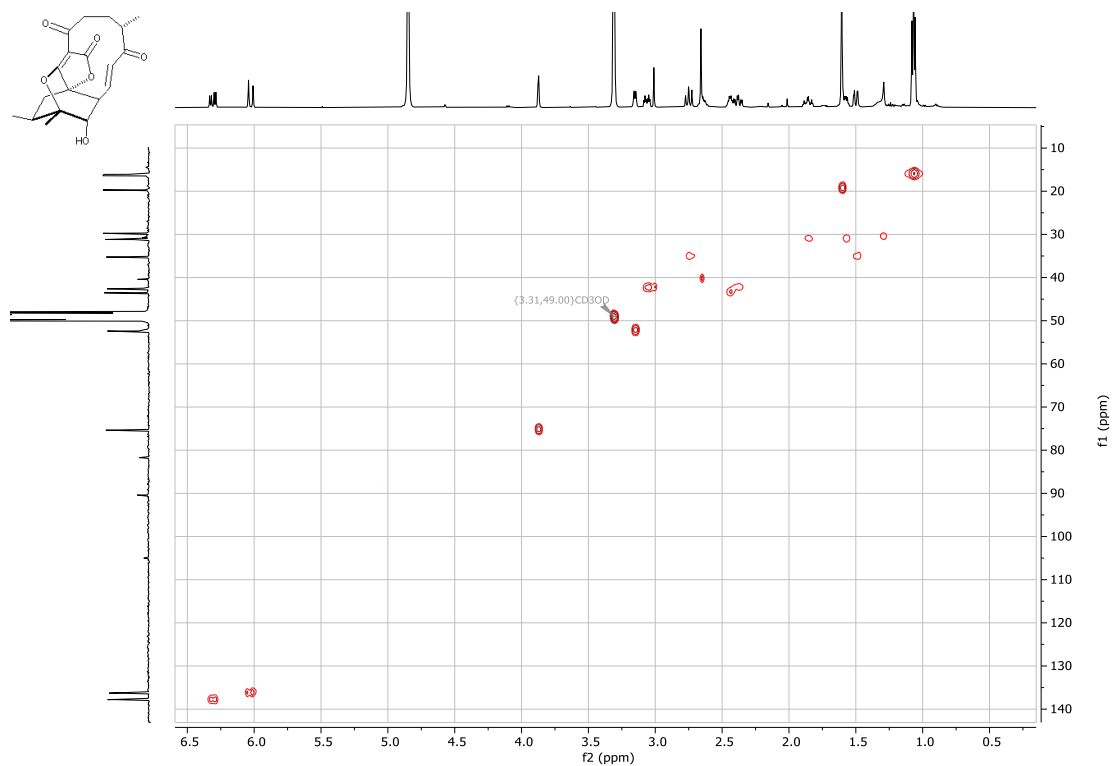
Εικόνα A120: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) της (±)-αβυσσομικίνης 2 ((±)-16).



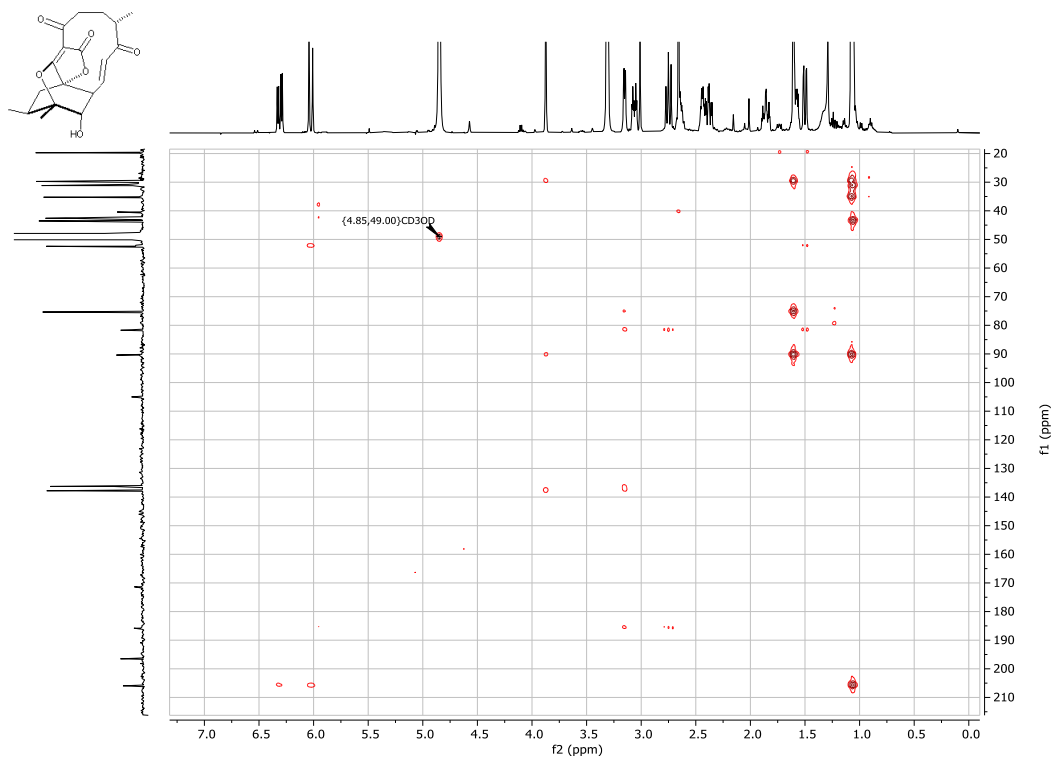
Εικόνα A121: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης **2** ((\pm)-**16**).



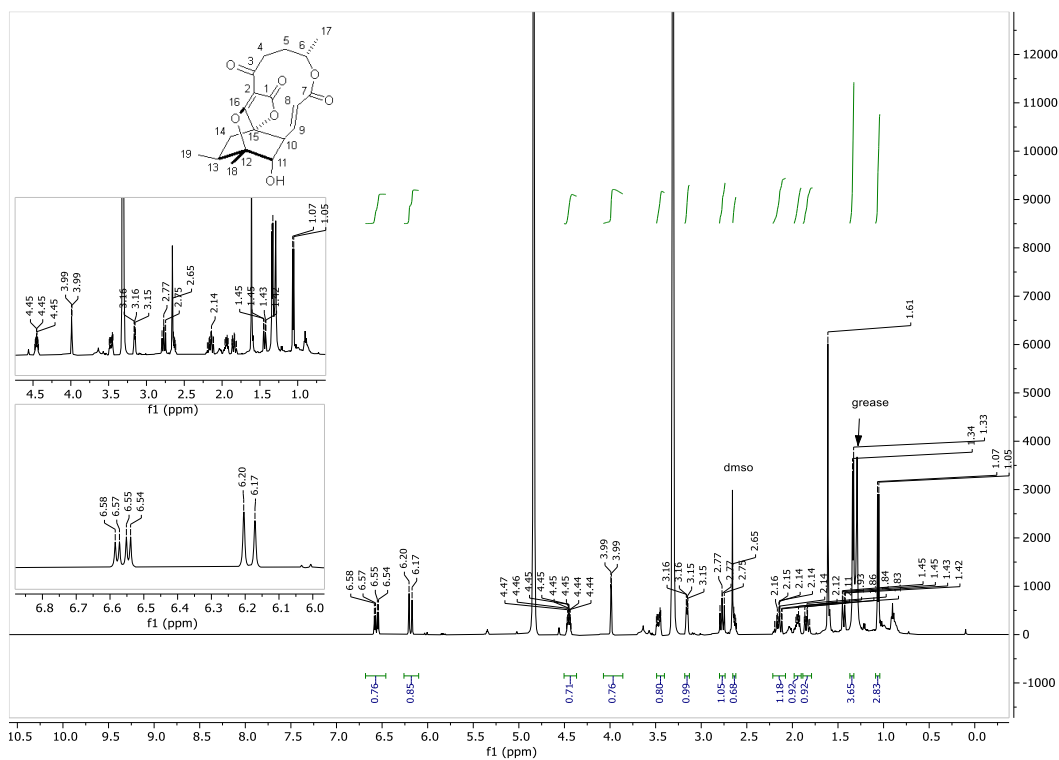
Εικόνα A122: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης **2** ((\pm)-**16**).



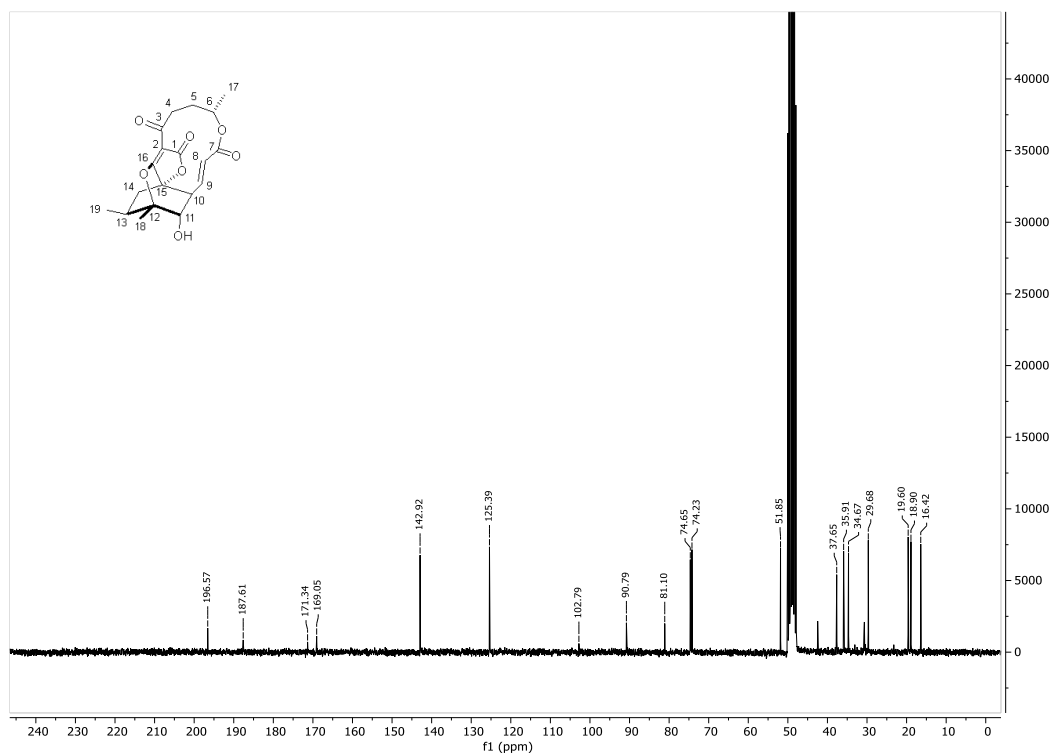
Εικόνα A123: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης **2** ((\pm) -**16**).



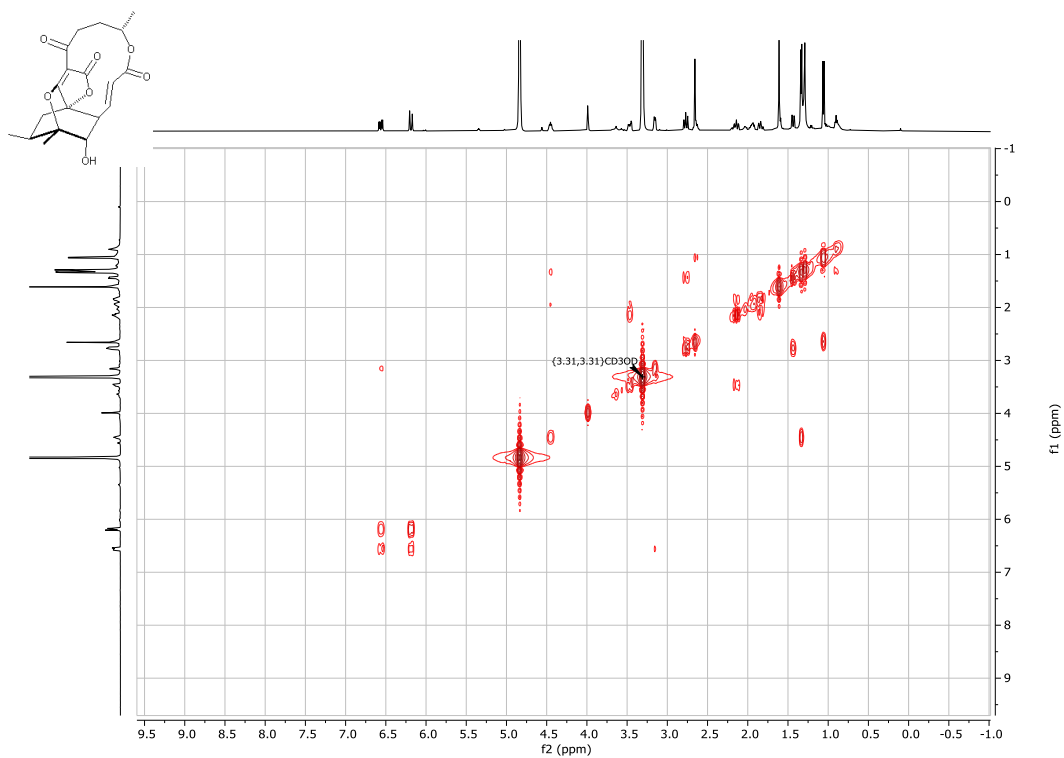
Εικόνα A124: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης **2** ((\pm) -**16**).



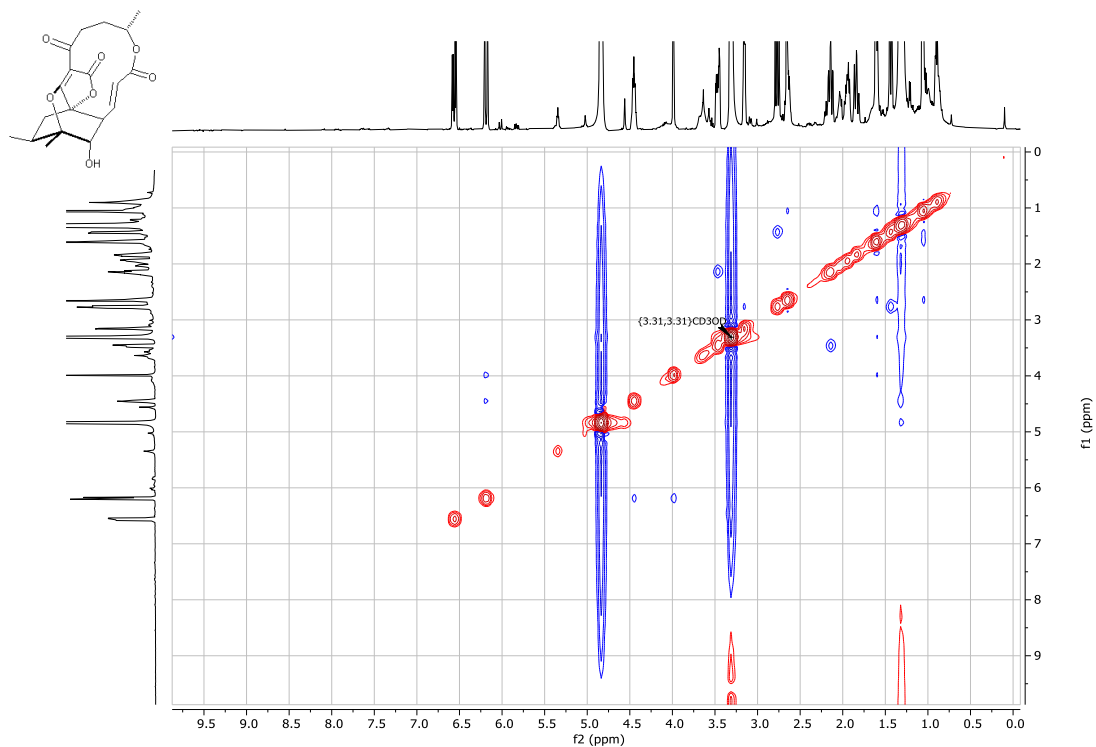
Εικόνα A125: Φάσμα ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) της (±)-νεοαβσομκίνης B ((±)-36).



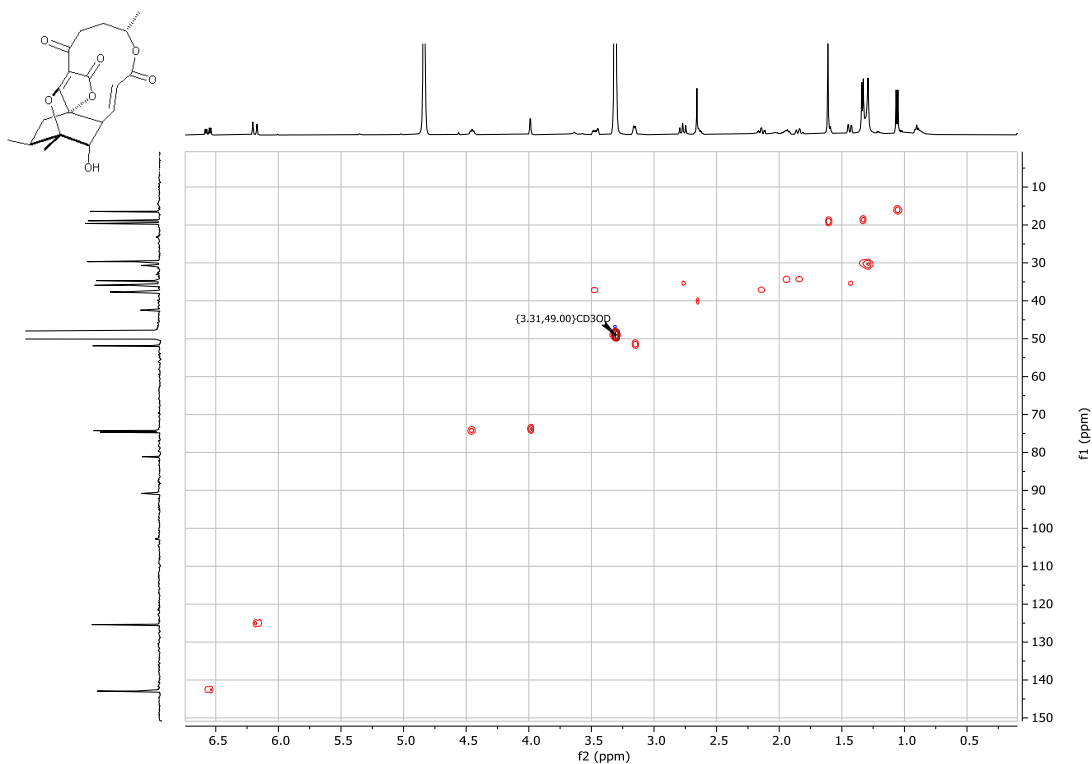
Εικόνα A126: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) της (±)-νεοαβσομκίνης B ((±)-36).



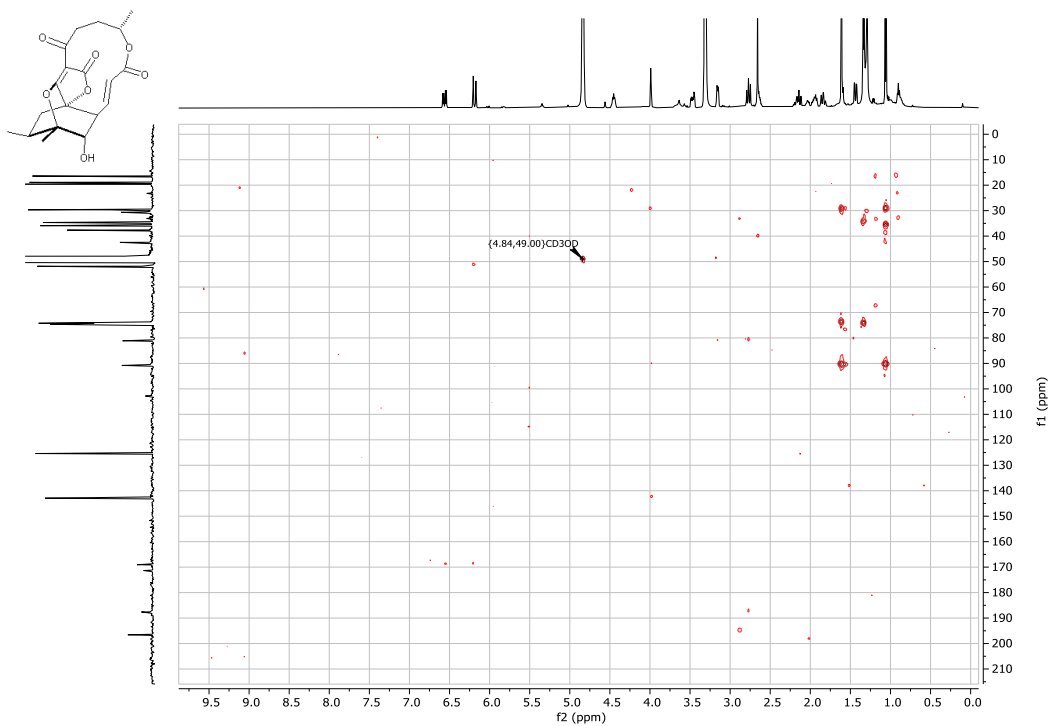
Εικόνα A127: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B ((\pm) -36).



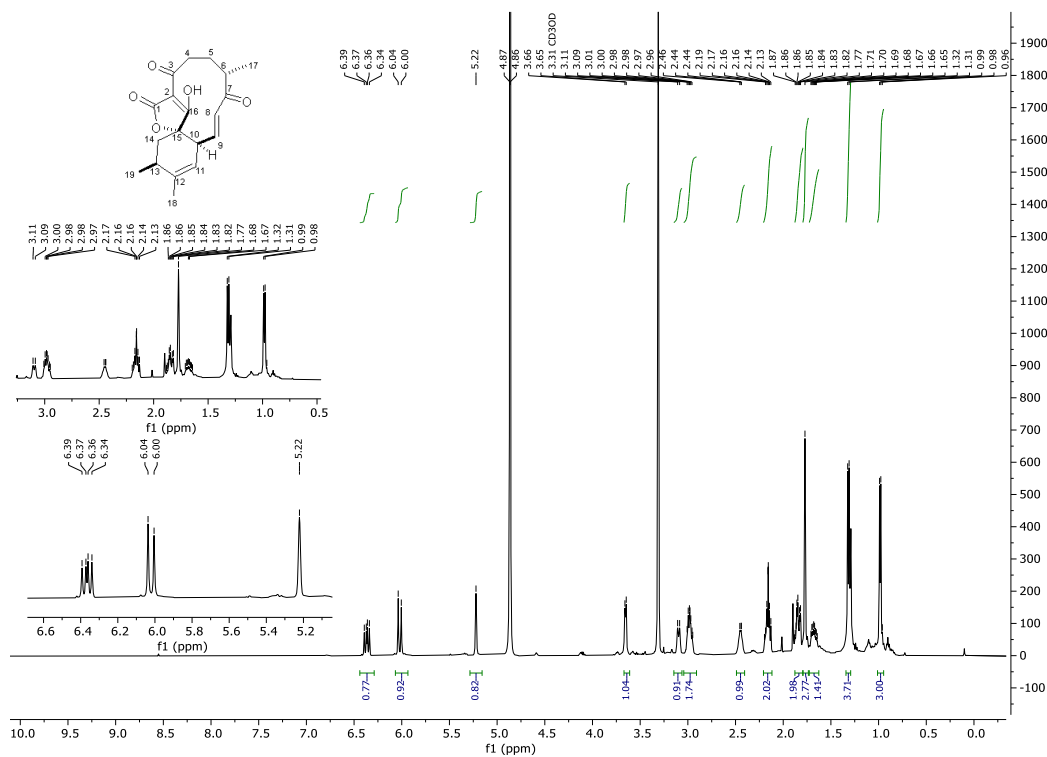
Εικόνα A128: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-νεοαβυσσομικίνης B ((\pm) -36).



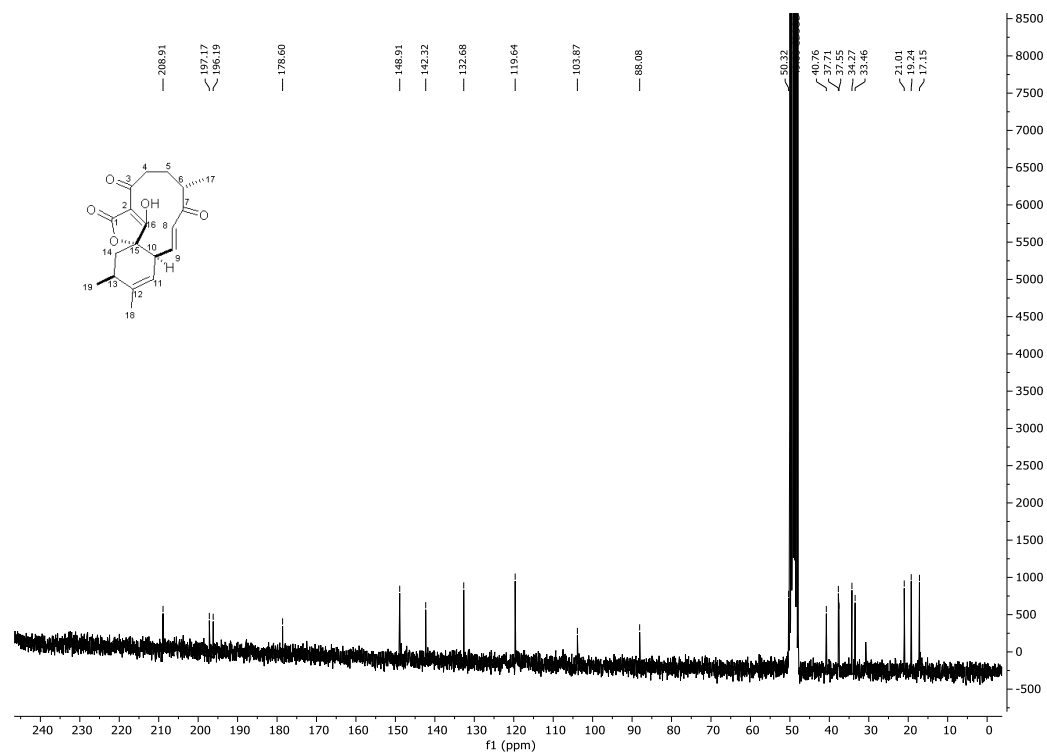
Εικόνα A129: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CD_3OD) της (\pm) -νεοαβυσσομικίνης B ((\pm) -36).



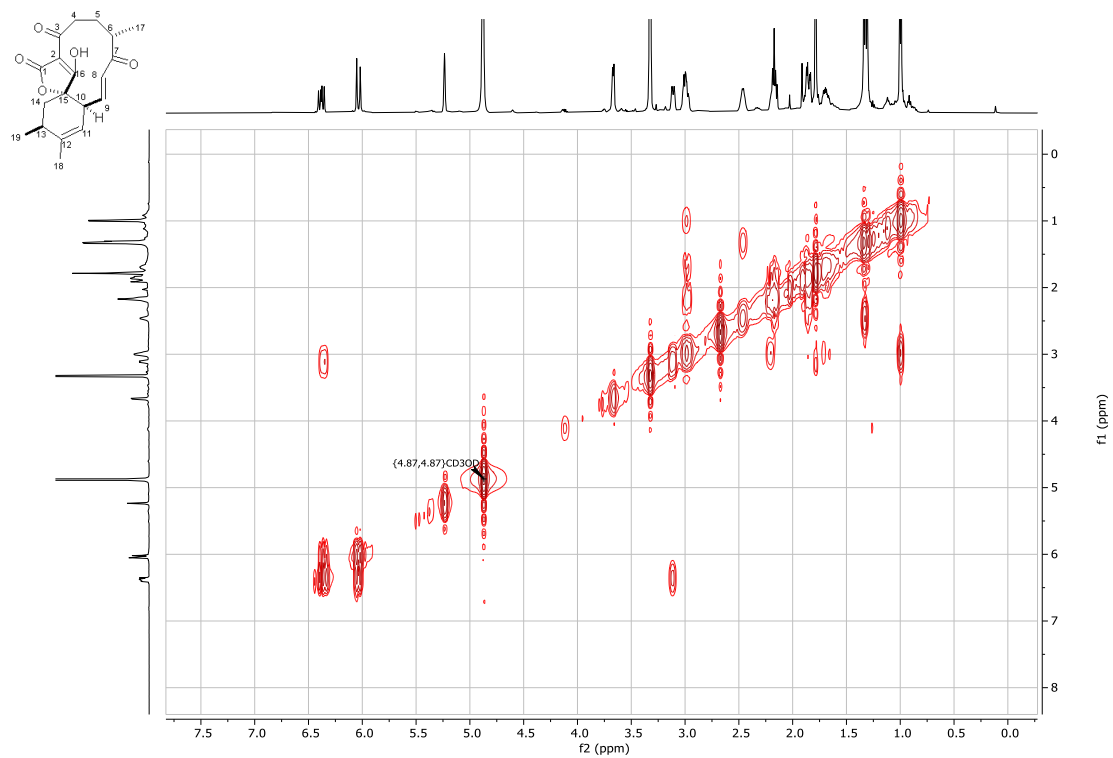
Εικόνα A130: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CD_3OD) της (\pm) -νεοαβυσσομικίνης B ((\pm) -36).



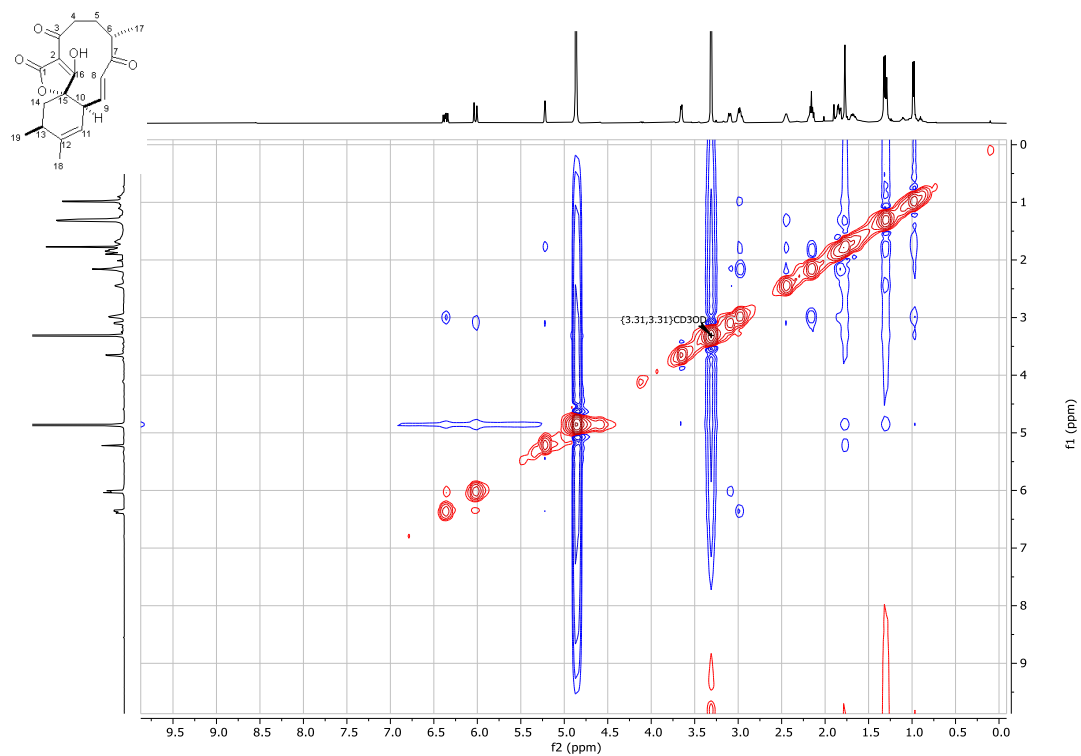
Εικόνα A131: Φάσμα ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) της (±)-αβυσομικίνης 6 ((±)-20).



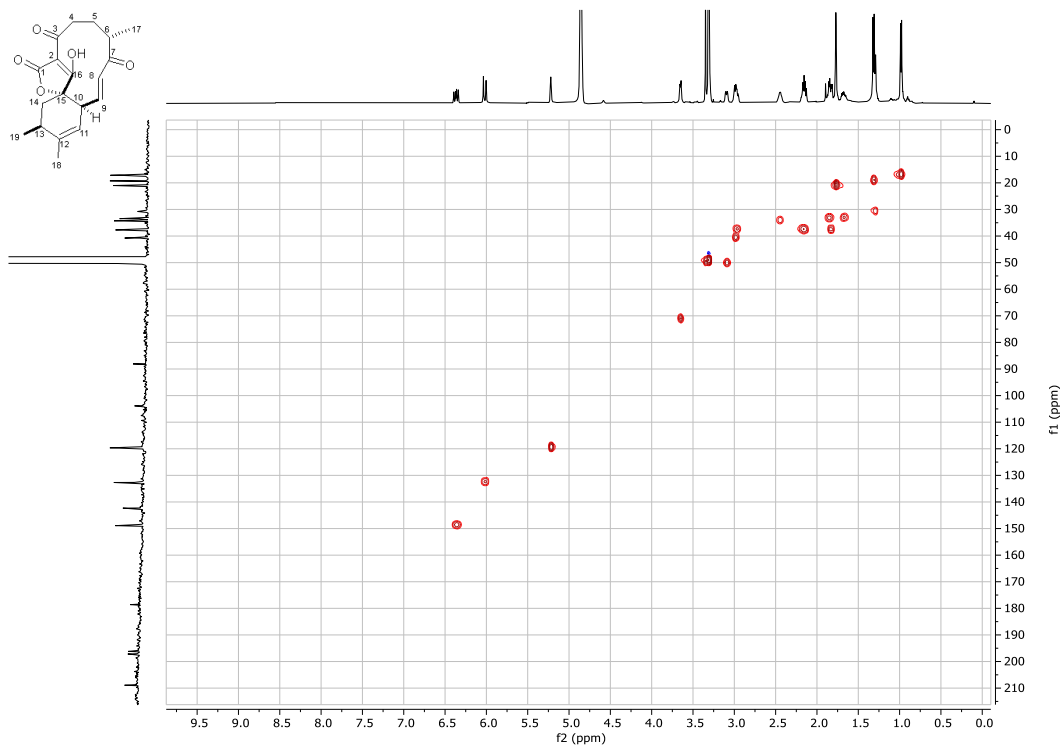
Εικόνα A132: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) της ένωσης (±)-αβυσομικίνης 6 ((±)-20).



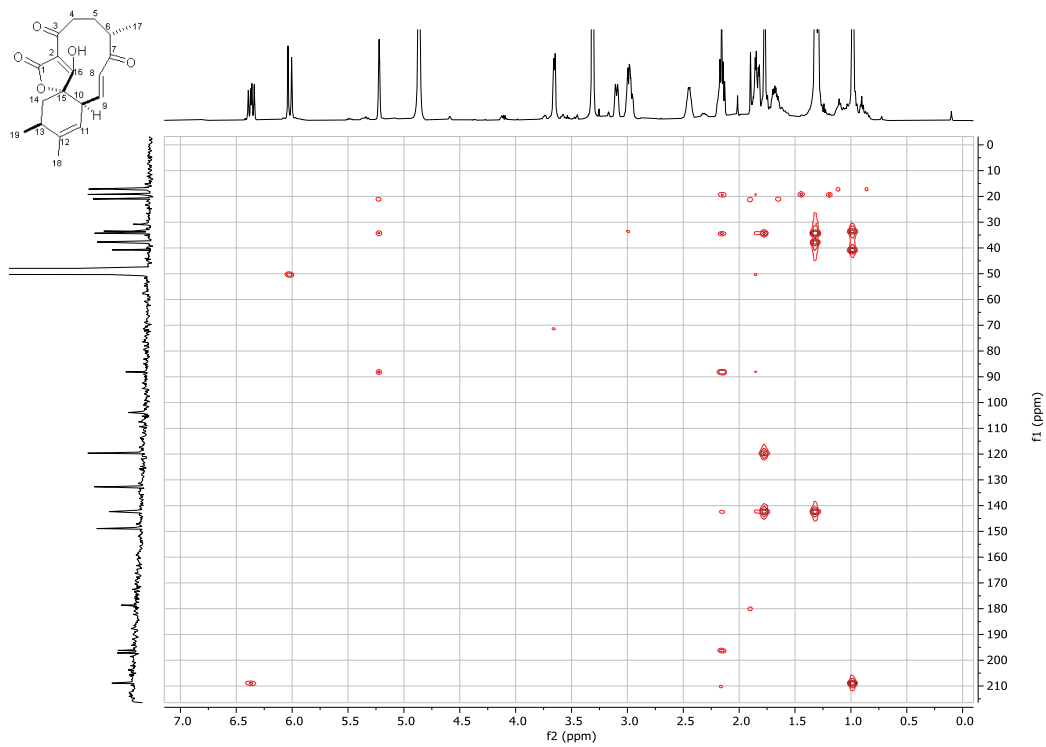
Εικόνα A133: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης **6** ((\pm)-**20**).



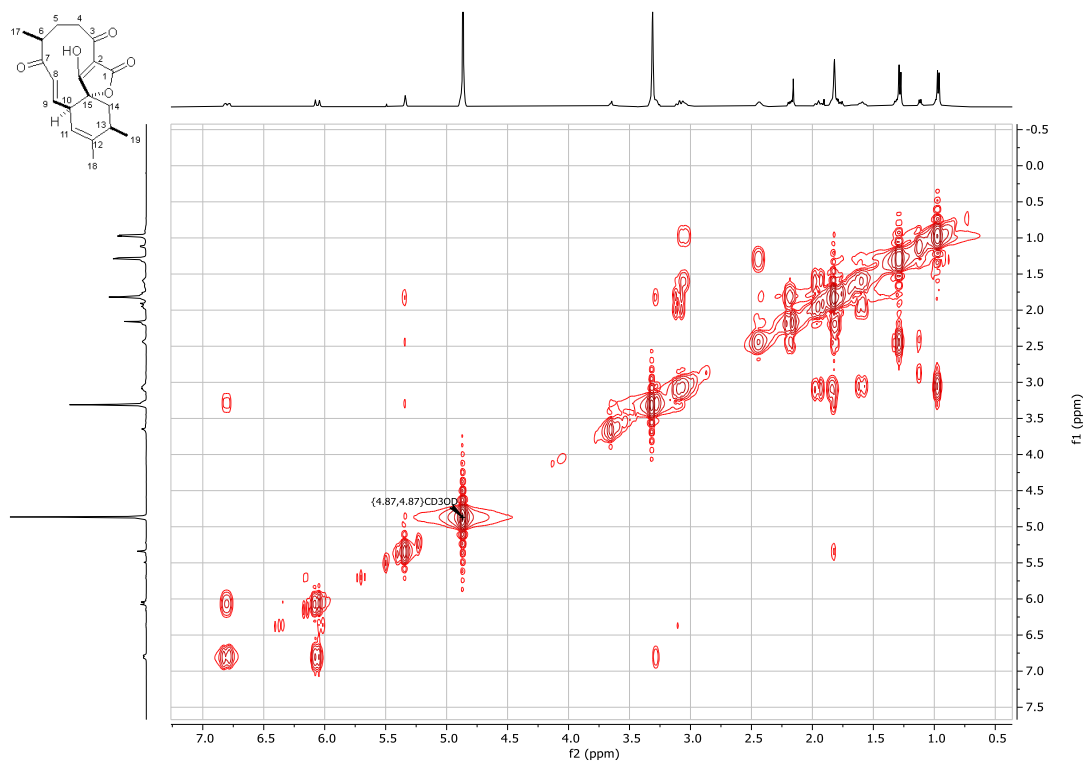
Εικόνα A134: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης **6** ((\pm)-**20**).



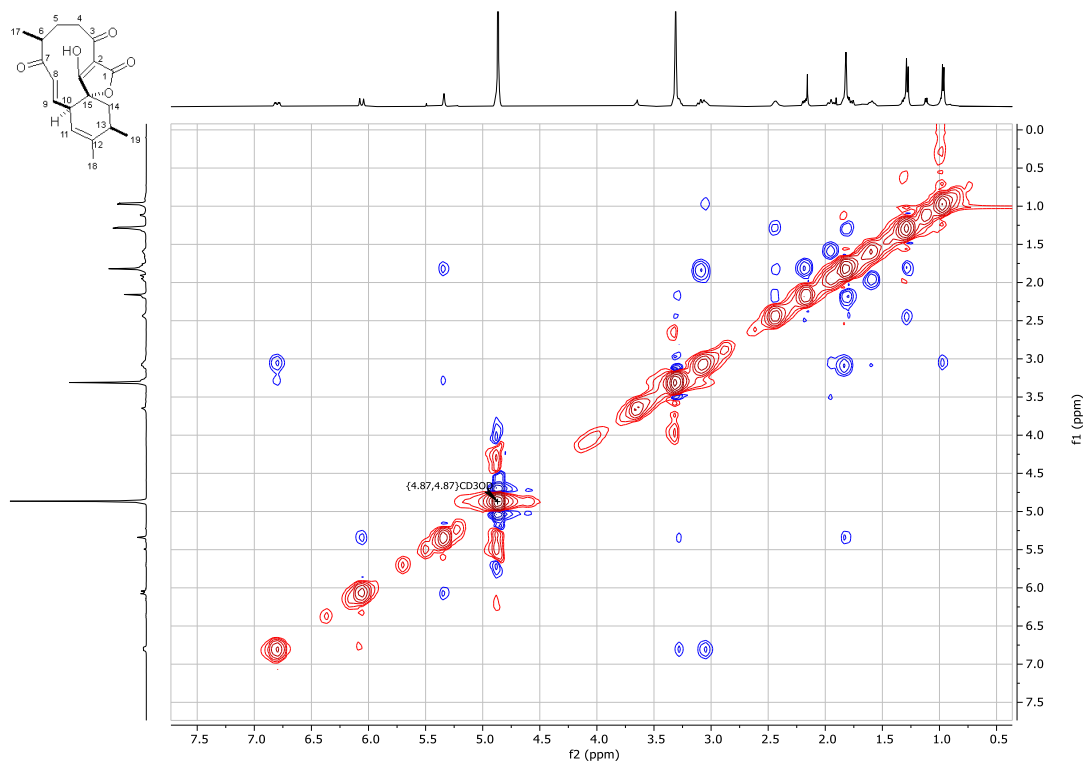
Εικόνα A135: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης **6** (\pm -20).



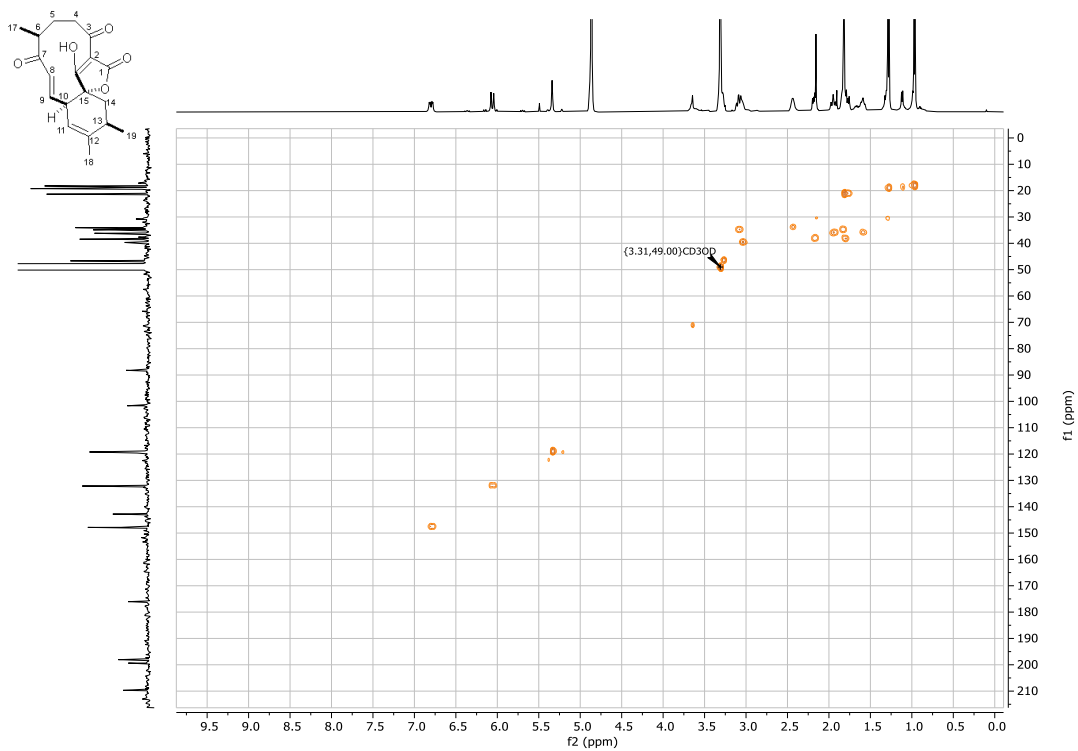
Εικόνα A136: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης **6** (\pm -20).



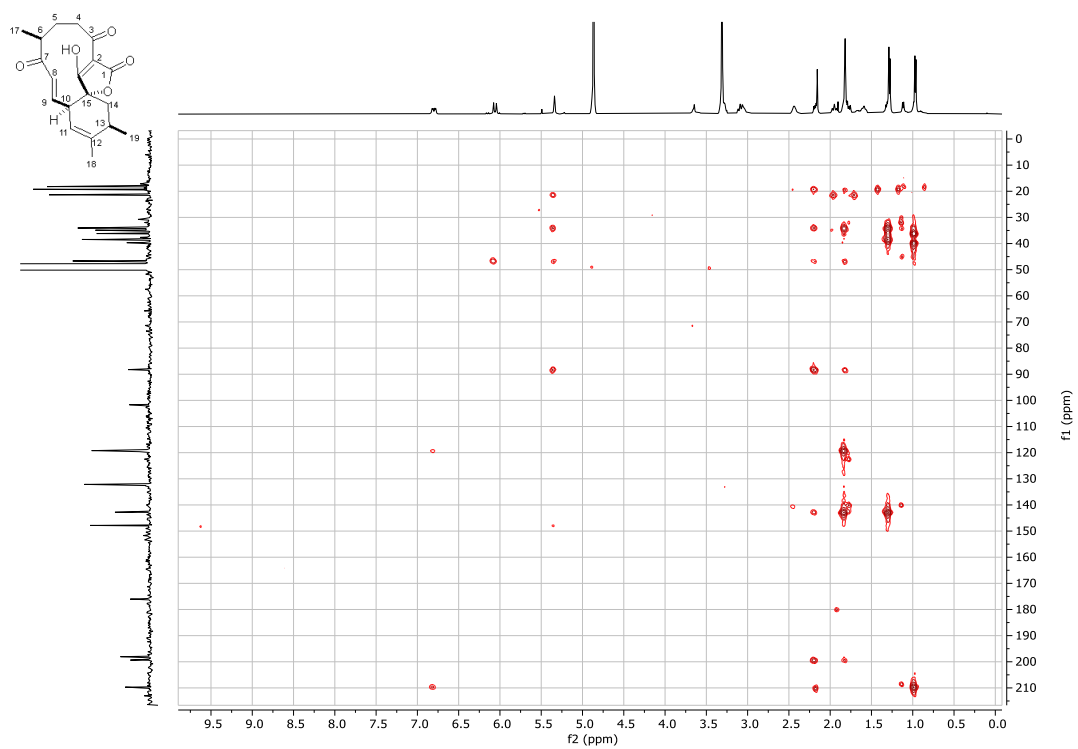
Εικόνα A139: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CD₃OD) της (\pm) -αβυσσομικίνης **7** ((\pm) -**12**).



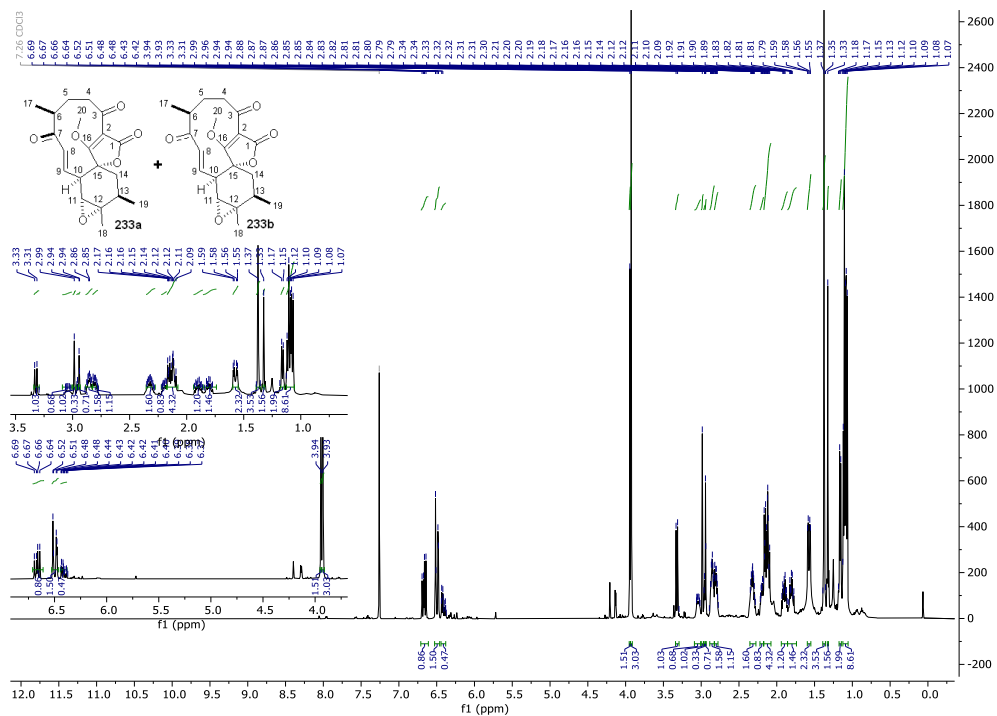
Εικόνα A140: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CD₃OD) της (\pm) -αβυσσομικίνης **7** ((\pm) -**12**).



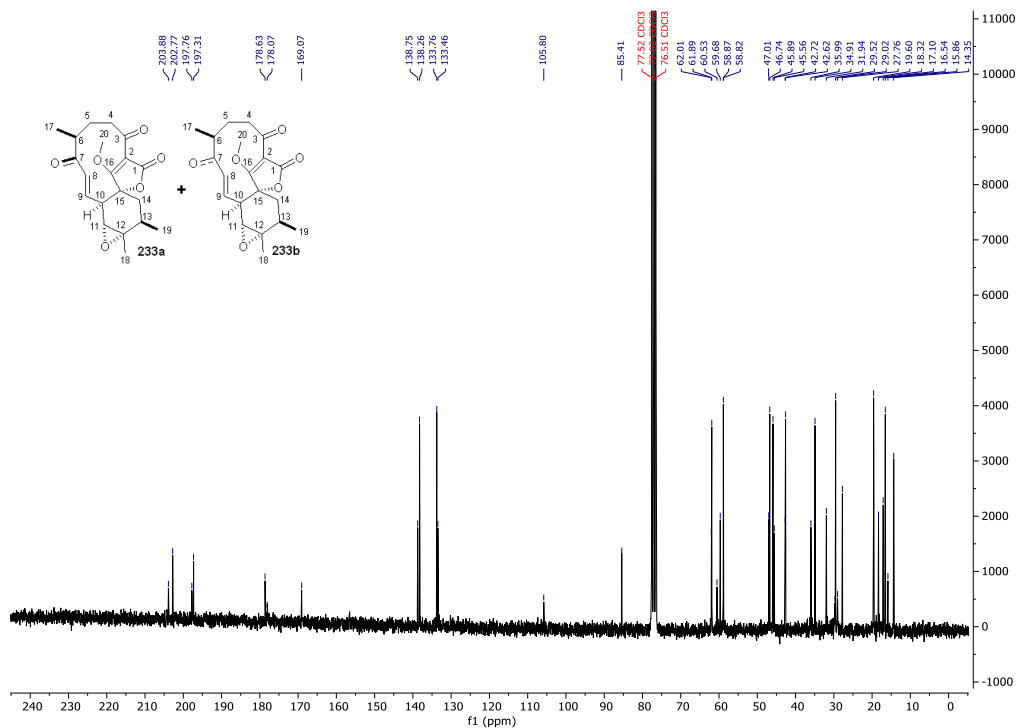
Εικόνα A141: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης **7** ((\pm)-**12**).



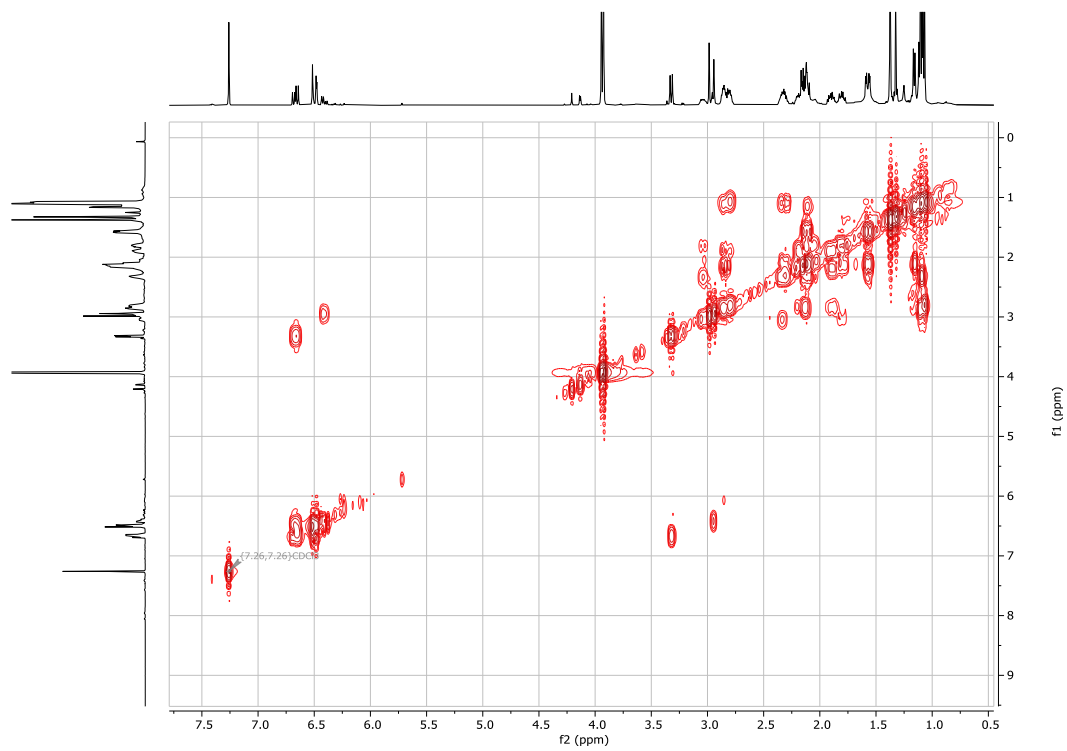
Εικόνα A142: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CD_3OD) της (\pm)-αβυσσομικίνης **7** ((\pm)-**12**).



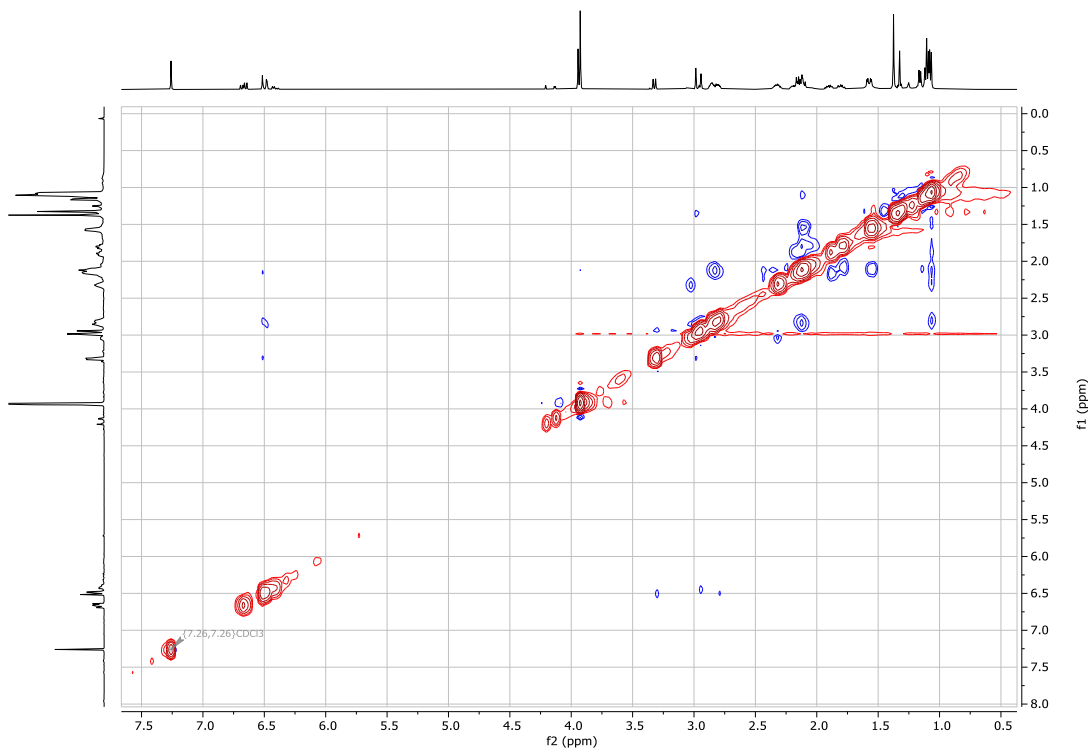
Εικόνα A143: Φάσμα ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) του μείγματος ενώσεων **233a** και **233b**.



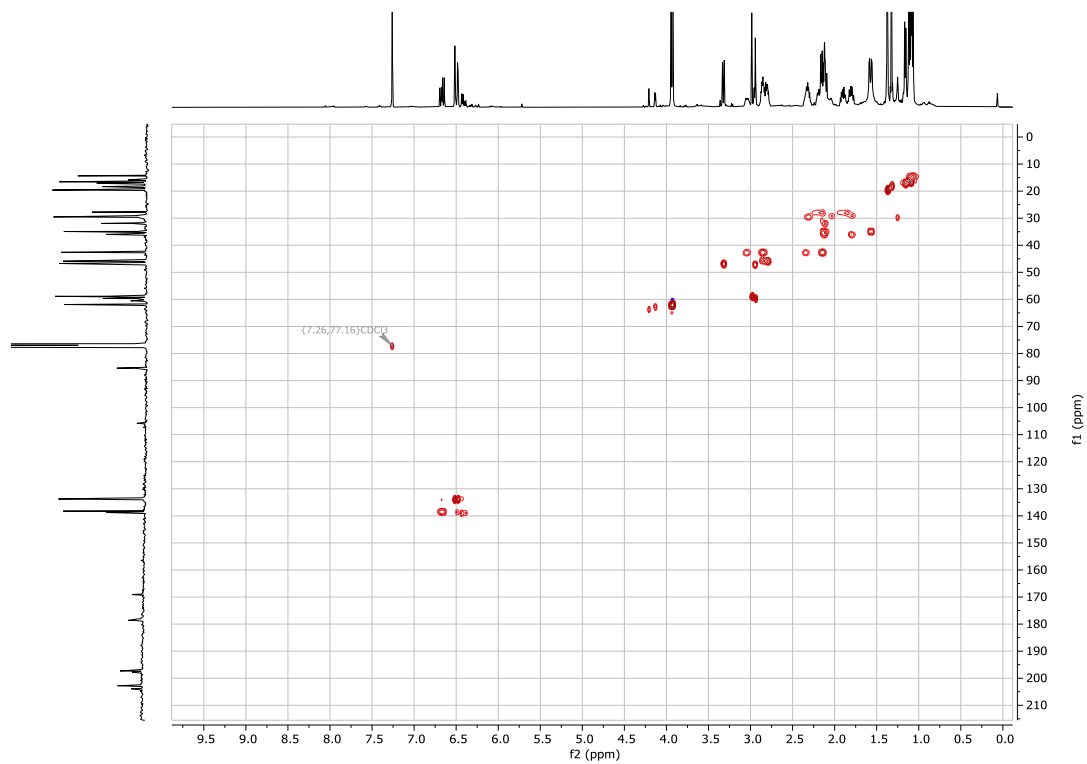
Εικόνα A144: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) του μείγματος ενώσεων **233a** και **233b**.



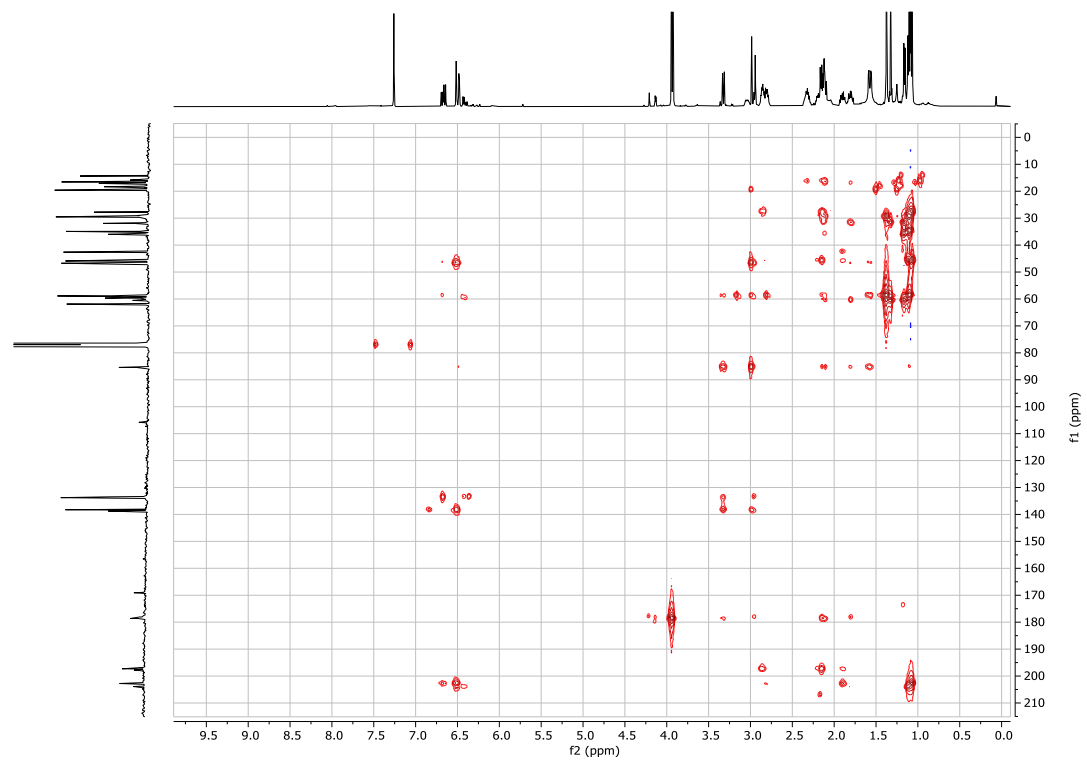
Εικόνα A145: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) του μείγματος ενώσεων **233a** και **233b**.



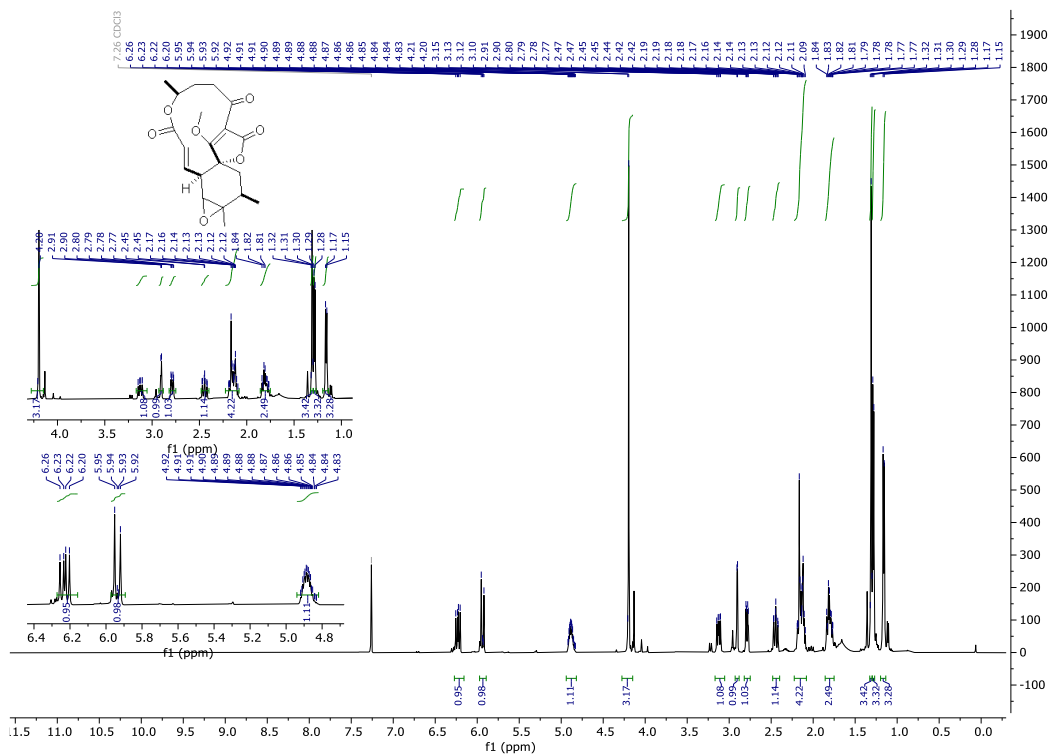
Εικόνα A146: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CDCl_3) του μείγματος ενώσεων **233a** και **233b**.



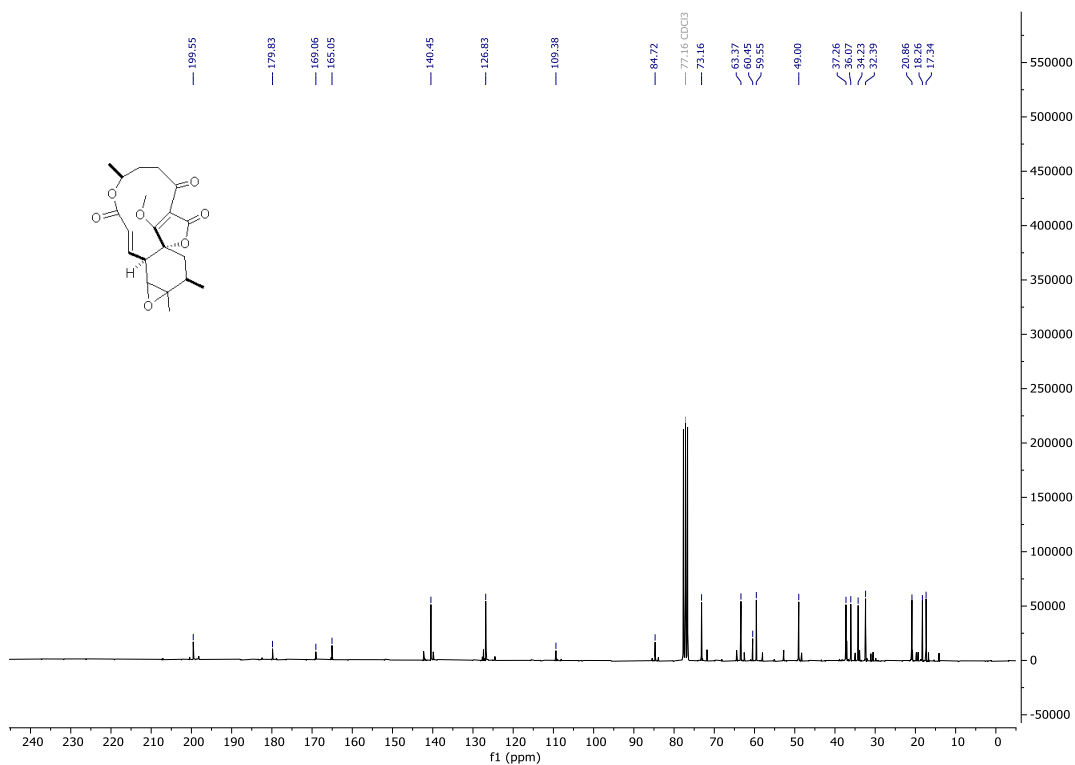
Εικόνα A147: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CDCl_3) του μείγματος ενώσεων **233a** και **233b**.



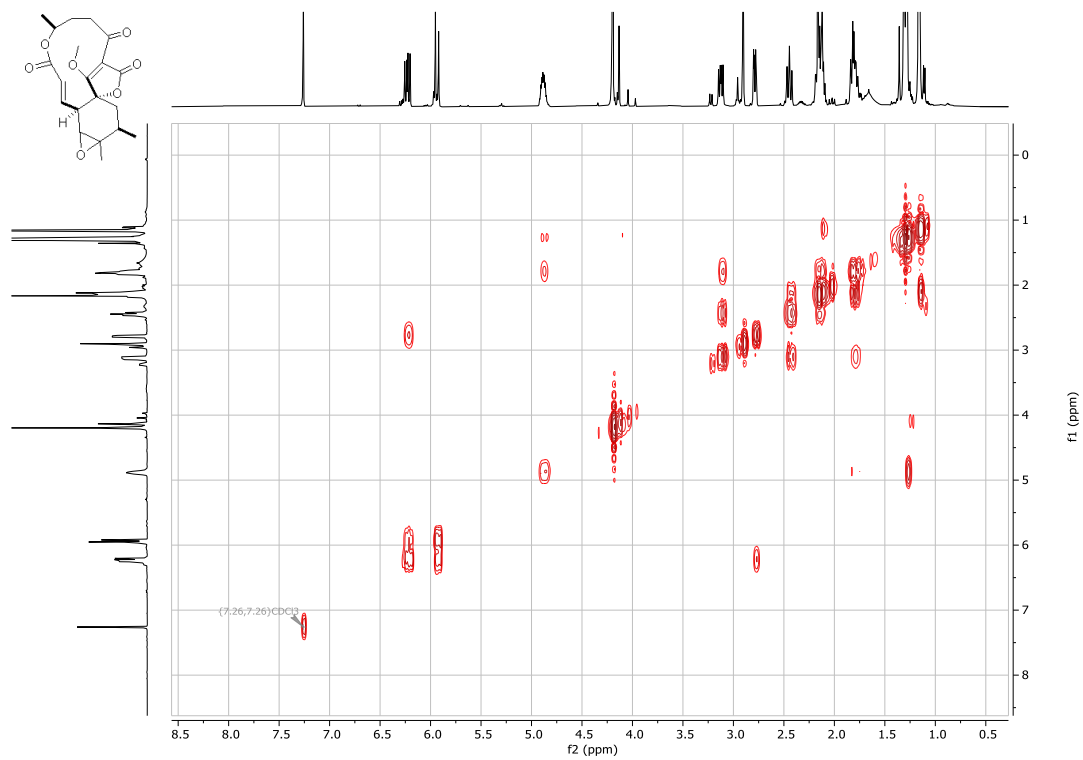
Εικόνα A148: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CDCl_3) του μείγματος ενώσεων **233a** και **233b**.



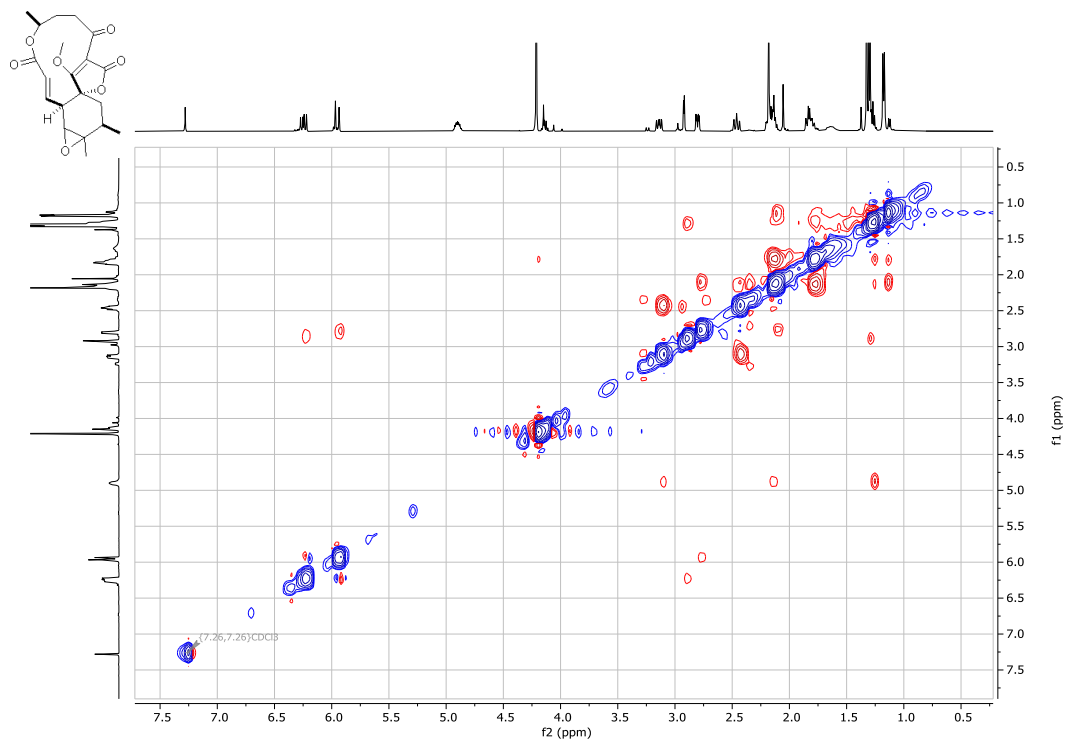
Εικόνα A149: Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **234**.



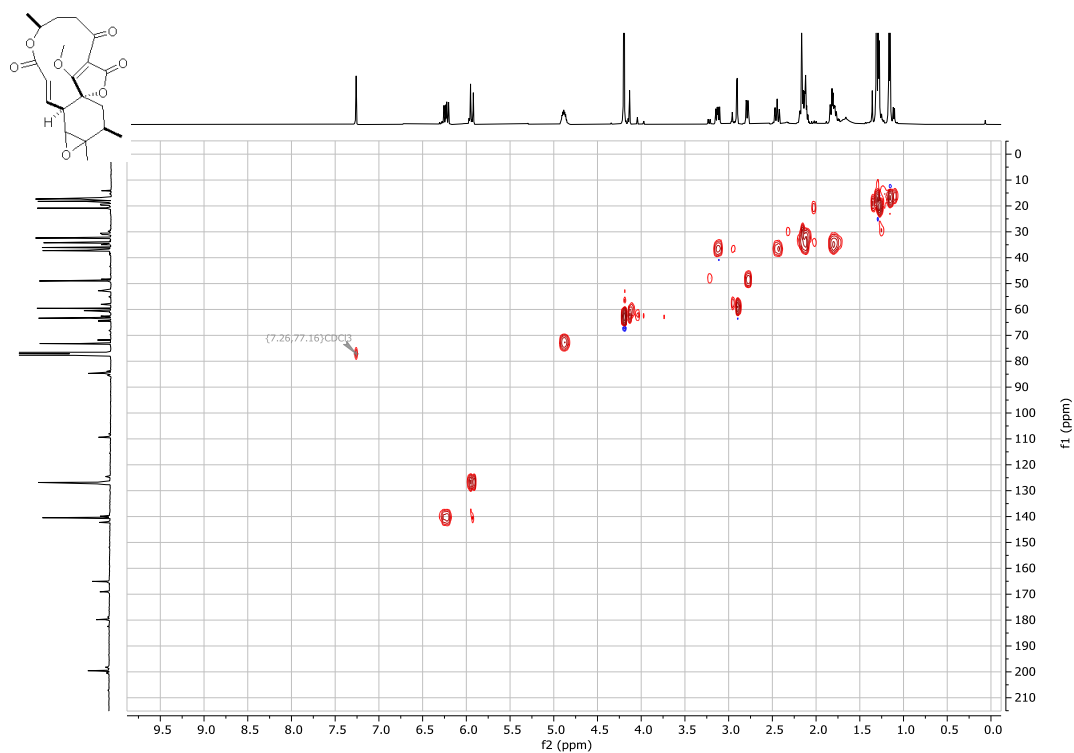
Εικόνα A150: Φάσμα $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) της ένωσης **234**.



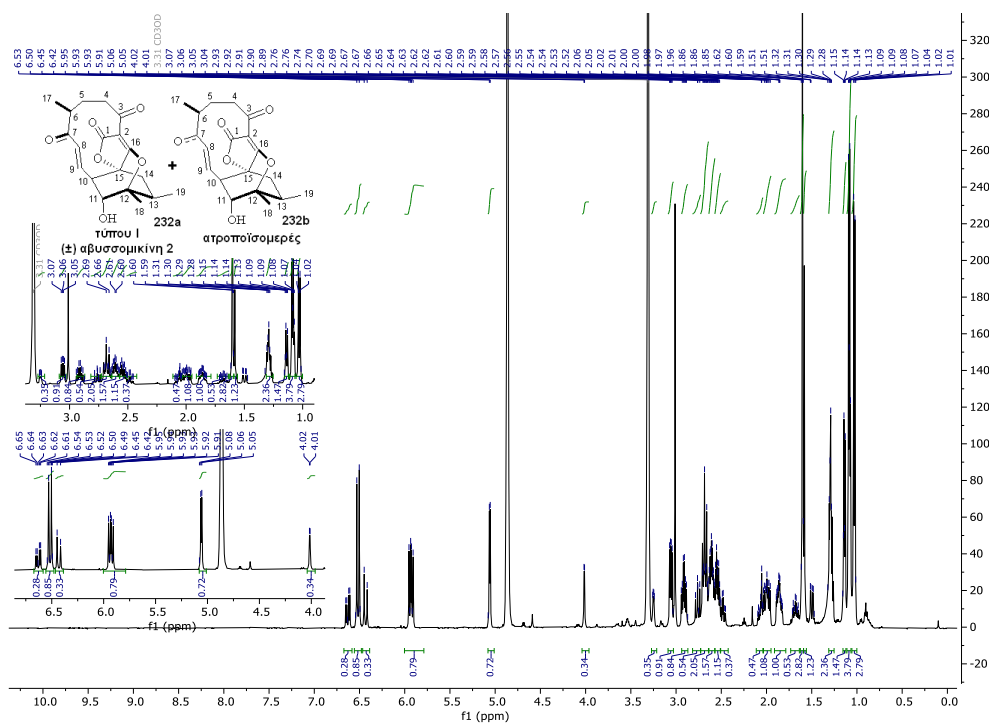
Εικόνα A151: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **234**.



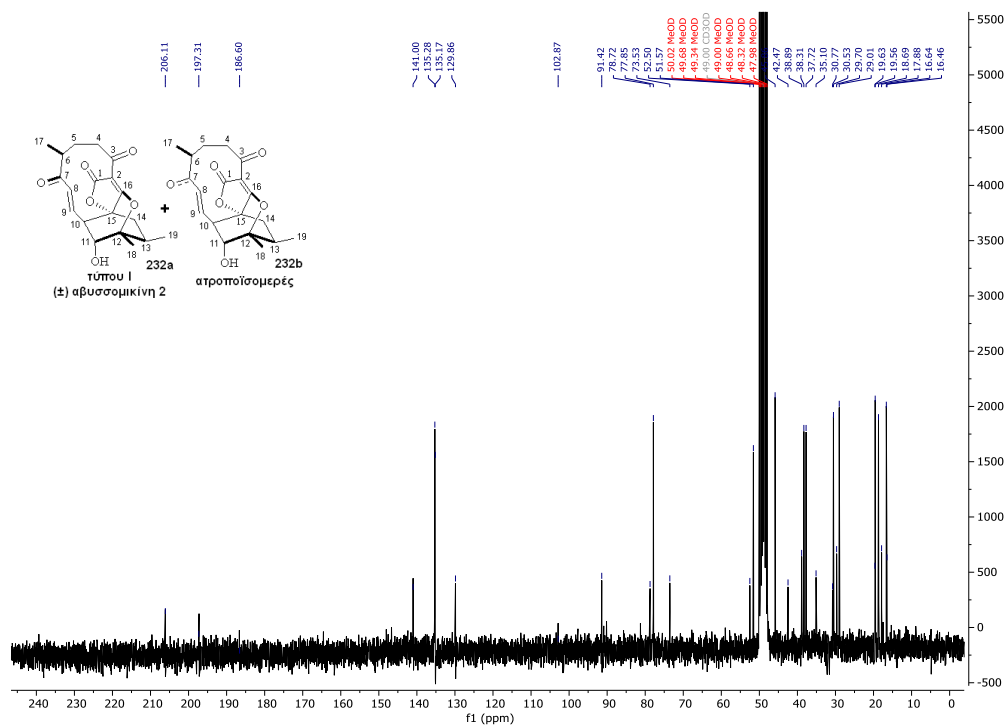
Εικόνα A152: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CDCl_3) της ένωσης **234**.



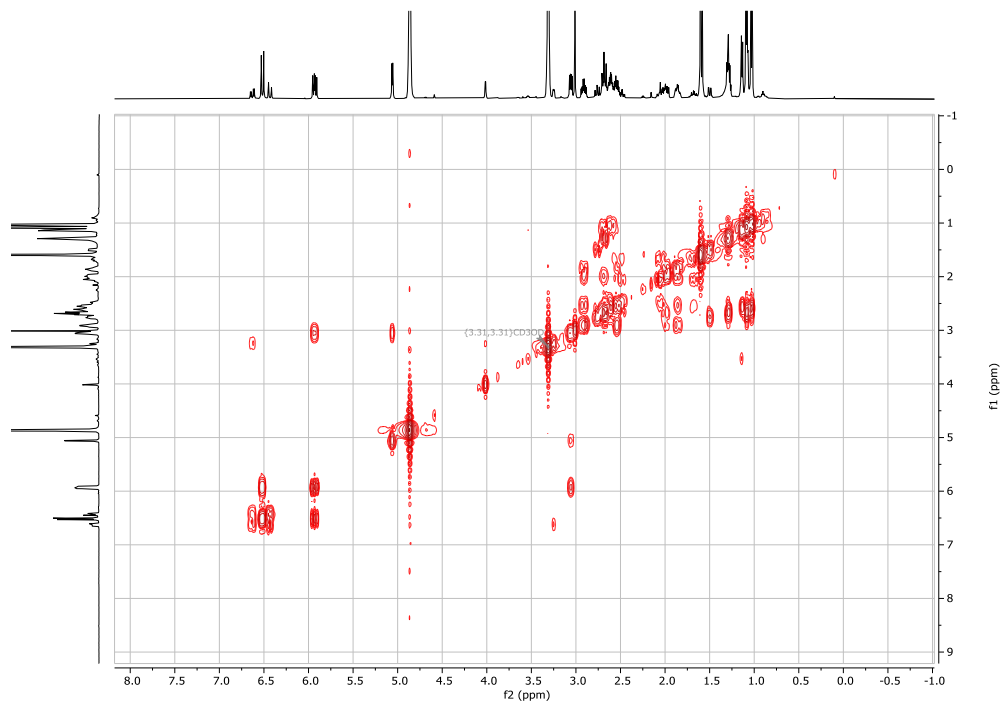
Εικόνα A153: Φάσμα: ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CDCl_3) της ένωσης **234**.



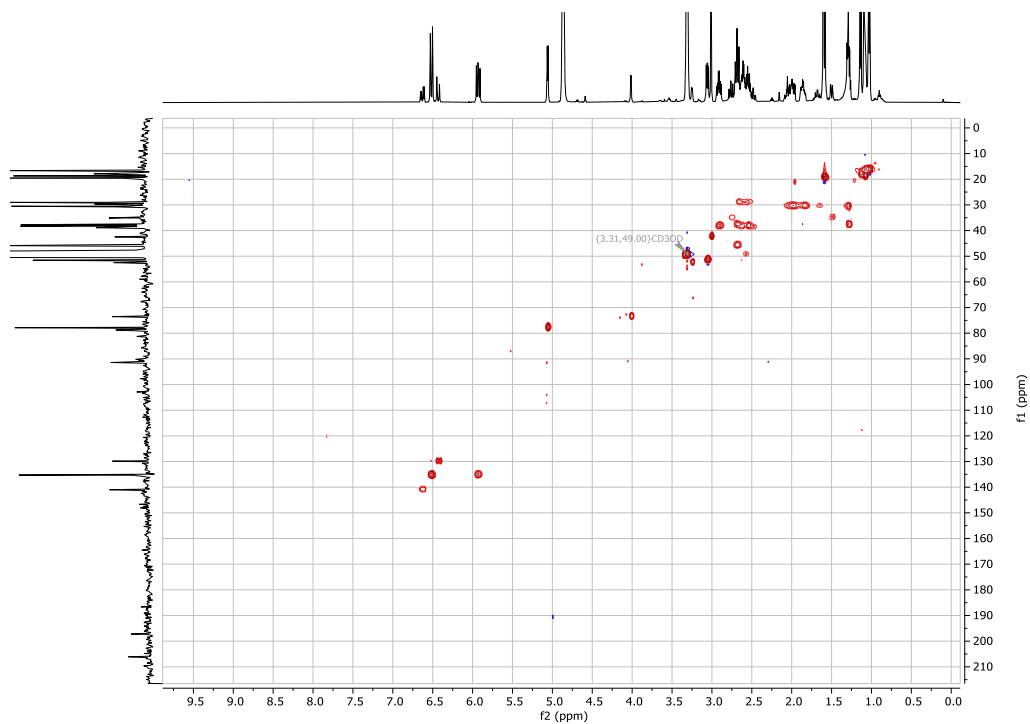
Εικόνα A154: Φάσμα ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) της τύπου I (\pm)-αβυσομικίνης **2** (**232a**) και του ατροποϊσομερούς της (**232b**).



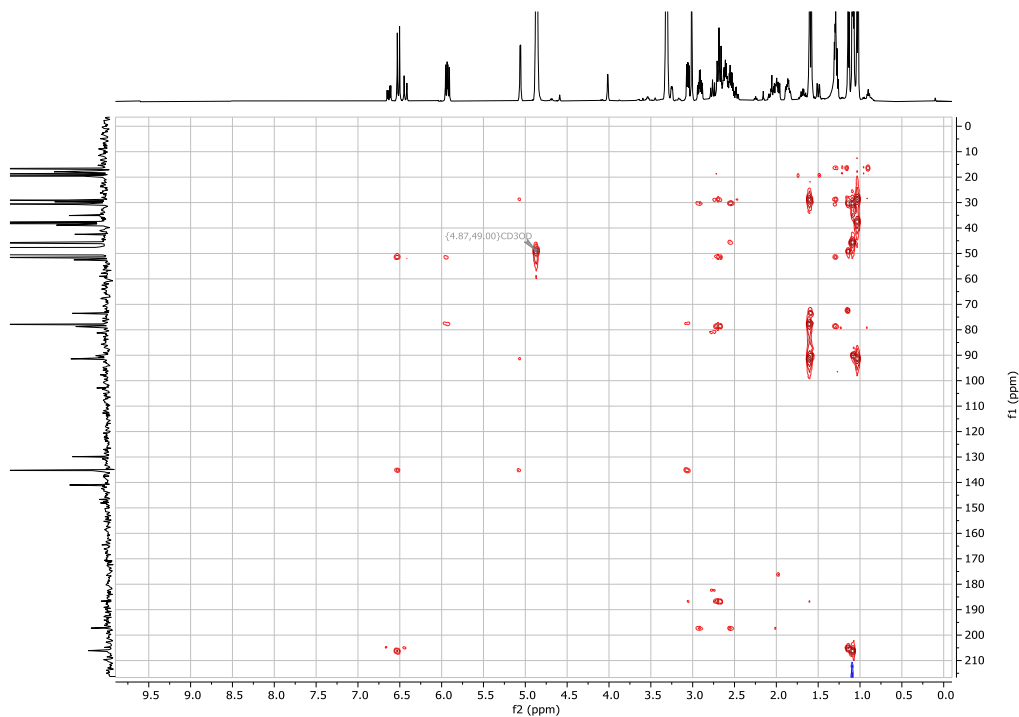
Εικόνα A155: Φάσμα ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) τύπου I (±)-αβυσσομικίνης **2 (232a)** και του ατροποϊσομερούς της (**232b**).



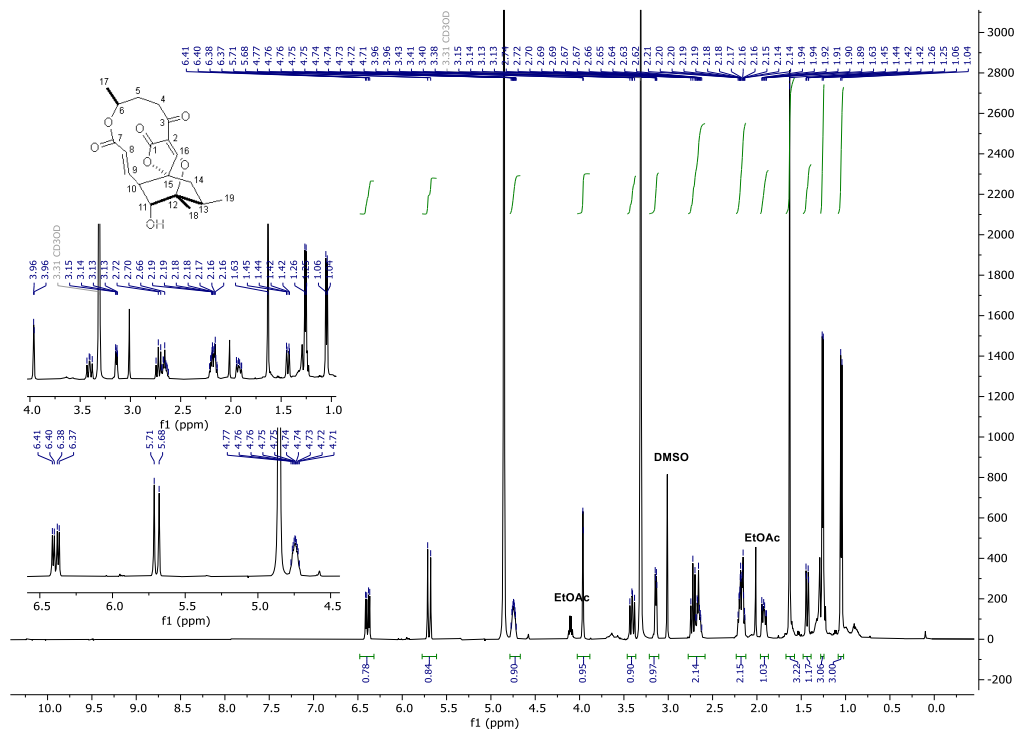
Εικόνα A156: Φάσμα ¹H-¹H COSY NMR (500 MHz, CD₃OD) της τύπου I (±)-αβυσσομικίνης **2 (232a)** και του ατροποϊσομερούς της (**232b**).



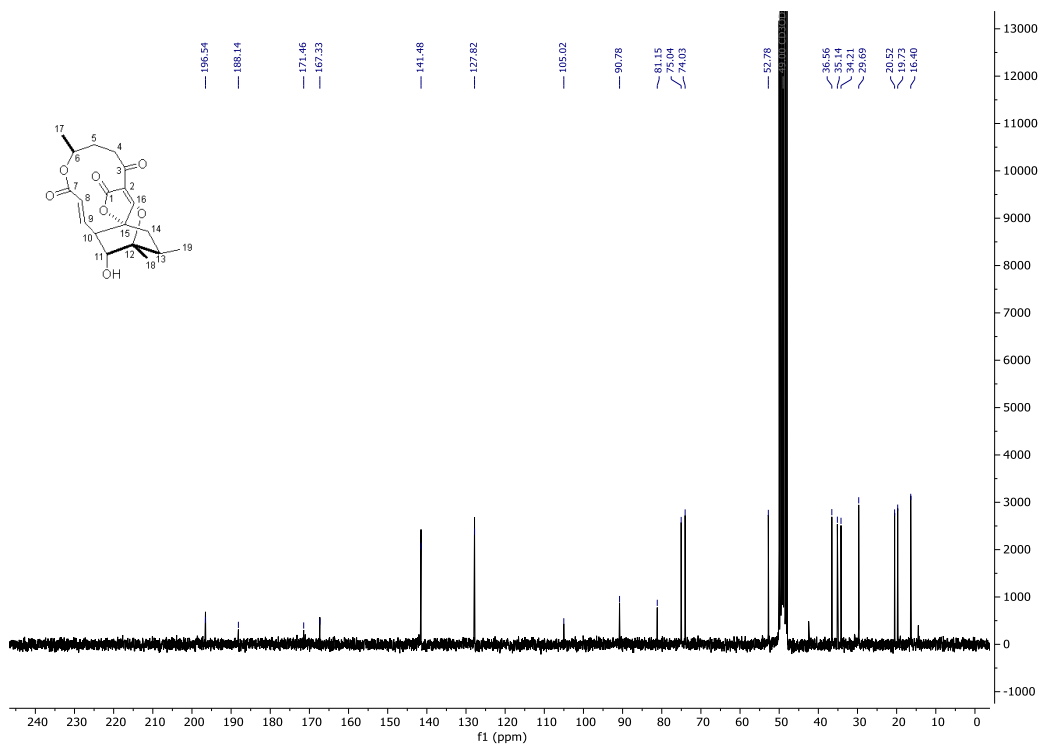
Εικόνα A157: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CD_3OD) της τύπου I (\pm)-αβυσσομικίνης **2 (232a)** και του ατροποϊσομερούς της (**232b**).



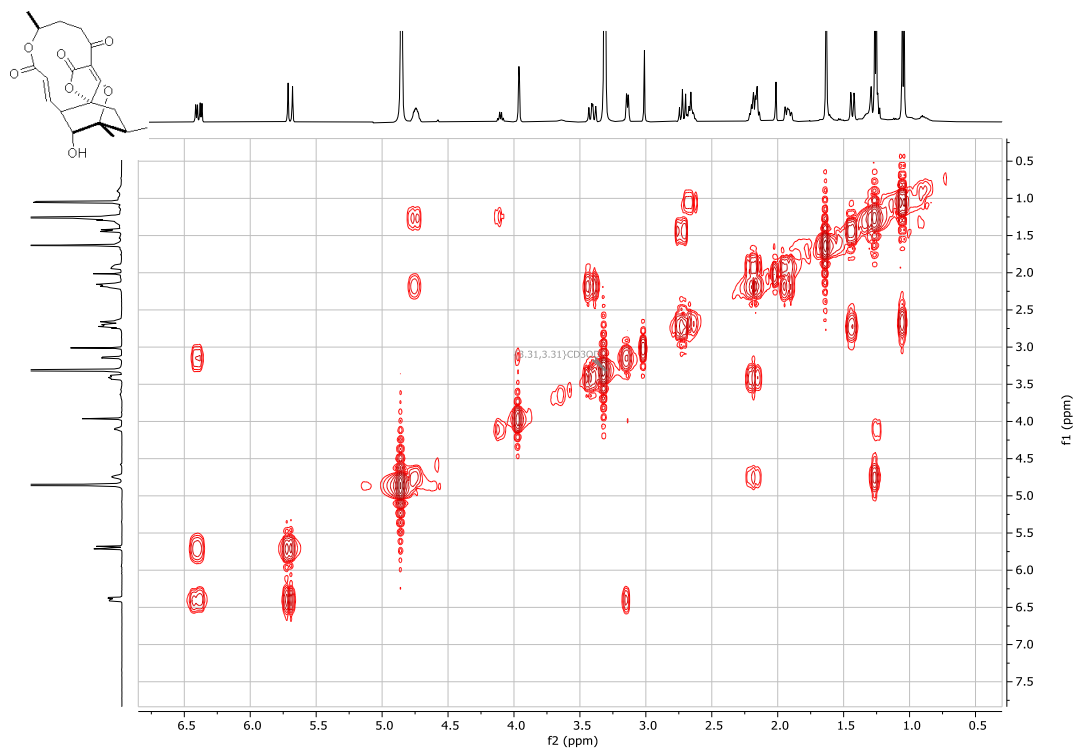
Εικόνα A158: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CD_3OD) της τύπου I (\pm)-αβυσσομικίνης **2 (232a)** και του ατροποϊσομερούς της (**232b**).



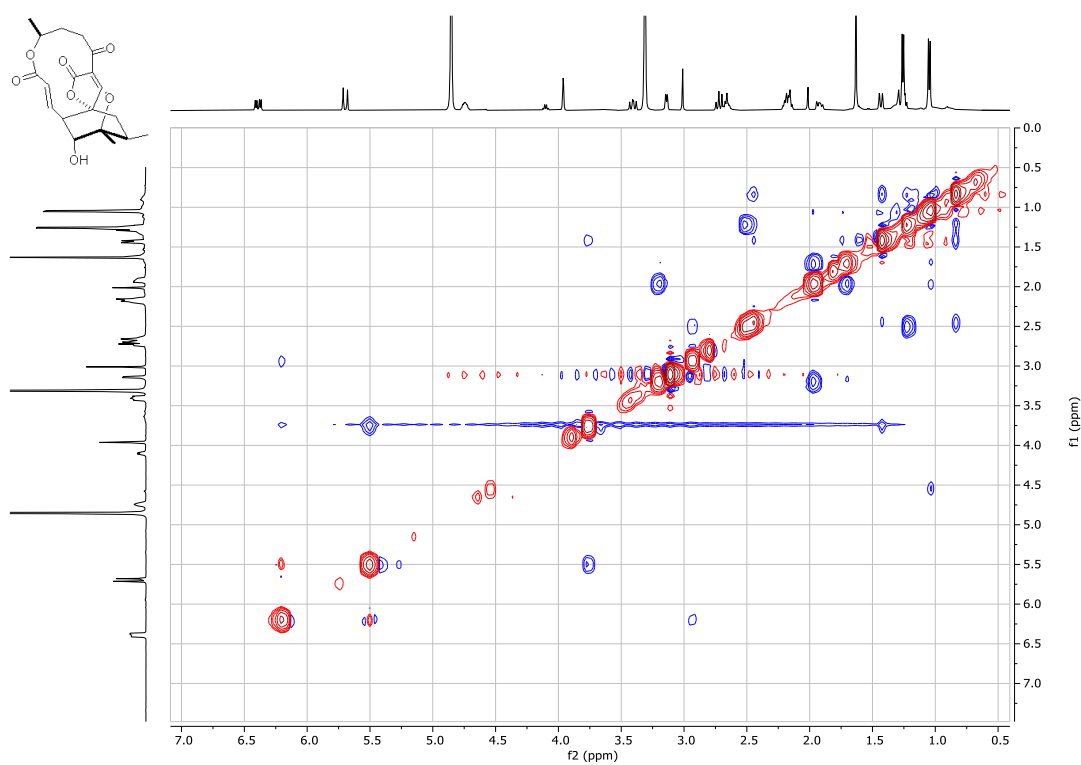
Εικόνα A159: Φάσμα: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) της τύπου I (±)-νεοαβσομοκίνης Β (231).



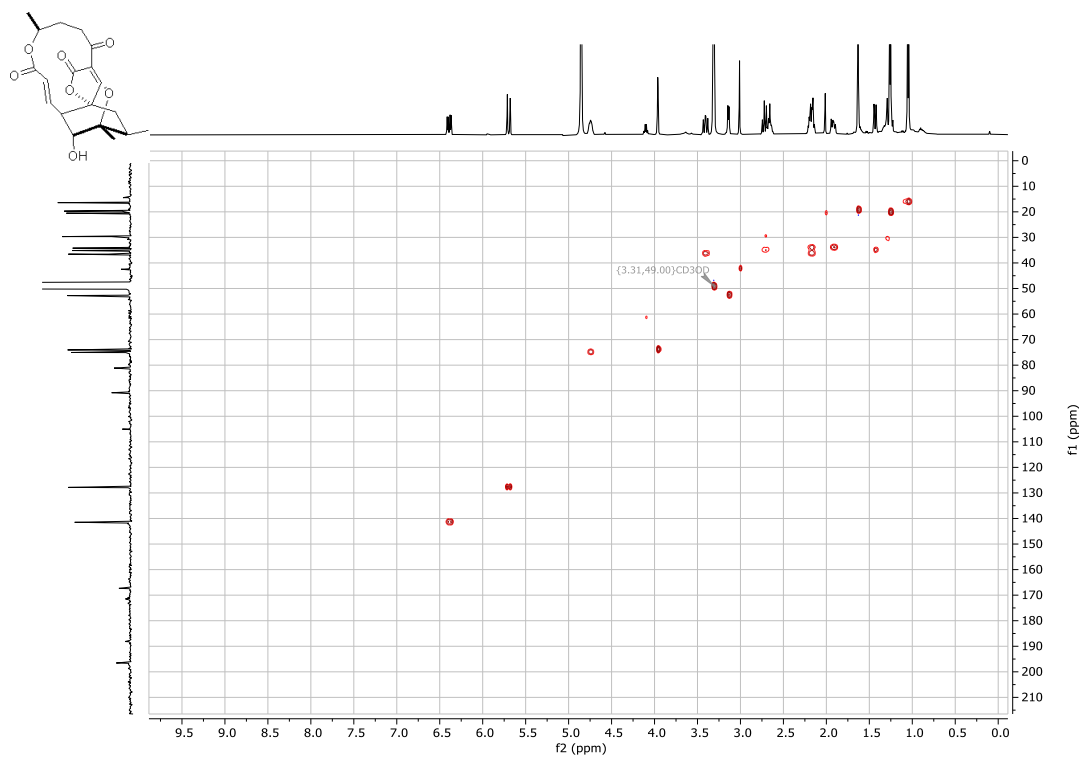
Εικόνα A160: Φάσμα: $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) της τύπου I (±)-νεοαβσομοκίνης Β (231).



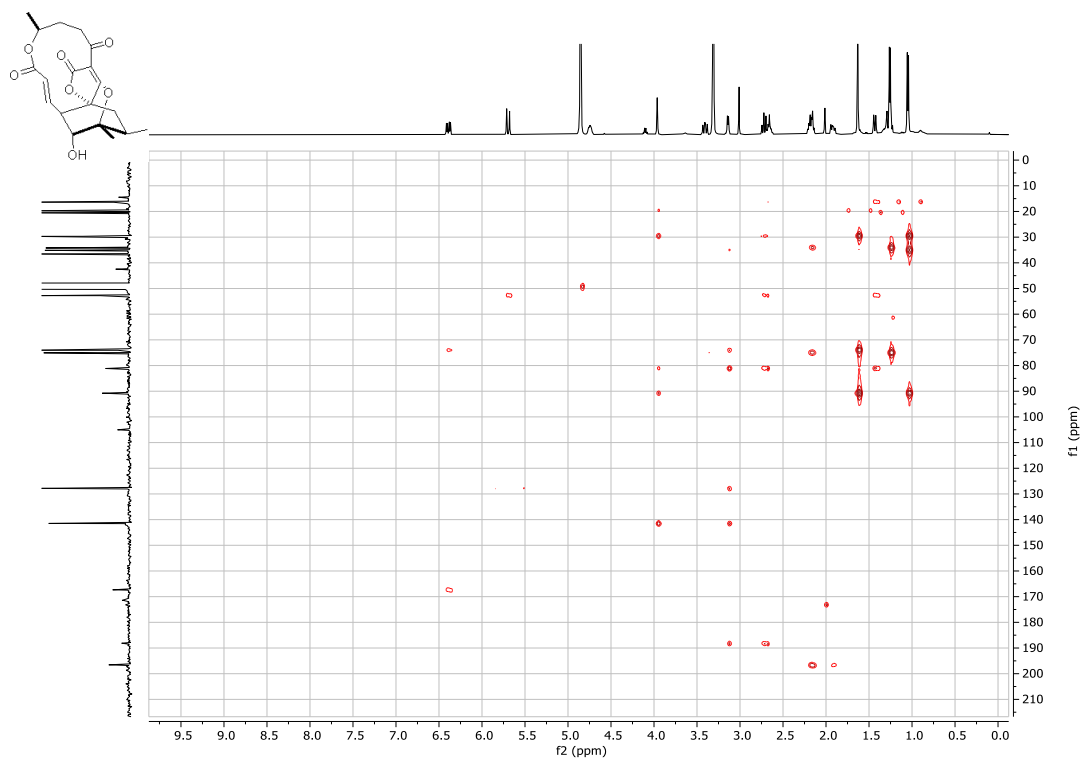
Εικόνα A161: Φάσμα ^1H - ^1H COSY NMR (500 MHz, CD_3OD) της τύπου I (\pm)-νεοαβυσομικίνης **B** (231).



Εικόνα A162: Φάσμα ^1H - ^1H NOESY NMR (500 MHz, CD_3OD) της τύπου I (\pm)-νεοαβυσομικίνης **B** (231).



Εικόνα A163: Φάσμα ^1H - ^{13}C HSQC NMR (CD₃OD) της τύπου I (±)-νεοαβυσομικίνης B (231).



Εικόνα A164: Φάσμα ^1H - ^{13}C HMBC NMR (CD₃OD) της τύπου I (±)-νεοαβυσομικίνης B (231).