



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**“ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΑ ΚΑΙ ΑΡΥΛΟΪΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΑ
2,6-ΔΙΚΕΤΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΚΑΙ
ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΑ N-[(2,6-ΔΙΚΕΤΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝ-1-
ΥΛ)ΑΚΕΤΥΛΟ]ΓΛΥΚΙΝΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ,
ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ
ΑΝΤΙΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΚΗΣ *in vitro* ΔΡΑΣΗΣ”**

ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΤΣΑΤΣΑΡΩΝΗ

ΧΗΜΙΚΟΣ, M.Sc.

ΑΘΗΝΑ 2016

Στην οικογένειά μου...



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: **ΤΣΟΤΙΝΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ** Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής
Παν. Αθηνών

ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: **ΦΥΤΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ** Ομ. Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής
Παν. Αθηνών

ΦΩΣΚΟΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ομ. Καθηγητής, Τμήμα
Φαρμακευτικής Παν. Αθηνών

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΤΣΟΤΙΝΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής Παν. Αθηνών

ΦΥΤΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ομ. Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής Παν. Αθηνών

ΦΩΣΚΟΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ομ. Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής Παν. Αθηνών

ΜΑΡΑΚΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής Παν. Αθηνών

ΠΟΥΛΗ ΝΙΚΟΛΑΪΣ Καθηγήτρια, Τμήμα Φαρμακευτικής Παν. Αθηνών

ΖΩΙΔΗΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ Επίκουρος Καθ., Τμήμα Φαρμακευτικής Παν.
Αθηνών

ΠΑΠΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ ΙΩΑΝΝΗΣ Επίκουρος Καθ., Τμήμα Φαρμακευτικής Παν.
Αθηνών

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους Καθηγητές κ. Ανδρέα Τσοτίνη (Επιβλέποντα Καθηγητή) και κ. Γεώργιο Φυτά (Συνεπιβλέποντα Καθηγητή) για την ανάθεση του θέματος της παρούσας διδακτορικής διατριβής και τη συνεχή καθοδήγησή τους σε όλα τα στάδια της εξέλιξής της, καθώς επίσης για την εμπιστοσύνη, τις πολύτιμες συμβουλές και την εν γένει συμπαράστασή τους.

Ευχαριστώ επίσης τον Καθηγητή κ. Γεώργιο Φώσκολο, ο οποίος βοηθούσε με τις εύστοχες παρατηρήσεις του σε κρίσιμα σημεία της εργασίας.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, Καθηγητή κ. Παναγιώτη Μαράκο, Καθηγήτρια κα. Νικολέτα Πουλή, Επίκουρο Καθηγητή κ. Γρηγόριο Ζωΐδη και Επίκουρο Καθηγητή κ. Ιωάννη Παπαναστασίου, για τις υποδείξεις τους κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας, την αρμονική συνεργασία μας και το ευχάριστο κλίμα. Ιδιαίτερα, ευχαριστώ τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Γρηγόριο Ζωΐδη για την πολύτιμη βοήθειά του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Αντώνιο Κολοκούρη για τη στήριξή του! Ένα μεγάλο ευχαριστώ όμως θα ήθελα να εκφράσω, στον Επίκουρο Καθηγητή κ. Ιωάννη Κωστάκη, ο οποίος με στήριξε ψυχολογικά για την πραγματοποίηση αυτής της εργασίας, καθώς και με τις απίστευτες γνώσεις του, όχι μόνο στα πέντε χρόνια του διδακτορικού μου, αλλά και στα χρόνια του μεταπτυχιακού μου. Του οφείλω πολλά!

Επιπλέον, επιθυμώ να ευχαριστήσω πολύ τους ανθρώπους που με βοήθησαν, με τη καλή τους πάντα διάθεση και τη φιλική τους στάση, για τη λήψη κάποιων πειραματικών ή θεωρητικών δεδομένων, απαιτήτων για την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας. Συγκεκριμένα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Βασίλειο Ρούσση, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα. Ειρήνη Παντερή, τους Επίκουρους Καθηγητές κ. Ευάγγελο Γκίκα, κ. Ιωάννη Ντότσικα και κα. Ευσταθία Ιωάννου, για την άριστη λήψη φασμάτων μάζας, καθώς επίσης τον Ερευνητή Γ' του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών κ. Παναγιώτη Ζουμπουλάκη για την μελέτη E/Z διαμόρφωσης συγκεκριμένων ενώσεων με χρήση φασματοσκοπίας Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR) και θεωρητικών υπολογισμών. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ακόμα τη Δρ. Δήμητρα Μπενάκη και τη Δρ. Γεωργία-Κωνσταντίνα Σταθοπούλου, για την επιμελή εκτέλεση πειραμάτων φασματοσκοπίας Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR), σε κρίσιμα σημεία της παρούσας εργασίας. Επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον Δρ. Γεώργιο Παπαευσταθίου για την άριστη εκτέλεση των πειραμάτων HPLC. Σας ευχαριστώ ειλικρινά όλους και τον καθένα ξεχωριστά για το λιθαράκι που προσφέρατε για την επιτυχή ολοκλήρωση της εργασίας αυτής!

Ένα ακόμη ευχαριστώ οφείλω στον Καθηγητή John M. Kelly και την ερευνητική του ομάδα στη Σχολή Υγείας και Τροπικής Ιατρικής του Λονδίνου (Τομέας Βιολογίας Παθογένειας του Τμήματος Λοιμωδών και Τροπικών Νόσων) για τη μελέτη της αντιτρυπανοσωμιακής δράσης των ενώσεων, καθώς και για τη γρήγορη ανταπόκρισή του.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω πάρα πολύ τις καρδιακές μου φίλες, που είναι πάντα κοντά μου στις ανησυχίες μου και στις δυσκολίες μου!

Ιδιαίτερα, ευχαριστώ τον Γιώργο της ζωής μου, ο οποίος με βοήθησε πάνω απ' όλα ψυχολογικά, για να μπορώ να ανταπεξέλθω στις δυσκολίες που αντιμετώπισα καθ' όλη τη διάρκεια αυτών των χρόνων, και μετέπειτα πειραματικά, ώστε να εκπονηθεί εντέλει επιτυχώς η παρούσα εργασία, αλλά πιο πολύ απ' όλα που είναι πάντα δίπλα μου. Σ' ευχαριστώ για όλα όσα κάνεις για μένα και που μου αλλάζεις την οπτική των πραγμάτων!

Όμως το πιο μεγάλο και θερμό ευχαριστώ οφείλω στους γονείς μου και στον αδερφό μου, που αν δεν τους είχα δεν θα μπορούσα να καταφέρω όλα όσα έχω καταφέρει μέχρι σήμερα. Είναι πάντα δίπλα μου και με στηρίζουν για να είμαι ο άνθρωπος που είμαι

τώρα. Είναι λίγο το ευχαριστώ για τους ανθρώπους που με έφεραν στη ζωή αυτή και μου έχουν δώσει όλα εκείνα τα εφόδια για να γίνω, εκτός από σωστός άνθρωπος, επιστήμονας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή περιγράφονται ο σχεδιασμός, η σύνθεση και η αξιολόγηση της *in vitro* αντιτρυπανοσωμιακής δράσης νέων σπειροκαρβοκυκλικών (αδαμαντανικών, κυκλοοκτανικών και κυκλοεπτανικών) 2,6-δικετοπιπεραζινο-1-ακετοϋδροξαμικών οξέων (ενώσεις **1-6**), 3-ακυλο-3-αρυλο-2,6-δικετοπιπεραζινο-1-ακετοϋδροξαμικών οξέων (ενώσεις **7-18**) και σπειροκαρβοκυκλικών *N*-[(2,6-δικετοπιπεραζιν-1-υλ)ακετυλο]γλυκινϋδροξαμικών οξέων (ενώσεις **19-29**).

Ο σχεδιασμός των ενώσεων **1-18** βασίστηκε σε προηγούμενα δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία η εισαγωγή ακετοϋδροξαμικού υπολοίπου (CH_2CONHOH) στο ιμιδικό άζωτο λιπόφιλων σπειροκαρβοκυκλικών 2,6-δικετοπιπεραζινικών σκελετικών δομών παρέχει ανάλογα με πολύ ισχυρή δράση κατά του Αφρικανικού Τρυπανοσώματος με τιμές IC_{50} 6,8-1870 nM (ενώσεις **VIIIa-e**, **IX**, **Xa-d**, **XIa** και **XIb**, Πίνακας 1).

Η σύνθεση των ενώσεων **1-4** πραγματοποιήθηκε για να διερευνηθεί η επίδραση επί της αντιτρυπανοσωμιακής δράσης των δομικών χαρακτηριστικών του υποκαταστάτη στον μεθυlenικό άνθρακα, πλησίον του βασικού ατόμου αζώτου του 2,6- δικετοπιπεραζινικού δακτυλίου.

Εξάλλου, τα *N*-μεθυλοακετοϋδροξαμικά οξέα (δευτεροταγή υδροξαμικά οξέα) **5** και **6** συντέθηκαν με σκοπό να μελετηθεί η επίδραση της μεθυλοϋποκατάστασης στη διαμόρφωση της καρβοϋδροξαμικής ομάδας και, κατ'επέκταση, στην αντιτρυπανοσωμιακή δράση των σπειροκαρβοκυκλικών 2,6-δικετοπιπεραζινο-1-ακετοϋδροξαμικών οξέων.

Η δομική τροποποίηση που οδήγησε στο σχεδιασμό και τη σύνθεση των ενώσεων **7-18**, είχε ως σκοπό να μελετηθεί κατά πόσον επηρεάζεται η αντιτρυπανοσωμιακή δράση από την αντικατάσταση του σπειρανικώς ενωμένου καρβοκυκλικού δακτυλίου από ένα βενζολικό δακτύλιο (υποκατεστημένο ή μη) και έναν αλκυλοϋποκαταστάτη (CH_3 , $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$).

Σε προηγούμενη εργασία μας είχαμε δείξει ότι η ακετοϋδροξαμική ομάδα είναι απαραίτητη για τη δράση των ενώσεων **VIIIa-e**, **IX**, **Xa-d**, **XIa** και **XIb**. Ως εκ τούτου, είχαμε υποθέσει ότι οι ενώσεις αυτές δρουν με αναστολή ενός μεταλλοενζύμου μέσω δέσμευσης του μεταλλικού ιόντος στο ενεργό του κέντρο. Έτσι, προκειμένου να υποβοηθηθεί ο σχηματισμός συμπλόκου μεταξύ της καρβοϋδροξαμικής ομάδας και του μεταλλοϊόντος στην καταλυτική θέση του ενζύμου, διερευνήθηκε η αντικατάσταση του ακετοϋδροξαμικού υπολοίπου (CH_2CONHOH) με υπόλοιπο μιας *N*-ακετυλογλυκινϋδροξαμικής ομάδας ($\text{CH}_2\text{CON(R)CH}_2\text{CONHOH}$, $\text{R} = \text{H}$, CH_3). Η εισαγωγή της συγκεκριμένης ομάδας θα μπορούσε να οδηγήσει σε περαιτέρω σταθεροποίηση του παραπάνω συμπλόκου μέσω επιπρόσθετων αλληλεπιδράσεων του ακεταμιδικού τμήματος (CH_2CONR) με το βιολογικό στόχο σε γειτονικές θέσεις του ενεργού

κέντρου του ενζύμου. Με βάση το σκεπτικό αυτό και με στόχο τη βελτίωση της δράσης σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν οι ενώσεις **19-29**.

Τα καρβοξυλικά οξέα **43-45** (Σχήμα 4), **59, 60** (Σχήμα 5), **83-86** (Σχήμα 8), **107-110** (Σχήμα 9), **124** και **125** (Σχήμα 10), αποτελούν τις δομικές μονάδες για την παρασκευή των τελικών ενώσεων **1, 3-6, 7, 8, 10-13, 15-18** και συντίθενται σύμφωνα με μεθόδους που έχουν αναπτυχθεί προηγουμένως από την ερευνητική μας ομάδα και έχουν δημοσιευθεί. Έτσι, η σύζευξη των καρβοξυλικών οξέων αυτών με *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνη ή *O*-βενζυλο-*N*-μεθυλοϋδροξυλαμίνη παρουσία 1,1'-καρβονυλοδιιμιδαζολίου (CDI), οδηγεί στα *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικά παράγωγα **46, 48, 49, 61, 62, 87, 88, 90, 91, 111, 112, 114, 115, 126** και **127**. Η υδρογονόλυση της βενζυλομάδας των τελευταίων περιέχει τα ακετοϋδροξαμικά οξέα **1, 3-6, 7, 8, 10-13, 15-18**. Εξάλλου, για τη σύνθεση των ακετοϋδροξαμικών **2, 9** και **14**, οι αντίστοιχοι 4-μεθοξυβενζυλεστέρες **40, 80** και **104** κατεργάζονται με TFA σε CH₂Cl₂ και τα ενδιαμέσως σχηματιζόμενα καρβοξυλικά οξέα αμιδοποιούνται με τα *O*-(4-μεθοξυβενζυλο)υδροξυλαμίνη για να δώσουν τα αντίστοιχα *O*-(4-μεθοξυβενζυλο)καρβοϋδροξαμικά παράγωγα **47, 89** και **113**. Η κατεργασία των ενώσεων **47, 89** και **113** με TFA παρουσία Et₃SiH σε άνυδρο CH₂Cl₂ οδηγεί στα επιθυμητά ακετοϋδροξαμικά οξέα **2, 9** και **14**, αντίστοιχα.

Για τη σύνθεση των σπειροκαρβοκυκλικών *N*-[(2,6-δικετοπιπεραζιν-1-υλ)ακετυλο]γλυκινοϋδροξαμικών οξέων **19-29**, τα καρβοξυλικά οξέα **43, 44, 59, 60, 128, 147** και **148** μετατρέπονται προς τους αντίστοιχους σπειροκαρβοκυκλικούς *N*-[(2,6-διοξοπιπεραζιν-1-υλ)ακετυλο]γλυκινικούς βενζυλεστέρες **129-134** (Σχήμα 11) και **149-153** (Σχήμα 12), υπό συνθήκες πεπτιδικής σύνθεσης. Συγκεκριμένα, οι γλυκινικοί βενζυλεστέρες **129-131** και **149-152** λαμβάνονται με αντίδραση των αντίστοιχων καρβοξυλικών οξέων με γλυκινικό βενζυλεστέρα (υπό μορφή τοξολικού άλατος), παρουσία EDCI·HCl, HOBT, και DIEA σε άνυδρο CH₂Cl₂-άνυδρο DMF 3:5 v/v. Η παρασκευή των γλυκινικών βενζυλεστέρων **132-134** και **153** πραγματοποιήθηκε με σύζευξη των αντίστοιχων καρβοξυλικών οξέων με σαρκοσινικό βενζυλεστέρα (υπό μορφή υδροχλωρικού άλατος), παρουσία CDI και Et₃N σε άνυδρο THF. Στη συνέχεια, η καταλυτική υδρογόνωση των βενζυλεστέρων **129-134** και **149-153** οδηγεί στα αντίστοιχα *N*-υποκατεστημένα παράγωγα της γλυκίνης **135-140** και **154-158**. Ακολούθως, η επίδραση στα τελευταία υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης παρουσία είτε EDCI·HCl, HOBT, και Et₃N ή DIEA είτε CDI και Et₃N οδηγεί στα *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικά παράγωγα **141-146** και **159-163**. Τελικώς, με καταλυτική υδρογονόλυση της βενζυλομάδας στις ενώσεις **141-146** και **159-163** λαμβάνονται τα επιθυμητά γλυκινοϋδροξαμικά οξέα **19-29**.

Προκειμένου να ερμηνευτεί το γεγονός ότι τα μεθυλιωμένα επί του αζώτου της καρβοϋδροξαμικής ομάδας ακετοϋδροξαμικά οξέα **5** και **6** (δευτεροταγή υδροξαμικά οξέα) είναι βιολογικώς αδρανή (Πίνακας 2), σε σχέση με τα αντίστοιχα μη μεθυλιωμένα ανάλογά τους **VIIIa**

και **IX** (Πίνακας 1), πραγματοποιήθηκε μελέτη *E/Z* διαμόρφωσης για τις προηγούμενες τέσσερις ενώσεις με φασματοσκοπία NMR σε συνδυασμό με θεωρητικούς υπολογισμούς. Τα πειράματα NMR πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου, χρησιμοποιώντας DMSO-*d*₆ ως διαλύτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι τα πρωτοταγή υδροξαμικά οξέα **VIIIa** και **IX** προσλαμβάνουν κατά προτίμηση την *E*-διαμόρφωση (*E/Z*=75/25), ενώ στα αντίστοιχα δευτεροταγή *N*-μεθυλιωμένα ανάλογά τους **5** και **6**, το *E*-διαμορφομερές είναι το μόνο παρόν στο διάλυμα.

Τα αποτελέσματα της *in vitro* αντιτρυπανοσωμιακής δράσης των ενώσεων **1-6**, **7-18** και **19-29** αποκαλύπτουν τα ακόλουθα:

1. Τα σπειροκαρβοκυκλικά 2,6-δικετοπιπεραζινο-1-ακετοϋδροξαμικά οξέα **1-4** επιδεικνύουν ισχυρή δράση έναντι του Αφρικανικού Τρυπανοσώματος (*T. brucei*), είτε υπό τη μορφή βάσης, είτε υπό τη μορφή του υδροχλωρικού άλατος, με τιμές IC₅₀ σε ικανοποιητικά έως αρκετά ικανοποιητικά νανομοριακά επίπεδα (IC₅₀= 32-283 nM, υπό τη μορφή βάσης και IC₅₀= 31-253 nM, υπό τη μορφή του υδροχλωρικού άλατος).
2. Οι ενώσεις **5** και **6** (δευτεροταγή υδροξαμικά οξέα) απεδείχθησαν ότι είναι ουσιαστικά αδρανείς έναντι του *T. brucei*, τόσο υπό τη μορφή βάσης, όσο και υπό τη μορφή του υδροχλωρικού άλατος. Μάλιστα, για τις ενώσεις αυτές παρατηρήθηκε μία δραματική ελάττωση της δράσης σε σύγκριση με τα μη μεθυλιωμένα ανάλογά τους **VIIIa** και **IX** (~2000 φορές). Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην απουσία του αντίστοιχου *Z*-διαμορφομερούς στη θέση σύνδεσης του μεταλλοενζύμου.
3. Η αντικατάσταση του σπειροκαρβοκυκλικού δακτυλίου (αδαμαντανικού, κυκλοοκτανικού και κυκλοεπτανικού) στις ενώσεις **VIIIa**, **Xa** και **XIa** (Πίνακας 1) από ένα βενζολικό πυρήνα (υποκατατεστημένο ή μη) και έναν αλκυλοϋποκαταστάτη (μεθύλιο, *n*-προπύλιο ή *n*-βουτύλιο), που οδηγεί στις ενώσεις **7-11**, προκαλεί γενικά ελάττωση της αντιτρυπανοσωμιακής δράσης (IC₅₀ = 1,72-19,1 μM, υπό τη μορφή βάσης και IC₅₀ = 1,85-12,9 μM, υπό τη μορφή υδροχλωρικού άλατος). Ωστόσο, για ορισμένες από τις ενώσεις αυτές η αντιτρυπανοσωμιακή δράση μπορεί να θεωρηθεί ικανοποιητική (IC₅₀= 1,72-7,25 μM).
4. Η εισαγωγή αλκυλίου (μεθυλίου, *n*-προπυλίου ή *n*-βουτυλίου) στο βασικό άζωτο του δικετοπιπεραζινικού δακτυλίου των ενώσεων **7-11**, που οδηγεί στα *N*-αλκυλοπαράγωγα **12-18**, επιφέρει σημαντική βελτίωση της δράσης (IC₅₀= 0,47 – 8,16 μM). Μάλιστα, τα παράγωγα **12** και **14-18** εμφανίζουν δράση σε χαμηλά μικρομοριακά έως υπομικρομοριακά επίπεδα (IC₅₀= 0,47 – 2,97 μM).
5. Η εισαγωγή *N*-ακετυλογλυκινϋδροξαμικού υπολοίπου (CH₂CON(R)CH₂CONHOH, R=H, CH₃) στο ιμιδικό άζωτο των σπειροκαρβοκυκλικών 2,6-δικετοπιπεραζινικών

σκελετικών δομών (scaffolds) οδηγεί γενικώς σε *N*-υποκατεστημένα γλυκινυδροξυαμικά οξέα (βλ. Πίνακα 4) με σαφώς ελαττωμένη αντιτρυπανοσωμιακή δράση σε σχέση με τα ανάλογά τους που φέρουν ακετυδροξυαμικό υπόλοιπο (CH_2CONHOH) στην ίδια θέση. Εντούτοις, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ο συνδυασμός (*S*)-ισοβουτυλοϋποκατάστασης ή (*S*)-βενζυλοϋποκατάστασης στον μεθυλενικό άνθρακα μεταξύ του αμινικού αζώτου και του καρβονυλίου του 2,6-δικετοπιπεραζινικού δακτυλίου της μητρικής αδαμαντανικής ένωσης **19** (IC_{50} = 24,8 μM) και της εισαγωγής μεθυλίου στο γλυκινικό άζωτο της πλευρικής αλυσίδας βελτιώνει εντυπωσιακά τη δράση. Τα παράγωγα **23** (IC_{50} = 34 nM) και **24** (IC_{50} = 53 nM), που προκύπτουν είναι δραστικά κατά του Αφρικανικού Τρυπανοσώματος σε ικανοποιητικά ναυτομοριακά επίπεδα. Ιδιαίτερα είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι το παράγωγο **23** που βασίζεται στην σπειροαδαμαντανική (*S*)-ισοβουτυλο-2,6-δικετοπιπεραζινική σκελετική δομή βρέθηκε δραστικότερο από το αντίστοιχο ακετυδροξυαμικό παράγωγο **1** (IC_{50} = 283 nM, βλ. Πίνακα 2) κατά 8,3 φορές.

6. Η κυτταροτοξικότητα των δραστικών σπειροκαρβοκυκλικών 2,6-δικετοπιπεραζινο-1-ακετυδροξυαμικών οξέων **1-4** (Πίνακας 2) και των περισσότερο δραστικών από τα 3-αλκυλο-3-αρυλο-2,6-δικετοπιπεραζινο-1-ακετυδροξυαμικά οξέα **7-18** (Πίνακας 3) για τα κύτταρα θηλαστικών (L6-κύτταρα αρουραίου) βρέθηκε ότι είναι χαμηλή έως αμελητέα (SI =110-2830). Στην περίπτωση των *N*-υποκατεστημένων γλυκινυδροξυαμικών οξέων **19-29**, η κυτταροτοξικότητα των δραστικών ενώσεων για τα κύτταρα θηλαστικών διαπιστώθηκε ότι είναι μέτρια έως χαμηλή (SI =16-940).

ABSTRACT

The present PhD thesis refers to the design, synthesis and evaluation of the *in vitro* anti-trypanosomal activity of new spirocarbocyclic (adamantano, cyclooctano and cycloheptano derivatives), 2,6-diketopiperazino-1-acetohydroxamic acids (compounds **1-6**), 3-alkyl-3-aryl-2,6-diketopiperazino-1-acetohydroxamic acids (compounds **7-18**) and spirocarbocyclic *N*-[(2,6-diketopiperazin-1-yl)glycine hydroxamic acids (compounds **19-29**).

The rationale behind the design of compounds **1-18**, was based on our previous findings according to which the introduction of the acetohydroxamic moiety (CH_2CONHOH) on the imidic nitrogen atom of lipophilic spirocarbocyclic 2,6-diketopiperazine scaffolds, leads to very potent trypanocidals (IC_{50} 6.8-1870 nM, compounds **VIIIa-e**, **IX**, **Xa-d**, **XIa** and **XIb**, Table 1).

Analogues **1-4** were synthesized in order to investigate whether the structural features of the substituent on the methylenic carbon, near the basic nitrogen atom of the 2,6-diketopiperazino ring, have an effect on the antitrypanosomal activity.

Moreover, the synthesis of the *N*-methylhydroxamic acids (2° hydroxamic acids **5** and **6**) aimed at probing the influence of the methyl substitution on the conformation of the carbohydroxamic group and hence the antitrypanosomal activity of the spirocarbocyclic 2,6-diketopiperazino-1-acetohydroxamic acids.

The structural modification, which involves the replacement of the spiro-linked carbocyclic ring by benzene (substituted and unsubstituted) and an alkyl substituent (CH_3 , $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), led to the design of compounds **7-18**.

In a previous publication we demonstrated that the presence of the acetohydroxamic group in compounds **VIIIa-e**, **IX**, **Xa-d**, **XIa** and **XIb** constitutes a prerequisite for trypanocidal activity, which was linked to the ability of these molecules to inhibit a metalloenzyme, by trapping the metal ion on its active centre. Thus, in order to augment the formation of a carbohydroxamic-enzymic metal ion complex, the acetohydroxamic moiety (CH_2CONHOH) was replaced by an *N*-acetoglycine hydroxamic residue ($\text{CH}_2\text{CON(R)CH}_2\text{CONHOH}$). The introduction of this functionality was hoped to lead to an enhanced complex stabilisation, due to additional interactions between the

acetamido portion (CH_2CONR) and the biological target(s) in the active centre's nearby sites. Based on this assumption compounds **19-29** were designed and synthesised.

The carboxylic acids **43-45** (Scheme 4), **59, 60** (Scheme 5), **83-86** (Scheme 8), **107-110** (Scheme 9), **124** and **125** (Scheme 10), are precursors of the target molecules **1, 3-6, 7, 8, 10-13, 15-18** and were synthesised by following the appropriate methodologies we have previously developed. Thus, the coupling of the aforementioned carboxylic acids with *O*-benzylhydroxylamine or *O*-benzyl-*N*-methylhydroxylamine, in the presence of 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), leads to the *O*-benzylcarbohydroxamic derivatives **46, 48, 49, 61, 62, 87, 88, 90, 91, 111, 112, 114, 115, 126** and **127**. Hydrogenolysis of their benzyl group gives the acetohydroxamic acids **1, 3-6, 7, 8, 10-13, 15-18**. The synthesis of the acetohydroxamic acids **2, 9** and **14**, involved the treatment of the respective 4-methoxybenzyl esters **40, 80** and **104** with TFA in DCM, and amidation of the acids formed with *O*-(4-methoxybenzyl)hydroxylamine) leading to the *O*-(4-methoxybenzyl)carbohydroxamic derivatives **47, 89** and **113**, respectively. The target acetohydroxamic acids **2, 9** and **14** were prepared by treating analogues **47, 89** and **113**, respectively with TFA in the presence of Et_3SiH in anhydrous DCM.

For the preparation of the spirocarbocyclic, *N*-[(2,6-diketopiperazin-1-yl)glycine hydroxamic acids **19-29**, the carboxylic acids **43, 44, 59, 60, 128, 147** and **148** were converted to the respective spirocarbocyclic *N*-[(2,6-dioxopiperazin-1-yl)acetyl]glycine benzyl esters **129-134** (Scheme 11) and **149-153** (Scheme 12), under peptide synthesis conditions. In detail, the glycine benzyl esters **129-131** and **149-152** were obtained from the respective carboxylic acids upon reaction with glycine benzylester (as tosylates), in the presence of EDCI·HCl, HOBT, and DIEA in dry DCM-dry DMF (3:5 v/v). The preparation of glycine benzyl esters **132-134** and **153** was effected by reacting the respective carboxylic acids with *N*-methylglycine benzyl ester (as HCl salt), in the presence of CDI and in dry THF. Subsequent catalytic hydrogenation of the benzyl esters **129-134** and **149-153** led to the respective *N*-substituted glycine derivatives **135-140** and **154-158**. Treatment of the latter with *O*-benzylhydroxylamine hydrochloride, either in the presence of EDCI·HCl, HOBT, and Et_3N or DIEA or CDI and Et_3N , led to the *O*-benzylcarbohydroxamic derivatives **141-146** and **159-163**, which were converted to the desired glycine hydroxamic acids **19-29** upon catalytic hydrogenolysis.

In an attempt to decipher why the *N*-methylation of the carbohydroxamic group of the acetohydroxamic acids **5** and **6** (2° hydroxamic acids) leads to inactivity (Table 2), whilst lack of methylation (compounds **VIIIa** and **IX**, Table 1) does not, a series of *E/Z* conformational studies on analogues **5**, **6**, **VIIIa** and **IX** was undertaken, using NMR spectroscopy and theoretical calculations. The NMR experiments were conducted at ambient temperature, using DMSO-*d*₆ as solvent. Based on the NMR results, it can be argued that the 1° hydroxamic acids **VIIIa** and **IX** show a preference for the *E*-conformation (*E/Z*=75/25). Conversely, their 2° *N*-methylated congeners **5** and **6** adopt exclusively the *E*-conformation in the DMSO-*d*₆ solution.

The *in-vitro* anti-trypanosomal pharmacological results obtained for the compounds **1-6**, **7-18** and **19-29**, are as follows:

1. The spirocarbocyclic 2,6-diketopiparazin-1-acetohydroxamic acids **1-4** are very potent against *T. Brucei*, either as free bases or as hydrochlorides (IC₅₀= 32-283 nM, as free bases and IC₅₀= 31-253 nM, in the form of hydrochloride salts).
2. The 2° hydroxamic acids **5** and **6** were found to be inactive against *T. Brucei*, irrespectively of the form tested (free bases or hydrochloride salts). Interestingly, these analogues are almost 2000 times less active than their non-methylated counterparts **VIIIa** and **IX**. This dramatic drop in potency can be probably attributed to the absence of the respective *Z*-conformer, in the binding site of the metalloenzyme.
3. The replacement of the spirocarbocyclic ring (adamantano, cyclooctano and cycloheptano) in compounds **VIIIa**, **Xa** and **XIa** (Table 1) by benzene (substituted and unsubstituted) and an alkyl substituent (CH₃, (CH₂)₂CH₃, (CH₂)₃CH₃, compounds **7-11**, respectively) lowers, in general, the activity (IC₅₀ = 1,72-19,1 μM, as free bases and IC₅₀ = 1,85-12,9 μM, as hydrochlorides). However, a number of these analogues did show good activity (IC₅₀ = 1,72-7,25 μM).
4. The alkylation of the basic nitrogen atom of the diketopiperazine ring of compounds **7-11** by a methyl, *n*-propyl or *n*-butyl group (analogues **12-18**, respectively), leads to a substantial improvement of the trypanocidal activity

(IC₅₀= 0.47 – 8.16 µM). It is noteworthy, that the potency of derivatives **12** and **14-18** is at low micromolar to submicromolar levels (IC₅₀= 0.47 – 2.97 µM).

5. The introduction of the *N*-acetylglycinohydroxamic residue (CH₂CON(R)CH₂CONHOH, R=H, CH₃) on the imidic nitrogen atom of the spirocarbocyclic 2,6-diketopiperazine scaffolds, leads, in general, to much less active compounds (*N*-substituted glycinohydroxamic acids, Table 4), compared to their congeneric acetohydroxamic (CH₂CONHOH) bearing residue at the same position. However, it is noteworthy that the combination of (*S*)-isobutyl or (*S*)-benzyl substitution on the methylenic carbon, located between the aminic nitrogen atom and the carbonyl of the 2,6-diketopiperazine ring of the adamantano compound **19**, and the concomitant introduction of a methyl group on the glycinic nitrogen of the side chain, leads to a substantial improvement of activity. Thus, the derivatives **23** (IC₅₀= 34 nM) and **24** (IC₅₀= 53 nM), which are formed by the aforementioned combination of substituents have nanomolar level potency. Indicatively, analogue **23** having the spiroadamantano (*S*)-isobutyl-2,6-diketopiperazine scaffold was 8.3 times more potent than the respective acetohydroxamic compound **1** (IC₅₀= 283 nM, Table 2).
6. The cytotoxicity of the active spirocarbocyclic 2,6-diketopiperazino-1-acetohydroxamic acids **1-4** (Table 2) and the most active among the 3-alkyl-3-aryl-2,6-diketopiperazino-1-acetohydroxamic acids **7-18** (Table 3) on mammalian rat L6-cells was found to be almost negligible (SI=110-2830). Last, low to moderate (SI=16-940) was found to be the cytotoxicity of the active among the *N*-substituted glycinohydroxamic acids **19-29**.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
I.1. ΠΑΡΑΣΙΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ	1
I.1.1 ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΣΗΣ-ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΑΤΟΣ	2
I.1.2. ΒΑΣΙΚΑ ΕΝΖΥΜΑ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΝΤΙΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	14
I.1.3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΣΗΣ.....	19
I.2. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	23
II. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	35
II.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΩΝ 2,6-ΔΙΚΕΤΟΠΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 1-6	35
II.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-2,6-ΔΙΚΕΤΟΠΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 7-18	41
II.2.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 7-11 (Σχήμα 8)	41
II.2.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 12-16 (Σχήμα 9)	44
II.2.3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 17, 18 (Σχήμα 10)...	46
II.3 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΩΝ N-[(2,6-ΔΙΟΞΟΠΠΕΡΑΖΙΝ-1-ΥΛ)ΑΚΕΤΥΛΟ]ΓΛΥΚΙΝΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 19-29 (Σχήματα 11 και 12)	48
II.4 ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΦΑΣΜΑΤΩΝ NMR (¹ H ΚΑΙ ¹³ C) ΤΩΝ O-BENZΥΛΟΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ 46-49, 61, 62 87-91, 111-115, 126 ΚΑΙ 127, ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΩΝ ΑΚΕΤΟΥΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 1-18, ΤΩΝ N-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΓΛΥΚΙΝΙΚΩΝ BENZΥΛΕΣΤΕΡΩΝ 132-134 ΚΑΙ 153, ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΩΝ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 138-140 ΚΑΙ 158, ΤΩΝ O-BENZΥΛΟΓΛΥΚΙΝΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ 141-146, 159-163 ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΩΝ ΓΛΥΚΙΝΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 19-29	52
II.4.1. O-BENZΥΛΟΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ 46-49, 61, 62, 87-91, 111-115, 126 ΚΑΙ 127 ΚΑΙ ΤΑ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΤΟΥΣ ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 1-18	52
II.4.2. ΓΛΥΚΙΝΙΚΟΙ BENZΥΛΕΣΤΕΡΕΣ 132-134 ΚΑΙ 153 ΚΑΙ ΤΑ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΤΟΥΣ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΟΞΕΑ 138-140 ΚΑΙ 158	64
II.4.3. O-BENZΥΛΟΓΛΥΚΙΝΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ 141-146 ΚΑΙ 159-163 ΚΑΙ ΤΑ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΤΟΥΣ ΓΛΥΚΙΝΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 19-29	66
III. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	69
III.1. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ 1-29 <i>In Vitro</i> . ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	69

III.2. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	78
III.2.1. ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΑ 2,6-ΔΙΚΕΤΟΠΠΕΡΑΖΙΝΟ-1- ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ VIIIa-e, IX, XIa, XIb, 1-6 (ΠΙΝΑΚΕΣ 1 ΚΑΙ 2)	78
III.2.2. 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-2,6-ΔΙΚΕΤΟΠΠΕΡΑΖΙΝΟ-1- ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 7-18 (ΠΙΝΑΚΑΣ 3)	81
III.2.3. Ν-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΑ ΓΛΥΚΙΝΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 19-29 (ΠΙΝΑΚΑΣ 4)	81
IV. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	85
IV.1. ΧΗΜΕΙΑ	85
IV.1.1. ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΑ 2,6-ΔΙΟΞΟΠΠΕΡΑΖΙΝΟ-1- ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 1-6 (Σχήματα 4 και 5)	89
IV.1.2. 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-2,6-ΔΙΟΞΟΠΠΕΡΑΖΙΝΟ-1- ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 7-18 (Σχήματα 8, 9 και 10)	126
IV.1.3. ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΑ Ν-[(2,6-ΔΙΟΞΟΠΠΕΡΑΖΙΝ-1- ΥΛ)ΑΚΕΤΥΛΟ]ΓΛΥΚΙΝΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 19-29 (Σχήματα 11 και 12)	202
IV.2. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.....	265
IV.2.1. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΤΙΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΟΥ <i>Trypanosoma Brucei</i>	265
IV.2.2. ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ L6 ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΡΟΥΡΑΙΩΝ.....	265
V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	267
VI. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	273
VI.1. ΦΑΣΜΑΤΑ ^1H ΚΑΙ ^{13}C NMR ΤΩΝ ΤΕΛΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ 1-29	273

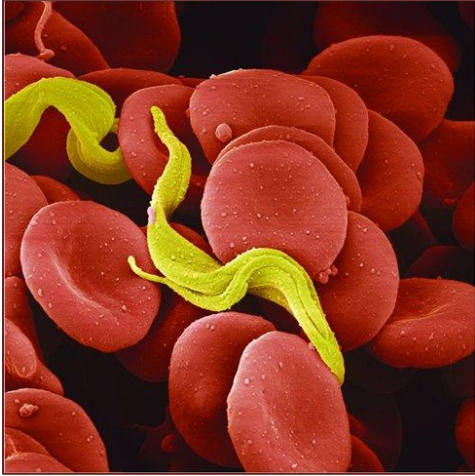
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

I.1. ΠΑΡΑΣΙΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

Ο ελληνικός και διεθνής ιατρικός όρος **παρασίτωση** (parasitosis) δηλώνει τη λοίμωξη που οφείλεται σε κάποιο παράσιτο. Αυτή μπορεί είτε να εκδηλώνεται με κλινικά συμπτώματα, οπότε χαρακτηρίζεται ως *παρασιτική νόσος*, είτε να μην εκδηλώνεται και να παραμένει κλινικά αφανής, όπου σε τέτοιες περιπτώσεις χαρακτηρίζεται ως *λανθάνουσα παρασίτωση*.¹

Τα παράσιτα έχουν τη δυνατότητα να παρέχουν λοιμογόνες μορφές που εμφανίζουν μεγάλη αντοχή και μπορούν έτσι να επιβιώσουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα, με αποτέλεσμα να δημιουργούν σοβαρότατο πρόβλημα δημόσιας υγείας σε ανθρώπους και ζώα (οικόσιτα και κτηνοτροφικά). Η Τρυπανοσωμίαση (Αφρικανική και Αμερικανική) είναι μία παρασιτική ασθένεια, μάλιστα από τις σημαντικότερες, η οποία μαστίζει συνήθως τις αναπτυσσόμενες χώρες από τα παλαιότερα χρόνια μέχρι σήμερα. Λόγω της εύκολης μετάδοσής της, εξαπλώνεται γρήγορα και, ως εκ τούτου, συνιστά μεγάλο κίνδυνο. Επομένως, αυτό καθιστά την έρευνα για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις επιτακτική.²

1.1.1 ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΣΗΣ-ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΑΤΟΣ



Το όνομα **τρυπανόσωμα** προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις τρυπανο- και σώμα, λόγω της σπειροειδούς κίνησης του παρασίτου. Ο όρος τρυπανόσωμα (*Trypanosoma*) δηλώνει το γένος των μαστιγοφόρων πρωτοζώων της οικογένειας των τρυπανοσωμιδών, της τάξης των κινητοπλαστιδίων. Αυτά είναι εφοδιασμένα με ένα μακρύ μαστίγιο που σχηματίζει μια κυματοειδή μεμβράνη, μέσω της οποίας ενώνεται με το κύριο σώμα. Πρόκειται για μικροσκοπικούς μονοκυττάριους οργανισμούς, οι οποίοι παρασιτούν στο αίμα του ανθρώπου και διαφόρων σπονδυλωτών ζώων, προκαλώντας σοβαρές ασθένειες, γνωστές με την ονομασία *τρυπανοσωμίαση*.² Τα παράσιτα αυτά μεταδίδονται συνήθως μέσω ασπόνδυλων οργανισμών, όπως είναι διάφορα αιματοφάγα έντομα και βδέλλες, που αποτελούν τους ενδιάμεσους ξενιστές τους.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα είδη *Trypanosoma brucei* και *Trypanosoma cruzi*. Το πρώτο συναντάται στη Νότια και Ανατολική Αφρική και μεταδίδεται από τη μύγα *τσε-τσε* (*Glossina morsitans*) στον άνθρωπο και σε διάφορα θηλαστικά ζώα (π.χ. υποειδή, βοοειδή), όπου προκαλεί τη θανατηφόρα ασθένεια του ύπνου (Αφρικανική Τρυπανοσωμίαση), ενώ το είδος *Trypanosoma cruzi* είναι διαδεδομένο στην Κεντρική και Νότια Αμερική και μεταδίδεται από ορισμένα αιματοφάγα, ημίπτερα έντομα (κοριοί) σε διάφορα ζώα, αλλά και στον άνθρωπο, προκαλώντας τη λεγόμενη ασθένεια Chagas (Αμερικανική Τρυπανοσωμίαση).

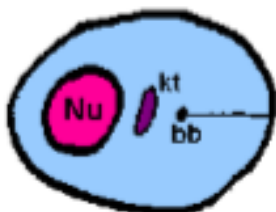


Εικόνα 1: **1(α)** η μύγα *τσε-τσε* η οποία προκαλεί την Αφρικανική Τρυπανοσωμίαση. **1(β)** ο κορεός (*Triatoma megista*), ο οποίος προκαλεί την Αμερικανική Τρυπανοσωμίαση

Το κύριο χαρακτηριστικό των τρυπανοσωμάτων είναι η υποκυτταρική δομή, γνωστή ως κινητοπλάστης. Τα τρυπανοσώματα υπάρχουν σε διαφορετικές μορφές, οι οποίες διακρίνονται κυρίως από τη θέση του κινητοπλάστη σε σχέση με τον πυρήνα και την απουσία ή παρουσία της κυματοειδούς μεμβράνης. Εντός του σώματος του θηλαστικού, οι κυτταρικές μορφές, υπό τις οποίες βρίσκεται το τρυπανόσωμα, είναι πέντε: αμαστιγωτή, προμαστιγωτή, επιμαστιγωτή, τρυπομαστιγωτή και οπισθομαστιγωτή.³

Αμαστιγωτή μορφή

Σ' αυτή τη μορφή, το παράσιτο έχει σφαιρικό σχήμα και δεν διαθέτει μαστίγιο. Το βασικό σώμα (basal body) και η βάση του μαστιγίου εξακολουθούν να υπάρχουν. Ο κινητοπλάστης (kt) βρίσκεται δίπλα στον πυρήνα. Αποτελεί τη μορφή στην οποία δεν υπάρχει καθόλου κίνηση.



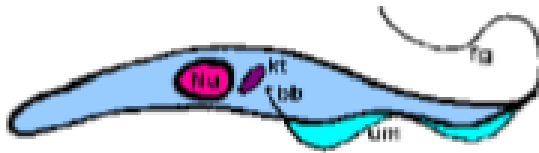
Προμαστιγωτή μορφή

Στη συγκεκριμένη μορφή του παρασίτου, ο κινητοπλάστης βρίσκεται στην πρόσθια επιφάνεια, ενώ απουσιάζει η κυματοειδή μεμβράνη.



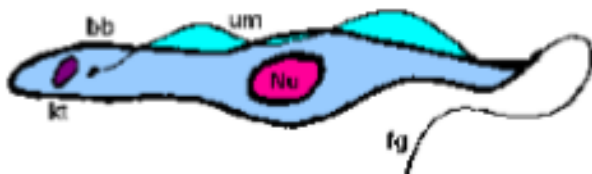
Επιμαστιγωτή μορφή

Σ' αυτή τη μορφή, ο κινητοπλάστης βρίσκεται κεντρικά, μπροστά από τον πυρήνα. Το μαστίγιο εμφανίζεται στο μέσο περίπου του παρασίτου, ενώ μεταξύ των αναδιπλώσεων του μαστίγιου και της πρόσθιας επιφάνειας του σώματος του παρασίτου υπάρχει μια μικρή κυματοειδής μεμβράνη. Η τελευταία λειτουργεί ως περύγιο, το οποίο προσανατολίζει την κίνηση του παρασίτου και συγχρόνως αυξάνει την κινητικότητά του.



Τρυπομαστιγωτή μορφή

Πρόκειται για εξελιγμένη μορφή του παρασίτου, όπου ο κινητοπλάστης βρίσκεται στο οπίσθιο μέρος του κυρίου σώματος. Το μαστίγιο εμφανίζεται από την οπίσθια πλευρά με αναδιπλώσεις σε όλο το μήκος του κυρίου σώματος και κατά ένα μέρος συνεχίζει έξω από την πρόσθια πλευρά. Τα τρυπομαστιγωτά είναι σαφώς περισσότερο κινητικά από τα επιμαστιγωτά.



Οπισθομαστιγωτή μορφή

Είναι μια από τις σπανιότερες μορφολογίες του τρυπανοσώματος, όπου το μαστίγιο βρίσκεται στο οπίσθιο μέρος του πυρήνα, περνώντας μέσα από ένα μακρύ αυλάκι μέσα στο κύτταρο.



I.1.1.1 ΑΦΡΙΚΑΝΙΚΗ ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΣΗ (Νόσος του ύπνου) ⁴⁻⁹

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στην προηγούμενη παράγραφο, η Αφρικανική Τρυπανοσωμίαση είναι η ασθένεια η οποία προκαλείται από το παράσιτο *Trypanosoma brucei*. Συναντάται κυρίως στη Νότια και Ανατολική Αφρική, με τις κύριες εστίες της να βρίσκονται στην Αγκόλα, στην Ουγκάντα, στη Δημοκρατία του Κονγκό και στο Νότιο Σουδάν. Η Αφρικανική Τρυπανοσωμίαση εμφανίζεται σε δύο διαφορετικές μορφές στον άνθρωπο, ανάλογα με το υποείδος του παρασίτου *T. brucei*. Συγκεκριμένα το υποείδος *T. brucei gambiense*, το οποίο συναντάται στην Κεντρική και Δυτική Αφρική, όταν μολύνει τον άνθρωπο προκαλεί τη χρόνια μορφή της Τρυπανοσωμίας. Πρόκειται για μια παθητική κατάσταση που μπορεί να διαρκέσει μήνες ή χρόνια πριν εκδηλωθούν τα συμπτώματα της νόσου. Το υποείδος *T. brucei rhodesiense* συναντάται στη Νότια και Ανατολική Αφρική και αποτελεί το αίτιο της οξείας μορφής της ασθένειας στον άνθρωπο. Αμφότερα τα πρωτόζωα αυτά μεταδίδονται από τη μύγα *τσε-τσε*. Το *T. brucei gambiense* μεταδίδεται κυρίως από το είδος *Glossina palpalis*, ενώ το *T. brucei rhodesiense* από το είδος *Glossina morsitans*. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι το υποείδος *T. brucei brucei* δεν μολύνει τον ανθρώπινο οργανισμό, αλλά μόνο τα ζώα και προκαλεί τη ζωϊκή Αφρικανική Τρυπανοσωμίαση.^{4,5α}

Η μύγα *τσε-τσε* έχει αναπτύξει μοναδικούς και ασυνήθιστους βιολογικούς τρόπους για να μολύνει τα θύματά της, με τη βοήθεια και του άκρως εξελιγμένου αισθητηριακού συστήματός της, που βασίζεται τόσο στην όραση, όσο και στην οσμή. Ασυνήθιστη για έντομο είναι η αναπαραγωγή της (δεν γεννά αυγά, αλλά ήδη ανεπτυγμένα μικρά), η διατροφή της (τρέφεται μόνο με αίμα) και οι χρωματικές προτιμήσεις της (το μπλε και

μαύρο χρώμα). Η συγκεκριμένη μύγα εκτιμάται ότι υπάρχει στη Γη πολύ περισσότερο από τους ανθρώπους, καθώς ένα απολίθωμά της, το οποίο χρονολογείται προ 34 εκατ. ετών, έχει βρεθεί στις ΗΠΑ. Αυτή δεν γεννιέται με το παράσιτο, αλλά το προσλαμβάνει με το αίμα των μολυσμένων ατόμων. Τα παράσιτα πολλαπλασιάζονται με σχιζογονία στο στομάχι του εντόμου και στη συνέχεια επιμηκύνονται και μεταναστεύουν στους σιελογόνους αδένες του, απ' όπου εισέρχονται στον άνθρωπο με το τσίμπημα. ^{4,8}

Πρόσφατες εκτιμήσεις δείχνουν ότι πάνω από 60 εκατομμύρια άνθρωποι διατρέχουν τον κίνδυνο της νόσου, ενώ έχει υπολογιστεί ότι κάθε χρόνο μολύνονται περίπου 300.000 άτομα. ⁹

1.1.1.1.1. ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΙ ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΣΙΤΟΥ *T.brucei* 3, 6, 7, 9, 10

Το *T. brucei* αλλάζει σχήμα κατά τη διάρκεια της ζωής του, ανάλογα με το εάν βρίσκεται στον ενδιάμεσο ξενιστή (μύγα τσε-τσε) ή στον ξενιστή θηλαστικό.

Οι μορφές του *T. brucei* όταν αυτό βρίσκεται στη μύγα τσε-τσε είναι οι εξής:

Προκυκλική Τρυπομαστιγωτή: ο κινητοπλάστης βρίσκεται πολύ κοντά στον πυρήνα.

Επιμαστιγωτή: ο κινητοπλάστης βρίσκεται κοντά στον πυρήνα και υπάρχει μαστίγιο περιβεβλημένο από κυματοειδή μεμβράνη και προσαρμοσμένο κατά μήκος του κυττάρου.

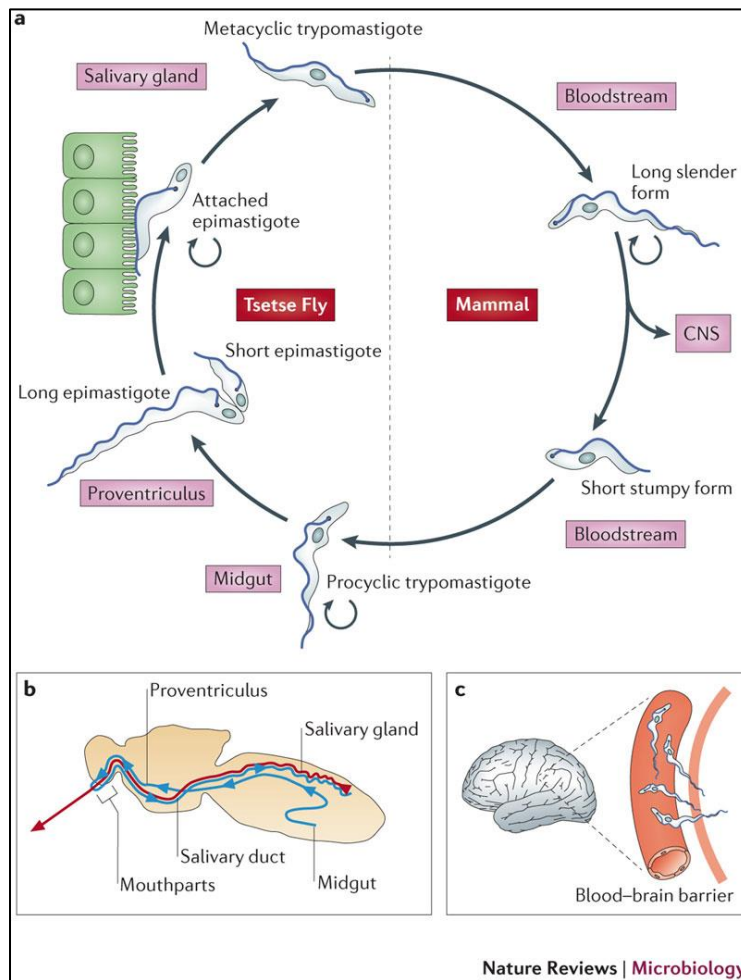
Μετακυκλική Τρυπομαστιγωτή: ο κινητοπλάστης βρίσκεται στο οπίσθιο άκρο του τρυπανοσώματος.

Οι μορφές του *T. brucei* όταν αυτό βρίσκεται στον ξενιστή θηλαστικό είναι οι εξής:

Λεπτή μαστιγωτή (μήκος 23-30 μm): Υπάρχει ελεύθερο μαστίγιο, ο πυρήνας βρίσκεται στο κέντρο του σώματος, ενώ ο κινητοπλάστης βρίσκεται στο οπίσθιο μέρος του παρασίτου, το οποίο έχει μυτερό σχήμα.

Ενδιάμεση Τρυπομαστιγωτή (το μήκος ποικίλει): Υπάρχει ελεύθερο μαστίγιο, ο πυρήνας βρίσκεται στο κέντρο του σώματος, ενώ ο κινητοπλάστης βρίσκεται στο οπίσθιο μέρος του παρασίτου, το οποίο είναι ποικίλου σχήματος.

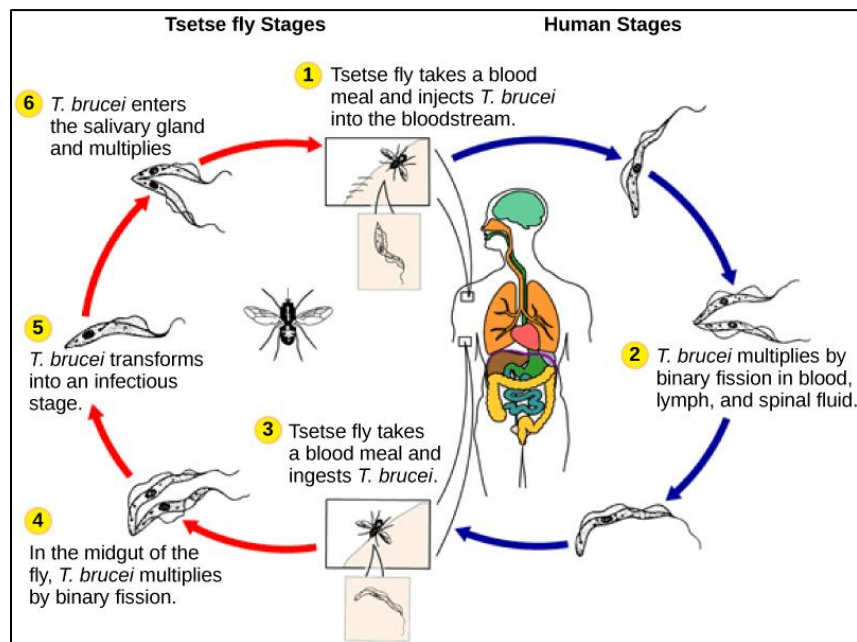
Βραχεία Τρυπομαστιγωτή (μήκος 17-22 μm): Δεν υπάρχει ελεύθερο μαστίγιο, η θέση του πυρήνα ποικίλει και μερικές φορές βρίσκεται στο οπίσθιο μέρος του σώματος, ενώ ο κινητοπλάστης βρίσκεται στο εσωτερικό του σώματος του παρασίτου.



Εικόνα 2: Μορφές του *T. brucei* κατά τη διάρκεια της ζωής του

Το *T. brucei* χρειάζεται δύο «οικοδεσπότες» για να επιβιώσει και να αναπαραχθεί. Ο κύκλος της ζωής του αρχίζει όταν μια μύγα *τσε-τσε* μολύνεται από τρυπομαστιγωτά, τα οποία υπάρχουν ήδη στο αίμα του ανθρώπου όταν τον τσιμπήσει για να τραφεί. Στο λεπτό έντερο του εντόμου τα παράσιτα μετατρέπονται σε προκυκλικά τρυπομαστιγωτά, πολλαπλασιάζονται με διαίρεση και μετατρέπονται σε επιμαστιγωτά, τα οποία εισέρχονται στους σιελογόνους αδένες της μύγας και συνεχίζουν τον πολλαπλασιασμό. Ο

κύκλος αυτός στο έντομο διαρκεί τρεις εβδομάδες. Όταν η μολυσμένη μύγα *τσε-τσε* (γένος *Glossina*) τοιμήσει έναν υγιή άνθρωπο, μεταδίδει μετακυκλικά τρυπομαστιγωτά, τα οποία εισέρχονται διαμέσου του δέρματος στο λεμφικό σύστημα του ξενιστή και ακολούθως στην κυκλοφορία του αίματος. Τα τρυπομαστιγωτά μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος σε όλο το σώμα του ξενιστή, με αποτέλεσμα να μολύνουν και άλλα σωματικά υγρά του, όπως το λεμφικό υγρό ή το νωτιαίο μυελό, όπου πολλαπλασιάζονται με διαίρεση.



Εικόνα 3: Κύκλος μετάδοσης του παρασίτου *T. brucei*

Ι.1.1.1.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΦΡΙΚΑΝΙΚΗΣ ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΣΗΣ ^{5a, 6}

Η μόλυνση του ανθρώπινου οργανισμού από το τρυπανόσωμα αρχίζει ενδοδερμικά αμέσως μετά το τσίμπημα από τη μύγα *τσε-τσε*. Τα διαχεόμενα τρυπανοσώματα μετασχηματίζονται αμέσως σε λεπτές επιμήκεις αιματικές μορφές και αρχίζουν να διαιρούνται στο διάκενο γύρω από το σημείο του τσίμπηματος. Τότε, λόγω των επαναλαμβανόμενων κύκλων αντιγραφής του παρασίτου, κατά τους οποίους

υπάρχει αυξημένη ζήτηση μεταβολικών ουσιών, αρχίζει η καταστροφή των κυττάρων του δέρματος που οδηγεί σε εκτεταμένη νέκρωση και τελικά στο σχηματισμό ανώδυνου οιδήματος που επουλώνεται σε 2-5 ημέρες. Η αντιγραφή του παρασίτου συνεχίζεται στο αίμα καταλήγοντας σε εκατομμύρια νέες μαστιγωτές μορφές, οι οποίες συμπεριφέρονται ως αναερόβιος οργανισμός καταναλώνοντας γλυκόζη.

Τα κλινικά συμπτώματα της Τρυπανοσωμίας, που προέρχεται από το *T. brucei rhodensiense*, παρουσιάζονται μετά από δύο εβδομάδες. Αρχικά εμφανίζεται φλεγμονή του δέρματος, στη συνέχεια πυρετός, πόνοι στις αρθρώσεις, αναιμία και πολυδιάσπαρτα δερματικά εξανθήματα. Επίσης, εμφανίζεται διόγκωση των λεμφαδένων και του ήπατος, καθώς και καρδιακές δυσλειτουργίες. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου παρατηρούνται νευρολογικής φύσης συμπτώματα, όπως διαταραχές του ύπνου, διαταραχές προσωπικότητας, απώλεια βάρους, δυσκολία βάδισης, επιληπτικές κρίσεις κ.α. Σταδιακά, προκαλείται αλλαγή στη λειτουργία του βιολογικού «ρολογιού» του ασθενούς, οπότε επέρχεται υπνηλία, με αποτέλεσμα το άτομο να κοιμάται για μεγάλα χρονικά διαστήματα μέχρις ότου μεταπέσει σε κώμα και τελικά πεθάνει, εφόσον δεν έχει προηγηθεί θεραπεία.

Στην περίπτωση της Τρυπανοσωμίας που προέρχεται από το *T. brucei gambiense* παρέρχεται ένα διάστημα μισού έως ενός έτους μέχρι να εμφανιστούν τα κλινικά συμπτώματα.

I.1.1.2 ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΗ ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΣΗ (Νόσος Chagas) ^{3, 5b, 11, 12}

Η ασθένεια Chagas πήρε το όνομά της από το βραζιλιάνο γιατρό, Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, ο οποίος εργαζόταν στο Ινστιτούτο Oswaldo Cruz της Βραζιλίας και ήταν ο πρώτος που περιέγραψε το *Trypanosoma cruzi* σε μολυσμένο άνθρωπο το 1909. ¹¹

Η ασθένεια αυτή είναι μια λοίμωξη που προκαλείται από το παράσιτο πρωτόζωο, *Trypanosoma cruzi*, και μπορεί να οδηγήσει σε οξείες φλεγμονώδεις δερματικές αλλαγές (*chagomas*) και τελικά να προκαλέσει φλεγμονή σε πολλούς ιστούς του σώματος, ιδίως σε εκείνους της καρδιάς και του εντερικού σωλήνα. Το παράσιτο αποβάλλεται με τα κόπρανα των εντόμων, και σε περίπτωση που έλθει σε επαφή με τα μάτια, μέσω των χεριών του ατόμου, εισέρχεται στον κερατοειδή χιτώνα. Στη συνέχεια, εξαπλώνεται σε ολόκληρο

το σώμα, προκαλώντας χρόνια πάθηση με ποικίλα συμπτώματα που μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο, αν δεν αντιμετωπιστεί την κατάλληλη στιγμή.^{5b,12}

Η Αμερικάνικη Τρυπανοσωμίαση αποτελεί τη μεγαλύτερη παρασιτική ασθένεια στη Λατινική Αμερική, ενώ κατέχει την τρίτη θέση σε παγκόσμιο επίπεδο, μετά την ελονοσία και τη σχιστοσωμίαση. Πρόκειται για μια μορφή τρυπανοσωμίας που διαφέρει από την Αφρικανική (Νόσος του Ύπνου). Εκτιμάται ότι έχουν μολυνθεί μέχρι σήμερα 8-10 εκατομμύρια άτομα σε 21 χώρες της Κεντρικής και της Νότιας Αμερικής, ενώ κάθε χρόνο περίπου 50.000 άνθρωποι χάνουν τη ζωή τους εξαιτίας αυτής της νόσου.^{5b, 7b-7d}



Εικόνα 4: Γεωγραφική κατανομή της Αμερικανικής Τρυπανοσωμίας (Νόσος Chagas)

Ι.1.1.2.1 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ CHAGAS^{13,14}

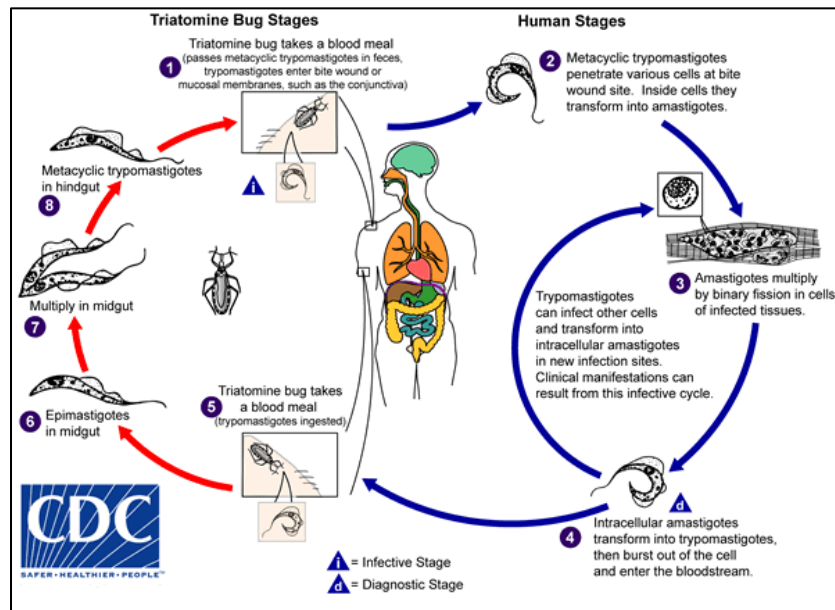
Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η αιτία της Αμερικανικής Τρυπανοσωμίας είναι το παράσιτο *Trypanosoma cruzi*, το οποίο μεταδίδεται στον άνθρωπο και σε άλλα θηλαστικά από έντομα φορείς, όπως ημίπτερα της υποοικογένειας *Triatominae* (κοριοί). Τα έντομα αυτά ζουν κατά κύριο λόγο στη λάσπη, κρύβονται στις ρωγμές και σχισμές των τοίχων ή στην οροφή των κτιρίων κατά τη διάρκεια της ημέρας και τη νύχτα συχνά τσιμπούν τους ανθρώπους κατά τη διάρκεια του ύπνου. Κυρίως, ζουν σε αγροτικές περιοχές της Λατινικής Αμερικής, όπου επικρατεί η φτώχεια. Όταν ένα άτομο μολυνθεί, είναι δυνατόν να μην εμφανίσει κλινικά συμπτώματα για διάστημα που αγγίζει ακόμη και τα 10 ως 12 έτη. Ανάλογα με την ενδημική περιοχή, περίπου το 20-50% των περιπτώσεων αναπτύσσει συμπτώματα, τα οποία περιλαμβάνουν μη αναστρέψιμες καρδιακές, πεπτικές ή νευρολογικές διαταραχές.^{13, 14} Υπάρχουν μόνο δύο φάρμακα για τη θεραπεία της ασθένειας αυτής, χωρίς ωστόσο να εμφανίζουν αποτελεσματικότητα σε χρόνιους ασθενείς.



Εικόνα 5: *Trypanosoma cruzi*

I.1.1.2.2 ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ ΠΑΡΑΣΙΤΟΥ *T. Cruzi* ^{15,16}

Ο κύκλος ζωής του παρασίτου *T. Cruzi* περιλαμβάνει τα εξής στάδια. Αρχικά το έντομο (ενδιάμεσος ξενιστής), όταν τοιμπήσει ένα μολυσμένο θηλαστικό, μαζί με το αίμα αναρροφά και το παράσιτο *Trypanosoma Cruzi*. Στο έντομο-ξενιστή το παράσιτο λαμβάνει την επιμαστιγωτή μορφή και αρχίζει να πολλαπλασιάζεται και να μετακινείται στα τοιχώματα του εντέρου. Μετά την αναπαραγωγή, δια της μίτωσης, η επιμαστιγωτή μορφή του παρασίτου μετατρέπεται στη λοιμογόνο τρυπομαστιγωτή μορφή του. Στην περίπτωση που το έντομο τοιμπήσει τον άνθρωπο αφήνει τα περιττώματά του μαζί με τα τρυπομαστιγωτά, τα οποία εισέρχονται στον άνθρωπο-ξενιστή, είτε μέσω της πληγής από το τοίμπημα του εντόμου, είτε διαπερνώντας βλεννώδεις μεμβράνες. Όταν τα τρυπομαστιγωτά εισέλθουν στον άνθρωπο-ξενιστή μετατρέπονται σε αμαστιγωτά, τα οποία, αφού πολλαπλασιαστούν σε μεγάλο βαθμό, δημιουργούν ψευδοκύστες στα προσβληθέντα κύτταρα. Τα αμαστιγωτά μετατρέπονται σε τρυπομαστιγωτά και οι κύστες διαρρηγνύονται. Τα τρυπομαστιγωτά κυκλοφορούν στο αίμα του ανθρώπου-ξενιστή και είτε μολύνουν άλλα κύτταρά του, είτε προσλαμβάνονται από τα έντομα ενδιάμεσους ξενιστές.



Εικόνα 6: Κύκλος μετάδοσης του παρασίτου *T. cruzi*

I.1.1.2.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ CHAGAS ^{11,17,18}

Η Νόσος Chagas διακρίνεται στην οξεία της μορφή και στη χρόνια. Η οξεία φάση της νόσου Chagas διαρκεί εβδομάδες ή μήνες μετά την μόλυνση (γενικά διαρκεί περίπου δύο μήνες). Αν και συνήθως είναι ασυμπτωματική, η οξεία φάση μπορεί να εμφανίσει κλινικά συμπτώματα, όπως πυρετός, κόπωση, πόνους στο σώμα, πονοκεφάλους, εξανθήματα, απώλεια όρεξης, διάρροια και έμετο. Επίσης, μπορεί να περιλαμβάνει διόγκωση του ήπατος και του σπλήνα, πρησμένους αδένες, καθώς και τοπικό οίδημα (chagoma).¹⁸ Η περισσότερο συνηθισμένη ένδειξη της οξείας μορφής της νόσου Chagas είναι το οίδημα του βλεφάρου που βρίσκεται πλησίον της πληγής του τσιμπήματος (σημάδι ROMANA). Σε ποσοστό περίπου 90% των ατόμων που έχουν προσβληθεί από την οξεία μορφή της νόσου, τα συμπτώματα υποχωρούν συνήθως μέσα σε τρεις έως οκτώ εβδομάδες. Σε ποσοστό 10% των ατόμων, η νόσος εξελίσσεται άμεσα από την οξεία μορφή σε μια συμπτωματική κλινική μορφή της χρόνιας νόσου Chagas. Αυτή η μορφή επηρεάζει το νευρικό σύστημα, το πεπτικό σύστημα και την καρδιά. Περίπου τα 2/3 των ανθρώπων με χρόνια συμπτώματα, αναπτύσσουν καρδιακή βλάβη, η οποία προκαλεί ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού και μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο. Περίπου το 1/3 των ανθρώπων που νοσούν από τη χρόνια μορφή της νόσου, αναπτύσσουν βλάβη στο πεπτικό σύστημα, η οποία συνοδεύεται από σοβαρή απώλεια βάρους, δυσκολία στην κατάποση και υποσιτισμό. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις παρατηρείται προσβολή του ΚΝΣ, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε άνοια, χρόνια εγκεφαλοπάθεια, σύγχυση και έντονα κινητικά προβλήματα.



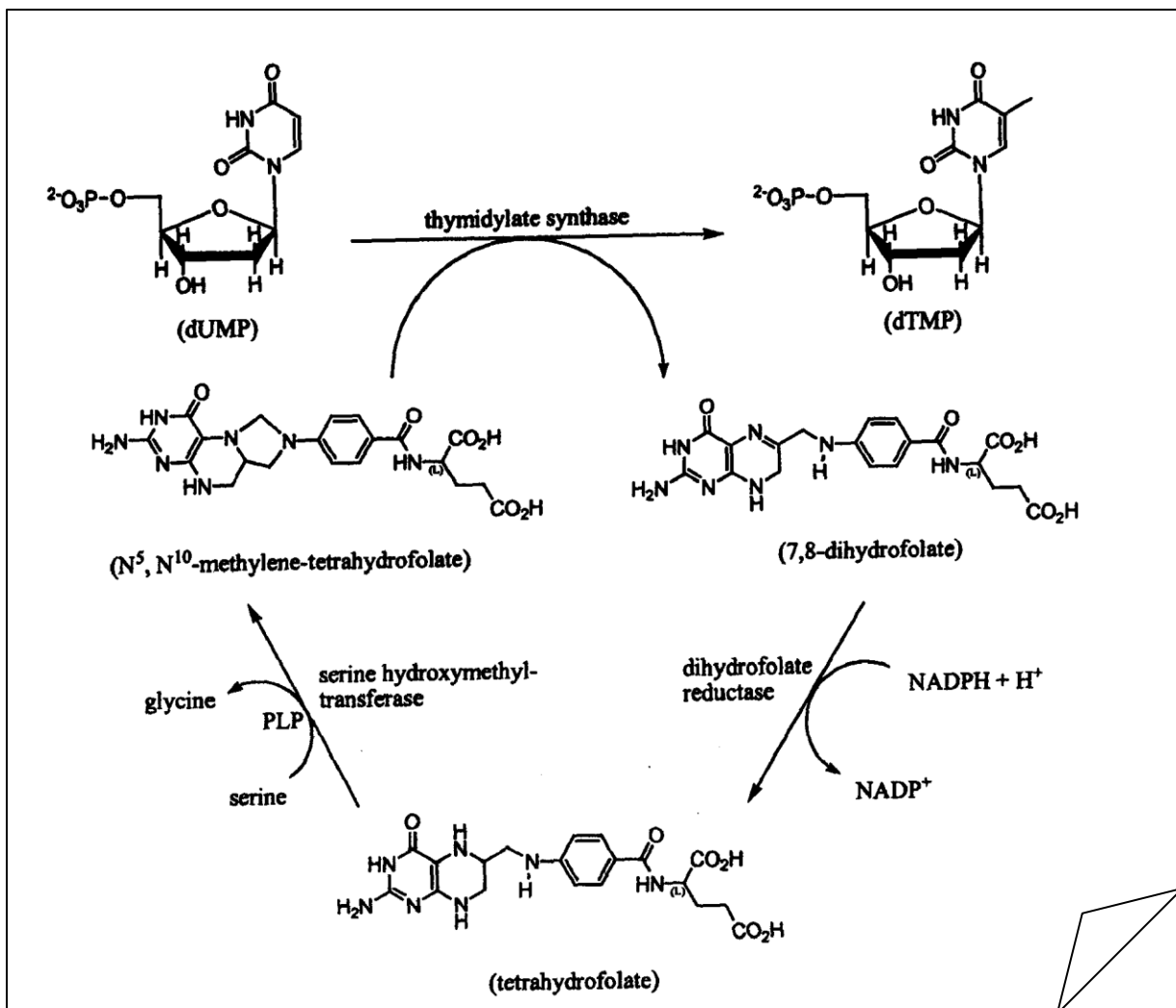
Εικόνα 7: Οξεία μορφή της Νόσου Chagas, σημάδι ROMANA

Ι.1.2. ΒΑΣΙΚΑ ΕΝΖΥΜΑ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΝΤΙΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Αρκετά ένζυμα των τρυπανοσωμιδών έχουν προσδιοριστεί ως ουσιώδη για τη βιωσιμότητα αυτών των παρασίτων. Ως εκ τούτου, η αναστολή της δράσης αυτών των ενζύμων έχει αναγνωριστεί ως μια δυναμική προσέγγιση για τη χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση της τρυπανοσωμίας. Παραδείγματα τέτοιων ενζύμων αποτελούν η θυμιδυλική συνθετάση (TS), η διϋδροφολική αναγωγή (DHFR), η μιτοχονδριακή τοποϊσομεράση II, τα ένζυμα που καταλύουν τη σύνθεση των πολυαμινών, πουτρεσκίνη, σπερμιδίνη και τρυπανοθειόνη, καθώς και τα μεταλλοένζυμα: δεακετυλάσες της ιστόνης, υπεροξειδικές δισμουτάσες, εναλλακτική οξειδάση, πρωτεϊνική φαρνεζυλοτρανσφεράση (PFT) και δε-*N*-ακετυλάση της *N*-ακετυλο-*D*-γλυκοζαμινυλοφωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (GlcNAc-PI-de-*N*-acetylase).

Ι.1.2.1. ΘΥΜΙΔΥΛΙΚΗ ΣΥΝΘΕΤΑΣΗ (TS) ΚΑΙ ΔΙΪΔΡΟΦΟΛΙΚΗ ΑΝΑΓΩΓΑΣΗ (DHFR) ¹⁹

Τα ένζυμα αυτά είναι απαραίτητα για την επιβίωση, το μεταβολισμό και διάφορες λειτουργικές βιοχημικές διεργασίες του τρυπανοσώματος, όπως η σύνθεση των πουρινικών και πυριμιδινικών βάσεων. Τα δύο αυτά ένζυμα βρίσκονται στα θηλαστικά, στα βακτήρια και στους φάγους, χωριστά το ένα από το άλλο. Όμως, στα πρωτόζωα, όπως το τρυπανόσωμα, βρίσκονται ενωμένα μεταξύ τους. Ο ρόλος της TS είναι να καταλύει την αναγωγική μεθυλίωση της δεσοξυμονοφωφορικής ουριδίνης (dUMP) προς δεσοξυμονοφωφορική θυμιδίνη (dTMP), χρησιμοποιώντας ως αναγωγικό μέσο το 5,*N*¹⁰-μεθυλενο-5,6,7,8-τετραϋδροφολικό οξύ, το οποίο μετατρέπεται προς διϋδροφολικό οξύ. Ενώ, ο ρόλος της DHFR είναι να καταλύει το σχηματισμό του τετραϋδροφολικού οξέος από το διϋδροφολικό οξύ, το οποίο προκύπτει από την προηγούμενη βιοχημική αντίδραση (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Συμμετοχή της θυμιδυλικής συνθετάσης (TS) και της διϋδροφολικής αναγωγάσης (DHFR) σε βιοχημικές αντιδράσεις.

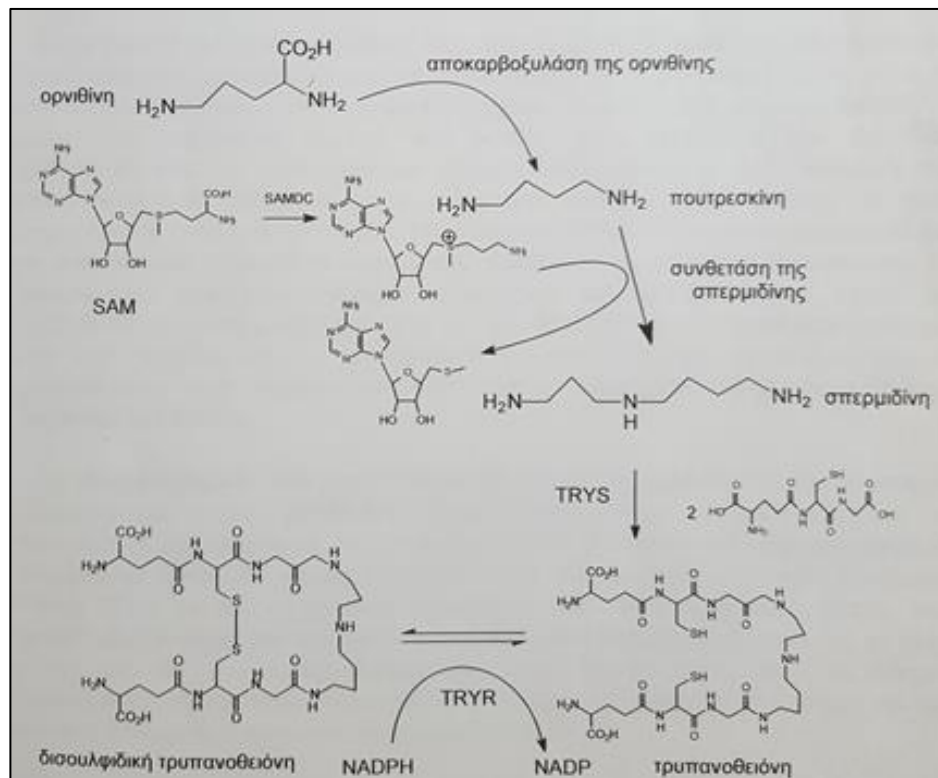
I.1.2.2. ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΗ ΤΟΠΟΪΣΟΜΕΡΑΣΗ II ²⁰

Για να μπορέσουν να πραγματοποιηθούν η αντιγραφή, η μεταγραφή και ο ανασυνδυασμός του DNA του μιτοχονδρίου στο τρυπανόσωμα απαιτείται η παρουσία κατάλληλων ενζύμων, των τοποϊσομερασών, που κόβουν τον έναν ή και τους δύο κλώνους του DNA και, αφού πραγματοποιηθεί ο διπλασιασμός, τους επανενώνουν. Οι τοποϊσομεράσες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τις τοποϊσομεράσες I, οι οποίες προκαλούν σχάση στον έναν κλώνο του DNA και τις τοποϊσομεράσες II, οι οποίες προκαλούν σχάση και στους δύο κλώνους του DNA. Συμπερασματικά, η αναστολή της

μιτοχονδριακής τοποϊσομεράσης II έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή του διπλασιασμού του τρυπανοσώματος.

I.1.2.3. ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΑΜΙΝΩΝ ²¹⁻²³

Η βιοχημική δράση των πολυαμινών, όπως η πουτρεσκίνη, η σπερμιδίνη και η τρυπανοθειόνη είναι πολλαπλή. Στο Σχήμα 2 απεικονίζεται η βιοσυνθετική πορεία των αμινών αυτών, ξεκινώντας από την ορνιθίνη. Οι πολυαμίνες εμπλέκονται στην ανάπτυξη, στη διαφοροποίηση και στην αντιγραφή των κυττάρων, διότι συμμετέχουν στη σύνθεση των DNA και RNA, καθώς και στη σύνθεση των πρωτεϊνών. Επιπλέον, στην περίπτωση του τρυπανοσώματος, συμμετέχουν στη γλυκόλυση, ενεργοποιώντας την αφυδρογονάση της 3P-γλυκερόλης.



Σχήμα 2. Βιοσυνθετική πορεία των πολυαμινών πουτρεσκίνη, σπερμιδίνη και τρυπανοθειόνη (SAM : S-αδεσυλομεθειονίνη, SAMDC: αποκαρβοξυλίωση της SAM, TRYR: αναγωγή της τρυπανοθειόνης, TRYS: συνθετάση της τρυπανοθειόνης)

I.1.2.4. ΔΕΑΚΕΤΥΛΑΣΕΣ ΤΗΣ ΙΣΤΟΝΗΣ ²⁴

Οι ιστόνες είναι πρωτεΐνες, οι οποίες έχουν δομικό λειτουργικό ρόλο σε όλες τις διεργασίες του πυρήνα. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα η ακετυλίωση/απακετυλίωση της ιστόνης είναι απαραίτητη διαδικασία, γιατί ρυθμίζει τη μεταγραφή, μέσω χειρισμού της διπλώσης των τεταρτοταγών δομών των ινών της χρωματίνης (ρύθμιση της πρόσβασης στη γενετική πληροφορία). Για παράδειγμα, οι δεακετυλάσες κατηγορίας I (DAC1, DAC 2) και οι δεακετυλάσες κατηγορίας II (DAC3, DAC 4) αποτελούν ρυθμιστικούς παράγοντες των πολυπρωτεϊνικών συμπλόκων (sin3, NuRD, CoREST), που είναι υπεύθυνα για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πρωτεϊνών και συμμετέχουν στην πρόοδο του κυτταρικού κύκλου και στη διαφοροποίηση. Για το λόγο αυτό, οι δεακετυλάσες της ιστόνης αποτελούν στόχο για τη θεραπεία μολυσματικών ασθενειών, όπως στην περίπτωση του τρυπανοσώματος. Οι A.K. Ingram και D. Horn σε δημοσίευσή τους, το 2002, έδειξαν ότι οι δεακετυλάσες DAC1 και DAC 3 (ψευδαργυρομεταλλοένζυμα) είναι απαραίτητες για τη βιωσιμότητα των κυττάρων του τρυπανοσώματος, κάτι που δεν συμβαίνει με τις DAC 2 και DAC 4. Ωστόσο, παρατήρησαν πως ακόμα και η αναστολή της DAC 4 οδηγεί σε μια καθυστέρηση των φάσεων G2 και M του κυτταρικού κύκλου.

I.1.2.5. ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΙΚΕΣ ΔΙΣΜΟΥΤΑΣΕΣ ²⁵

Είναι γνωστό ότι οι υπεροξειδικές δισμουτάσες (SODs) συνιστούν μία οικογένεια αντιοξειδωτικών μεταλλοενζύμων, τα οποία μετατρέπουν τις υπεροξειδικές ρίζες σε υπεροξείδιο του υδρογόνου και μοριακό οξυγόνο. Τα μεταλλοένζυμα αυτά αποτελούν μέρος ενός μηχανισμού άμυνας που βοηθά στην προστασία των αερόβιων οργανισμών από την τοξικότητα των υπεροξειδικών ριζών, τις οποίες καταστρέφει. Σύμφωνα με το είδος του μετάλλου ταξινομούνται σε τρεις ισομορφικούς τύπους (Cu/ZnSODs, MnSODs και FeSODs). Όλοι οι υποχρεωτικά και μη υποχρεωτικά αναερόβιοι οργανισμοί διαθέτουν υπεροξειδική δισμουτάση. Οι ευκαρυωτικοί οργανισμοί συμπεριλαμβανομένων των θηλαστικών, έχουν μία Cu/ZnSOD στο κυτταρόπλασμα τους και μία MnSOD στο μιτοχονδριακό πλέγμα, ενώ οι προκαρυωτικοί οργανισμοί, τα πρωτόζωα και οι χλωροπλάστες των φυτών περιέχουν σίδηρο-υπεροξειδικές δισμουτάσες FeSODs.

Τα τρυπανοσώματα στα οποία περιλαμβάνονται το Αφρικανικό Τρυπανόσωμα (*Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*) και το Αμερικάνικο Τρυπανόσωμα (*Trypanosoma cruzi*) διαθέτουν σιδηρο-υπεροξειδικές δισμουτάσες (FeSODs) για να προστατεύονται από το οξειδωτικό στρες. Έτσι, αφενός η γνωστή ευαισθησία του τρυπανοσώματος έναντι των υπεροξειδικών ριζών και αφετέρου η απουσία καταλάσης (ένζυμα που καταλύουν τη μετατροπή του H_2O_2 σε H_2O και O_2), δικαιολογούν ότι τα άλλα ένζυμα του συστήματος προστασίας από το οξειδωτικό στρες, όπως οι σιδηρο-υπεροξειδικές δισμουτάσες θα μπορούσαν να είναι εν δυνάμει ειδικοί στόχοι για την ανάπτυξη φαρμάκων κατά του συγκεκριμένου παρασίτου.

I.1.2.6. ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΟΞΕΙΔΑΣΗ ²⁶

Πρόκειται για μια κυτοχρωμο-ανεξάρτητη τελική οξειδάση, η οποία είναι ουσιώδης για την αναπνοή στις αιματοβριθείς μορφές *T. brucei*.

I.1.2.7. ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗ ΦΑΡΝΕΖΥΛΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΗ (PFT) ²⁷

Είναι ένα ετεροδιμερικό ψευδαργυρο-μεταλλοένζυμο, το οποίο καταλύει την πρωτεϊνική φαρνεζυλίωση στο *T. brucei*. Επομένως, οι αναστολείς του ενζύμου αυτού είναι τοξικοί για το παράσιτο.

I.1.2.8. ΔΕ-N-ΑΚΕΤΥΛΑΣΗ ΤΗΣ N-ΑΚΕΤΥΛΟ-D-ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΥΛΟ ΦΩΣΦΑΤΙΔΥΛΟΪΝΟΣΙΤΟΛΗΣ (GlcNAc-PI-DE-N-ACETYLASE) ²⁸

Είναι ένα ψευδαργυρο-μεταλλοένζυμο, το οποίο εμπλέκεται στη βιοσύνθεση της γλυκοζυλοφωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (GlcN-PI) στις τρυπανοσωματίδες. Συγκεκριμένα, συμμετέχει στην απομάκρυνση της N-ακετυλομάδας από την N-ακετυλογλυκοζαμινυλοφωσφατιδυλοϊνοσιτόλη.

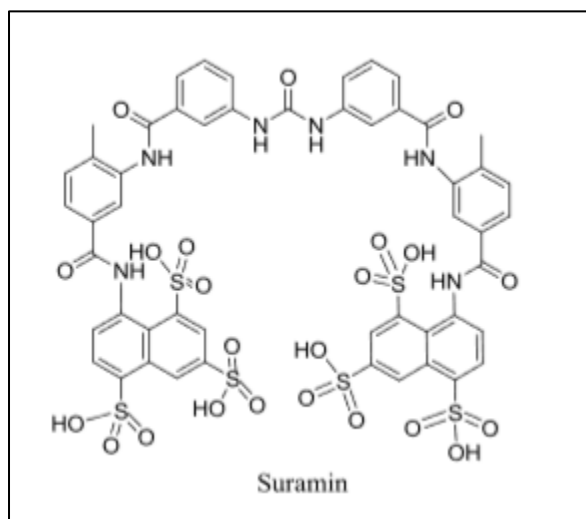
Ας σημειωθεί τα δύο τελευταία μεταλλοένζυμα έχουν αξιολογηθεί ως στόχοι για την ανάπτυξη νέων χημειοθεραπευτικών ενώσεων έναντι της Αφρικανικής Νόσου του Υπνου.^{27,28}

Ι.1.3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΣΗΣ

Ι.1.3.1. ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΦΡΙΚΑΝΙΚΗ ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΣΗ

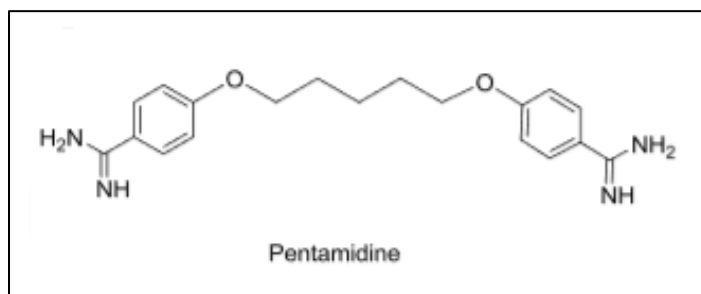
Suramin²⁹

Το Suramin αναπτύχθηκε από τους Oscar Dressler και Richard Kothe στα εργαστήρια της Bayer στη Γερμανία το 1916. Χρησιμοποιείται μόνο στα πρώτα στάδια της νόσου της Αφρικανικής Τρυπανοσωμίας, διότι δεν μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ο μηχανισμός δράσης του δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί, αλλά είναι πολύ πιθανόν να αναστέλλει πολλά ένζυμα, διότι δεν έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη αντοχής στο φάρμακο.



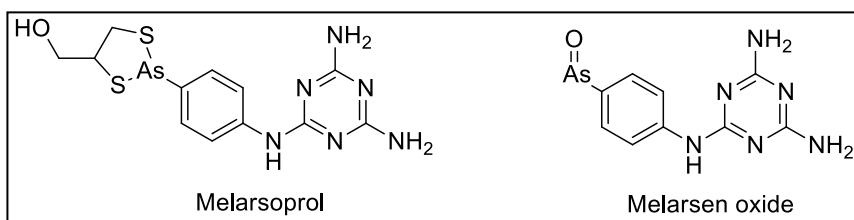
Pentamidine ³⁰

Το pentamidine είναι ένα επίσης πολύ αποτελεσματικό φάρμακο για τα πρώτα στάδια της νόσου, διότι και αυτό δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου είναι πολλαπλός και συνίσταται στα εξής: α) συνδέεται με φωσφολιπίδια και με το μιτοχονδριακό DNA (mDNA), διασπώντας τη δομή του, β) αναστέλλει τη λειτουργία της μιτοχονδριακής τοποϊσομεράσης II, γ) ανταγωνίζεται την πρόληψη του αμινοξέος *L*-αργινίνη από τις προμαστιγώτες μορφές του τρυπανοσώματος, δ) αποτρέπει την *in vitro* βιοσύνθεση της ορνιθίνης, της πουτρεσκίνης, της σπερμιδίνης και της τρυπανοθειόνης, με αναστολή της λειτουργίας των ενζύμων που καταλύουν τη σύνθεσή τους, ε) αναστέλλει τη λειτουργία της θυμιδυλικής συνθετάσης και στ) αναστέλλει τη λειτουργία της διϋδροφολικής αναγωγάσης.

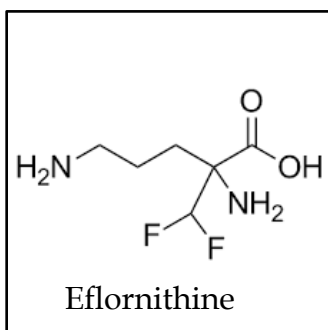


Melarsoprol ³¹

Το Melarsoprol (Melaminophenyl arsenical melarsoprol, mel B) χορηγείται στα προχωρημένα στάδια της Αφρικανικής Τρυπανοσωμίας, επειδή διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Είναι πολύ επικίνδυνο και τοξικό φάρμακο. Η ένεση του προκαλεί πολύ πόνο στους ασθενείς, ενώ ένας στους είκοσι ασθενείς, στους οποίους χορηγείται, πεθαίνει λόγω παρενεργειών. Γι' αυτό το λόγο, η χρήση του περιορίζεται όλο και περισσότερο. Μεταβολίζεται προς το melarsen oxide, το οποίο αποτελεί τη δραστική μορφή του φαρμάκου. Το οξείδιο αυτό συνδέεται αντιστρεπτά με την τρυπανοθειόνη, οπότε αναστέλλεται η δράση της αναγωγάσης της τρυπαθειόνης, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη διατάραξη της ισορροπίας πολλών βιοχημικών διεργασιών.



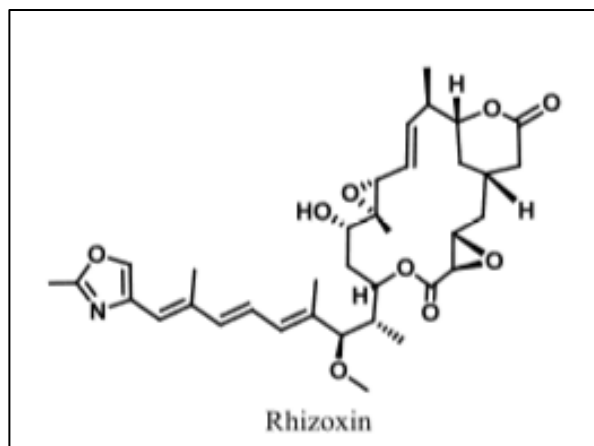
Eflornithine ^{31b, 32}



Η εφλорνιθίνη (2-(διφθορομεθυλο)-DL-ορνιθίνη) (DFMO), όπως το φάρμακο melarsoprol, χορηγείται στα προχωρημένα στάδια της Αφρικανικής Τρυπανοσωμίας που προκαλείται από το *T. brucei gambiense*. Δρα αναστέλλοντας τη λειτουργία του ενζύμου αποκαρβοξυλάση της ορνιθίνης, το οποίο καταλύει το πρώτο στάδιο της βιοσύνθεσης των πολυαμινών (Σχήμα 2). Έχει συνεργική δράση με το melarsoprol. Αξιζει να σημειωθεί ότι η εφλорνιθίνη έχει την ικανότητα να επαναφέρει τις αισθήσεις σε ασθενείς με τρυπανοσωμίαση που βρίσκονται σε κωματώδη κατάσταση, γι' αυτό και αναφέρεται ως «φάρμακο της ανάστασης».

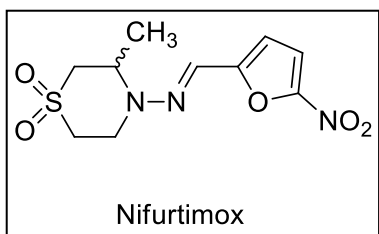
Rhizoxin ³³

Πρόκειται για αντιμυτωτικό παράγοντα που χρησιμοποιείται κατά των λοιμώξεων από τα παράσιτα της οικογένειας *T. brucei*. Συνδέεται με τη β-τουμπουλίνη των κυττάρων εμποδίζοντας την ένωσή τους με τους μικροσωληνίσκους. Απομονώνεται από το φυτό *Rhizopus microscopus*, όπου βιοσυντίθεται από το ενδοσυμβιωτικό βακτήριο *Burkholderia rhizoxina*. Το φάρμακο αυτό παράγεται εύκολα μαζί με δομικά συγγενείς ενώσεις από καλλιέργεια του βακτηρίου, παρόλο που η σύνθεσή του είναι εφικτή.



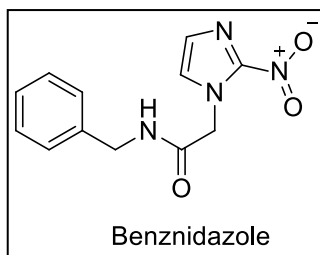
I.1.3.2. ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΗ ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΣΗ

Nifurtimox ³⁴



Είναι φάρμακο κατά της Αμερικανικής Τρυπανοσωμίας. Η δράση του αποδίδεται στο σχηματισμό ελευθέρων ριζών που προκαλούν οξειδωτικό stress στο *T. cruzi*. Έχει προταθεί και ως θεραπεία πρώτης επιλογής για το δεύτερο στάδιο της νόσου. Οι παρενέργειες που προκαλεί είναι κυρίως γαστρεντερικές και νευρολογικές. Όταν η θεραπευτική αγωγή γίνεται μόνο με το φάρμακο αυτό, η ασθένεια υποτροπιάζει σ' ένα ποσοστό ασθενών της τάξης του 50%, ωστόσο αποδεικνύεται επαρκώς αποτελεσματικό, όταν χορηγείται μαζί με melarsoprol.

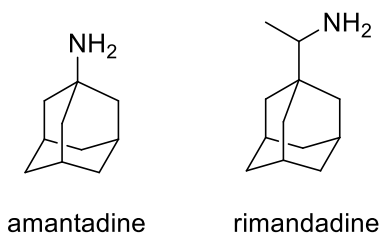
Benznidazole ³⁵



Πρόκειται για ένα άλλο νιτροετεροαρωματικό παράγωγο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οξείας φάσης της Αμερικανικής Τρυπανοσωμίας. Ο μηχανισμός δράσης της βενζνιδαζόλης πιστεύεται ότι είναι ανάλογος με εκείνον του φαρμάκου Nifurtimox. Όπως το Nifurtimox, προκαλεί πολλές παρενέργειες, στις οποίες περιλαμβάνονται: ανορεξία, ναυτία, κεφαλαλγία, έμετος, κατάθλιψη, μανιακά συμπτώματα, ίλιγγος, παραισθήσεις, περιφερειακές πολυνευροπάθειες, δερματίτιδες.

I.2. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

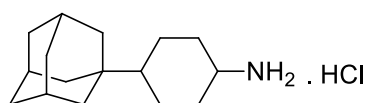
Έχει αποδειχθεί ότι διάφορα αδαμαντανικά αμινοπαράγωγα, μεταξύ των οποίων τα γνωστά φάρμακα κατά του ιού της γρίπης, αμανταδίνη (1-αμινοαδαμαντάνιο) και ριμανταδίνη (*α*-μεθυλο-1-αδαμαντανομεθαναμίνη), είναι δραστικά κατά του Αφρικανικού Τρυπανοσώματος (*Trypanosoma brucei*).



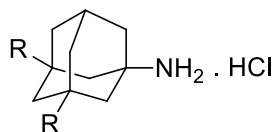
Όπως έχει αναφερθεί από τον καθηγητή J. M. Kelly και τους συνεργάτες του, σε δημοσίευση το 1999, η αιματική μορφή του Αφρικανικού Τρυπανοσώματος είναι ευαίσθητη στην αμανταδίνη και ριμανταδίνη.³⁶ Μάλιστα, η δεύτερη βρέθηκε να είναι περισσότερο δραστική από την πρώτη (IC₅₀ = 7 μM). Ο μηχανισμός δράσης της ριμανταδίνης και αμανταδίνης στο τρυπανόσωμα φαίνεται να είναι ανάλογος με εκείνον που αφορά στη δράση τους στον ιό *influenza A*.³⁶ Δηλαδή, η δράση των φαρμάκων αυτών στο τρυπανόσωμα σχετίζεται με την ελαττωμένη ικανότητα του παρασίτου να επιβιώσει

σε αλκαλικό περιβάλλον, δεδομένου ότι η ριμανταδίνη και η αμανταδίνη παρεμποδίζουν τη λειτουργία μιας διαμεμβρανικής αντλίας πρωτονίων (H^+ /ΑΤΡάση), η οποία είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της ομοιόστασης του ενδοκυτταρικού pH.

Δύο χρόνια αργότερα, οι ίδιοι ερευνητές απέδειξαν ότι διάφορα άλλα αμινοαδαμαντανικά, καθώς και αμινοκυκλοεξανικά παράγωγα, παρουσιάζουν ισχυρή δράση έναντι του τρυπανοσωμιακού παρασίτου (*Trypanosoma brucei*) *in vitro* και *in vivo* και μάλιστα πολύ ισχυρότερη από εκείνη της αμανταδίνης και ριμανταδίνης. Κάποια από αυτά έδειξαν αντιτρυπανοσωμιακή δράση σε υπομικρομοριακές συγκεντρώσεις, με περισσότερο δραστικά τα παράγωγα **I** και **II**. Ο μηχανισμός δράσης των νέων αμινοπαραγώγων του αδαμαντανίου και του κυκλοεξανίου θεωρείται από τους συγγραφείς ότι είναι κοινός με εκείνον της ριμανταδίνης.³⁷



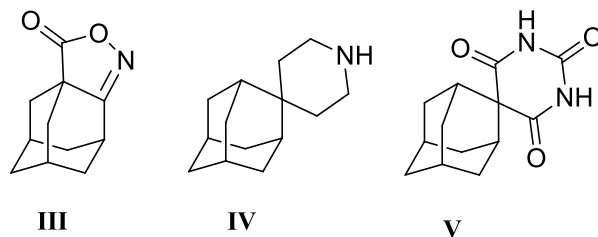
I ($IC_{50} = 0.33 \mu M$)



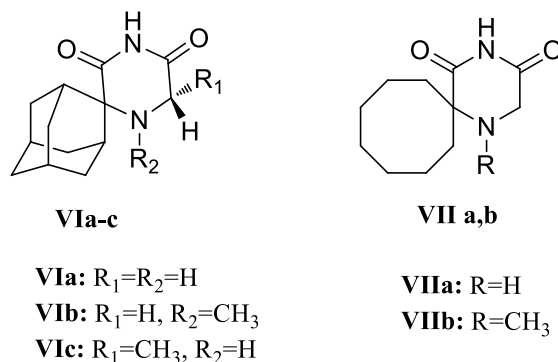
R = $c-C_6H_{11}$

II ($IC_{50} = 0.37 \mu M$)

Τα προηγούμενα δεδομένα, οδήγησαν την ερευνητική μας ομάδα στη σύνθεση και αξιολόγηση των αντιτρυπανοσωμιακών ιδιοτήτων μίας ποικιλίας αζωτούχων αδαμαντανικών ενώσεων (αμινικών ή μη), από τα οποία πολλά εμφανίζουν σημαντική αντιτρυπανοσωμιακή δράση.^{38,39} Μεταξύ των παραγώγων αυτών περιλαμβάνονται οι ενώσεις **III**, **IV** και **V**. Διαπιστώθηκε ότι η οξαζολόνη **III**³⁸, εμφανίζει δράση κατά 45 φορές ισχυρότερη από την αμανταδίνη και 3 φορές από τη ριμανταδίνη, έναντι της αιματικής μορφής του Αφρικανικού Τρυπανοσώματος *in vitro*. Επίσης, σημαντική θεωρείται η αντιτρυπανοσωμιακή δράση της αδαμαντανικής σπειροπιπεριδίνης **IV**³⁹, η οποία είναι 2.5 φορές δραστικότερη από την αμανταδίνη και 1.5 φορά από τη ριμανταδίνη, ενώ σχετικά καλή θεωρείται η αντιτρυπανοσωμιακή δράση του σπειροαδαμαντανικού βαρβιτουρικού παραγώγου **V**³⁹.



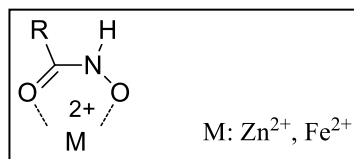
Στη συνέχεια, για να προσδιορίσουμε τα δομικά χαρακτηριστικά που επηρεάζουν την αντιτρυπανοσωμιακή δράση ενώσεων, οι οποίες βασίζονται στο αδαμαντάνιο ή άλλους λιπόφιλους καρβόκυκλους, σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν οι δομικώς ανάλογες σπειρανικές, αδαμαντανικές και κυκλοοκτανικές 2,6-δικετοπιπεραζίνες **VIa-c** και **VIIa,b**. Οι ενώσεις **VIa-c** και **VIIa,b** εξετάστηκαν σε συγκεντρώσεις 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, έναντι της αιματικής μορφής του τρυπανοσώματος *brucei* (καλλιέργεια στους 37 °C και pH = 7.4). Αποδείχθηκε ότι οι τέσσερις από αυτές τις ενώσεις (**VIa**, **VIc**, **VIIa** και **VIIb**), είναι σχεδόν αδρανείς (αναστολή ανάπτυξης 0-20%), ενώ η ένωση **VIb** εμφανίζεται να είναι δραστικότερη από τις προηγούμενες (αναστολή ανάπτυξης 40%).^{40,41}



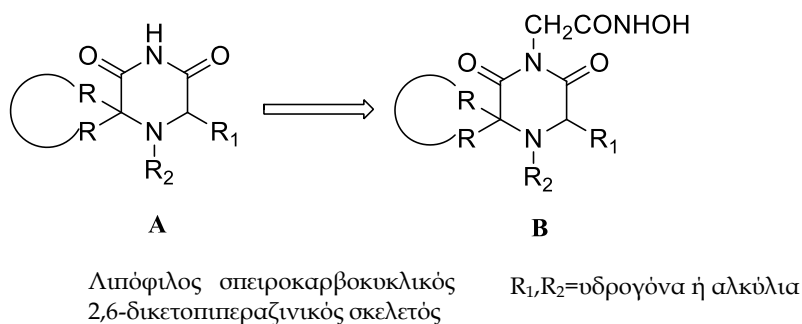
Με στόχο την ανακάλυψη νέων ενώσεων με ισχυρή δράση κατά του τρυπανοσώματος εξετάσθηκε εάν μόρια που φέρουν δισχιδή χηλικό υποκαταστάτη συμπλοκοποίησης μετάλλων θα μπορούσαν να δράσουν ως καλοί αναστολείς μεταλλοενζύμων, τα οποία είναι απαραίτητα για τη βιωσιμότητα των κυττάρων του τρυπανοσώματος. Τέτοια ένζυμα, όπως έχουν ήδη περιγραφεί, είναι οι δεακετυλάσες της

ιστόνης 1 και 3 (DAC 1 και DAC 3), οι οποίες είναι ψευδαργυρομεταλλοένζυμα, οι σιδηροϋπεροξειδικές δισμουτάσες (FeSODs, ιδιαίτερα οι ισομορφές FeSODB1 και FeSODB2), καθώς και η εναλλακτική οξειδάση του τρυπανοσώματος, κ.α.

Είναι γνωστόν ότι ένας ισχυρός χηλικός υποκαταστάτης συμπλοκοποίησης μετάλλων είναι η καρβοϋδροξαμική ομάδα (CONHOH), η οποία σχηματίζει ισχυρά σύμπλοκα με μια ποικιλία μετάλλων μετάπτωσης (πχ. Fe^{2+} , Zn^{2+} , κ.τ.λ.), όπως απεικονίζεται παρακάτω.⁴²⁻⁴⁴ Επίσης, είναι αποδεδειγμένο ότι για το σχηματισμό του χηλικού συμπλόκου απαιτείται η αμιδική δομή της υδροξαμικής ομάδας να έχει τη Z-διαμόρφωση.⁴⁵ Λόγω της ιδιότητας αυτής, πολλά καρβοϋδροξαμικά οξέα έχουν χρησιμοποιηθεί ως αναστολείς αρκετών μεταλλοενζύμων, τα οποία εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία ασθενειών του ανθρώπου (καρκίνος, φλεγμονώδεις καταστάσεις, κτλ.).⁴⁶⁻⁴⁹ Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι οι υδροξαμικοί αναστολείς ψευδαργύρου και σιδηρομεταλλοενζύμων. Για παράδειγμα, πολλά καρβοϋδροξαμικά οξέα έχουν χρησιμοποιηθεί ως αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών του πλέγματος (MMPs),⁴⁶ της δεακετυλάσης της ιστόνης (HDAC)⁴⁷ και της 5-λιποξυγενάσης (5-LO).⁴⁸

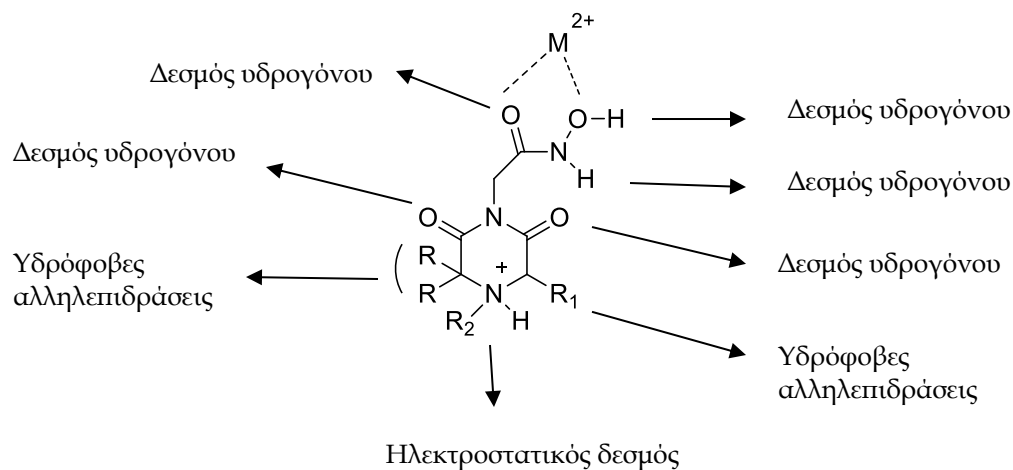


Επομένως, είναι λογικό να υποτεθεί ότι η ενσωμάτωση της καρβοϋδροξαμικής ομάδας σε μία κατάλληλη μοριακή σκελετική δομή (scaffold) θα μπορούσε να οδηγήσει σε ισχυρούς αναστολείς ενός ή περισσότερων μεταλλοενζύμων, απαραίτητων για τη βιωσιμότητα του τρυπανοσώματος. Με βάση το σκεπτικό αυτό, θεωρήθηκε από την ερευνητική μας ομάδα ότι η εισαγωγή μίας ακετοϋδροξαμικής ομάδας (CH_2CONHOH) στο ιμιδικό άζωτο του λιπόφιλου σπειροκαρβοκυκλικού (αδαμαντανικού ή κυκλοαλκανικού) 2,6-δικετοπιπεραζινικού σκελετού (βλ. μετατροπή δομής A προς δομή B) είναι πιθανόν να επαληθεύσει την παραπάνω υπόθεση.

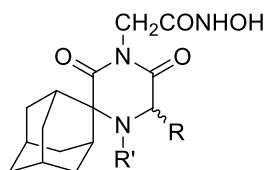


Η επιλογή του λιπόφιλου σπειροκαρβοκυκλικού (αδαμαντανικού, κυκλοοκτανικού ή κυκλοεπτανικού) 2,6-δικετοπιπεραζινικού σκελετού, για την εισαγωγή της συγκεκριμένης φαρμακοφόρου ομάδας (CH_2CONHOH) έγινε επειδή η πιθανή πρόσδεση των μορίων στην καταλυτική θέση του ενζύμου, εκτός από τη σύνταξη της καρβουδροξαμικής ομάδας με το μέταλλο (Fe^{2+} ή Zn^{2+}), θα μπορούσε να ενισχυθεί από:

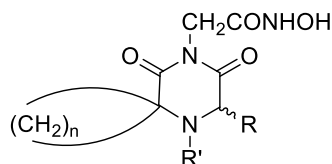
1. Δεσμούς υδρογόνου των δύο καρβονυλικών ομάδων του πιπεραζινοδιονικού δακτυλίου.
2. Ηλεκτροστατικό δεσμό του πρωτονιωμένου αζώτου στο φυσιολογικό pH.
3. Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις του λιπόφιλου καρβοκυκλικού δακτυλίου (αδαμαντανικού, κυκλοαλκανικού), καθώς και του μεθυλενίου μεταξύ του αμινικού αζώτου και του καρβονυλίου (Δομή B, $R_1 = \text{H}$) ή του αλκυλίου R_1 . (Σχήμα 3).



Έτσι, σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν σε πρώτη φάση τα λιπόφιλα σπειροκαρβοκυκλικά (αδαμαντανικά, κυκλοοκτανικά ή κυκλοεπτανικά) 2,6-δικετοπιπεραζινο-1-ακετοϋδροξαμικά οξέα, **VIIIa-e**, **IX**, **Xa-d**, **XIa** και **XIb**.



VIII a-e, IX



n=7: Xa-d

n=6: XIa, XIb

a: R=R'=H

b: R=H, R'=CH₃

c: R=CH₃, R'=H, *S*-εναντιομερές

d: R=CH₂C₆H₅, R'=H, *S*-εναντιομερές

e: R=CH₂C₆H₅, R'=H, *R*-εναντιομερές

IX: R=CH₂C₆H₅, R'=H, ρακεμικό

Οι ενώσεις **VIIIa-e**, **IX**, **Xa-d**, **XIa** και **XIb** αξιολογήθηκαν για τη δράση τους έναντι του *T.brucei* (καλλιέργεια στους 37 °C και pH=7.4) σε συγκεντρώσεις 5mg/mL, όπου διαπιστώθηκε ότι αναστέλλουν 100% την ανάπτυξη του παρασίτου. Έτσι, τα καρβοϋδροξαμικά παράγωγα, τόσο υπό τη μορφή βάσεων, όσο και ως υδροχλωρικά άλατα, εξετάστηκαν περαιτέρω και προσδιορίστηκαν οι συγκεντρώσεις που αναστέλλουν κατά 50% και κατά 90% (IC₅₀ και IC₉₀, αντίστοιχα) την ανάπτυξη (Πίνακας 1). Επιπλέον, οι ενώσεις **VIIIa**, **VIIIb** και **VIIId** αξιολογήθηκαν για τη δράση τους έναντι του Αμερικάνικου Τρυπανοσώματος (*T. cruzi*) (βλ. τιμές IC₅₀ και IC₉₀, Πίνακας 1).^{40,50,51}

Πίνακας 1: Αντιτρυπανοσωμιακή δράση των ακετοϋδροξαμικών οξέων **VIIIa-e**, **IX**, **Xa-d**, **XIa** και **XIb** έναντι καλλιέργειας της αιματοβριθούς μορφής των *T. brucei* και *T. cruzi* (επιμαστιγωτή μορφή), καθώς και κυτταροτοξικότητα των δραστικότερων ενώσεων έναντι καλλιέργειας σκελετικών μυοβλαστικών L6 κυττάρων αρουραίου.

Δραστικότητα						
<i>T. brucei</i>			<i>T. cruzi</i>		Κυτταροτοξικότητα	
Ένωση	IC ₅₀ (nM) ^{a,b}	IC ₉₀ (nM) ^{a,b}	IC ₅₀ (μM) ^a	IC ₉₀ (μM) ^a	IC ₅₀ (μM) ^c	SI ^d
VIIIa	90±16(79±6)	155±7(148±8)	5.51±0.68	11.11±1.19	>325	>3600
VIIIb	193±28(340±28)	328±28(622±84)	3.62±0.31	5.99±0.16	40.4±5.6	210
VIIIc	134±33(405±98)	276±12(909±209)				
VIIId	6.8±1.4(42±5)	11.5±2(80±22)	0.21±0.04	0.36±0.01	10.4±0.9	1500
VIIIe	9.1±0.2(9.2±0.5)	14±1(14±1)			11.6±1.5	1300
IX	17±1(18±1)	26±3(24±1)			23.7±0.4	1400
Xa	300±25(266±19)	635±14(495±28)				
Xb	158±34(162±15)	300±34(327±9)				
Xc	125±30(134±13)	270±41(259±25)				
Xd	29±3(25±2)	39±1(35±1)			93.8±18.8	3200
XIa	1870±80(1150±130)	2530±290(1710±40)				
XIb	285±9(311±7)	673±56(717±113)				

^a Συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την αναστολή της ανάπτυξης του *T. brucei* και *T. cruzi* κατά 50% και 90%, αντίστοιχα. Οι τιμές IC₅₀ και IC₉₀ είναι ο μέσος όρος τριών πειραμάτων ±SEM.

^b Εντός των παρενθέσεων παρατίθενται οι τιμές IC₅₀ και IC₉₀ για τα αντίστοιχα υδροχλωρικά άλατα. ^c Η κυτταροτοξικότητα προσδιορίστηκε ως η συγκέντρωση που απαιτείται για την αναστολή της ανάπτυξης καλλιεργούμενων L6 κυττάρων κατά 50% (IC₅₀). Οι τιμές IC₅₀ είναι ο μέσος όρος τριών πειραμάτων ±SEM. ^d Οι δείκτες εκλεκτικότητας υπολογίστηκαν ως ο λόγος της τιμής IC₅₀ για τα L6 κύτταρα προς την τιμή IC₅₀ για το *T. brucei*.

Από τα αποτελέσματα του **Πίνακα 1** προκύπτει ότι οι ενώσεις **VIIIa-e**, **IX**, **Xa-d**, **XIa** και **XIb** παρουσιάζουν πολύ ισχυρή δράση έναντι του Αφρικανικού Τρυπανοσώματος (*T. brucei*) με τιμές IC₅₀ = 6.8-1870 nM και τιμές IC₉₀ = 11.5-2530 nM, όταν αυτά εξετάστηκαν υπό τη μορφή της βάσης, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για τα υδροχλωρικά τους άλατα είναι IC₅₀ = 9.2-1150 nM και τιμές IC₉₀ = 14-1710 nM. Ιδιαίτερα οι ενώσεις **VIIId**, **VIIIe**, **IX** και **Xd** εμφανίζονται ως οι περισσότερο δραστικές, τόσο υπό τη μορφή της βάσης (IC₅₀ = 6.8-29 nM), όσο και υπό τη μορφή υδροχλωρικού άλατος (IC₅₀ = 9.2-42 nM). Επιπλέον, βρέθηκε ότι οι ενώσεις **VIIIa**, **VIIIb** και **VIIId** εμφανίζουν σημαντική

δράση έναντι του Αμερικανικού Τρυπανοσώματος (*T. cruzi*) με τιμές $IC_{50} = 5.51, 3.62$ και $0.21 \mu M$, αντίστοιχα.

Η εξαιρετική αντιτρυπανοσωμιακή δράση των ενώσεων **VIIIa-e**, **IX**, **Xa-d**, **XIa** και **XIb** καταδεικνύει ότι οι λιπόφιλες σπειροκαρβοκυκλικές 2,6-δικετοπιπεραζινικές σκελετικές δομές συνιστούν πολύτιμα υποστρώματα για την ανάπτυξη αντιτρυπανοσωμιακών θεραπευτικών μέσων, μέσω μιας ακετοϋδροξαμικής υποκατάστασης στο ιμιδικό τους άζωτο. Το γεγονός αυτό θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικό, δεδομένου ότι οι μητρικές πιπεραζίνες **VIa-c** και **VIIa,b** είναι αδρανείς ή σχεδόν αδρανείς κατά του Αφρικανικού Τρυπανοσώματος, και το ακετοϋδροξαμικό οξύ ($CH_3CONHOH$) από μόνο του εμφανίζει ελάχιστη αντιτρυπανοσωμιακή δράση ($IC_{50} = 680 \mu M$). Έτσι, ο συνδυασμός των δύο αυτών δομών οδηγεί σε μια νέα τάξη λιπόφιλων υδροξαμικών αναλόγων με ισχυρή αντιτρυπανοσωμιακή δράση. Επιπροσθέτως, η μελέτη της κυτταροτοξικότητας των περισσότερο δραστικών ενώσεων έδειξε ότι αυτές είναι σχεδόν μη τοξικές για τα κύτταρα θηλαστικών (σκελετικά μυοβλαστικά L6 κύτταρα αρουραίου). Αυτό προκύπτει από τους δείκτες εκλεκτικότητας (selectivity indices), οι οποίοι ποικίλουν από 210 μέχρι >3600 .

Τέλος, για να αποτιμηθεί ο ρόλος της καρβοϋδροξαμικής ομάδας για τη δράση των ενώσεων **VIIIa-e**, **IX**, **Xa-d**, **XIa** και **XIb** αντικαταστάθηκε το ακετοϋδροξαμικό φαρμακοφόρο ($CH_2CONHOH$) στην ένωση **VIIIa** με συγγενείς χαρακτηριστικές ομάδες, όπως η ακεταμιδική (CH_2CONH_2), η ακετοϋδραζιδική ($CH_2CONHNH_2$) και η *O*-μεθυλοακετοϋδροξαμική ($CH_2CONHOCH_3$). Για τον ίδιο λόγο εξετάστηκαν για την αντιτρυπανοσωμιακή τους δράση κάποια από τα αντίστοιχα τους πρόδρομα καρβοξυλικά οξέα, καθώς και ορισμένες αντίστοιχες μη υποκατεστημένες στο ιμιδικό άζωτο σπειροκαρβοκυκλικές 2,6-δικετοπιπεραζινικές σκελετικές δομές (scaffolds). Όλες οι παραπάνω δομικές τροποποιήσεις οδήγησαν σε ουσιαστική απώλεια της δράσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η παρουσία της υδροξαμικής ομάδας είναι απολύτως αναγκαία για την αντιτρυπανοσωμιακή δράση σε αυτή την τάξη των ενώσεων.

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης της αντιτρυπανοσωμιακής δράσης των ακετοϋδροξαμικών αναλόγων **VIIIa-e**, **IX**, **Xa-d**, **XIa** και **XIb**, στα πλαίσια της παρούσας διατριβής σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν τα δομικώς τροποποιημένα ανάλογά τους **1-6**,

7-18 με στόχο αφενός τη βελτίωση της συγκεκριμένης δράσης και αφετέρου την εξαγωγή συμπερασμάτων σχέσης δομής-δράσης.

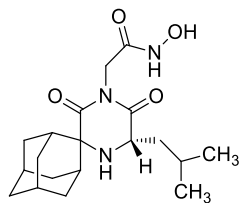
Στην περίπτωση των ενώσεων **1**, **3** και **4**, αυτές προέκυψαν με εισαγωγή ενός ισοβουτυλοϋποκαταστάτη στον μεθυλενικό άνθρακα πλησίον του βασικού ατόμου αζώτου του 2,6-δικετοπιπεραζινικού δακτυλίου στις ενώσεις **VIIIa**, **Xa** και **XIa**, αντίστοιχα. Όπως φαίνεται από τις δομές των ενώσεων **1**, **3** και **4**, ο χειρόμορφος άνθρακας που δημιουργήθηκε στον πιπεραζινοδιονικό δακτύλιο έχει την *S* απόλυτη στερεοχημική απεικόνιση. Η ένωση **2** προήλθε από την εισαγωγή 4-χλωροβενζυλοϋποκαταστάτη στην ίδια θέση της ένωσης **VIIIa**, προκειμένου να μελετηθεί η μεταβολή της δράσης σε σχέση με το βενζυλοϋποκατεστημένο ανάλογο **IX**, λόγω της παρουσίας χλωρίου στο βενζολικό πυρήνα.

Οι ενώσεις **5** και **6** (δευτεροταγή υδροξαμικά οξέα) προέκυψαν από την εισαγωγή μεθυλίου στο άζωτο της καρβοϋδροξαμικής ομάδας των αντίστοιχων ενώσεων **VIIIa** και **IX**. Η σύνθεσή τους πραγματοποιήθηκε με σκοπό να μελετηθεί η επίδραση της συγκεκριμένης υποκατάστασης στη διαμόρφωση της καρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOH) και, κατ'επέκταση, στην αντιτρυπανοσωμιακή δράση των σπειροκαρβοκυκλικών 2,6-δικετοπιπεραζινο-1-ακετοϋδροξαμικών οξέων.

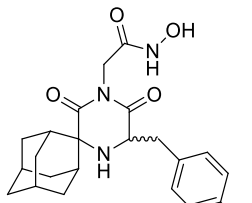
Οι ενώσεις **7-11** σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν με σκοπό να διερευνηθεί κατά πόσο επηρεάζεται η αντιτρυπανοσωμιακή δράση από την αντικατάσταση του σπειρανικώς ενωμένου καρβοκυκλικού δακτυλίου στην ένωση **VIIIa** από ένα βενζολικό δακτύλιο (υποκατεστημένο ή μη) και έναν αλκυλοϋποκαταστάτη (CH_3 , $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$). Τόσο ο αρωματικός πυρήνας, όσο και ο αλειφατικός υποκαταστάτης θα μπορούσαν να συνδεθούν με το βιολογικό στόχο μέσω υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων. Επιπλέον, ο πρώτος είναι δυνατόν να συνδεθεί μέσω σχηματισμού συμπλόκων μεταφοράς φορτίου. Επίσης, το γεγονός ότι τα μεθυλιωμένα επί του βασικού αζώτου σπειροκυκλοοκτανικά και σπειροκυκλοεπτανικά παράγωγα **Xb** και **XIb** εμφανίζουν βελτιωμένη δράση σε σχέση με τα αντίστοιχα μη μεθυλιωμένα ανάλογά τους **Xa** και **XIa** (Πίνακας 1), μας ώθησε σε ανάλογη *N*-αλκυλίωση των ενώσεων **7-11** που οδήγησε στα *N*-αλκυλιωμένα παράγωγά τους **12-18**. Η εισαγωγή εξάλλου φθορίου ή νιτρομάδας σε *p*-θέση του βενζολικού πυρήνα των ενώσεων **7** και **12**, που οδηγεί στα αντίστοιχα ζεύγη των ενώσεων **8**, **9** και **13**, **14**, πραγματοποιήθηκε με σκοπό την ενίσχυση της συνδετικής ικανότητας του μορίου με το

βιολογικό στόχο, είτε λόγω αύξησης της ικανότητας του αρωματικού πυρήνα να σχηματίζει σύμπλοκα μεταφοράς φορτίου είτε λόγω πιθανού σχηματισμού δεσμών υδρογόνου από τους συγκεκριμένους υποκαταστάτες.

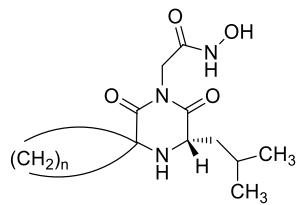
Σε προηγούμενη εργασία μας είχαμε δείξει ότι η ακετοϋδροξαμική ομάδα είναι απαραίτητη για τη δράση των ενώσεων **VIIIa-e**, **IX**, **Xa-d**, **XIa** και **XIb**.⁵⁰ Σ' αυτή τη βάση είχαμε υποθέσει ότι οι ενώσεις αυτές δρουν με αναστολή ενός μεταλλοενζύμου, αναγκαίου για τη βιωσιμότητα του παρασίτου, μέσω δέσμευσης του μεταλλικού ιόντος στο ενεργό του κέντρο. Στο πλαίσιο αυτό, προκειμένου να υποβοηθηθεί ο σχηματισμός συμπλόκου μεταξύ της καρβοϋδροξαμικής ομάδας και του μεταλλοϊόντος στην καταλυτική θέση του ενζύμου, αποφασίστηκε η παρεμβολή μίας ακεταμιδικής αλυσίδας ($\text{CH}_2\text{CON}(\text{R})$, όπου $\text{R}=\text{H}$ ή CH_3) μεταξύ του σπειροκαρβοκυκλικού 2,6-δικετοπιπεραζινικού σκελετού και της ακετοϋδροξαμικής ομάδας. Η παρεμβολή της συγκεκριμένης ομάδας θα μπορούσε να οδηγήσει σε περαιτέρω σταθεροποίηση του παραπάνω χηλικού συμπλόκου, μέσω επιπρόσθετων αλληλεπιδράσεων με το βιολογικό στόχο σε γειτονικές θέσεις του ενεργού κέντρου του ενζύμου. Στις αλληλεπιδράσεις αυτές περιλαμβάνονται δεσμοί υδρογόνου είτε μέσω του καρβονυλικού οξυγόνου, είτε μέσω του υδρογόνου της ομάδας NH όταν $\text{R}=\text{H}$ ή ακόμη υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις όταν $\text{R}=\text{CH}_3$. Με βάση το σκεπτικό αυτό και με στόχο τη βελτίωση της δράσης σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν οι ενώσεις **19-29**, οι οποίες φέρουν στο ιμιδικό άζωτο της σπειροκαρβοκυκλικής 2,6-δικετοπιπεραζινικής δομής (scaffold) μία *N*-ακετυλογλυκινουϋδροξαμική ομάδα, ($\text{CH}_2\text{CON}(\text{R})\text{CH}_2\text{CONHOH}$), αντί του ακετοϋδροξαμικού υπολοίπου (CH_2CONHOH).



1

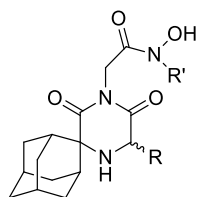


2



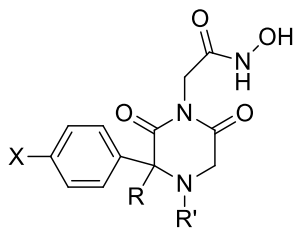
3: n=7

4: n=6



5: R=H, R'=CH₃

6: R=CH₂C₆H₅, R'=CH₃



7-18

7: R=CH₃, R'=H, X=H

8: R=CH₃, R'=H, X=F

9: R=CH₃, R'=H, X=NO₂

10: R=CH₃(CH₂)₂, R'=H, X=H

11: R=CH₃(CH₂)₃, R'=H, X=H

12: R=R'=CH₃, X=H

13: R=R'=CH₃, X=F

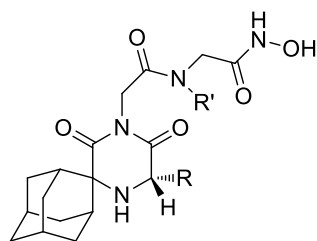
14: R=R'=CH₃, X=NO₂

15: R=CH₃(CH₂)₂, R'=CH₃, X=H

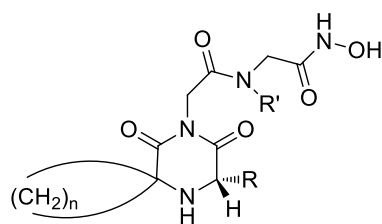
16: R=CH₃(CH₂)₃, R'=CH₃, X=H

17: R=CH₃, R'=CH₃(CH₂)₂, X=H

18: R=CH₃, R'=CH₃(CH₂)₃, X=H



19-24



25-29

19: R=R'=H

20: R=CH₂CH(CH₃)₂, R'=H

21: R=CH₂C₆H₅, R'=H

22: R=H, R'=CH₃

23: R=CH₂CH(CH₃)₂, R'=CH₃

24: R=CH₂C₆H₅, R'=CH₃

25: n=7, R=R'=H

26: n=7, R=CH₂CH(CH₃)₂, R'=H

27: n=6, R=R'=H

28: n=6, R=CH₂CH(CH₃)₂, R'=H

29: n=7, R=H, R'=CH₃

II. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

II.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΩΝ 2,6-ΔΙΚΕΤΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 1-6

Η σύνθεση των ενώσεων **1-6** παρουσιάζεται στα Σχήματα 4 και 5. Για τη λήψη των ενώσεων **1** και **3-6** απαιτήθηκε πρώτα η σύνθεση των καρβοξυλικών οξέων **43-45**, **59** και **60**. Για την παρασκευή των συγκεκριμένων καρβοξυλικών οξέων εφαρμόστηκε μία συνθετική μέθοδος, η οποία έχει αναπτυχθεί από την ερευνητική μας ομάδα και ήδη έχει χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση των καρβοξυλικών οξέων **44** ^{40,41} και **45**. ^{50,51}

Προκειμένου για σπειροαδμαντανικά καρβοξυλικά οξέα **43-45** (Σχήμα 4), η εφαρμογή της αντίδρασης Strecker στην αδμαντανόνη **30**, χρησιμοποιώντας NaCN και τους κατάλληλους υδροχλωρικούς α -αμινοεστέρες (υδροχλωρικός μεθυλεστέρας της *L*-λευκίνης, υδροχλωρικός αιθυλεστέρας της γλυκίνης και υδροχλωρικός μεθυλεστέρας της *DL*-φαινυλαλανίνης), οδήγησε στα *N*-[(αλκοξυκαρβονυλο)μεθυλο]- α -αμινονιτρίλια **31**, **33** και **34**. Τα τελευταία λαμβάνονται σε υψηλές αποδόσεις (75-80%) και είναι θερμοδυναμικώς σταθερά, γεγονός που επιτρέπει τη χρωματογραφική τους κάθαρση, μετά από την απομόνωσή τους από το μίγμα της αντίδρασης. Η όξινη υδρόλυση αυτών των α -αμινονιτρίλιων με H₂SO₄ 97% παρέχει τους αντίστοιχους αμιδοεστέρες **35**, **37** και **38** (40-81%). Ακολούθως, οι αμιδοεστέρες **35**, **37** και **38** μετατρέπονται προς τα αντίστοιχα 1-υποκατεστημένα 2,6-πιπεραζινοδιονικά ανάλογα **39**, **41** και **42**, σε υψηλές αποδόσεις (80-95%), με κατεργασία με δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμίδιο (1 eq) σε άνυδρο THF σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και, ακολούθως, με επίδραση βρωμοξικού βενζυλεστέρα στα

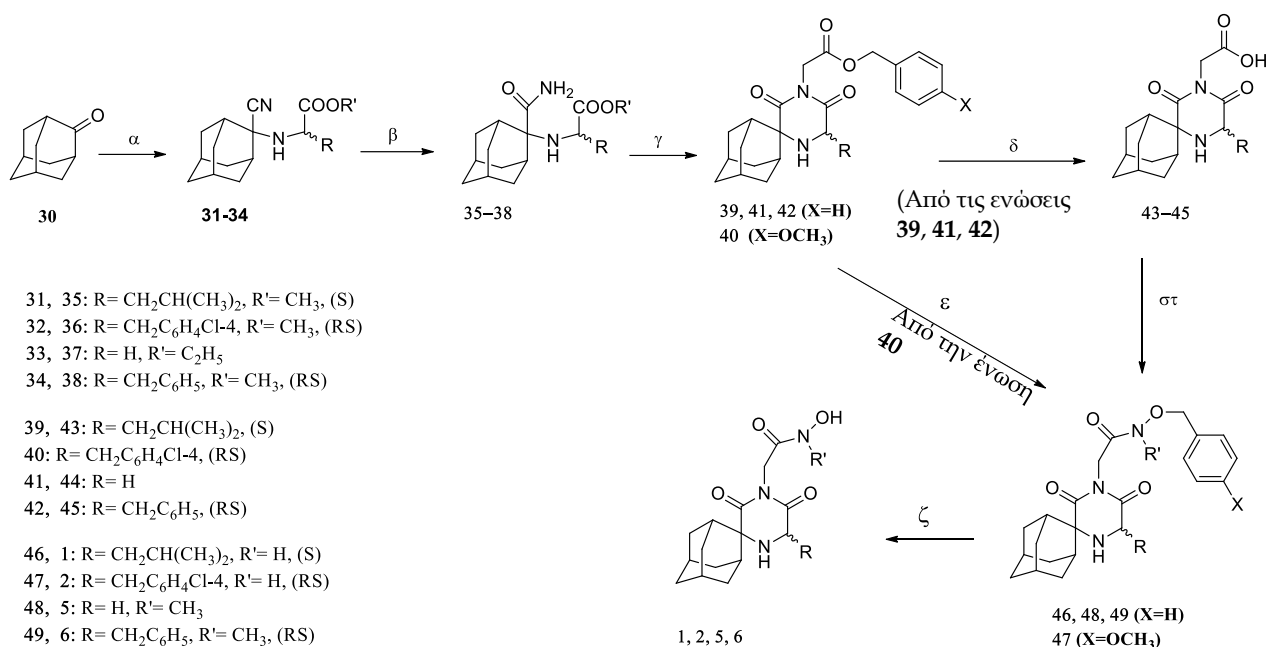
ενδιάμεσα σχηματιζόμενα μετά καλίου ιμιδικά άλατα (αντίδραση SN_2) σε άνυδρο DMF. Τελικά, με υδρογονόλυση των βενζυλεστέρων **39**, **41** και **42** προκύπτουν τα αντίστοιχα καρβοξυλικά οξέα **43-45**, σχεδόν ποσοτικά.

Ανάλογη πορεία αντιδράσεων ακολουθείται για τη σύνθεση του σπειροκυκλοοκτανικού καρβοξυλικού οξέος **59** και του σπειροκυκλοεπτανικού καρβοξυλικού οξέος **60**, (Σχήμα 5), χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την κυκλοοκτανόνη **50** και την κυκλοεπτανόνη **51**, αντίστοιχα. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθούν τα εξής:

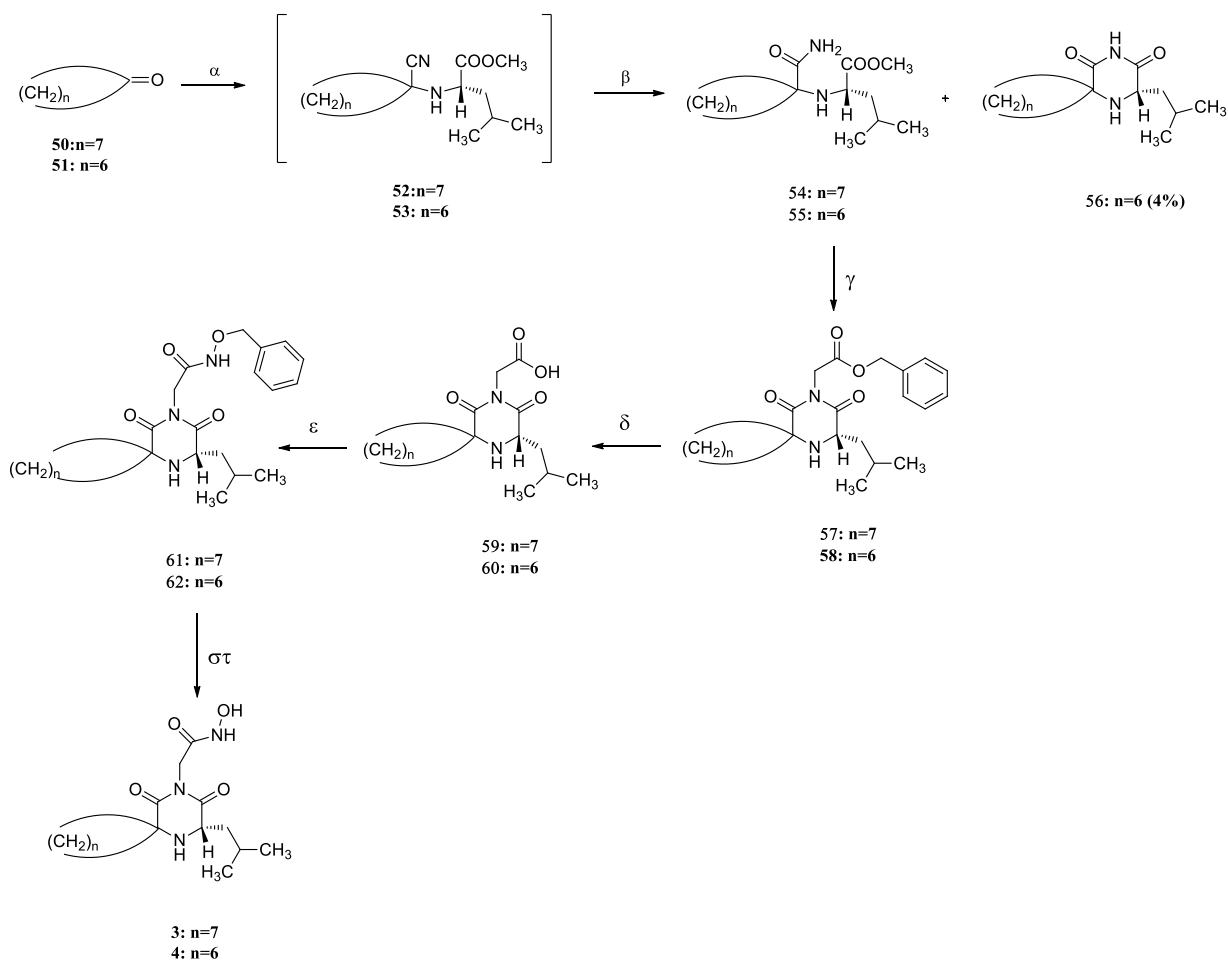
α) Τα αντίστοιχα *α*-αμινονιτρίλια **52**, **53** είναι ασταθή και διασπώνται κατά την παραμονή τους σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Έτσι, μετά την απομόνωσή τους από το μίγμα της αντίδρασης, χρησιμοποιήθηκαν αμέσως στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

β) Κατά την υδρόλυση του αμινονιτρίλιου **53**, εκτός από τον αναμενόμενο αμιδοεστέρα **55**, σχηματίζεται και το αντίστοιχο προϊόν κύκλωσης **56**, το οποίο απομονώθηκε χρωματογραφικώς (απόδοση 4%).

Για τη σύνθεση του ακετοϋδροξαμικού οξέος **1** (Σχήμα 4), καθώς και των ακετοϋδροξαμικών οξέων **3** και **4** (Σχήμα 5), τα καρβοξυλικά οξέα **43**, **59** και **60** μετατρέπονται με επίδραση υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης παρουσία τριαιθυλαμίνης και 1,1'-καρβονυλοδιιμιδαζολίου (CDI), ως μέσου σύζευξης, προς τα *O*-βενζυλοϋδροξαμικά παράγωγα **46**, **61** και **62**, αντίστοιχα. Τα τελευταία με υδρογονόλυση της βενζυλομάδας παρέχουν τα αντίστοιχα υδροξαμικά οξέα **1**, **3** και **4**. Εξάλλου, ανάλογη σύζευξη των καρβοξυλικών οξέων **44** και **45** με *O*-βενζυλο-*N*-μεθυλοϋδροξυλαμίνη και υδρογονόλυση των σχηματιζόμενων *O*-βενζυλο-*N*-μεθυλοκαρβοϋδροξαμικών παραγώγων **48** και **49** οδήγησαν στα αντίστοιχα *N*-μεθυλιωμένα δευτεροταγή υδροξαμικά οξέα **5** και **6** (Σχήμα 4).



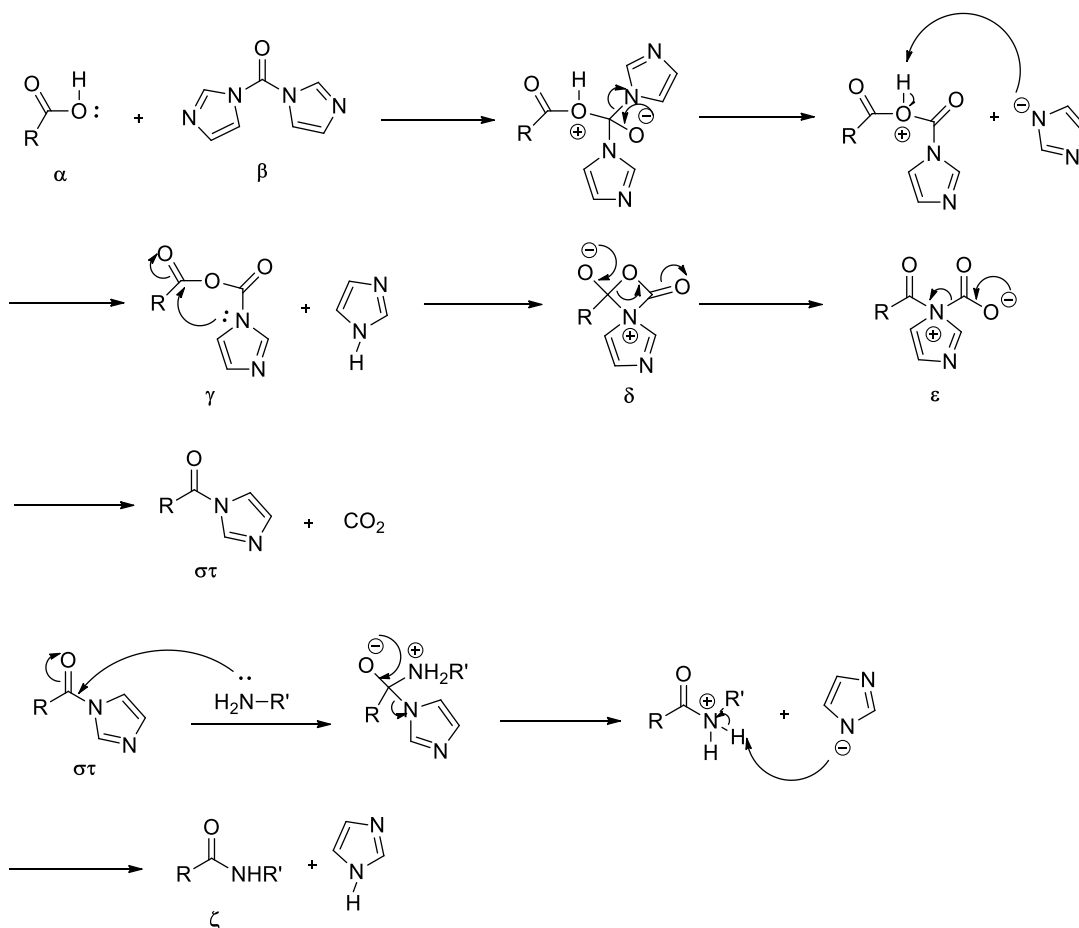
Σχήμα 4. Αντιδραστήρια και συνθήκες. (α) NaCN, H₂NCH(CH₂CH(CH₃)₂)CO₂Me HCl (*L*-εναντιομερές) για την ένωση **31** ή H₂NCH(CH₂C₆H₄Cl-4)CO₂Me HCl (*DL*) για την ένωση **32** ή H₂NCH₂CO₂Et·HCl για την ένωση **33** ή H₂NCH(CH₂C₆H₅)CO₂Me HCl (*DL*) για την ένωση **34**, DMSO/H₂O 29:1 (v/v), rt, 48h, 75-96%. (β) (i) H₂SO₄ 97%, CH₂Cl₂, μόνο για τις ενώσεις **35**, **36**, **38**, rt, 24h για τις ενώσεις **35**, **37** ή 48h για τις ενώσεις **36**, **38**, (ii) πάγος και μετά υδατ. NH₃ 26% μέχρι pH=7-8, 40-81%. (γ) (i) (Me₃Si)₂NK, άνυδρο THF, 0-5°C και μετά rt, 1h, Ar, (ii) βρωμοξικός βενζυλεστέρας ή βρωμοξικός 4-μεθοξυβενζυλεστέρας για την ένωση **40**, άνυδρο DMF, rt, 48h, Ar, 80-95%. (δ) H₂/Pd-C, abs EtOH-AcOEt 3:2 v/v ή abs EtOH για την ένωση **44**, 50 psi, rt, 3h, >99%. (ε) (i) CF₃CO₂H, άνυδρο CH₂Cl₂, rt, 90 min, (ii) Et₃N, CDI, άνυδρο THF, 28°C, 1h, Ar, μετά 4-CH₃OC₆H₄CH₂ONH₂, 28°C, 24h και μετά 55°C, 1h, Ar, για την ένωση **47**, 70% (για δυο στάδια). (στ) (i) CDI, άνυδρο THF, 28°C, 1h, Ar, (ii) C₆H₅CH₂ONH₃⁺ Cl⁻, Et₃N, 28°C, 25h για την ένωση **46** ή C₆H₅CH₂ONHCH₃, 28°C, 24h και μετά 45°C, 1h, για τις ενώσεις **48**, **49**, Ar, 58-80%. (ζ) H₂/Pd-C, abs EtOH, 50 psi, rt, 3h, για τις ενώσεις **1**, **5**, **6**, 86-96% ή CF₃CO₂H, άνυδρο CH₂Cl₂, rt, 10 min και μετά Et₃SiH, rt, 45 min για την ένωση **2**, 89%.



Σχήμα 5. Αντιδραστήρια και συνθήκες. (α) NaCN, $H_2NCH(CH_2CH(CH_3)_2)CO_2Me \cdot HCl$ (*L*-εναντιομερές), DMSO/ H_2O 29:1 (v/v), rt, 48h. (β) (i) H_2SO_4 97%, CH_2Cl_2 , rt, 24h, (ii) πάγος και μετά υδατ. NH_3 26% μέχρι pH=7-8, 42% για την ένωση **54**, 69% για την ένωση **55** (από την αντίστοιχη κετόνη). (γ) (i) $(Me_3Si)_2NK$, άνυδρο THF, 0-5 °C και μετά rt, 1h, αργό, (ii) βρωμοξικός βενζυλεστέρας, άνυδρο DMF, rt, 48h, Ar, 90% για την ένωση **57** και 86% για την ένωση **58**. (δ) $H_2/Pd-C$, abs EtOH-AcOEt 3:2 v/v, 50 psi, rt, 3h, 99%. (ε) (i) CDI, άνυδρο THF-άνυδρο DMF 6:1 v/v, 28 °C, 1h, Ar, (ii) $C_6H_5CH_2ONH_3^+ Cl^-$, Et_3N , 28 °C, 25h, Ar, 72% για την ένωση **61** και 76% για την ένωση **62**. (στ) $H_2/Pd-C$, abs EtOH, 50 psi, rt, 3h, 91% για την ένωση **3** και 93% για την ένωση **4**.

Ο μηχανισμός σύζευξης ενός καρβοξυλικού οξέος και μίας πρωτοταγούς ή δευτεροταγούς αμίνης προς το αντίστοιχο αμίδιο παρουσία 1,1'-καρβονυλοδιιμιδαζολίου⁵² απεικονίζεται στο Σχήμα 6.

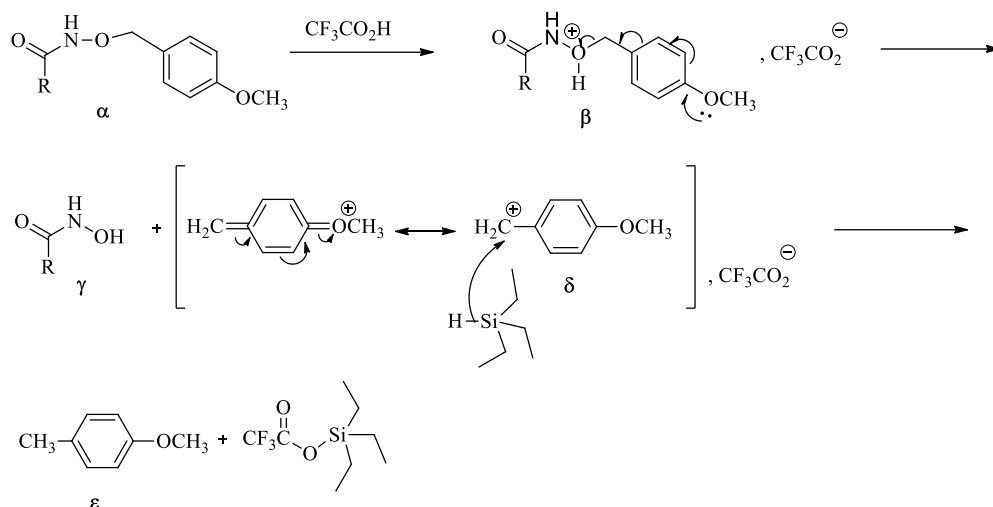
Όπως φαίνεται από το Σχήμα 6, αρχικά σχηματίζεται ο μικτός ανυδρίτης γ , ο οποίος με ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή μετατρέπεται στο ιμιδαζολυλαμίδιο $\sigma\tau$, μέσω των ασταθών ενδιάμεσων δ και ϵ . Η πυρηνόφιλη προσβολή του καρβονυλίου του ιμιδαζολυλαμιδίου $\sigma\tau$, από την αμίνη, οδηγεί στο επιθυμητό αμίδιο ζ με ταυτόχρονη απομάκρυνση ιμιδαζολίου.



Σχήμα 6. Μηχανισμός σύζευξης ενός καρβοξυλικού οξέος και μίας πρωτοταγούς ή δευτεροταγούς αμίνης, παρουσία CDI.

Για την παρασκευή του ακετοϋδροξαμικού οξέος **2** (Σχήμα 4, R= 4-ClC₆H₄CH₂, R'=H) απαιτήθηκε η σύνθεση του 4-μεθοξυβενζυλεστέρα **40**. Σύμφωνα με το Σχήμα 4, η επίδραση NaCN και υδροχλωρικού μεθυλεστέρα της DL-4-χλωροφαινοϋλαλανίνης (αντίδραση Strecker) επί της αδαμαντανόνης **30**, οδηγεί στο θερμοδυναμικώς σταθερό α-αμινονιτρίλιο **32** σε υψηλή απόδοση (95%). Το α-αμινονιτρίλιο **32** υποβάλλεται σε υδρόλυση με H₂SO₄ 97% για να δώσει τον αμιδοεστέρα **36**. Κατεργασία του αμιδοεστέρα **36** με δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμίδιο (1 eq) σε άνυδρο THF σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και αντίδραση του σχηματιζόμενου μετά καλίου ιμιδικού άλατος με βρωμοξικό 4-μεθοξυβενζυλεστέρα, σε άνυδρο DMF, οδηγούν στην επιθυμητή ένωση **40**. Η τελευταία κατεργάζεται με τριφθοροξικό οξύ σε CH₂Cl₂ και το ενδιάμεσα σχηματιζόμενο αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ συζεύγνυται με O-(4-μεθοξυβενζυλο)ϋδροξυλαμίνη,⁵³ παρουσία τριαιθυλαμίνης και CDI, σε άνυδρο THF, οπότε προκύπτει το O-(4-μεθοξυβενζυλο)καρβοϋδροξαμικό παράγωγο **47** (70%). Τελικώς, η ένωση **2** λαμβάνεται σε απόδοση 89% με κατεργασία της ένωσης **47** με τριφθοροξικό οξύ παρουσία τριαιθυλοσιλανίου (Et₃SiH) σε άνυδρο CH₂Cl₂.

Γενικά, ο μηχανισμός μετατροπής ενός O-(4-μεθοξυβενζυλο)καρβοϋδροξαμικού παραγώγου (α) προς το αντίστοιχο υδροξαμικό παράγωγο (γ) (αποβενζυλίωση) με επίδραση τριφθοροξικού οξέος παρουσία τριαιθυλοσιλανίου δείχνεται στο Σχήμα 7. Αρχικά λαμβάνει χώρα πρωτονίωση του οξυγόνου της αρυλοξομάδας προς την πρωτονιωμένη μορφή β, η οποία ακολούθως υφίσταται ετερολυτική σχάση προς σχηματισμό του καρβοϋδροξαμικού οξέος γ και του 4-μεθοξυβενζυλοκατιόντος (δ). Το τελευταίο αντιδρά με το τριαιθυλοσιλάνιο, οπότε σχηματίζεται η 4-μεθυλανισόλη (ε) και ο τριφθοροξικός τριαιθυλοσιλυλεστέρας.⁵⁴



Σχήμα 7. Μηχανισμός μετατροπής ενός O-(4-μεθοξυβενζυλο)καρβοϋδροξαμικού παραγώγου προς το αντίστοιχο υδροξαμικό παράγωγο με επίδραση τριφθοροξικού οξέος παρουσία τριαιθυλοσιλανίου.

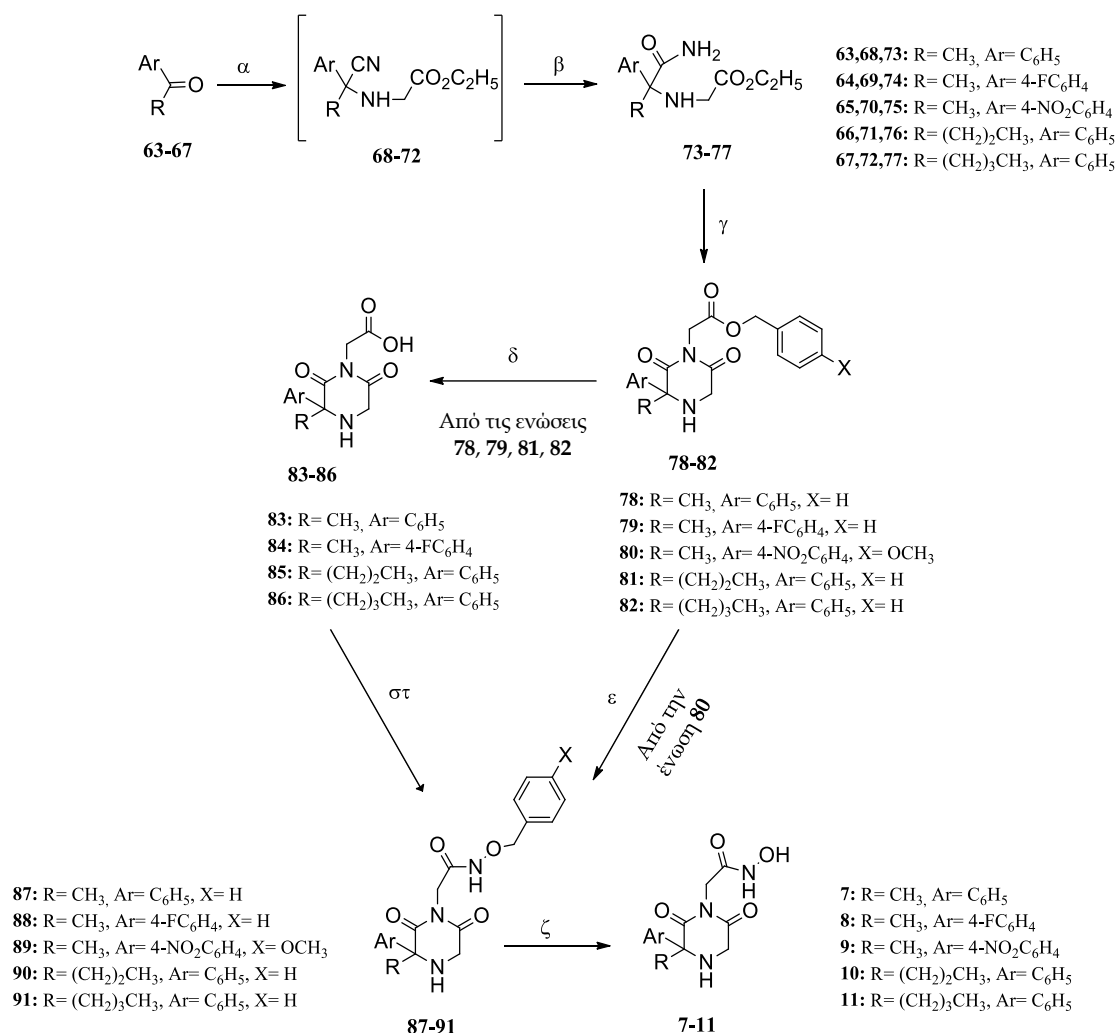
II.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-2,6-ΔΙΚΕΤΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 7-18

II.2.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 7-11 (Σχήμα 8)

Τα ακετοϋδροξαμικά οξέα **7-11** παρασκευάστηκαν με ανάλογη συνθετική πορεία με εκείνη που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση των σπειροκαρβοκυκλικών 2,6-δικετοπιπεραζινο-1-ακετοϋδροξαμικών οξέων **1-4**. Όπως φαίνεται από το Σχήμα 8 οι αλκυλο, αρυλοκετόνες **63-67** αντιδρούν με το υδροχλωρικό άλας του αιθυλεστέρα της γλυκίνης και NaCN (αντίδραση Strecker) για να δώσουν τα αντίστοιχα α-αμινονιτρίλια **68-72**, τα οποία είναι ασταθή κατά την παραμονή τους σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Για το λόγο αυτό, μετά από την απομόνωσή τους από το μίγμα της αντίδρασης υποβάλλονται αμέσως σε υδρόλυση με H_2SO_4 97% προς τους αμιδοεστέρες **73-77** σε αποδόσεις 16,5-55% από τις αντίστοιχες κετόνες. Στη συνέχεια, οι αμιδοεστέρες **73-77** μετατρέπονται στα αντίστοιχα 1-υποκατεστημένα 2,6-πιπεραζινοδιονικά παράγωγα **78-82** σε υψηλές αποδόσεις 73-91%, αρχικά με κατεργασία με δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμίδιο (1eq) σε άνυδρο THF σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και

ακολουθώς με επίδραση βρωμοξικού βενζυλεστέρα (για τις ενώσεις **78**, **79**, **81** και **82**) ή βρωμοξικού 4-μεθοξυβενζυλεστέρα (για την ένωση **80**) στα ενδιάμεσα μετά καλίου ιμιδικά άλατα σε άνυδρο DMF. Η υδρογονόλυση των βενζυλεστέρων **78**, **79**, **81** και **82** οδήγησε στα αντίστοιχα καρβοξυλικά οξέα **83-86** σε αποδόσεις 96%-(>99%).

Για την παρασκευή των ακετοϋδροξαμικών οξέων **7**, **8**, **10** και **11**, τα καρβοξυλικά οξέα **83-86**, με επίδραση υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης παρουσία τριαιθυλαμίνης και 1,1'-καρβονυλοδιιμιδαζολίου, μετατράπηκαν προς τα αντίστοιχα *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικά παράγωγα **87**, **88**, **90** και **91** (61-74%). Τα τελευταία με καταλυτική υδρογονόλυση έδωσαν τα αντίστοιχα ακετοϋδροξαμικά οξέα **7**, **8**, **10** και **11** σε αποδόσεις 75-94%. Προκειμένου για τη λήψη του 4-νιτροφαινυλοϋποκατεστημένου ακετοϋδροξαμικού οξέος **9**, ο 4-μεθοξυβενζυλεστέρας **80** κατεργάζεται με τριφθοροξικό οξύ σε CH₂Cl₂ και το ενδιάμεσα σχηματιζόμενο αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ συζεύγνυται με *O*-(4-μεθοξυβενζυλο)υδροξυλαμίνη για να δώσει το *O*-(4-μεθοξυβενζυλο)καρβοϋδροξαμικό παράγωγο **89** (48%, από την ένωση **80**). Το παράγωγο **89** κατεργαζόμενο με τριφθοροξικό οξύ, παρουσία τριαιθυλοσιλανίου (Et₃SiH) σε άνυδρο CH₂Cl₂, παρέχει το επιθυμητό ακετοϋδροξαμικό οξύ **9** σε απόδοση 63%.

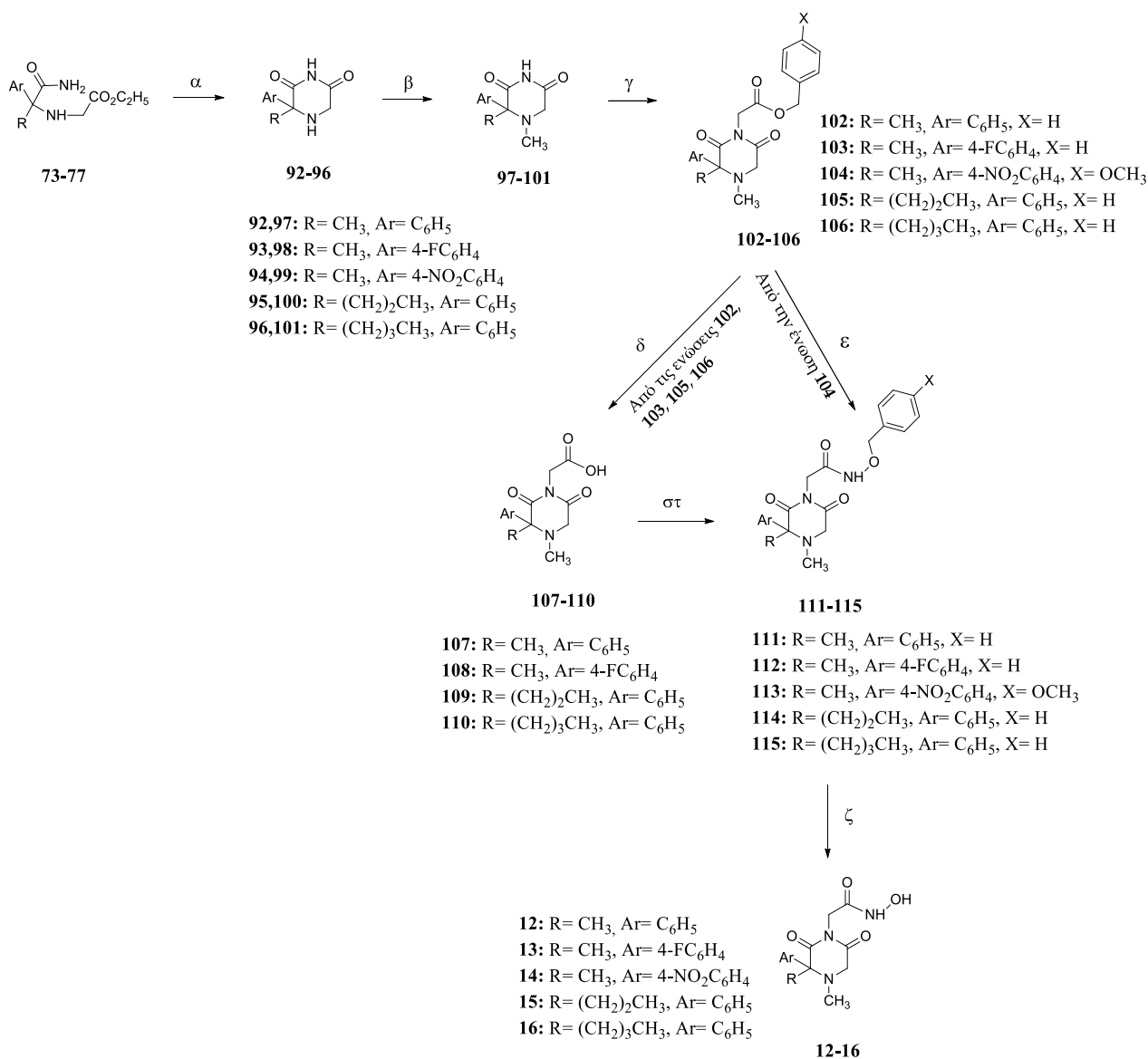


Σχήμα 8. Αντιδραστήρια και συνθήκες. (α) NaCN, H₂NCH₂CO₂Et·HCl, DMSO/H₂O 29:1, rt, 48h. (β) (i) H₂SO₄ 97%, CH₂Cl₂, rt, 24h (ii) πάγος και μετά υδατ. NH₃ 26% μέχρι pH=7-8, 16.5-55% (από την αντίστοιχη κετόνη). (γ) (i) (Me₃Si)₂NK, άνυδρο THF, 0-5 °C και μετά rt, 2h, Ar, (ii) βρωμοξικός βενζυλεστέρας ή βρωμοξικός 4-μεθοξυβενζυλεστέρας, μόνο για την ένωση **80**, άνυδρο DMF, rt, 48h, Ar, 73-91%. (δ) H₂/Pd-C, abs EtOH ή abs EtOH-AcOEt 3:1 v/v για την ένωση **86**, 50 psi, rt, 3h, 96%-(>99%). (ε) (i) CF₃CO₂H, άνυδρο CH₂Cl₂, rt, 90 min, (ii) Et₃N, CDI, άνυδρο THF, 28°C, 1h, Ar, μετά 4-CH₃OC₆H₄CH₂ONH₂, 28 °C, 18h και μετά 55 °C, 7h, Ar (για την ένωση **89**), 48% (για δυο στάδια). (στ) (i) CDI, άνυδρο THF, 28°C, 1h, για τις ενώσεις **87**, **90**, **91** ή 55°C, 1h, για την ένωση **88**, Ar, (ii) C₆H₅CH₂ONH₃⁺ Cl⁻, Et₃N, 28 °C, 24h και μετά 45 °C, 1h, για τις ενώσεις **87**, **90**, **91** ή 55 °C, 25h, για την ένωση **88**, Ar, 61-74%. (ζ) H₂/Pd-C, abs EtOH, 50 psi, rt, 3h, για τις ενώσεις **7**, **8**, **10**, **11**, 75-94% ή CF₃CO₂H, άνυδρο CH₂Cl₂, rt, 10 min και μετά Et₃SiH, rt, 45 min, για την ένωση **9**, 63% (υπό τη μορφή υδροχλωρικού άλατος).

Π.2.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 12-16 (Σχήμα 9)

Σύμφωνα με το Σχήμα 9, για τη σύνθεση των ενώσεων **12-16** χρησιμοποιήθηκαν οι αμιδοεστέρες **73-77**, οι οποίοι μετατρέπονται προς τις αντίστοιχες 2,6-δικετοπιπεραζινοδιόνες **92-96**, σε αποδόσεις 91-96%, με κατεργασία με δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμίδιο (1eq) σε άνυδρο THF σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ακολούθως, οξίνιση με ισοδύναμη ποσότητα τριφθοροξικού οξέος. Η αναγωγική μεθυλίωση των 2,6-δικετοπιπεραζινοδιονών **92-96**, με επίδραση διαλύματος φορμαλεΐνης 37% σε MeOH ή μίγμα MeOH-THF 1:1 v/v (για την ένωση **99**) και ακολούθως νατριοκυανοβοροϋδριδίου, ως αναγωγικού μέσου, οδήγησε στα 4-μεθυλοϋποκατεστημένα παράγωγά τους **97-101** (74-88%). Με επίδραση νατριοϋδριδίου στις πιπεραζινοδιόνες **97-101** σχηματίζονται τα αντίστοιχα μετά νατρίου ιμιδικά άλατα, τα οποία ακολούθως αντιδρούν με βρωμοξικό βενζυλεστέρα ή βρωμοξικό 4-μεθοξυβενζυλεστέρα (για την ένωση **104**) σε άνυδρο DMF για να δώσουν τους βενζυλεστέρες **102-106** σε αποδόσεις 71-87%.

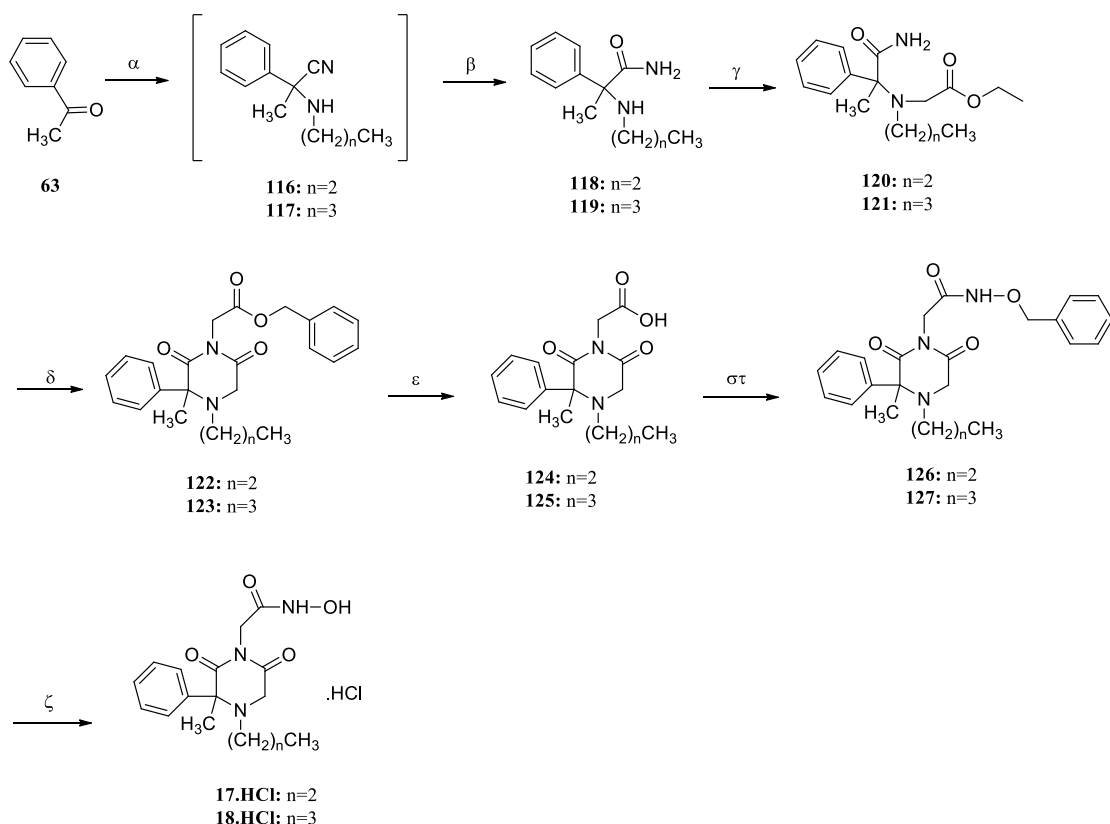
Οι βενζυλεστέρες **102-106** μετατρέπονται προς τα επιθυμητά ακετοϋδροξαμικά οξέα **12-16** με πορεία αντιδράσεων ανάλογη με εκείνη που χρησιμοποιήθηκε για τη λήψη των μη μεθυλωμένων ακετοϋδροξαμικών αναλόγων τους **7-11** από τους αντίστοιχους βενζυλεστέρες **78-82** (Σχήμα 8). Συγκεκριμένα, η υδρογονόλυση των βενζυλεστέρων **102**, **103**, **105** και **106** οδήγησε στα καρβοξυλικά οξέα **107-110** (σχεδόν ποσοτικά), τα οποία μετατρέπονται προς τα αντίστοιχα *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικά παράγωγα **111**, **112**, **114** και **115** (63-76%). Η αποβενζυλίωση των τελευταίων με καταλυτική υδρογόνωση παρέχει τα ακετοϋδροξαμικά οξέα **12**, **13**, **15** και **16**, αντίστοιχα. Για τη λήψη του του 4-νιτροφαινυλοϋποκατεστημένου ακετοϋδροξαμικού οξέος **14**, ο 4-μεθοξυβενζυλεστέρας **104** μετασχηματίζεται στο *O*-(4-μεθοξυβενζυλο)καρβοϋδροξαμικό παράγωγο **113** (48% από την ένωση **104**), όπως έχει ήδη περιγραφεί για τη λήψη του μη μεθυλωμένου αναλόγου **89**, από τον αντίστοιχο 4-μεθοξυβενζυλεστέρα **80** (Σχήμα 8). Με απομάκρυνση της 4-μεθοξυβενζυλομάδας από την ένωση **113**, με τη χρήση τριφθοροξικού οξέος και τριαιθυλοσιλανίου προκύπτει το ακετοϋδροξαμικό οξύ **14** σε απόδοση 70%.



Σχήμα 9. Αντιδραστήρια και συνθήκες. (α) (i) (Me₃Si)₂NK, άνυδρο THF, 0-5°C και μετά rt, 2h, αργό, (ii) CF₃CO₂H (1 equiv.), 91-96%. (β) (i) υδατ. CH₂O 37%, MeOH ή THF-MeOH 1:1 v/v μόνο για την ένωση **99**, rt, 3h και μετά NaCNBH₃, rt, 4h σε pH=6-7 (διατηρούμενο με προσθήκη AcOH), (ii) H₂O, NaOH 1N και στερεό Na₂CO₃ μέχρι pH=7-8, 74-88%. (γ) (i) NaH, άνυδρο DMF, rt, 1h ή 10 min για την ένωση **104**, Ar, (ii) βρωμοξικός βενζυλεστέρας ή βρωμοξικός 4-μεθοξυβενζυλεστέρας μόνο για την ένωση **104**, rt, 48h, Ar, 71-87%. (δ) H₂/Pd-C, abs EtOH, 50 psi, rt, 3h, ≥99%. (ε) (i) CF₃CO₂H, άνυδρο CH₂Cl₂, rt, 90 min, (ii) Et₃N, CDI, άνυδρο THF, 28°C, 1h, μετά 4-CH₃OC₆H₄CH₂ONH₂, 28 °C, 18h και μετά 55°C, 7h, Ar, για την ένωση **113**, 48% (για δυο στάδια). (στ) (i) CDI, άνυδρο THF, 28 °C, 1h, για τις ενώσεις **111**, **114**, **115** ή άνυδρο THF-άνυδρο DMF 4:1, 55 °C, 1h, για την ένωση **112**, Ar, (ii) C₆H₅CH₂ONH₃⁺ Cl⁻, Et₃N, 28 °C, 24h και μετά 45 °C, 1h, για τις ενώσεις **111**, **114**, **115** ή 55 °C, 25h, για την ένωση **112**, Ar, 63-76%. (ζ) H₂/Pd-C, abs. EtOH, 50 psi, rt, 3h, για τις ενώσεις **12**, **13**, **15**, **16**, 87-94% ή CF₃CO₂H, άνυδρο CH₂Cl₂, rt, 10 min και μετά Et₃SiH, rt, 45 min, για την ένωση **14**, 70%.

II.2.3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 17, 18 (Σχήμα 10)

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 10, για τη λήψη των ακετοϋδροξαμικών οξέων **17** και **18**, υπό τη μορφή των υδροχλωρικών τους αλάτων (**17·HCl** και **18·HCl**), απαιτήθηκε αρχικά η σύνθεση των αμιδοεστερικών παραγώγων **120** και **121**. Έτσι, η εφαρμογή της αντίδρασης Strecker στην ακετοφαινόνη, χρησιμοποιώντας NaCN και υδροχλωρική προπυλαμίνη ή υδροχλωρική βουτυλαμίνη, οδήγησε στα αντίστοιχα αμινονιτρίλια **116** και **117**. Τα τελευταία, λόγω της αστάθειάς τους κατά την παραμονή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, μετά την απομόνωσή τους από το μίγμα της αντίδρασης, υποβάλλονται αμέσως σε υδρόλυση με H₂SO₄ 97% προς τα βασικά αμίδια **118** και **119** σε αντίστοιχες αποδόσεις 45% και 47% από την ακετοφαινόνη. Τα βασικά αμίδια **118** και **119** αντιδρούν με βρωμοξικό αιθυλεστέρα παρουσία NaHCO₃ σε άνυδρο DMF για να δώσουν τους αντίστοιχους αμιδοεστέρες **120** (56%) και **121** (47%). Η κατεργασία των αμιδοεστέρων **120** και **121** με δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμίδιο (1eq) σε άνυδρο THF και, ακολούθως, η αντίδραση των ενδιάμεσα σχηματιζόμενων μετά καλίου ιμιδικών αλάτων με βρωμοξικό βενζυλεστέρα σε άνυδρο DMF οδήγησαν στους αντίστοιχους βενζυλεστέρες **122** (89%) και **123** (81%). Η υδρογονόλυση των βενζυλεστέρων αυτών οδήγησε στα καρβοξυλικά οξέα **124** (93%) και **125** (98%), τα οποία μετατρέπονται στα αντίστοιχα προς τα *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικά πράγωγα **126** και **127** σε απόδοση 65%. Τα παράγωγα **126** και **127** με υδρογονόλυση της βενζυλομάδας παρέχουν τα αντίστοιχα ακετοϋδροξαμικά οξέα, **17** και **18**, τα οποία στη συνέχεια μετατρέπονται στα υδροχλωρικά τους άλατα (**17·HCl**, 70%) και (**18·HCl**, 68%).



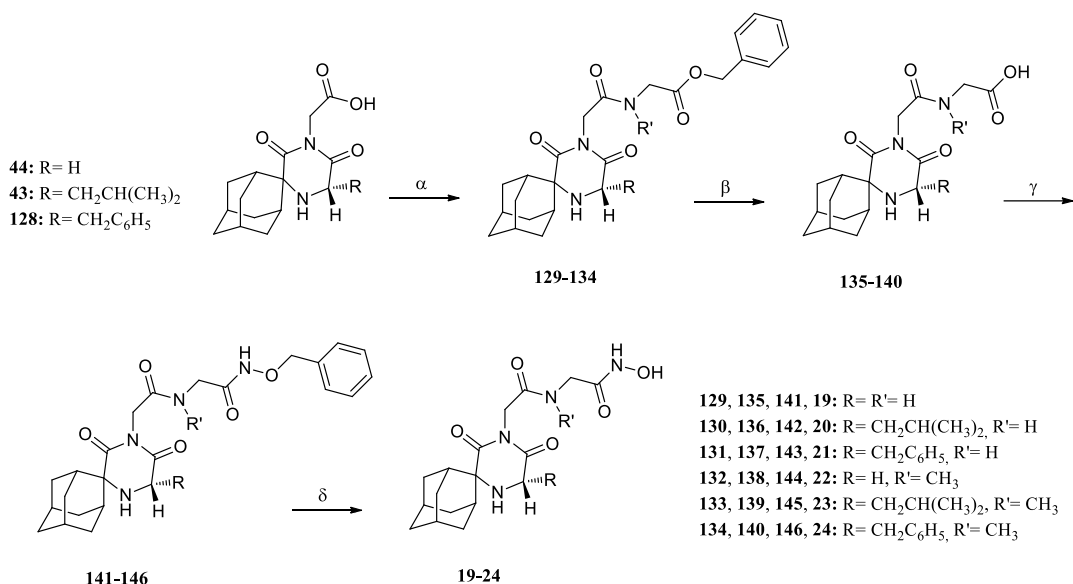
Σχήμα 10. Αντιδραστήρια και συνθήκες. (α) NaCN, CH₃CH₂CH₂NH₃⁺ Cl⁻ για την ένωση **116** ή CH₃CH₂CH₂CH₂NH₃⁺ Cl⁻ για την ένωση **117**, DMSO/H₂O 29:1, rt, 48h. (β) (i) H₂SO₄ 97%, CH₂Cl₂, rt, 24h, (ii) πάγος και μετά υδατ. NH₃ 26% μέχρι pH=7-8, 45% για την ένωση **118** και 47% για την ένωση **119** (από την ακετοφαινόνη). (γ) στερεό NaHCO₃ και βρωμοξικός αιθυλεστέρας, άνυδρο DMF, 40-43 °C, 6d, 56.5% για την ένωση **120** και 47% για την ένωση **121**. (δ) (i) (Me₃Si)₂NK, άνυδρο THF, 0-5 °C και μετά rt, 2h, Ar, (ii) βρωμοξικός βενζυλεστέρας, άνυδρο DMF, rt, 48h, Ar, 89% για την ένωση **122** και 81% για την ένωση **123**. (ε) H₂/Pd-C, abs. EtOH, 50 psi, rt, 3h, 93% για την ένωση **124** και 98% για την ένωση **125**. (στ) (i) CDI, άνυδρο THF, 28 °C, 1h, Ar, (ii) C₆H₅CH₂ONH₃⁺ Cl⁻, Et₃N, 28 °C, 24h και μετά 45 °C, 1h, Ar, 65%. (ζ) (i) H₂/Pd-C, abs EtOH, 50 psi, rt, 3h, (ii) προσθήκη αιθερικού διαλύματος HCl σε αιθερικό διάλυμα της ένωσης, 70% για την ένωση **17·HCl** και 68% για την ένωση **18·HCl**.

II.3 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΩΝ *N*-[(2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝ-1-ΥΛ)ΑΚΕΤΥΛΟ]ΓΛΥΚΙΝΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 19-29 (Σχήματα 11 και 12)

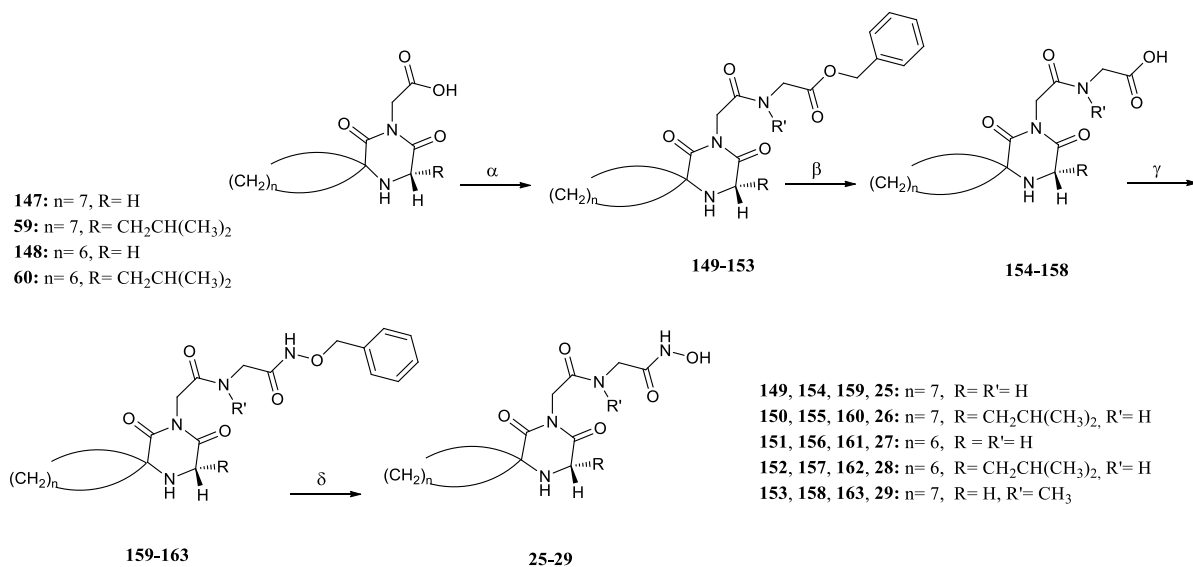
Όπως φαίνεται από τα Σχήματα 11 και 12, τα καρβοξυλικά οξέα **43**, **44**, **45**, **59**, **60**, **128**, **147** και **148** αποτελούν τις βασικές δομικές μονάδες για την παρασκευή των υδροξαμικών οξέων **19-29**. Έτσι, αυτά μετατρέπονται προς τους αντίστοιχους *N*-ακυλοϋποκατεστημένους γλυκινικούς βενζυλεστέρες **129-134** και **149-153**, υπό συνθήκες πεπτιδικής σύζευξης. Προκειμένου για τους γλυκινικούς βενζυλεστέρες **129-131** (Σχήμα 11) και **149-152** (Σχήμα 12), αυτοί λαμβάνονται σε αποδόσεις 61-96% με αντίδραση των αντίστοιχων καρβοξυλικών οξέων με γλυκινικό βενζυλεστέρα, υπό τη μορφή τοξυλικού άλατος, παρουσία υδροχλωρικού 1-αιθυλο-3-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)καρβοδιιμιδίου (EDCI.HCl), 1-υδροξυβενζοτριζολίου (HOBt) και διυσοπροπυλαιθυλαμίνης (DIEA) σε μίγμα άνυδρου CH₂Cl₂ και άνυδρου DMF 3:5 v/v (βλέπε μηχανισμό στο Σχήμα 13). Η παρασκευή των γλυκινικών βενζυλεστέρων **132-134** και **153** πραγματοποιήθηκε σε αποδόσεις 61-76% με σύζευξη των αντίστοιχων καρβοξυλικών οξέων με σαρκοσινικό βενζυλεστέρα, υπό τη μορφή υδροχλωρικού άλατος, παρουσία 1,1'-καρβονυλοδιιμιδαζολίου (CDI) και τριαιθυλαμίνης (Et₃N) σε άνυδρο THF.

Η καταλυτική υδρογόνωση των βενζυλεστέρων **129-134** και **149-153** οδηγεί στα αντίστοιχα *N*-υποκατεστημένα παράγωγα της γλυκίνης **135-140** και **154-158** σε απόδοση σχεδόν ποσοτική. Ακολούθως, η επίδραση στα τελευταία υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης παρουσία είτε EDCI.HCl, HOBt και τριαιθυλαμίνης ή διυσοπροπυλαιθυλαμίνης είτε CDI και τριαιθυλαμίνης οδήγησε στα *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικά παράγωγα **141-146** (Σχήμα 11) και **159-163** (Σχήμα 12). Για την περίπτωση των *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικών παραγώγων **141-143** και **159-162** η σύζευξη των αντίστοιχων καρβοξυλικών οξέων και της *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης πραγματοποιήθηκε σε αποδόσεις 57-78% παρουσία EDCI, HOBt (βλέπε μηχανισμό στο Σχήμα 13) σε μίγμα άνυδρου CH₂Cl₂ και άνυδρου DMF 3:5 v/v. Τα ανάλογα **144-146** και **163** προκύπτουν από τα αντίστοιχα καρβοξυλικά οξέα με επίδραση υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης παρουσία CDI και τριαιθυλαμίνης σε άνυδρο THF σε αποδόσεις 64-75%. Τελικώς, η καταλυτική υδρογόνωση (H₂/Pd) της βενζυλομάδας στις ενώσεις **141-146** (Σχήμα 11) και **159-163** (Σχήμα 12) οδήγησε στο σχηματισμό των επιθυμητών

σπειροκαρβοκυκλικών N -[(2,6-διοξοπιπεραζιν-1-υλ)ακετυλο]γλυκινούδροξαμικών
οξέων **19-29** σε αποδόσεις 88-97%.



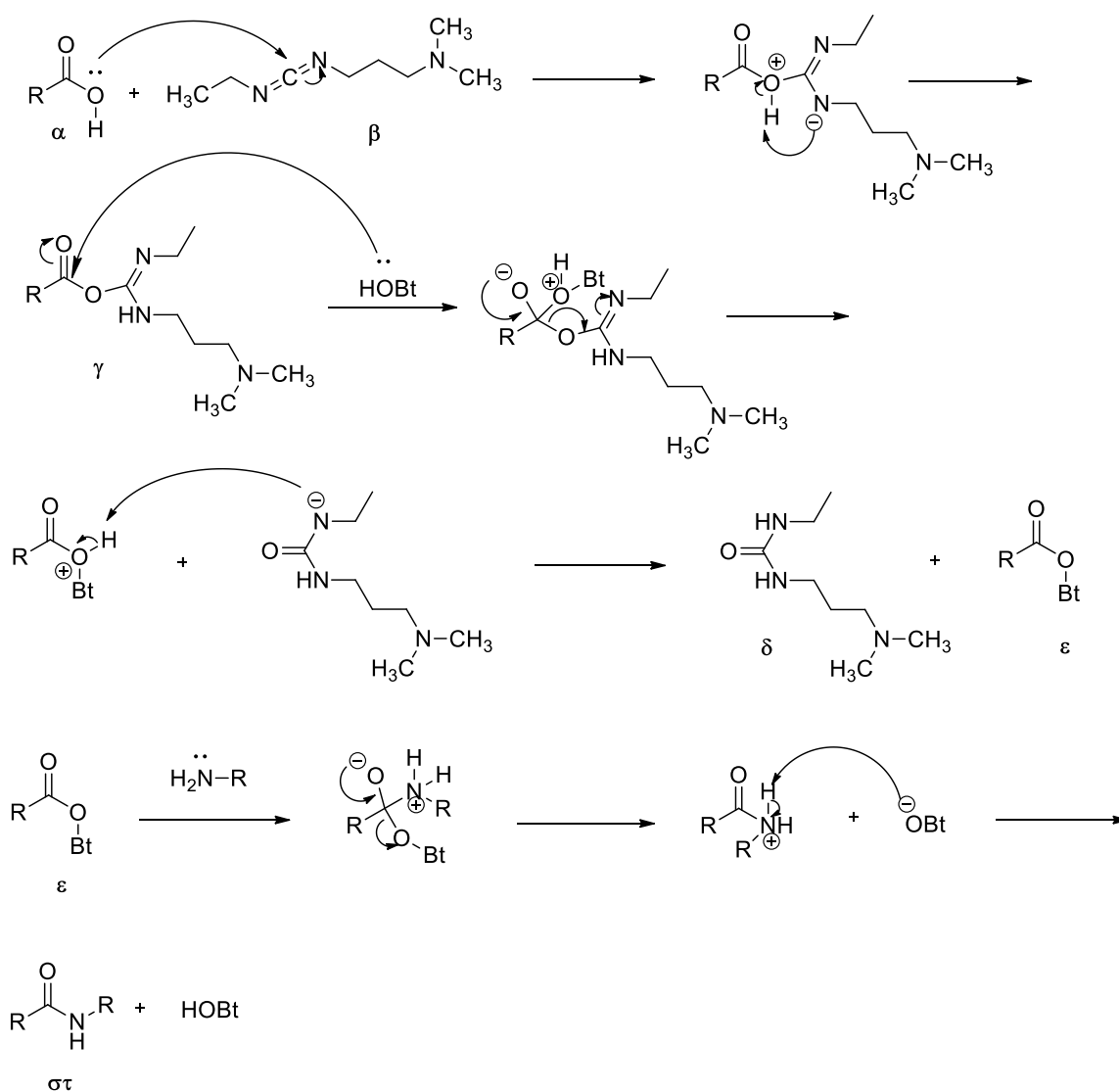
Σχήμα 11



Σχήμα 12

Σχήματα 11 και 12. Αντιδραστήρια και συνθήκες. (α) EDCI·HCl, HOBT, ⁺H₃NCH₂CO₂CH₂C₆H₅, TsO⁻, DIEA, άνυδρο CH₂Cl₂-άνυδρο DMF 3:5, 28 °C, 24h, Ar, 61-96%, για τις ενώσεις **129-131, 149-152** ή (i) CDI, άνυδρο THF, 30 °C, 1h, Ar, (ii) ⁺H₂N(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅, Cl⁻, Et₃N, 30 °C, 48h, Ar, 61-76%, για τις ενώσεις **132-134, 153**. (β) H₂/Pd-C, abs EtOH ή abs EtOH-MeOH 1:1 v/v για την ένωση **135** ή abs EtOH-AcOEt 1:1 v/v για την ένωση **138**, 50 psi, rt, 3h, ≥99%. (γ) EDCI·HCl, HOBT, C₆H₅CH₂ONH₃⁺ Cl⁻, Et₃N για τις ενώσεις **141, 159, 161** ή DIEA για τις ενώσεις **142, 143, 160, 162**, άνυδρο CH₂Cl₂-άνυδρο DMF 3:5 v/v, 28 °C, 24h, Ar, 57-78%, ή (i) CDI, άνυδρο THF, 30°C, 1h, Ar, (ii) C₆H₅CH₂ONH₃⁺ Cl⁻, Et₃N, 30°C, 48h, Ar, για τις ενώσεις **144-146, 163**, 64-75%. (δ) H₂/Pd-C, abs EtOH ή MeOH για τις ενώσεις **19, 25, 27** ή abs EtOH-AcOEt 3:2 v/v για την ένωση **29**, 50 psi, rt, 3h, 88-97%.

Γενικά, ο μηχανισμός σχηματισμού αμιδίων από καρβοξυλικά οξέα και πρωτοταγείς (ή δευτεροταγείς) αμίνες παρουσία EDCI·HCl και HOBT απεικονίζεται στο Σχήμα 13.⁵⁵ Αρχικά το EDCI υπό τη μορφή βάσης αντιδρά με το καρβοξυλικό οξύ (**α**) προς σχηματισμό του ενδιάμεσου (**γ**), στο οποίο επιδρά το HOBT για να προκύψει το HOBT-εστερικό παράγωγο (**ε**) με ταυτόχρονο σχηματισμό της 1-αιθυλο-2-(3-διμεθυλαμινοπροπυλ)ουρίας (**δ**). Η πυρηνόφιλη προσβολή του HOBT-εστερικού παραγώγου (**ε**) από την αμίνη οδηγεί στο αμιδικό παράγωγο (**στ**).



Σχήμα 13. Μηχανισμός σχηματισμού αμιδίων από καρβοξυλικά οξέα και πρωτοταγείς (ή δευτεροταγείς) αμίνες παρουσία EDCI και HOBT.

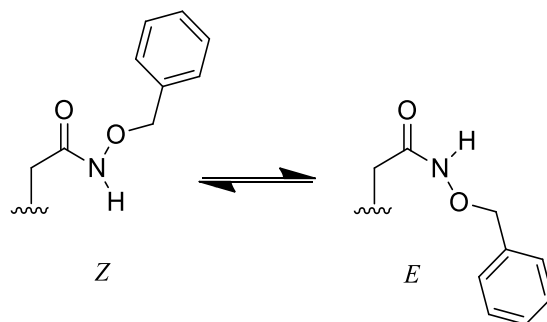
II.4 ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΦΑΣΜΑΤΩΝ NMR (¹H ΚΑΙ ¹³C) ΤΩΝ O-BENZΥΛΟΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ 46-49, 61, 62 87-91, 111-115, 126 ΚΑΙ 127, ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΩΝ ΑΚΕΤΟΥΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 1-18, ΤΩΝ N-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΓΛΥΚΙΝΙΚΩΝ BENZΥΛΕΣΤΕΡΩΝ 132-134 ΚΑΙ 153, ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΩΝ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 138-140 ΚΑΙ 158, ΤΩΝ O-BENZΥΛΟΓΛΥΚΙΝΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ 141-146, 159-163 ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΩΝ ΓΛΥΚΙΝΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 19-29

II.4.1. O-BENZΥΛΟΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ 46-49, 61, 62, 87-91, 111-115, 126 ΚΑΙ 127 ΚΑΙ ΤΑ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΤΟΥΣ ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 1-18

Με εξαίρεση τα *O*-βενζυλο-*N*-μεθυλοακετοϋδροξαμικά παράγωγα **48** και **49** και τα αντίστοιχά τους ακετοϋδροξαμικά οξέα **5** και **6** (δευτεροταγή υδροξαμικά οξέα), στα φάσματα ¹HNMR και ¹³CHNMR όλων των υπολοίπων ενώσεων παρατηρούνται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος δύο γεωμετρικά διαμορφομερή *Z* και *E* σε ισορροπία εντός διαλύματος σε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο ή δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο. Αυτό οφείλεται στην περιορισμένη στροφή περί τον αμιδικό δεσμό C-N της *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOCH₂C₆H₅) ή της καρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOH).

II.4.1.1. O-BENZΥΛΟΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ 46, 47, 61, 62, 87-91, 111-115, 126 ΚΑΙ 127

Στην περίπτωση των ενώσεων αυτών, οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των δύο γεωμετρικών διαμορφομερών στα φάσματά τους σε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο εστιάζονται στις τιμές συντονισμού: α) των πρωτονίων και του άνθρακα του μεθυλενίου της ομάδας CH₂CONH, β) του αμιδικού πρωτονίου και του καρβονυλικού άνθρακα (-CONH-) και γ) των πρωτονίων και του άνθρακα του μεθυλενίου της βενζυλοξομάδας (C₆H₅-CH₂-O), ανάλογα με τη θερμοκρασία λήψης του φάσματος (βλ. πειραματικό μέρος).



Π.4.1.1.1. ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΑ O-BENZΥΛΟΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ 46, 47, 61 ΚΑΙ 62

¹H NMR

Σε θερμοκρασία 293K, τα μεθυλινικά πρωτόνια της ομάδας CH₂CONH συντονίζονται για το ένα γεωμετρικό διαμορφομερές στην περιοχή 4,0 – 4,46 ppm, είτε υπό τη μορφή δύο ευρέων κορυφών (ένωση 46), είτε υπό τη μορφή μίας ευρείας τετραπλής κορυφής (ένωση 47) ή ως μια ευρεία απλή κορυφή (ενώσεις 61, 62), ενώ για το άλλο γεωμετρικό διαμορφομερές τα μεθυλινικά πρωτόνια της ίδιας ομάδας εμφανίζονται στην περιοχή 4,38 – 4,75 ppm ως ευρείες απλές κορυφές για τις ενώσεις 46, 61 και 62 ή ως μια ευρεία τετραπλή κορυφή για την ένωση 47. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι, όταν τα φάσματα των ενώσεων 46 και 47 λαμβάνονται σε θερμοκρασία 273K, τόσο τα μεθυλινικά πρωτόνια του ενός ισομερούς, όσο και τα μεθυλινικά πρωτόνια του δεύτερου ισομερούς συντονίζονται υπό τη μορφή AB τετραπλής κορυφής στις περιοχές 4,04 – 4,41 ppm ($J_{AB}=15,0$ Hz) και 4,47 – 4,69 ppm ($J_{AB}=16,8$ Hz), αντίστοιχα.

Το αμιδικό πρωτόνιο (CONH) για καθένα από τα δύο γεωμετρικά διαμορφομερή των ενώσεων 46, 47, 61 και 62, σε θερμοκρασία 293 K, εμφανίζεται ως ευρεία απλή κορυφή στις περιοχές 8,12 – 8,45 ppm και 8,57 – 8,93 ppm, αντίστοιχα.

Στα αδαμαντανικά παράγωγα 46 και 47, σε θερμοκρασία 273K, το αμιδικό πρωτόνιο (CONH) του ενός διαμορφομερούς συντονίζεται σε 8,61 ppm και 8,53 ppm και το άλλο σε 9,03 ppm και 8,96 ppm, αντίστοιχα.

Μεταξύ των δύο γεωμετρικών ισομερών δεν παρατηρείται διαφοροποίηση σχετικά με τη χημική μετατόπιση του μεθυλινίου της βενζυλοξομάδας, σε θερμοκρασία

293K. Για τα δύο γεωμετρικά ισομερή το μεθυλένιο της συγκεκριμένης ομάδας εμφανίζεται ως μια απλή κορυφή στην περιοχή 4,75 – 4,88 ppm. Διαφοροποίηση επέρχεται σε θερμοκρασία χαμηλότερη (273K), όπως παρατηρείται για τις αδαμαντανικές ενώσεις **46** και **47**. Στην ένωση **46** το βενζυλικό μεθυλένιο του ενός διαμορφομερούς συντονίζεται στα 4,85 ppm (απλή κορυφή) και του άλλου στα 4,89 ppm (απλή κορυφή), ενώ για τα δύο διαμορφομερή της ένωσης **47** οι τιμές είναι 4,80 ppm και 4,83 ppm.

Από τις σχετικές ολοκληρώσεις των μεθυλενικών πρωτονίων της ομάδας CH₂CONH προκύπτει ότι στις ενώσεις **47**, **61** και **62**, τα δύο γεωμετρικά ισομερή εμφανίζονται στην ίδια αναλογία, ενώ στην περίπτωση της ένωσης **46** το ένα ισομερές υπερτερεί του άλλου κατά 6%.

¹³C NMR

Δεν παρατηρείται διαφοροποίηση των δυο γεωμετρικών διαμορφομερών ως προς το μεθυλενικό άνθρακα της ομάδας CH₂CONH των ενώσεων **46**, **47**, **61** και **62**, σε θερμοκρασία 293K. Για τα δύο γεωμετρικά ισομερή, ο μεθυλενικός άνθρακας της συγκεκριμένης ομάδας εμφανίζεται ως μία κορυφή στην περιοχή 39,7 – 40,4 ppm. Όμως, για τις ενώσεις **46** και **47**, στους 273K, τα δυο γεωμετρικά διαμορφομερή διαφέρουν κατά 0,1 ppm ως προς τη χημική μετατόπιση του μεθυλενικού άνθρακα της προηγούμενης ομάδας. Οι τιμές συντονισμού για τα δύο διαμορφομερή της ένωσης **46** είναι 40,3 ppm και 40,4 ppm, ενώ της ένωσης **47** είναι 40,2 ppm και 40,3 ppm.

Υφίσταται διαφορά στη χημική μετατόπιση του μεθυλενικού άνθρακα της βενζυλοξυομάδας (OCH₂C₆H₅) των δύο γεωμετρικών διαμορφομερών τόσο σε θερμοκρασία 293K (ενώσεις **46**, **47**, **61** και **62**), όσο και σε θερμοκρασία 273K (ενώσεις **46**, **47**). Στο ένα ισομερές, ο μεθυλενικός άνθρακας της συγκεκριμένης ομάδας συντονίζεται στην περιοχή 77,8 – 78,9 ppm, ενώ στο άλλο ισομερές στην περιοχή 79,3 – 79,6 ppm.

Διαφορά παρατηρείται επίσης στη χημική μετατόπιση του καρβονυλικού άνθρακα της ομάδας CONHOCH₂C₆H₅, των δυο γεωμετρικών ισομερών, είτε σε θερμοκρασία 293K (ενώσεις **46**, **47**, **61** και **62**), είτε σε θερμοκρασία 273K (ενώσεις **46**, **47**). Ο καρβονυλικός άνθρακας του ενός ισομερούς συντονίζεται στην περιοχή 165,4– 165,7 ppm, ενώ του άλλου ισομερούς στην περιοχή 170,6 – 171,0 ppm.

Π.4.1.1.2. Ο-BENZΥΛΟ-3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-2,6-ΔΙΚΕΤΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ 87-91, 111-115, 126 ΚΑΙ 127

¹H NMR

Σε θερμοκρασία 293 K τα μεθυλενικά πρωτόνια της ομάδας CH₂CONH- του ενός γεωμετρικού διαμορφομερούς συντονίζονται στην περιοχή 4,12 – 4,55 ppm, είτε υπό τη μορφή ευρείας απλής κορυφής (ενώσεις **87** και **114**), ευρείας ή πολύ ευρείας διπλής κορυφής (ενώσεις **91**, **112**, **115**, **126** και **127**), τετραπλής κορυφής (ενώσεις **88** ($J=14,3$ Hz, $14,8$ Hz), **89** (q_{AB} , $J_{AB}=15,0$ Hz), **111** ($J=13,8$ Hz, $15,0$ Hz), **113** ($J=11,9$ Hz, $16,7$ Hz) και πολλαπλής κορυφής (ένωση **90**). Τα μεθυλενικά πρωτόνια της ίδιας ομάδας για το άλλο διαμορφομερές συντονίζονται στην περιοχή 4,52 – 4,82 ppm, ως απλή κορυφή ευρεία ή μη (ενώσεις **87**, **88**, **89**, **111-115**, **126** και **127**) ή ως δύο απλές κορυφές (ενώσεις **90** και **91**). Σημειώνεται ότι, όταν το φάσμα της ένωσης **87** λαμβάνεται σε θερμοκρασία 283 K, τα μεθυλενικά πρωτόνια του ενός ισομερούς εμφανίζονται ως AB τετραπλή κορυφή (q_{AB} , $J_{AB}=15,1$ Hz), στην περιοχή 4,30 – 4,43 ppm, ενώ του άλλου ως απλή κορυφή σε 4,70 ppm. Το αμιδικό πρωτόνιο (CONH) του ενός διαμορφομερούς των ενώσεων **87-91**, **111-112**, **114**, **115**, **126** και **127**, σε θερμοκρασία 293 K, εμφανίζεται στην περιοχή 7,99 – 8,86 ppm, ενώ του άλλου διαμορφομερούς στην περιοχή 8,42 – 9,46 ppm, υπό μορφή απλής κορυφής, σχετικά ευρείας ή μη. Στην ένωση **87** σε θερμοκρασία 283 K, το αμιδικό πρωτόνιο του ενός διαμορφομερούς συντονίζεται σε 8,59 ppm, ενώ του άλλου σε 9,37 ppm.

Δεν παρατηρείται διαφοροποίηση μεταξύ των δύο γεωμετρικών ισομερών σχετικά με τη χημική μετατόπιση του μεθυλενίου της βενζυλοξυομάδας σε θερμοκρασία 293 K, στην περίπτωση των ενώσεων **87**, **90**, **91**, **112**, **114**, **115**, **126** και **127**. Έτσι, το μεθυλένιο της συγκεκριμένης ομάδας εμφανίζεται ως μια απλή κορυφή, για τα δύο γεωμετρικά ισομερή, στην περιοχή 4,78 – 4,91 ppm. Όμως, διαφοροποίηση παρατηρείται για τις ενώσεις **88**, **89** και **111** σε θερμοκρασία 293 K και για την ένωση **87** σε θερμοκρασία 283 K. Συγκεκριμένα, στις ενώσεις **87**, **88**, **89** και **111**, το βενζυλικό μεθυλένιο του ενός διαμορφομερούς συντονίζεται στην περιοχή 4,82 – 4,89 ppm (απλή κορυφή), ενώ του δεύτερου στην περιοχή 4,84 – 4,92 ppm (απλή κορυφή).

Η ένωση **113** εμφανίζεται στο φάσμα ¹H NMR ως δύο ζεύγη στροφομερών για τα Z/E διαμορφομερή, λόγω της βραδείας περιστροφής της 4-μεθοξυβενζυλομάδας. Αυτό

έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση α) μίας τετραπλής κορυφής και μίας απλής κορυφής για τα μεθυλενικά πρωτόνια της ομάδας CH_2CONH , β) τρεις απλές κορυφές για τα μεθυλενικά πρωτόνια της *p*-μεθοξυβενζυλομάδας, γ) τέσσερις ευρείες απλές κορυφές για το αμιδικό πρωτόνιο της ομάδας $\text{CONHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ -4 (βλ. πειραματικό μέρος), όπου το ένα ζεύγος κορυφών σε 8,61 ppm και 9,09 ppm αντιστοιχεί στο ένα γεωμετρικό διαμορφομερές και το δεύτερο ζεύγος κορυφών σε 10,11 ppm και 10,38 ppm στο άλλο. Δηλαδή για καθένα γεωμετρικό ισομερές υφίστανται ένα ζεύγος στροφομερών.

Οι σχετικές ολοκληρώσεις των μεθυλενικών πρωτονίων της ομάδας CH_2CONH δείχνουν ότι στις ενώσεις **88**, **111**, **112**, **114**, **115** και **126**, τα ποσοστά των δύο γεωμετρικών ισομερών είναι περίπου τα ίδια, ενώ στις ενώσεις **87**, **89**, **90** και **127** το ένα ισομερές υπερτερεί του άλλου από 2% έως 12%.

^{13}C NMR

Μεταξύ των δύο γεωμετρικών διαμορφομερών στις ενώσεις **87-91**, **112-115**, **126** και **127**, δεν υφίσταται διαφοροποίηση ως προς τον μεθυλενικό άνθρακα της ομάδας CH_2CONH σε θερμοκρασία 293 K ή 283 K (ένωση **87**). Έτσι, ο μεθυλενικός άνθρακας της συγκεκριμένης ομάδας εμφανίζεται για τα δύο γεωμετρικά ισομερή ως μία κορυφή στην περιοχή 39,4 – 39,8 ppm. Ωστόσο, στην περίπτωση της ένωσης **111**, στους 293 K, τα δύο γεωμετρικά διαμορφομερή διαφέρουν κατά 0,4 ppm ως προς τη χημική μετατόπιση: η τιμή συντονισμού για το ένα γεωμετρικό ισομερές είναι 39,1 ppm και για το άλλο 39,5 ppm.

Παρατηρείται διαφοροποίηση στη χημική μετατόπιση του μεθυλενικού άνθρακα της βενζυλοξυομάδας για τα δύο γεωμετρικά διαμορφομερή σε θερμοκρασία 293 K ή 283 K (ένωση **87**). Ο μεθυλενικός άνθρακας της ομάδας αυτής για το ένα διαμορφομερές συντονίζεται στην περιοχή 77,7 – 78,8 ppm, ενώ για το άλλο διαμορφομερές συντονίζεται στην περιοχή 79,4 – 79,7 ppm.

Η χημική μετατόπιση του καρβονυλικού άνθρακα της ομάδας CH_2CONH είναι διαφορετική για τα δύο γεωμετρικά ισομερή των ενώσεων **87-90**, **111-115**, **126** και **127**, σε θερμοκρασία 293 K ή 283 K (ένωση **87**). Ο καρβονυλικός άνθρακας του ενός ισομερούς συντονίζεται στην περιοχή 159,6 – 165,4 ppm, ενώ του άλλου στην περιοχή 160,1 – 170,6

ppm. Προκειμένου όμως για την ένωση **91**, ο καρβονυλικός άνθρακας της ομάδας CH_2CONH , εμφανίζεται ως μια κορυφή για τα δύο γεωμετρικά ισομερή σε 160 ppm.

II.4.1.1.3. ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΑ ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ **48**, **49**

O-BENZΥΛΟ-N-MΕΘΥΛΟ-

Τα φάσματα ^1H NMR και ^{13}C NMR των ενώσεων **48** και **49**, σε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο και σε θερμοκρασία 293K, δείχνουν την παρουσία μόνο του ενός γεωμετρικού διαμορφομερούς. Φαίνεται ότι, η παρουσία μεθυλίου στο άτομο αζώτου της O-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικής ομάδας ($\text{CON}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) εμποδίζει την περιστροφή περί τον αμιδικό δεσμό ($\text{CON}(\text{CH}_3)$).

Τα μεθυλενικά πρωτόνια της ομάδας $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)$ συντονίζονται ως απλή κορυφή σε 4,64 ppm για την ένωση **48** και ως AB τετραπλή κορυφή ($J_{AB}=16,6$ Hz) στην περιοχή 4,48 – 4,64 ppm για την ένωση **49**.

Τα μεθυλενικά πρωτόνια της βενζυλοξοομάδας εμφανίζονται ως απλή κορυφή για την ένωση **48** σε 4,94 ppm και ως AB τετραπλή κορυφή ($J_{AB}=10,4$ Hz) στην περιοχή 4,83 – 4,95 ppm για την ένωση **49**.

Ο μεθυλενικός άνθρακας της ομάδας $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)$ συντονίζεται σε 40,7 ppm για την ένωση **48** και σε 40,9 ppm για την ένωση **49**.

Ο μεθυλενικός άνθρακας της βενζυλοξοομάδας ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) συντονίζεται σε 76,7 ppm για την ένωση **48** και σε 76,8 ppm για την ένωση **49**.

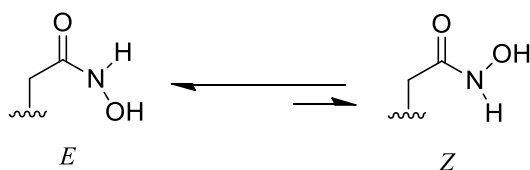
Ο καρβονυλικός άνθρακας της ομάδας $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ και για τις δύο ενώσεις (**48**, **49**) συντονίζεται σε 168,7 ppm.

II.4.1.2. ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 1-18

Είναι γνωστό ότι οι δομές των υδροξαμικών οξέων έχουν μελετηθεί εκτεταμένα με τη χρήση φασματοσκοπίας NMR και τεχνικές μοριακής μοντελοποίησης.^{56,57} Για ιδιαίτερες δομές υδροξαμικών οξέων έχει βρεθεί ότι η ύπαρξη διαφορετικών πιθανών διαμορφώσεων σε διάλυμα εξαρτάται από τη συγκέντρωση του δείγματος, τη θερμοκρασία και το διαλύτη.⁵⁸ Ειδικότερα, η υδροξαμική ομάδα μπορεί να προσλαμβάνει

E και *Z* διαμορφώσεις, οι οποίες διαχωρίζονται από ένα υψηλό ενεργειακό φράγμα.⁵⁹ Περαιτέρω, η ταυτομέρεια μεταξύ αμιδικών και ιμιδικών μορφών είναι δυνατή, πλην, όμως, οι ιμιδικές μορφές σε διάλυμα απουσιάζουν. Διάφοροι ερευνητές έχουν συμπεράνει ότι η *Z*-διαμόρφωση της αμιδικής μορφής υπερισχύει επειδή σταθεροποιείται μέσω σχηματισμού δεσμών υδρογόνου, είτε ενδομοριακά, είτε διαμοριακά με έναν πολικό διαλύτη.⁵⁹ Ενδιαφέρον παρουσιάζει, ωστόσο, το γεγονός ότι σε κάποιες περιπτώσεις τα ¹H NMR φάσματα των υδροξαμικών οξέων σε θερμοκρασία δωματίου (~25 °C) σαφώς δείχνουν διπλή σειρά χαρακτηριστικών κορυφών που προκύπτουν από τα δύο διαφορετικά γεωμετρικά ισομερή (*E/Z*), ενώ σε άλλες παρατηρείται μια απλή σειρά χαρακτηριστικών κορυφών, η οποία αποδίδεται σε ένα εκ των δύο γεωμετρικών ισομερών.

Το γεγονός ότι τα *N*-μεθυλοκαρβοϋδροξαμικά οξέα (δευτεροταγή υδροξαμικά οξέα) **5** και **6** είναι βιολογικώς αδρανή, σε σχέση με τα αντίστοιχα μη μεθυλιωμένα ανάλογά τους **VIIIa** και **IX**, μας οδήγησε στην υπόθεση ότι η απώλεια της δράσης, που προκαλείται από την εισαγωγή μεθυλίου στο άζωτο της καρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOH), θα μπορούσε να αποδοθεί στην απουσία του αντίστοιχου *Z*-ισομερούς στη θέση σύνδεσης του μεταλλοενζύμου. Για να επαληθευτεί αυτό πραγματοποιήθηκε μελέτη *E/Z* διαμόρφωσης για τις ενώσεις **VIIIa**, **IX**, **5** και **6** με φασματοσκοπία NMR σε συνδυασμό με θεωρητικούς υπολογισμούς. Τα πειράματα NMR πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου, χρησιμοποιώντας DMSO-*d*₆ ως διαλύτη, επειδή προσομοιάζει το βιολογικό περιβάλλον. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι τα πρωτοταγή υδροξαμικά οξέα **VIIIa** και **IX** προσλαμβάνουν κατά προτίμηση την *E*-διαμόρφωση (*E/Z*=75/25), ενώ στα αντίστοιχα δευτεροταγή *N*-μεθυλιωμένα ανάλογά τους **5** και **6** το *E*-διαμορφομερές είναι το μόνο παρόν στο διάλυμα. (βλ **II.3.1.2.3. ΜΕΛΕΤΗ *E/Z* ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΟΑΔΑΜΑΝΤΑΝΙΚΩΝ 2,6-ΔΙΚΕΤΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΎΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ VIIIa, IX, 5 ΚΑΙ 6**).



Π.4.1.2.1. ΑΚΕΤΟΥΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 1-4 ΚΑΙ 7-18

Τα φάσματα NMR των ενώσεων **1-4** και **7-18** δείχνουν την ύπαρξη δύο γεωμετρικών ισομερών (*E/Z*) εντός διαλύματος DMSO- d_6 , σε θερμοκρασία δωματίου. Οι διαφοροποιήσεις μεταξύ των δύο γεωμετρικών ισομερών εντοπίζονται, κατά κύριο λόγο, στην πλευρική ακετούδροξαμική ομάδα $CH_2CONHOH$ και αφορούν στο συντονισμό των μεθυλενικών πρωτονίων, του υδροξυλικού πρωτονίου και του αμιδικού πρωτονίου, όπως επίσης και τις χημικές μετατοπίσεις του μεθυλενικού και καρβονυλικού άνθρακα (βλ. πειραματικό μέρος IV και παράρτημα VI).

A) ΠΡΩΤΟΝΙΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ $CH_2CONHOH$

Τα μεθυλενικά πρωτόνια της ομάδας $CH_2CONHOH$ στο *E*-ισομερές συντονίζονται σε υψηλότερες τιμές πεδίου σε σχέση με το *Z*-ισομερές. Τα συγκεκριμένα πρωτόνια του *E*-ισομερούς συντονίζονται είτε ως τετραπλή κορυφή ($J_{AB}=15,6$ Hz), στην περιοχή 4,0 - 4,32 ppm (ενώσεις **1, 3, 4, 7, 10** και **11**), είτε ως απλή κορυφή στην περιοχή 4,14 - 4,29 ppm (ενώσεις **2, 8, 9·HCl, 13, 14, 15, 16, 17·HCl** και **18·HCl**), ή ως τριπλή κορυφή στα 4,29 ppm για την ένωση **12**. Τα αντίστοιχα πρωτόνια του *Z*-ισομερούς εμφανίζονται είτε ως τετραπλή κορυφή ($J_{AB}=16,7 - 17,4$ Hz), στην περιοχή 4,30 - 4,65 ppm (ενώσεις **1, 2, 3, 4, 7, 10, 11** και **14**), είτε ως απλή κορυφή, στην περιοχή 4,43 - 4,59 ppm (ενώσεις **8, 9·HCl, 12, 13, 15, 16, 17·HCl** και **18·HCl**).

Στην περίπτωση των ενώσεων **1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15** και **16**, το πρωτόνιο του υδροξυλίου (απλή κορυφή) στο *E*-ισομερές εμφανίζεται σε υψηλότερες τιμές πεδίου απ' ό,τι στο *Z*-ισομερές. Η περιοχή συντονισμού για το πρώτο είναι 8,80-8,97 ppm και για το δεύτερο 9,21-9,40 ppm.

Το αμιδικό πρωτόνιο στο *E*-ισομερές συντονίζεται (απλή κορυφή) σε χαμηλότερες τιμές πεδίου απ' ό,τι στο *Z*-ισομερές. Οι αντίστοιχες περιοχές συντονισμού είναι 10,43-10,84 ppm και 10,08-10,31 ppm.

Οι σχετικές ολοκληρώσεις των κορυφών των μεθυλενικών πρωτονίων της ομάδας $CH_2CONHOH$ δείχνουν ότι το *E*-ισομερές είναι το επικρατέστερο σε διάλυμα DMSO- d_6 και σε θερμοκρασία δωματίου, σε ποσοστό 75-80%.

B) ΑΝΘΡΑΚΕΣ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ CH₂CONHOH

Δεν παρατηρείται διαφοροποίηση μεταξύ των δύο διαμορφωμένων ως προς την τιμή συντονισμού του μεθυλενικού άνθρακα της ομάδας CH₂CONHOH, στις ενώσεις **1, 2, 4, 9·HCl, 10, 11** και **14**. Η περιοχή συντονισμού του μεθυλενικού άνθρακα είναι 38,9-39,8 ppm. Όμως, στις ενώσεις **3, 7, 8, 12, 13, 15, 16, 17·HCl** και **18·HCl**, ο συγκεκριμένος μεθυλενικός άνθρακας στο *E*-ισομερές εμφανίζεται σε ελαφρώς υψηλότερες τιμές πεδίου (38,8-39,5 ppm) σε σχέση με το *Z*-ισομερές (39,3-40,4 ppm).

Ο καρβονυλικός άνθρακας της ομάδας CH₂CONHOH συντονίζεται σε υψηλότερες τιμές πεδίου για το *E*-ισομερές (163,4-164,2 ppm) σε σχέση με το *Z*-ισομερές (168,7-169,6 ppm).

II.4.1.2.2. N-ΜΕΘΥΛΟΪΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΑ ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 5 ΚΑΙ 6

Στα φάσματα ¹H NMR των ενώσεων **5** και **6** παρατηρείται μία τιμή συντονισμού για τα μεθυλενικά πρωτόνια, το υδροξυλικό πρωτόνιο και το μεθύλιο της ομάδας CH₂CON(CH₃)OH. Συγκεκριμένα, τα μεθυλενικά πρωτόνια εμφανίζονται είτε ως απλή κορυφή στα 4,49 ppm για την ένωση **5**, είτε ως AB τετραπλή κορυφή (*J*= 16,7 Hz) στην περιοχή 4,46-4,56 ppm για την ένωση **6**. Το υδροξυλικό πρωτόνιο (απλή κορυφή) συντονίζεται στα 10,60 ppm και 10,08 ppm για τις ενώσεις **5** και **6**, αντίστοιχα. Σχετικά με το μεθύλιο, οι αντίστοιχες τιμές συντονισμού είναι 3,10 ppm και 3,09 ppm.

Τα φάσματα ¹³C NMR των ενώσεων **5** και **6** δείχνουν μία κορυφή για τον μεθυλενικό, μια για τον καρβονυλικό και μια για τον μεθυλικό άνθρακα. Οι αντίστοιχες τιμές συντονισμού για την ένωση **5** είναι 39,9, 166,7 και 35,9 ppm, ενώ για την ένωση **6** είναι 40,3, 166,8 και 36,0 ppm.

Π.4.1.2.3. ΜΕΛΕΤΗ *E/Z* ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΟΑΔΑΜΑΝΤΑΝΙΚΩΝ 2,6-ΔΙΚΕΤΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΥΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ VIIIa, IX, 5 ΚΑΙ 6

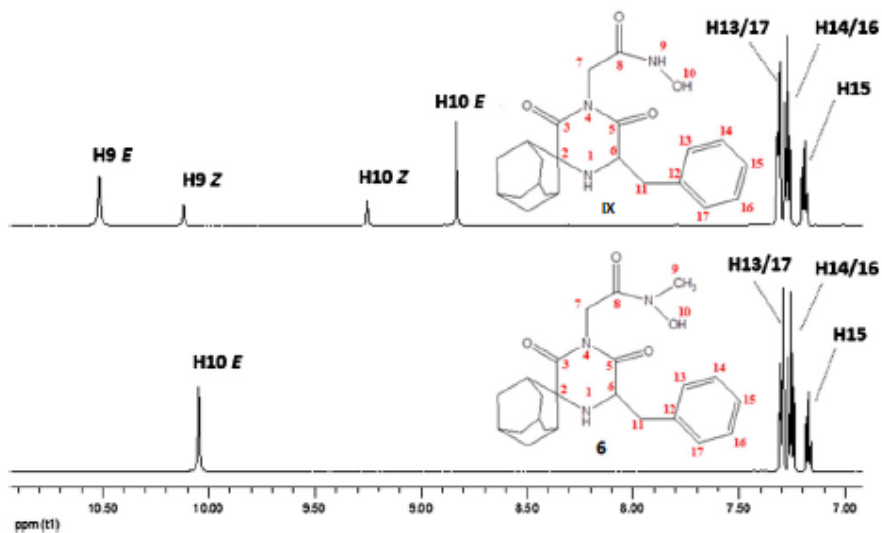
Η διεκρίνιση της δομής για τις ενώσεις **VIIIa**, **IX**, **5** και **6** πραγματοποιήθηκε με τη χρήση τεχνικών NMR: 1D ^1H , ^{13}C και 2D gCOSY, gHSQC, gHMBC και NOESY. Οι ενώσεις **VIIIa** και **IX** επιδεικνύουν στα φάσματα ^1H NMR τέσσερις διαφορετικές κορυφές για το αμιδικό και υδροξυλικό πρωτόνιο της καρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOH), οι οποίες αντιστοιχούν στα *Z* και *E*-ισομερή. Επιπλέον, οι δύο διαφορετικοί συντονισμοί εμφανίζονται στα φάσματα ^{13}C NMR για τον καρβονυλικό άνθρακα. Αντιθέτως, οι ενώσεις **5** και **6**, οι οποίες φέρουν την ομάδα CON(CH₃)OH αντί της ομάδας CONHOH, δείχνουν μόνο ένα συντονισμό για το υδροξυλικό πρωτόνιο και ένα για το μεθύλιο (N-CH₃). Περαιτέρω, τα φάσματα ^{13}C NMR των ενώσεων **5** και **6** δείχνουν έναν απλό συντονισμό τόσο για τον καρβονυλικό, όσο και για τον μεθυλικό άνθρακα.

Στην εικόνα 8 παρατίθεται η περιοχή χαμηλού πεδίου των φασμάτων ^1H NMR των ενώσεων **IX** και **6**, ενώ τα πλήρη φάσματα ^1H NMR παρουσιάζονται στο παράρτημα VI. Επιπλέον, η πλήρης αποτίμηση των κορυφών των πρωτονίων και των ανθράκων για τα τέσσερα ανάλογα που μελετήθηκαν, δίνονται σε δημοσίευσή μας (βλ. παραπομπή **60**, συμπληρωματικά δεδομένα). Για την ένωση **IX** η ολοκλήρωση των τεσσάρων κορυφών από 8,83-10,52 ppm δείχνει ότι οι δύο εξωτερικές κορυφές σε 8,83 και 10,52 ppm αποδίδονται στο ένα ισομερές (ισομερές A), ενώ οι δύο εσωτερικές κορυφές, σε 9,25 και 10,12 ppm, ανήκουν στο άλλο ισομερές (ισομερές B), με A/B=75/25. Περαιτέρω, ο άνθρακας C8 του υδροξαμικού καρβονυλίου συντονίζεται σε 164,1 ppm για το A ισομερές και σε 169,5 για το B ισομερές.

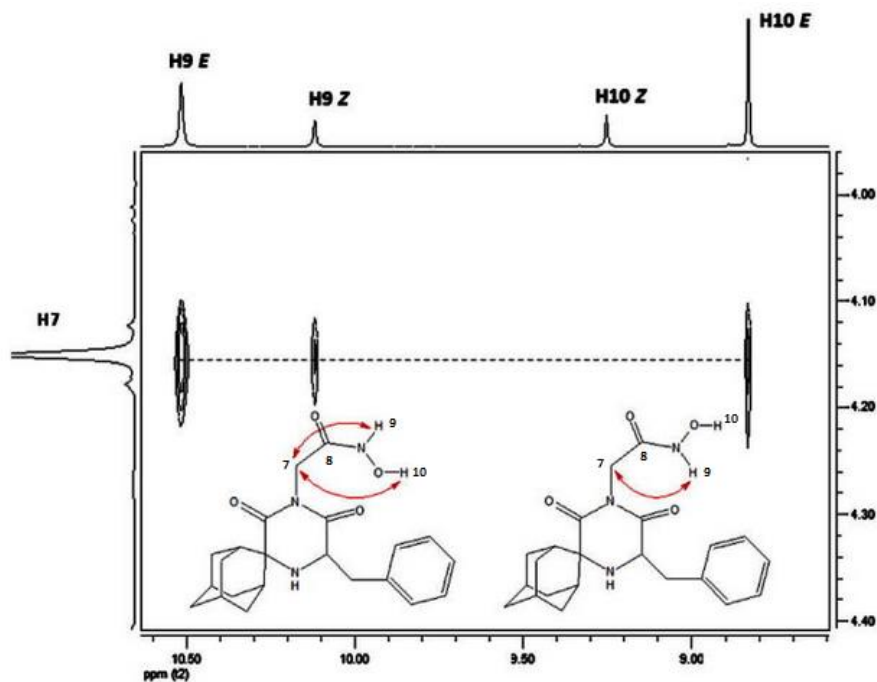
Για προσδιοριστεί η *E/Z* διαμόρφωση της ένωσης **IX** πραγματοποιήθηκε πείραμα 2D NOESY. Στην εικόνα 9 παρουσιάζεται η διεύρυνση του φάσματος NOESY της ένωσης **IX**. Εκτός διαγωνίου σήματα παρατηρούνται με δύο συντονισμούς για το κύριο ισομερές (10,52 και 8,83 ppm) και ένα σήμα στα 10,12 ppm για το δευτερεύον ισομερές, λόγω του H7 μεθυλενίου σε 4,15 ppm.

Από τη μελέτη μοριακής μοντελοποίησης των *E/Z* ισομερών της ένωσης **IX** υπολογίσθηκαν οι αποστάσεις μεταξύ H9 (NH) και H7 (CH₂), H10 (OH) και H7 (CH₂) και στα δύο ισομερή. Διαπιστώθηκε ότι μόνο το H10 (OH) της *Z*-διαμόρφωσης είναι σε μακριά απόσταση από το H7 (~5Å), γεγονός το οποίο θα μπορούσε να εξηγήσει την απουσία ενός

σήματος NOE. Έτσι, το H10 (OH) του Z-ισομερούς αντιστοιχεί στο σήμα σε 9,25 ppm και, κατά συνέπεια, το H9 (NH) του ίδιου ισομερούς αντιστοιχεί στο σήμα σε 10,12 ppm.



Εικόνα 8: Περιοχή χαμηλού πεδίου των φασμάτων ^1H NMR των ενώσεων IX και 6.

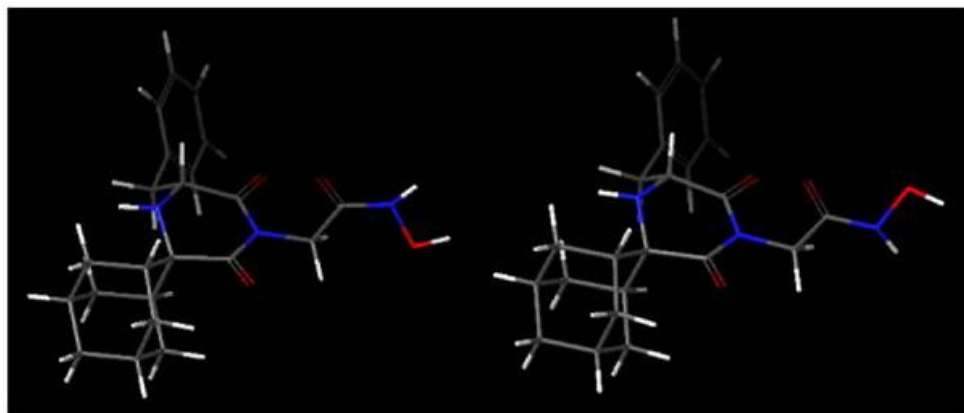


Εικόνα 9: Διεύρυνση του φάσματος 2D NOESY της ένωσης IX.

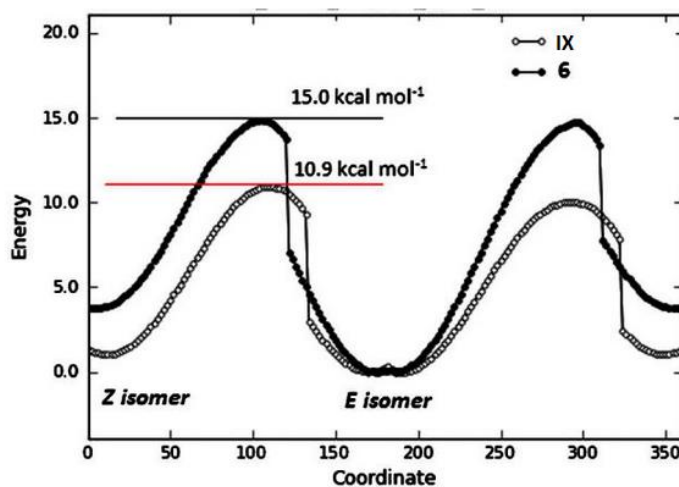
Ως αποτέλεσμα των προαναφερθέντων, το δευτερεύον ισομερές είναι το *Z* και το κύριο το *E*. Αυτό είναι, επίσης, σε συμφωνία με τους θεωρητικούς ενεργειακούς υπολογισμούς των *E* και *Z* διαμορφωμάτων, οι οποίοι δείχνουν 66,3 Kcal/mol για το *Z*-ισομερές και 65,4 Kcal/mol για το *E*-ισομερές. Τελικώς, τα σήματα σε 10,52 και 8,33 ppm αποδίδονται στα H9 (NH) και H10 (OH) του *E*-ισομερούς, αντίστοιχα. Οι προσδιορισμοί αυτοί είναι σε συμφωνία με το 2D ετεροπυρηνικό gHMBC φάσμα, όπου παρατηρείται συσχέτιση του C8 και του H9.

Η ίδια μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των σημάτων που λαμβάνονται για την ένωση **6** (βλ. παραπομπή 60). Η παρατήρηση ενός σήματος NOE μεταξύ του H10 (OH) σε 10,05 ppm και των H7 μεθυλενικών πρωτονίων (CH₂), καθώς και η απουσία σήματος NOE μεταξύ της κορυφής του μεθυλίου (N-CH₃) σε 3,06 ppm και των H7 μεθυλενικών πρωτονίων, αποδεικνύουν την *E*-διαμόρφωση για την ένωση **6**.

Εξάλλου, η συστηματική διερεύνηση της διεδρης γωνίας C7-C8-N-H9 της ένωσης **IX**, παρήγαγε δύο ενεργειακά ελάχιστα, ένα για την *E*-διαμόρφωση (58,4 Kcal/mol) και το άλλο για τη *Z*-διαμόρφωση (59,8 Kcal/mol) (εικόνα 10). Παρομοίως, η ένωση **6** παρέχει ένα ελάχιστο ενέργειας για το *E*-ισομερές (58,8 Kcal/mol) και ένα για το *Z*-ισομερές (62,4 Kcal/mol). Το ενεργειακό φράγμα για την *E/Z* αλληλομετατροπή για την ένωση **6** είναι υψηλότερο από εκείνο για την ένωση **IX**, με μια διαφορά ενέργειας των ~5 Kcal/mol (εικόνα 11). Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τις μελέτες της μοριακής μοντελοποίησης δίνονται σε δημοσίευσή μας (βλ. παραπομπή 60, συμπληρωματικά δεδομένα). Ανάλογα αποτελέσματα ελήφθησαν για την ένωση **VIIIa** και το *N*-μεθυλιωμένο ανάλογό της **5**.



Εικόνα 10: *E* (αριστερά) και *Z* (δεξιά) χαμηλής ενέργειας διαμορφώσεις της βιοδραστικής ένωσης IX.



Εικόνα 11: Γραφική απεικόνιση της σχέσης ενέργειας και της διεδρης γωνίας του αμιδικού δεσμού (CONH) της καρβοϋδροξαμικής ομάδας των ενώσεων IX και 6.

II.4.2. ΓΛΥΚΙΝΙΚΟΙ ΒΕΝΖΥΛΕΣΤΕΡΕΣ 132-134 ΚΑΙ 153 ΚΑΙ ΤΑ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΤΟΥΣ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΟΞΕΑ 138-140 ΚΑΙ 158

Τα φάσματα ^1H NMR των γλυκινικών βενζυλεστέρων **132-134** και **153** CDCl_3 , σε θερμοκρασία δωματίου εμφανίζονται ως μίγμα *E/Z* διαμορφομερών, λόγω της βράδειας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της ομάδας $\text{CON}(\text{CH}_3)$. Οι διαφορές μεταξύ των δύο διαμορφομερών εστιάζονται στις τιμές συντονισμού: του μεθυλίου και

των πρωτονίων των τριών μεθυλενίων της πλευρικής ομάδας ($\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$). Συγκεκριμένα, στο κύριο διαμορφομερές το μεθύλιο, το μεθυλένιο του ακεταμιδικού τμήματος ($\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)$) και το γλυκινικό μεθυλένιο ($\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) συντονίζονται σε χαμηλότερες τιμές πεδίου σε σχέση με το δευτερεύον ισομερές. Αντίθετα, για το κύριο διαμορφομερές, το βενζυλικό μεθυλένιο ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) συντονίζεται σε υψηλότερες τιμές πεδίου απ' ό,τι, το αντίστοιχο μεθυλένιο του δευτερεύοντος διαμορφομερούς.

Προκειμένου για τις τιμές συντονισμού των ανθράκων της πλευρικής αλυσίδας ($\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) διαπιστώθηκε ότι, για το κύριο διαμορφομερές, ο μεθυλικός άνθρακας, ο μεθυλενικός άνθρακας του ακεταμιδικού τμήματος ($\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)$) και οι δύο καρβονυλικοί άνθρακες (εστερικός και αμιδικός) συντονίζονται σε χαμηλότερες τιμές πεδίου σε σύγκριση με το δευτερεύον διαμορφομερές. Το αντίστροφο παρατηρείται τόσο για τον γλυκινικό όσο και για τον βενζυλικό μεθυλενικό άνθρακα, οι οποίοι εμφανίζονται σε υψηλότερες τιμές πεδίου σε σχέση με το δευτερεύον διαμορφομερές.

Από τις σχετικές ολοκληρώσεις στα φάσματα ^1H NMR προκύπτει ότι η αναλογία των δύο γεωμετρικών διαμορφομερών είναι περίπου 4:1 (βλ. πειραματικό μέρος IV).

Επίσης, για τον ίδιο λόγο τα φάσματα NMR των αντίστοιχων καρβοξυλικών οξέων **138-140** και **158** δείχνουν την παρουσία *E/Z* γεωμετρικών ισομερών. Στα φάσματα ^1H NMR παρατηρούνται διαφοροποιήσεις κυρίως στις τιμές συντονισμού των γεωμετρικών διαμορφομερών, όσον αφορά τα μεθυλικά πρωτόνια και τα δύο μεθυλενικά πρωτόνια της ομάδας, $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$. Επίσης, διαφοροποιήσεις παρατηρούνται στα φάσματα ^{13}C NMR για τον μεθυλικό άνθρακα, τους δύο μεθυλενικούς και τους δύο καρβονυλικούς άνθρακες της προηγούμενης πλευρικής ομάδας (βλ. πειραματικό μέρος IV).

Όπως προκύπτει από τις σχετικές ολοκληρώσεις των φασμάτων ^1H NMR, ο λόγος των δύο γεωμετρικών διαμορφομερών στις ενώσεις **138** και **140** είναι περίπου 2,5:1 και 4:1, αντίστοιχα, όταν ως διαλύτης χρησιμοποιείται το CDCl_3 . Η αναλογία των δύο ισομερών στις ενώσεις **139** και **158** σε διαλύτη $\text{DMSO}-d_6$ είναι περίπου 2:1.

Π.4.3. O-BENZΥΛΟΓΛΥΚΙΝΟΎΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ 141-146 ΚΑΙ 159-163 ΚΑΙ ΤΑ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΤΟΥΣ ΓΛΥΚΙΝΟΎΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 19-29

Π.4.3.1. O-BENZΥΛΟΓΛΥΚΙΝΟΎΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 141-146 ΚΑΙ 159-163

Α) ΕΝΩΣΕΙΣ 141-143 ΚΑΙ 159-162

Οι ενώσεις **141-143** και **159-162** στα φάσματα NMR, σε CDCl_3 ή DMSO-d_6 , σε θερμοκρασία περιβάλλοντος εμφανίζονται ως μίγμα *E/Z* γεωμετρικών διαμορφωμένων διαφορετικής αναλογίας, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικής ομάδας ($\text{CONHOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

Στα φάσματα ^1H NMR οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των δύο γεωμετρικών διαμορφωμένων εντοπίζονται στις τιμές συντονισμού του γλυκινούδροξαμικού μεθυλενίου ($\text{NHCH}_2\text{CONHO}$), του μεθυλενίου του ακεταμιδικού τμήματος (CH_2CONH), του βενζυλικού μεθυλενίου ($\text{CONHOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), και των δύο αμιδικών πρωτονίων ($\text{CONHCH}_2\text{CONHOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$). Συγκεκριμένα, τα πρωτόνια του γλυκινούδροξαμικού μεθυλενίου και του μεθυλενίου του ακεταμιδικού τμήματος για το κύριο διαμορφωμένες συντονίζονται σε υψηλότερες τιμές πεδίου, ενώ τα πρωτόνια του βενζυλικού μεθυλενίου και των δύο αμιδικών πρωτονίων συντονίζονται σε χαμηλότερες τιμές πεδίου.

Διαφοροποιήσεις επίσης παρατηρούνται μεταξύ των δύο διαμορφωμένων ως προς την τιμή του άνθρακα του γλυκινούδροξαμικού μεθυλενίου (ένωση **143**), του άνθρακα του βενζυλικού μεθυλενίου (ενώσεις **142** και **162**) και των δύο καρβονυλικών ανθράκων (ένωση **142**).

Οι σχετικές ολοκληρώσεις δείχνουν στα φάσματα ^1H NMR ότι η αναλογία των δύο γεωμετρικών ισομερών στις ενώσεις **141**, **159** και **161** είναι 8,5:1, ενώ στις ενώσεις **142**, **143**, **160** και **162** είναι περίπου 4:1 (βλ. πειραματικό μέρος IV).

B) ΕΝΩΣΕΙΣ 144 ΚΑΙ 163

Ομοίως, στα φάσματα NMR των ενώσεων **144** και **163** παρατηρούνται δύο γεωμετρικά *E/Z* διαμορφομερή. Από τα φάσματα ^1H NMR των ενώσεων αυτών προκύπτει ότι, για το κύριο διαμορφομερές, τα πρωτόνια του γλυκινυδροξαμικού μεθυλενίου, του βενζυλικού μεθυλενίου και το αμιδικό πρωτόνιο της πλευρικής ομάδας, $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CONHOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ συντονίζονται σε υψηλότερες τιμές πεδίου, ενώ τα μεθυλικά πρωτόνια και τα πρωτόνια του μεθυλενίου του ακεταμιδικού τμήματος ($\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)$) σε χαμηλότερες.

Στα φάσματα ^{13}C NMR των ενώσεων **144** και **163** τα δύο γεωμετρικά διαμορφομερή διαφοροποιούνται ως προς τις τιμές συντονισμού του μεθυλικού άνθρακα, του άνθρακα του γλυκινυδροξαμικού μεθυλενίου και των δύο καρβονυλικών ανθράκων.

Όπως προκύπτει από τις σχετικές ολοκληρώσεις στα φάσματα ^1H NMR, η αναλογία των δύο γεωμετρικών διαμορφομερών είναι περίπου 5,5:1 για την ένωση **144** και περίπου 4:1 για την ένωση **163** (βλ. πειραματικό μέρος IV).

Γ) ΕΝΩΣΕΙΣ 145 ΚΑΙ 146

Οι ενώσεις **145** και **146** εμφανίζονται στα φάσματά τους ως μίγμα τεσσάρων ζευγών διαμορφομερών *ZZ*, *ZE*, *EE*, *EZ* λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό αφ' ενός της αμιδομάδας $\text{CON}(\text{CH}_3)$ και αφ' ετέρου της *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικής ομάδας ($\text{CONHOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (βλ. πειραματικό μέρος IV).

II.4.3.2. ΓΛΥΚΙΝΟΥΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 19-29

A) ΕΝΩΣΕΙΣ 19-21 ΚΑΙ 25-28

Τα φάσματα ^1H NMR των ενώσεων **19-21** και **25-28** δείχνουν την παρουσία δύο γεωμετρικών διαμορφομερών σε διαφορετική αναλογία, εντός διαλύματος $\text{DMSO}-d_6$ και σε θερμοκρασία δωματίου. Τα δύο γεωμετρικά ισομερή διαφοροποιούνται κατά κύριο λόγο, ως προς τις τιμές συντονισμού των πρωτονίων της πλευρικής ομάδας

$\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CONHOH}$. Συγκεκριμένα, στο κύριο διαμορφομερές τα μεθυλενικά πρωτόνια και το υδροξυλικό πρωτόνιο του γλυκινουδροξαμικού τμήματος ($\text{NHCH}_2\text{CONHOH}$) συντονίζονται σε υψηλότερες τιμές πεδίου, ενώ τα δύο αμιδικά πρωτόνια της πλευρικής ομάδας ($\text{CONHCH}_2\text{CONHOH}$) εμφανίζονται σε χαμηλότερες.

Δεν υφίσταται διαφοροποίηση ανάμεσα στα δύο γεωμετρικά ισομερή ως προς τους αντίστοιχους άνθρακες της πλευρικής ομάδας.

Από τις σχετικές ολοκληρώσεις στα φάσματα ^1H NMR προκύπτει ότι η αναλογία των δύο ισομερών είναι 7:1 (ενώσεις **19**, **25** και **28**), 8:1 (ενώσεις **20** και **26**) και 9:1 (ενώσεις **21** και **27**) (βλ. πειραματικό μέρος IV και παράρτημα VI).

B) ΕΝΩΣΕΙΣ 22-24 ΚΑΙ 29

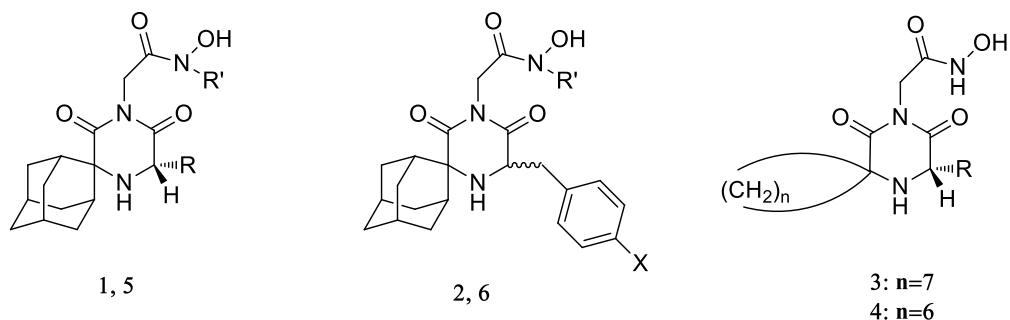
Οι ενώσεις **22-24** και **29** εμφανίζονται στα φάσματα NMR, ως μίγμα τεσσάρων ζευγών διαμορφομερών *ZZ*, *ZE*, *EE*, *EZ*, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό αφ' ενός της αμιδομάδας $\text{CON}(\text{CH}_3)$ και αφ' ετέρου της καρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOH) (βλ. πειραματικό μέρος IV και παράρτημα VI).

III. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

III.1. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ 1-29 *In Vitro*. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο έλεγχος της αντιτρυπανοσωμιακής δράσης των καρβοϋδροξαμικών οξέων **1-29** έναντι της αιματικής μορφής του *Trypanosoma brucei* πραγματοποιήθηκε στο Department of Pathogen Molecular Biology της Σχολής Υγιεινής και Τροπικής Ιατρικής του Λονδίνου, υπό τη διεύθυνση του καθηγητή John M. Kelly. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στους Πίνακες 2 (ενώσεις **1-6**), 3 (ενώσεις **7-18**) και 4 (ενώσεις **19-29**), όπου παρατίθενται οι τιμές IC₅₀ και IC₉₀ των ενώσεων για το *T. brucei*. Επιπροσθέτως, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μελέτης της κυτταροτοξικότητας για τις περισσότερο δραστικές ενώσεις (βλ. τιμές IC₅₀) έναντι των σκελετικών μυοβλαστικών L6 κυττάρων αρουραίου, καθώς και οι δείκτες εκλεκτικότητας (Selectivity Indices, SI).

Πίνακας 2: Αντιτρυπανοσωμιακή δράση των ακετοϋδροξαμικών οξέων **1-6** έναντι καλλιέργειας της αιματοβριθούς μορφής των *T. brucei*, καθώς και κυτταροτοξικότητα των δραστικότερων ενώσεων έναντι καλλιέργειας σκελετικών μυοβλαστικών L6 κυττάρων αρουραίου.



Δραστικότητα								
Ένωση	R	R'	X	n	<i>T. brucei</i>		Κυτταροτοξικότητα	
					IC ₅₀ (nM) ^a	IC ₉₀ (nM) ^a	IC ₅₀ (μM) ^b	SI ^c
1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H			283±27	462±99	32±2	110
1.HCl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H			253±35	355±17	29±1	120
2	-	H	Cl		32±4	43±3	21±1	660
2.HCl	-	H	Cl		31±3	40±2	22±1	710
3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-		7	72±2	92±9	204±47	2830
3.HCl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-		7	73±3	111±4	154±37	2110
4	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-		6	99±4	148±8	191±2	1930
4.HCl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-		6	97±9	135±15	179±16	1850
5	H	CH ₃			246 x 10 ³	523 x 10 ³		
5.HCl	H	CH ₃			106 x 10 ³	198 x 10 ³		
6	-	CH ₃	H		37 x 10 ³	47 x 10 ³		
6.HCl	-	CH ₃	H		35 x 10 ³	45 x 10 ³		

^a Συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την αναστολή της ανάπτυξης του *T. brucei* κατά 50% και 90%, αντίστοιχα. Οι τιμές IC₅₀ και IC₉₀ είναι ο μέσος όρος τριών πειραμάτων ±SEM. ^b Η κυτταροτοξικότητα προσδιορίστηκε ως η συγκέντρωση που απαιτείται για την αναστολή της ανάπτυξης καλλιεργούμενων L6 κυττάρων κατά 50% (IC₅₀). Οι τιμές IC₅₀ είναι ο μέσος όρος τριών πειραμάτων ±SEM. ^c Οι δείκτες εκλεκτικότητας υπολογίστηκαν ως ο λόγος της τιμής IC₅₀ για τα L6 κύτταρα προς την τιμή IC₅₀ για το *T. brucei*.

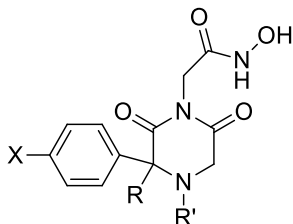
Από τα αποτελέσματα του **Πίνακα 2** προκύπτουν τα ακόλουθα:

1. Οι ενώσεις **1-4** επιδεικνύουν ισχυρή δράση έναντι του Αφρικανικού Τρυπανοσώματος (*T. brucei*) είτε υπό μορφή βάσης, είτε υπό μορφή του υδροχλωρικού τους άλατος, με τιμές IC_{50} σε ικανοποιητικά έως αρκετά ικανοποιητικά νανομοριακά επίπεδα. Στην περίπτωση των βάσεων, οι τιμές IC_{50} κυμαίνονται από 32 nM έως 283 nM και οι τιμές IC_{90} από 43 nM έως 462 nM, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για τα υδροχλωρικά τους άλατα κυμαίνονται από 31 nM έως 253 nM και από 40 nM έως 355 nM. Προκειμένου για τις ενώσεις **5** και **6**, αυτές απεδείχθη ότι είναι ουσιαστικά αδρανείς έναντι του *T. brucei*, τόσο υπό την μορφή βάσης, όσο και υπό την μορφή υδροχλωρικού άλατος.
2. Η εισαγωγή ισοβουτυλίου στον μεθυλενικό άνθρακα μεταξύ του καρβονυλίου και του αμινικού αζώτου της ένωσης **VIIIa** (Πίνακας 1), που οδηγεί στην ένωση **1** με (S)-απόλυτη στερεοχημική απεικόνιση του δημιουργούμενου χειρόμορφου άνθρακα, προκαλεί μείωση της δράσης. Πράγματι, το αδαμαντανικό ισοβουτυλο-παράγωγο **1** ((S)-εναντιομερές) είναι 3,1 φορές λιγότερο δραστικό από την ένωση **VIIIa**. Αντίθετα, ανάλογη (S)-ισοβουτυλοϋποκατάσταση τόσο στο κυκλοοκτανικό παράγωγο **Xa** (Πίνακας 1), όσο και στο κυκλοεπτανικό παράγωγο **XIa** (Πίνακας 1), που οδηγεί στις αντίστοιχες ενώσεις **3** και **4**, επιφέρει σημαντική βελτίωση της αντιτρυπανοσωμιακής δράσης. Συγκεκριμένα, οι ενώσεις **3** και **4** είναι κατά 4,2 και 19 φορές δραστικότερες από τις ενώσεις **Xa** και **XIa**, αντίστοιχα. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί ότι ανάλογη (S)-μεθυλοϋποκατάσταση στις ενώσεις **VIIIa** και **Xa** (Πίνακας 1) οδηγεί σε παρόμοια αποτελέσματα, όπως έχει ήδη περιγραφεί σε προηγούμενη εργασία μας (Πίνακας 1, βλ. τιμές IC_{50} για τις ενώσεις **VIIIc** και **Xc** σε σχέση με τις τιμές IC_{50} των ενώσεων **VIIIa** και **Xa**, αντίστοιχα). Ωστόσο, αξίζει να επισημανθεί ότι η (S)-ισοβουτυλοϋποκατάσταση στην αδαμαντανική ένωση **VIIIa** επιφέρει μεγαλύτερη μείωση της δράσης απ' ό,τι η (S)-μεθυλοϋποκατάσταση, ενώ η αύξηση της δράσης που προκαλείται από την (S)-ισοβουτυλοϋποκατάσταση στην κυκλοοκτανική ένωση **Xa** είναι μεγαλύτερη από την αύξηση που προκύπτει από την (S)-μεθυλοϋποκατάσταση.
3. Εισαγωγή ατόμου χλωρίου σε *p*-θέση του βενζολικού πυρήνα του βενζυλοϋποκαταστάτη στην ένωση **IX** (Πίνακας 1) προκαλεί μείωση της δράσης.

- Συγκεκριμένα, το *p*-χλωροϋποκατεστημένο παράγωγο **2** ($IC_{50} = 32 \text{ nM}$), που προέκυψε, είναι κατά 1,9 φορές λιγότερο δραστικό από την ένωση **IX** ($IC_{50} = 17 \text{ nM}$).
4. Η προσθήκη ενός μεθυλίου στο άζωτο της καρβοϋδροξαμικής ομάδας των ενώσεων **VIIIa** και **IX** (Πίνακας 1) οδήγησε στις αδρανείς ενώσεις **5** και **6** (δευτεροταγή καρβοϋδροξαμικά οξέα), αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της τρυπανοσωμιακής δράσης των ενώσεων **5** και **6** έδειξαν μία δραματική ελάττωση της δράσης (~2000 φορές), σε σύγκριση με τα μη μεθυλιωμένα ανάλογά τους **VIIIa** και **IX**.

Δεδομένου ότι η *Z*-διαμόρφωση αποτελεί προαπαιτούμενο για το σχηματισμό συμπλόκου μεταξύ της καρβοϋδροξαμικής ομάδας και του μεταλλοϊόντος του ενζύμου,⁴⁵ η αποτυχία των μεθυλιωμένων υδροξαμικών οξέων **5** και **6** να παράγουν ένα βιολογικό αποτέλεσμα παρόμοιο με εκείνο των μη μεθυλιωμένων αναλόγων τους, **VIIIa** και **IX**, θα μπορούσε να αποδοθεί στην απουσία του αντίστοιχου *Z*-διαμορφομερούς στη θέση σύνδεσης του μεταλλοενζύμου (βλ. προηγουμένως II.4.1.2.3.). Στην περίπτωση των δραστικών μορίων **VIIIa** και **IX**, καθώς το *Z*-ισομερές συμπλέκεται στην καταλυτική θέση του ενζύμου, η *E/Z* ισορροπία μετατοπίζεται προς το δραστικό διαμορφομερές ($E \rightleftharpoons Z \rightleftharpoons \text{σύμπλοκο } Z_{\text{διαμορφ.}}\text{-ενζύμου}$) προκαλώντας αναστολή του ενζύμου.

Πίνακας 3: Αντιτρυπανοσωμιακή δράση των ακετοϋδροξαμικών οξέων **7-18** έναντι καλλιέργειας της αιματοβριθούς μορφής των *T. brucei*, καθώς και κυτταροτοξικότητα των δραστικότερων ενώσεων έναντι καλλιέργειας σκελετικών μυοβλαστικών L6 κυττάρων αρουραίου.



7-18

Δραστικότητα							
Ένωση	R	R'	X	<i>T. brucei</i>		Κυτταροτοξικότητα	
				IC ₅₀ (μM) ^a	IC ₉₀ (μM) ^a	IC ₅₀ (μM) ^b	SI ^c
7	CH ₃	H	H	6,97±1,37	19,86±2,99		
7.HCl	CH ₃	H	H	6,61±1,65	17,2±1,78		
8	CH ₃	H	F	19,1±2,5	32,9±1,2		
8.HCl	CH ₃	H	F	12,9±0,6	20,3±0,5		
9.HCl	CH ₃	H	NO ₂	11,7±3,6	23,2±2,5		
10	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	7,25±0,25	10,4±0,5		
10.HCl	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	6,93±0,26	8,77±0,23		
11	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	1,72±0,38	7,54±0,72		
11.HCl	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	1,85±0,17	6,32±0,65		
12	CH ₃	CH ₃	H	0,59±0,1	1,33±0,17	698±69	1180
12.HCl	CH ₃	CH ₃	H	0,55±0,06	1,35±0,12	549±40	1000
13	CH ₃	CH ₃	F	8,16±0,59	14,5±0,32		
13.HCl	CH ₃	CH ₃	F	7,86±0,58	13,6±0,38		
14	CH ₃	CH ₃	NO ₂	1,22±0,24	2,89±0,24	373±18	265
14.HCl	CH ₃	CH ₃	NO ₂	1,29±0,16	2,14±0,19	397±21	310
15	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	1,77±0,05	2,23±0,02	322±25	180
15.HCl	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	1,27±0,1	1,95±0,06	315±51	240
16	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2,65±0,25	4,71±0,09		
16.HCl	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2,97±0,38	6,18±1,11		
17.HCl	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	0,47±0,02	1,13±0,15	354±37	750
18.HCl	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	0,63±0,08	1,39±0,03	186±32	295

^a Συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την αναστολή της ανάπτυξης του *T. brucei* κατά 50% και 90%, αντίστοιχα. Οι τιμές IC₅₀ και IC₉₀ είναι ο μέσος όρος τριών πειραμάτων ±SEM. ^b Η κυτταροτοξικότητα προσδιορίσθηκε ως η συγκέντρωση που απαιτείται για την αναστολή της ανάπτυξης καλλιεργούμενων L6 κυττάρων κατά 50% (IC₅₀). Οι τιμές IC₅₀ είναι ο μέσος όρος τριών πειραμάτων ±SEM. ^c Οι δείκτες εκλεκτικότητας υπολογίσθηκαν ως ο λόγος της τιμής IC₅₀ για τα L6 κύτταρα προς την τιμή IC₅₀ για το *T. brucei*.

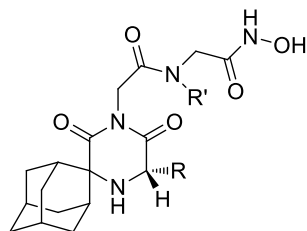
Από τα πειραματικά δεδομένα που παρατίθενται στον Πίνακα 3 διαπιστώνεται ότι:

1. Η αντικατάσταση του σπειροκαρβοκυκλικού δακτυλίου (αδαμαντανικού, κυκλοοκτανικού και κυκλοεπτανικού) στις ενώσεις **VIIIa**, **Xa** και **XIa** (Πίνακας 1) από ένα βενζολικό πυρήνα (υποκατατεστημένο ή μη) και έναν αλκυλοϋποκαταστάτη (μεθύλιο, *n*-προπύλιο ή *n*-βουτύλιο), που οδηγεί στις ενώσεις **7-11**, προκαλεί γενικά ελάττωση της αντιτρυπανοσωμιακής δράσης. Συγκεκριμένα, οι τιμές IC_{50} των ενώσεων **7-11**, υπό τη μορφή βάσης, είναι 1,72-19,1 μM , ενώ υπό τη μορφή του υδροχλωρικού άλατος κυμαίνονται από 1,85 μM έως 12,9 μM . Ωστόσο, τα παράγωγα **7**, **10** και **11** παρουσιάζουν αρκετά ικανοποιητική δράση με τιμές IC_{50} 6,97 μM , 7,25 μM και 1,72 μM , αντίστοιχα.
2. Η μεθυλίωση των ενώσεων **7-11** στο βασικό άζωτο του δικετοπιπεραζινικού δακτυλίου, φαίνεται να ευνοεί σημαντικά την αντιτρυπανοσωμιακή δράση. Πράγματι, τα *N*-μεθυλιωμένα παράγωγα **12-15** (IC_{50} = 0,59 – 8,16 μM) εμφανίζονται κατά 2,3 – 12 φορές περισσότερο δραστικά από τα αντίστοιχα μη μεθυλιωμένα ανάλογά τους **7-10**. Εξαιρέση αποτελεί το *N*-μεθυλοπαράγωγο **16** (IC_{50} = 2,65 μM), το οποίο βρέθηκε ότι είναι ελαφρώς λιγότερο δραστικό από το μη μεθυλιωμένο ανάλογό του **11** (IC_{50} = 1,72 μM). Επίσης, η εισαγωγή *n*-προπυλίου ή *n*-βουτυλίου στο βασικό άζωτο της ένωσης **7** οδηγεί σε σημαντική βελτίωση της αντιτρυπανοσωμιακής δράσης. Έτσι, τα *N*-προπυλο και *N*-βουτυλο παράγωγα **17** και **18** εξεταζόμενα υπό τη μορφή των υδροχλωρικών τους αλάτων (**17 HCl** και **18 HCl**) βρέθηκαν ότι είναι 14 και 10,5 φορές δραστικότερα από το υδροχλωρικό άλας της ένωσης **7** (**7 HCl**).
3. Η αντικατάσταση του μεθyllίου στη θέση 3 του δικετοπιπεραζινικού δακτυλίου των ενώσεων **7** και **12** από *n*-προπύλιο ή *n*-βουτύλιο, είτε δεν επηρεάζει ουσιαστικά τη δράση, είτε τη μεταβάλλει, προκαλώντας είτε ελάττωση είτε αύξησή της. Συγκεκριμένα, μεταξύ του 3-προπυλοπαραγώγου **10** (IC_{50} = 7,25 μM) και του αντίστοιχου 3-μεθυλοαναλόγου **7** (IC_{50} = 6,97 μM) δεν παρατηρείται ουσιαστική διαφορά στη δράση τους, ενώ το 3-προπυλοπαράγωγο **15** (IC_{50} = 1,77 μM) βρέθηκε κατά 3 φορές λιγότερο δραστικό από το αντίστοιχο 3-μεθυλοανάλογο **12** (IC_{50} = 0,59 μM). Προκειμένου όμως, για τα 3-βουτυλοπαράγωγα **11** και **16**, το πρώτο είναι 4

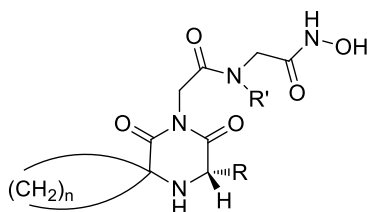
φορές περισσότερο δραστικό από την ένωση **7**, ενώ αντίθετα το δεύτερο είναι κατά 4,5 φορές λιγότερο δραστικό από την ένωση **12**.

4. Η παρουσία ατόμου φθορίου ή νιτρομάδας στη *p*-θέση του βενζολικού πυρήνα των ενώσεων **7** και **12** αποδείχθηκε ότι έχει αρνητική επίδραση στην αντιτρυπανοσωμιακή τους δράση, όπως φαίνεται από τις τιμές IC₅₀ των *p*-φθορο και *p*-νιτροϋποκατεστημένων παραγώγων **8**, **9**, **13** και **14**. Πράγματι, το φθοροϋποκατεστημένο παράγωγο **8** παρουσιάζει 2,7 φορές μικρότερη δράση από τη μητρική ένωση **7**, ενώ το φθοροϋποκατεστημένο παράγωγο **13** παρουσιάζει σημαντικά ελαττωμένη δράση (περίπου 14 φορές μικρότερη) σε σχέση με τη μητρική ένωση **12**. Όσον αφορά στα νιτροϋποκατεστημένα παράγωγα **9** και **14**, αυτά εμφανίζονται λιγότερο δραστικά από τις μητρικές τους ενώσεις **7** και **12** κατά 1,8 και 2,1 φορές, αντίστοιχα.

Πίνακας 4: Αντιτρυπανοσωμιακή δράση των υδροξαμικών οξέων **19-29** έναντι καλλιέργειας της αιματοβριθούς μορφής των *T. brucei*, καθώς και κυτταροτοξικότητα των δραστικότερων ενώσεων έναντι καλλιέργειας σκελετικών μυοβλαστικών L6 κυττάρων αρουραίου.



19-24



25-29

Δραστικότητα							
				<i>T. brucei</i>		Κυτταροτοξικότητα	
Ένωση	R	R'	n	IC ₅₀ ^a	IC ₉₀ ^a	IC ₅₀ (μM) ^b	SI ^c
19	H	H		24,8±3 μM	36±2,2 μM		
20	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H		0,4±0,09 μM	0,98±0,05 μM	35±4	90
21	CH ₂ C ₆ H ₅	H		1,23±0,2 μM	4,88±0,74 μM	29±2	24
21.HCl	CH ₂ C ₆ H ₅	H		1,53±0,25 μM	4,26±0,91 μM	25±1	16
22	H	CH ₃		1,33±0,11 μM	3,42±0,85 μM	376±7	285
23	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃		34±2 nM	57±5 nM	32±3	940
24	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃		53±11 nM	81±3 nM	25±2	470
25	H	H	7	>300 μM	>300 μM		
26	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	7	1,19±0,28 μM	1,9±0,1 μM	223±28	185
26.HCl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	7	0,85±0,09 μM	1,71±0,21 μM	249±18	295
27	H	H	6	>30 μM			
28	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	6	1,65±0,13 μM	3,33±0,13 μM	390±6	235
29	H	CH ₃	7	37,51±8,46 μM			

^a Συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την αναστολή της ανάπτυξης του *T. brucei* κατά 50% και 90%, αντίστοιχα. Οι τιμές IC₅₀ και IC₉₀ είναι ο μέσος όρος τριών πειραμάτων ±SEM. ^b Η κυτταροτοξικότητα προσδιορίστηκε ως η συγκέντρωση που απαιτείται για την αναστολή της ανάπτυξης καλλιεργούμενων L6 κυττάρων κατά 50% (IC₅₀). Οι τιμές IC₅₀ είναι ο μέσος όρος τριών πειραμάτων ±SEM. ^c Οι δείκτες εκλεκτικότητας υπολογίστηκαν ως ο λόγος της τιμής IC₅₀ για τα L6 κύτταρα προς την τιμή IC₅₀ για το *T. brucei*.

Από τα βιολογικά αποτελέσματα που παρατίθενται στον **Πίνακα 4** για τα λιπόφιλα *N*-υποκατεστημένα γλυκινούδροξαμικά οξέα **19-29** προκύπτουν τα ακόλουθα:

1. Η αντικατάσταση του ακετοϋδροξαμικού υπολοίπου (CH_2CONHOH) από το μεγαλύτερου μήκους *N*-ακετυλογλυκινούδροξαμικό υπόλοιπο ($\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CONHOH}$) στις ενώσεις **VIIIa**, **Xa** και **XIa** οδηγεί σε δραματική ελάττωση της αντιτρυπανοσωμιακής δράσης. Αυτό διαπιστώνεται από τη σύγκριση των τιμών IC_{50} των ενώσεων **VIIIa**, **Xa** και **XIa** (Πίνακας 1), με τις τιμές IC_{50} , αντίστοιχα, των ενώσεων **19**, **25** και **27**, που προκύπτουν από την παραπάνω δομική μεταβολή.
2. Η εισαγωγή ισοβουτυλίου ή βενζυλίου στο μεθυλενικό άνθρακα μεταξύ του καρβονυλίου και του αμινικού αζώτου του δικετοπιπεραζινικού δακτυλίου στην αδαμαντανική ένωση **19**, που οδηγεί στις αντίστοιχες ενώσεις **20** και **21** με (*S*)-απόλυτη στερεοχημική απεικόνιση του δημιουργούμενου χειρόμορφου άνθρακα, προκαλεί πολύ σημαντική αύξηση της δράσης. Συγκεκριμένα, το ισοβουτυλο παράγωγο **20** ((*S*)-εναντιομερές, IC_{50} = 0,4 μM), παρουσιάζει 62 φορές ισχυρότερη δράση από την ένωση **19** (IC_{50} = 24,8 μM), ενώ το βενζυλο παράγωγο **21** ((*S*)-εναντιομερές, IC_{50} = 1,23 μM), είναι ~20 φορές δραστικότερο από την ένωση **19**. Ανάλογη (*S*)-ισοβουτυλοϋποκατάσταση στο κυκλοοκτανικό παράγωγο **25** οδήγησε σε εντυπωσιακή αύξηση της δράσης, ενώ η ίδια υποκατάσταση στο κυκλοεπτανικό παράγωγο **27** ενίσχυσε πολύ σημαντικά τη δράση, με αποτέλεσμα τα (*S*)-ισοβουτυλοϋποκατεστημένα παράγωγα **26** (IC_{50} = 1,19 μM) και **28** (IC_{50} = 1,65 μM) να εμφανίζονται τουλάχιστον 252 και 18 φορές δραστικότερα από τις αντίστοιχες αρχικές ενώσεις **25** (IC_{50} = >300 μM) και **27** (IC_{50} = >30 μM).
3. Η εισαγωγή μεθυλίου στο γλυκινικό άζωτο του *N*-ακετυλογλυκινούδροξαμικού υπολοίπου ($\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CONHOH}$) στις ενώσεις **19-21** και **25**, που οδηγεί στα αντίστοιχα μεθυλιωμένα παράγωγα **22-24** και **29**, επιφέρει σημαντική βελτίωση στη δράση. Συγκεκριμένα, το παράγωγο **22** (IC_{50} = 1,33 μM) εμφανίζει 18,6 φορές μεγαλύτερη δράση από την ένωση **19** (IC_{50} = 24,8 μM), το παράγωγο **23** (IC_{50} = 34 nM) 11,8 φορές από την ένωση **20** (IC_{50} = 0,4 μM), το παράγωγο **24** (IC_{50} = 53 nM) 23 φορές από την ένωση **21** (IC_{50} = 1,23 μM) και το παράγωγο **29** (IC_{50} = 37,51 μM) τουλάχιστον 8 φορές από την ένωση **25** (IC_{50} = >300 μM).

4. Ο συνδυασμός (*S*)-ισοβουτυλοϋποκατάστασης ή (*S*)-βενζυλοϋποκατάστασης στον μεθυλενικό άνθρακα μεταξύ του αμινικού αζώτου και του καρβονυλίου του 2,6-δικετοπιπεραζινικού δακτυλίου της μητρικής αδαμαντανικής ένωσης **19** και της εισαγωγής μεθυλίου στο γλυκινικό άζωτο της πλευρικής αλυσίδας ($\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CONHOH}$) βελτιώνει εντυπωσιακά τη δράση. Τα παράγωγα **23** ($\text{IC}_{50} = 34 \text{ nM}$) και **24** ($\text{IC}_{50} = 53 \text{ nM}$), που προκύπτουν από τον προηγούμενο συνδυασμό δομικών μεταβολών στη μητρική ένωση **19** ($\text{IC}_{50} = 24,8 \text{ μM}$), είναι δραστικότερα από αυτή κατά 729 φορές και 468 φορές, αντίστοιχα.

III.2. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα όσα αναφέρονται παραπάνω θα μπορούσαν να εξαχθούν ορισμένα συμπεράσματα σχέσης δομής-δράσης για τις ενώσεις **VIIIa-e**, **IX**, **Xa-d**, **XIa** και **XIb** (Πίνακας 1) και τις ενώσεις **1-29** (Πίνακες 2, 3 και 4).

III.2.1. ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΑ 2,6-ΔΙΚΕΤΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ **VIIIa-e**, **IX**, **XIa**, **Xa-d**, **XIb**, **1-6** (ΠΙΝΑΚΕΣ 1 ΚΑΙ 2)

Η ενσωμάτωση ακετοϋδροξαμικού υπολοίπου στο ιμιδικό άζωτο των λιπόφιλων σπειροκαρβοκυκλικών (αδαμαντανικών ή κυκλοαλκανικών) 2,6-δικετοπιπεραζινικών σκελετών (scaffolds) οδηγεί σε μόρια με πολύ ισχυρή δράση έναντι του Αφρικανικού Τρυπανοσώματος και με ελάχιστη έως ασήμαντη κυτταροτοξικότητα για τα κύτταρα θηλαστικών ($\text{SI} = 110 - >3600$). Η δράση των ενώσεων αυτών (σπειροκαρβοκυκλικών 2,6-δικετοπιπεραζινο-1-ακετοϋδροξαμικών οξέων) επηρεάζεται από: α) τη δομή του σπειρανικώς ενωμένου καρβοκυκλικού δακτυλίου, β) την παρουσία μεθυλίου στο βασικό άζωτο του 2,6-δικετοπιπεραζινικού δακτυλίου, γ) την παρουσία αλκυλο (μεθυλο, ισοβουτυλο) ή αρυλαλκυλο (βενζυλο, *p*-χλωροβενζυλο) υποκαταστατών στον μεθυλενικό άνθρακα μεταξύ του αμινικού αζώτου και του καρβονυλίου του δικετοπιπεραζινικού δακτυλίου, δ) την παρουσία μεθυλίου στο άζωτο της καρβοϋδροξαμικής ομάδας. Ειδικότερα, από τους Πίνακες 1 και 2 διαπιστώνονται τα ακόλουθα:

- Η αντικατάσταση του αδαμαντανίου στην ένωση **VIIIa** από κυκλοοκτάνιο (ένωση **Xa**) ή κυκλοεπτάνιο (ένωση **XIa**) ελαττώνει προοδευτικώς τη δράση (Πίνακας 1).
- Η εισαγωγή μεθυλοϋποκαταστάτη στο αμινικό άζωτο του 2,6-δικετοπιπεραζινικού δακτυλίου των μητρικών ενώσεων **VIIIa**, **Xa** και **XIa** (*N*-μεθυλίωση) οδηγεί σε ελάττωση της δράσης για το *N*-μεθυλοαδαμαντικό ανάλογο **VIIIb**, ενώ αύξηση της δράσης παρατηρείται για το *N*-μεθυλοκυκλοοκτανικό ανάλογο **Xb**, καθώς και για το *N*-μεθυλοκυκλοεπτανικό ανάλογο **XIb** (Πίνακας 1).
- Η εισαγωγή αλκυλοϋποκαταστάτη, όπως μεθύλιο ή ισοβουτύλιο, στον μεθυλενικό άνθρακα πλησίον του αμινικού αζώτου του σπειρανικού καρβοκυκλικού δικετοπιπεραζινικού σκελετού στις μητρικές ενώσεις **VIIIa**, **Xa** και **XIa** (*C*-αλκυλίωση), που οδηγεί στα *C*-μεθυλοανάλογα **VIIIc**, **Xc** (Πίνακας 1) και στα *C*-ισοβουτυλοανάλογα **1**, **3** και **4** (Πίνακας 2), με (*S*)-απόλυτη στερεοχημική απεικόνιση του δημιουργούμενου χειρόμορφου άνθρακα, μειώνει την ισχύ της δράσης κατά του Αφρικανικού Τρυπανοσώματος, προκειμένου για τα αδαμαντικά ακετοϋδροξαμικά οξέα (ενώσεις **VIIIc** και **1**), ενώ αυξάνει τη δράση στις περιπτώσεις των κυκλοοκτανικών αναλόγων (ενώσεις **Xc** και **3**) και του κυκλοεπτανικού αναλόγου (ένωση **4**). Ως εκ τούτου, η *C*-μεθυλο ή *C*-ισοβουτυλοϋποκατάσταση στον μεθυλενικό άνθρακα πλησίον του αμινικού αζώτου του σπειροκαρβοκυκλικού δικετοπιπεραζινικού σκελετού, που οδηγεί στα αντίστοιχα *S*-εναντιομερή, φαίνεται να ασκεί ευνοϊκή επίδραση στην αντιτρυπανοσωμιακή δράση μόνο στις περιπτώσεις των κυκλοοκτανικών και κυκλοεπτανικών ακετοϋδροξαμικών οξέων.
- Η εισαγωγή ενός ογκώδους, λιπόφιλου υποκαταστάτη που φέρει αρωματικό δακτύλιο, όπως το βενζύλιο ή το *p*-χλωροβενζύλιο, στον μεθυλενικό άνθρακα πλησίον του αμινικού αζώτου του σπειροκαρβοκυκλικού δικετοπιπεραζινικού σκελετού οδήγησε σε ανάλογα με εντυπωσιακά βελτιωμένη δράση έναντι του *T. brucei*, όπως

προκύπτει από τις τιμές IC_{50} των βενζυλοϋποκατεστημένων αναλόγων **VIII_d** (*S*-εναντιομερές), **VIII_e** (*R*-εναντιομερές), **IX** (ρακεμικό μίγμα), **X_d** (*S*-εναντιομερές), (Πίνακας 1). Τα εναντιομερή **VIII_d**, **VIII_e** και το ρακεμικό μίγμα **IX**, υπό τη μορφή βάσης, είναι 5,3-13 φορές δραστικότερα από τη μητρική ένωση **VIII_a** και 8-20 φορές δραστικότερα από το C-μεθυλοανάλογο **VIII_c**, ενώ το κυκλοοκτανικό C-βενζυλοπαράγωγο **X_d** (*S*-εναντιομερές) παρουσιάζει μεγαλύτερη αντιτρυπανοσωμιακή δράση από τη μητρική ένωση **X_a** και το C-μεθυλοανάλογο **X_c** κατά 10 και 4,3 φορές, αντίστοιχα. Στην περίπτωση του ρακεμικού C-(4-χλωροβενζυλο)ϋποκατεστημένου αδαμαντανικού αναλόγου **2** (Πίνακας 2), αυτό εμφανίζεται κατά 2,8 φορές περισσότερο δραστικό από τη μητρική ένωση **VIII_a** και 4,2 φορές ισχυρότερο από το αντίστοιχο C-μεθυλοανάλογο **VIII_c**. Επίσης, τα C-αρυλαλκυλοϋποκατεστημένα ανάλογα (**VIII_d**, **VIII_e**, **IX**, **X_d** και **2**) εμφανίζουν σημαντικώς ισχυρότερη αντιτρυπανοσωμιακή δράση από τα αντίστοιχα ισοβουτυλοανάλογα **1** και **3** (*S*-εναντιομερή). Συγκεκριμένα, οι ενώσεις **VIII_d**, **VIII_e**, **IX** και **2** είναι 8,8 - 41,6 φορές δραστικότερες από το αδαμαντανικό ισοβουτυλοανάλογο **1**, ενώ η C-βενζυλοϋποκατεστημένη κυκλοοκτανική ένωση **X_d** είναι 2,5 φορές δραστικότερη από το αντίστοιχο C-ισοβουτυλοπαράγωγο **3**. Η μεγάλη αύξηση της αντιτρυπανοσωμιακής δράσης για τα C-βενζυλοϋποκατεστημένα παράγωγα **VIII_d**, **VIII_e**, **IX**, **X_d** και **2** πιθανόν να αντανakλά την ισχυρώς ευνοϊκή στερεοηλεκτρονική και λιπόφιλη επίδραση που επιδεικνύεται από το βενζυλοϋποκαταστάτη στη θέση σύνδεσης του βιολογικού στόχου.

- Η παρουσία μεθυλίου στο άζωτο της καρβοϋδροξαμικής ομάδας οδηγεί σε ουσιαστική απώλεια της δράσης.
- Η κυττατοτοξικότητα των περισσότερων δραστικών ενώσεων του Πίνακα 1 (**VIII_a**, **VIII_d**, **VIII_e**, **IX** και **X_d**) και των δραστικών ενώσεων του Πίνακα 2 διαπιστώθηκε ότι είναι χαμηλή έως αμελητέα για τα κύτταρα θηλαστικών ($SI = 110 - \geq 3600$).

III.2.2. 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-2,6-ΔΙΚΕΤΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 7-18 (ΠΙΝΑΚΑΣ 3)

Γενικά, η δομική τροποποίηση, που αφορά στην αντικατάσταση του καρβοκυκλικού δακτυλίου (αδαμαντανικού, κυκλοοκτανικού ή κυκλοοεπτανικού) στα σπειροκαρβοκυκλικά ακετοϋδροξαμικά οξέα από έναν αρωματικό δακτύλιο, όπως φαινύλιο, 4-φθορο ή 4-νιτροφαινύλιο, και ένα αλκύλιο (πχ. CH₃, (CH₂)₂CH₃, (CH₃)₃CH₃) έχει αρνητική επίδραση στην αντιτρυπανοσωμιακή δράση, όπως προκύπτει από τις τιμές IC₅₀ του Πίνακα 3.

Ιδιαίτερα, μπορούν να επισημανθούν τα παρακάτω για τις ενώσεις **7-18**.

- Τα 3-αλκυλο-3-αρυλο-2,6-διοξο-1-πυπεραζινοακετοϋδροξαμικά οξέα **7-11** παρουσιάζουν σημαντικά ελαττωμένη αντιτρυπανοσωμιακή δράση (IC₅₀= 1,72 – 19,1 μM), η οποία ωστόσο για ορισμένα από αυτά μπορεί να θεωρηθεί ικανοποιητική (IC₅₀<10 μM).
- Η εισαγωγή αλκυλίου, όπως μεθυλίου, *n*-προπυλίου ή *n*-βουτυλίου, στο βασικό άζωτο του δικετοπιπεραζινικού δακτυλίου των ενώσεων **7-11**, που οδηγεί στα *N*-αλκυλοπαράγωγα **12-18**, επιφέρει σημαντική βελτίωση της δράσης (IC₅₀= 0,47 – 8,16 μM). Μάλιστα, τα παράγωγα **12** και **14-18** εμφανίζουν δράση σε χαμηλά μικρομοριακά έως υπομικρομοριακά επίπεδα (IC₅₀= 0,47 – 2,97 μM).
- Οι περισσότερες δραστικές ενώσεις της συγκεκριμένης ομάδας ακετοϋδροξαμικών οξέων επιδεικνύουν χαμηλή έως αμελητέα κυτταροτοξικότητα για τα κύτταρα θηλαστικών (SI= 180-1180).

III.2.3. *N*-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΑ ΓΛΥΚΙΝΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 19-29 (ΠΙΝΑΚΑΣ 4)

1. Η εισαγωγή *N*-ακετυλογλυκινουϋδροξαμικού υπολοίπου (CH₂CON(R)CH₂CONHOH, R=H, CH₃) στο ιμιδικό άζωτο των σπειροκαρβοκυκλικών 2,6-δικετοπιπεραζινικών σκελετικών δομών (scaffolds) οδηγεί γενικώς σε *N*-υποκατεστημένα γλυκινουϋδροξαμικά οξέα με σαφώς ελαττωμένη αντιτρυπανοσωμιακή δράση σε σχέση με τα ανάλογά τους που φέρουν ακετοϋδροξαμικό υπόλοιπο (CH₂CONHOH) στην ίδια θέση. Μάλιστα, η

ελάττωση της δράσης κυμαίνεται από πολύ μικρή έως δραματική, με τα *N*-υποκατεστημένα γλυκινουδροξαμικά οξέα (ενώσεις **19-22** και **24-29**, Πίνακας 4) να είναι 1,4–1000 φορές λιγότερο δραστικά από τα ακετουδροξαμικά ανάλογά τους (ενώσεις **VIIIa**, **1**, **VIIIId**, **Xa**, **3**, **XIa** και **4**, Πίνακες 1 και 2). Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι το *N*-ακετυλογλυκινουδροξαμικό υπόλοιπο είναι λιγότερο αποτελεσματικό φαρμακοφόρο από το ακετουδροξαμικό υπόλοιπο, για την αντιτρυπανοσωμιακή δράση υδροξαμικών οξέων βασισμένων σε σπειροκαρβοκυκλικές 2,6-δικετοπιπεραζινικές σκελετικές δομές (scaffolds). Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι η ένωση **23** (IC₅₀=34 nM) αποτελεί εξαίρεση στην προηγούμενη διαπίστωση. Πράγματι, η εισαγωγή της ομάδας CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOH στην σπειροαδαμαντανική (*S*)-6-ισοβουτυλο-2,6-δικετοπιπεραζινική σκελετική δομή, που οδηγεί στην ένωση **23**, παράγει ένα ισχυρότερο αντιτρυπανοσωμιακό αποτέλεσμα απ' ό,τι η εισαγωγή ακετουδροξαμικού υπολοίπου (CH₂CONHOH) (βλ. Πίνακα 2, ένωση **1**: IC₅₀=283 nM).

2. Η ενσωμάτωση ενός ογκώδους υποκαταστάτη, όπως ισοβουτυλίου ή βενζυλίου, στον μεθυλενικό άνθρακα πλησίον του βασικού αζώτου του σπειροκαρβοκυκλικού δικετοπιπεραζινικού σκελετού, που οδηγεί σε (*S*)-εναντιομερή, ενισχύει τη δράση σε μεγάλο βαθμό.
3. Η εισαγωγή μεθυλίου στο γλυκινικό άζωτο του *N*-ακετυλογλυκινουδροξαμικού υπολοίπου ασκεί σημαντική θετική επίδραση στη δράση.
4. Ο συνδυασμός των δύο αμέσως προηγούμενων δομικών τροποποιήσεων έχει ως αποτέλεσμα την εντοπωσιακή βελτίωση της δράσης και οδηγεί σε παράγωγα με ικανοποιητικές ναυτομοριακές τιμές IC₅₀ (ενώσεις **23** και **24**).
5. Τα αδαμαντανικά *N*-υποκατεστημένα γλυκινουδροξαμικά οξέα είναι δραστικότερα από τα αντίστοιχα κυκλοοκτανικά και κυκλοεπτανικά ανάλογά τους. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την αρνητική επίδραση της ελάττωσης του όγκου και της λιποφιλικότητας του καρβοκυκλικού δακτυλίου, καθιστώντας έτσι τις σπειροκυκλοοκτανικές και κυκλοεπτανικές 2,6-δικετοπιπεραζινικές δομές λιγότερο αποτελεσματικές για την πρόσδεση του *N*-ακετυλογλυκινουδροξαμικού φαρμακοφόρου (CH₂CON(R)CH₂CONHOH, R=H, CH₃) στο ιμιδικό τους άζωτο.

6. Η κυτταροτοξικότητα των δραστικών ενώσεων για τα κύτταρα θηλαστικών (L6 κύτταρα αρουραίου) βρέθηκε να είναι μέτρια έως πολύ χαμηλή (SI=16 -940).



IV. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

IV.1. ΧΗΜΕΙΑ

Τα σημεία τήξεως των ενώσεων που παρασκευάστηκαν, μετρήθηκαν σε τριχοειδείς σωληνίσκους σε συσκευή Büchi.

Τα φάσματα ^1H NMR και ^{13}C NMR ελήφθησαν στα εξής φασματοφωτόμετρα: Bruker AVANCE III 600 (600 MHz ^1H , 150 MHz ^{13}C), Bruker MSL 400 (400 MHz ^1H , 100 MHz ^{13}C), Varian 300 (300 MHz ^1H , 75 MHz ^{13}C) και Bruker AVANCE 200 (50 MHz ^{13}C). Ως διαλύτες χρησιμοποιήθηκαν το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl_3) και το δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο ($\text{DMSO}-d_6$). Οι χημικές μετατοπίσεις αναφέρονται σε τιμές δ (ppm), με το τριμεθυλοσιλάνιο ή το διαλύτη $\text{DMSO}-d_6$ ως εσωτερικό πρότυπο. Οι σταθερές σύζευξης J εκφράζονται σε μονάδες Hertz (Hz). Τα φάσματα ελήφθησαν στους 293 K (20 °C) και σε ορισμένες περιπτώσεις σε χαμηλότερες θερμοκρασίες 273 K ή 283 K. Οι πολλαπλότητες των φασμάτων ^{13}C NMR προέκυψαν από πειράματα DEPT. Η ερμηνεία των φασμάτων ^1H NMR και ^{13}C NMR έγινε με τη χρήση πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού δύο διαστάσεων (2D NMR): COSY και HSQC. Η επεξεργασία των φασμάτων πραγματοποιήθηκε σε H/Y μέσω του προγράμματος MestReNova.

Οι στροφικές ικανότητες των μορίων μετρήθηκαν σε πολωσίμετρο Perkin Elmer 341.

Τα φάσματα μάζας χαμηλής διακριτικής ικανότητας (LRMS) ελήφθησαν: σε αέριο χρωματογράφο Sciex, API 2000, MS/MS (MS scan), είτε σε Thermo AQA LC/MS με ιονισμό με ηλεκτροψεκασμό κατά θετικό τρόπο (ESI⁺) και σε Thermo Electron Corporation DSQ φασματογράφο μάζας, με χημικό ιονισμό κατά θετικό τρόπο (CI⁺) ή με ηλεκτρονικό ιονισμό (EI). Η λήψη των φασμάτων μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS) πραγματοποιήθηκε σε φασματογράφο μάζας LTQ-Orbitrap Discovery (Thermo, Bremen, Germany) με τεχνική ESI⁺ ή ESI⁻ και διακριτική ικανότητα 30.000.

Για τη χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) χρησιμοποιήθηκαν πλάκες silica gel 60 F₂₅₄, με πάχος στιβάδας 0.2 mm.

Για τις χρωματογραφίες στήλης χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM και silica gel 60, 0.063-0.200 mm, 70-230 mesh, ASTM.

Οι στοιχειακές αναλύσεις έγιναν στο Τμήμα Μικροαναλύσεων του Centre National de la Recherche Scientifique της Γαλλίας και στο Τμήμα Μικροαναλύσεων ΕΚΕΦΕ, Δημόκριτος, Αθήνα. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων είχαν μέγιστη απόκλιση ±0,4 % και σε κάποιες περιπτώσεις ± 0,5 %.

Η καθαρότητα των τελικών ενώσεων προσδιορίστηκε, είτε με στοιχειακές αναλύσεις, είτε με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC), και ήταν μεγαλύτερη από 95%.

Ο ποσοτικός προσδιορισμός των δειγμάτων με HPLC πραγματοποιήθηκε στο Thermo Finnigan HPLC (ThermoFinnigan, San Jose, ΗΠΑ) που αποτελείται από μία αντλία, SpectraSystem P4000, ένα σύστημα απαέρωσης, SpectraSystem 1000, έναν αυτόματο δειγματολήπτη, SpectraSystem AS3000, και έναν ανιχνευτή SpectralSystem UV2000 PDA. Η στήλη που χρησιμοποιήθηκε ήταν Supelco Analytical Discovery HS C18 (250 mm x 4.6 mm, 5.0 μm) και η ένεση ήταν 10 μl. Χρησιμοποιήθηκε σύστημα δύο διαλυτών, A: H₂O + 1% οξικό οξύ και B: CH₃CN με ροή 1 mL/min. Το σύστημα έκλουσης είναι για 0 min 5% B, 17 min 100% B γραμμικό βαθμιδωτό και 37 min 100% B ισοκρατικό. Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε για τη διαχείριση των δεδομένων ήταν το ChromQuest 4.1.

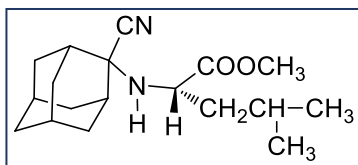
Τα εμπορικά αντιδραστήρια προμηθεύτηκαν από την Alfa Aesar, Sigma-Aldrich και Merck, και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμό, εκτός από τον βρωμοξικό βενζυλεστέρα και τον βρωμοξικό 4-μεθοξυβενζυλεστέρα. Αυτά τα αντιδραστήρια

καθαρίστηκαν με κλασματική απόσταξη υπό κενό πριν τη χρήση τους. Οι οργανικοί διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είχαν την υψηλότερη καθαρότητα και όταν ήταν αναγκαίο ξηράνθηκαν με τις γνωστές μεθόδους.

IV.1.1. ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΑ 2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 1-6 (Σχήματα 4 και 5)

IV.1.1.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ N-[(ΜΕΘΟΞΥΚΑΡΒΟΝΥΛΟ)ΜΕΘΥΛΟ]-α-ΑΜΙΝΟΝΙΤΡΙΛΙΩΝ 31 ΚΑΙ 32

Μεθυλεστέρας της N-[2-κυανο(τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-2-υλο)]-L-λευκίνης **31**



Σε αναδευόμενο διάλυμα NaCN (1.37 g, 27.9 mmol) και υδροχλωρικού μεθυλεστέρα της L-λευκίνης (5.07 g, 27.9 mmol) σε μίγμα DMSO-H₂O 9:1 (18 mL), προστίθεται άπαξ διάλυμα αδαμαντανόνης **30** (4 g, 26.6 mmol) σε DMSO (36 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 h, χύνεται σε μίγμα πάγου-νερού (200 mL) και εκχυλίζεται με Et₂O (4x70 mL). Οι συνενωμένες οργανικές στιβάδες πλένονται με νερό (4x50 mL), ξηραίνονται (Na₂SO₄), και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Το προκύπτον παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου, με διαλύτη έκλουσης Et₂O-*n*-εξάνιο 1:3. Λαμβάνεται άχρωμο παχύρευστο ελαιώδες προϊόν (6.08 g).

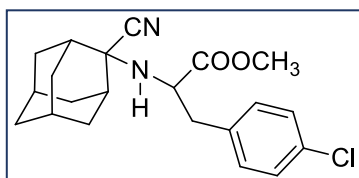
Απόδοση: 75%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: [0.71 (d), *J* = 6.8 Hz, 0.89 (d), *J* = 6.0 Hz], 6H, CH(CH₃)CH₃, 1.30-1.46 (m, 4H, 4e, 9e-αδαμαντανικά H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.51-1.84 (complex m, 9H, 3, 5, 6, 7, 8-αδαμαντανικά H, CH₂CH(CH₃)₂, NH), 1.86-2.19 (complex m, 5H, 1, 4a, 9a, 10-αδαμαντανικά H), 3.34 (~t, 1H, *J* = 6.4, 6.8 Hz, NHCHCOOCH₃), 3.61 (s, 3H, COOCH₃)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 22.0, 22.6 (CH(CH₃)CH₃), 24.5 (CH(CH₃)₂), 26.4, 26.5 (5,7-αδαμαντανικοί C), 30.1, 30.3 (4,9-αδαμαντανικοί C), 33.5 (1-αδαμαντανικός C), 34.1, 34.6 (8,10-αδαμαντανικοί C), 36.3 (3-αδαμαντανικός C), 37.3 (6-αδαμαντανικός C), 43.8 (CH₂CH(CH₃)₂), 51.4 (COOCH₃), 54.4 (NHCHCOOCH₃), 60.6 (2-αδαμαντανικός C), 121.7 (CN), 175.7 (COOCH₃)

ESI⁺ MS *m/z*: 305.3, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₈H₂₈N₂O₂

**Μεθυλεστέρας της *N*-[2-κυανο(τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-2-υλο)]-(*DL*)- 4-
χλωροφαινυλαλανίνης **32****



Για την παρασκευή του αμιμονιτριλίου **32**, η αδαμαντανόνη **30** (4 g, 26.6 mmol) υποβάλλεται σε αντίδραση Strecker, όπως περιγράφεται για τη λήψη του αμιμονιτριλίου **31**, χρησιμοποιώντας υδροχλωρικό μεθυλεστέρα της (*DL*)-4-χλωροφαινυλαλανίνης (7 g, 27.9 mmol) και NaCN (1.37 g, 27.9 mmol). Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, προκύπτει παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα, το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου, με διαλύτη έκλουσης Et₂O-*n*-εξάνιο 1:1. Λαμβάνεται άχρωμο, παχύρευστο, ελαιώδες προϊόν (8.5 g), το οποίο κρυσταλλώνει υπό ψύξη.

Απόδοση: 96%

ΣΤ: 69-71°C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

Στα φάσματα ¹H και ¹³C NMR εμφανίζονται δύο στροφομερή, όπως συνάγεται από την ολοκλήρωση των αδαμαντανικών πρωτονίων και την πολλαπλότητα των 3, 5, 6, 7, 9, 10-αδαμαντανικών ανθράκων.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.26 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, 4e-αδαμαντανικό H), 1.48 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, 9e-αδαμαντανικό H), 1.55-2.18 (complex m, 17H, 1, 3, 4a, 5, 6, 7, 8, 9a, 10-αδαμαντανικά H), 2.77-2.9 (q, 1H, AMX, A region, *J*_{AM} = 13.3 Hz, *J*_{AX} = 8.0 Hz, NHCH_XCH_AH_MC₆H₄Cl-4), 2.93-3.02 (q, 1H, AMX, M region, *J*_{AM} = 13.3 Hz, *J*_{MX} = 5.6 Hz, NHCH_XCH_AH_MC₆H₄Cl-4), 3.05-3.23 (brs+brs, 1H, NH), 3.63 (~t, 1H, AMX, X region, *J* = 6.6 Hz, NHCH_XCH_AH_MC₆H₄Cl-4), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2,6-αρωματικά H), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, 3,5-αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 26.3 (low), 26.5 (low), 26.6, 26.7 (5,7-αδαμαντανικοί C), 29.9 (4-αδαμαντανικός C), 30.6, 30.8 (low) (9-αδαμαντανικός C), 33.6 (1-αδαμαντανικός C), 34.3 (8-αδαμαντανικός C), 34.8, 35.0 (low) (10-αδαμαντανικός C), 36.6, 37.0 (low) (3-αδαμαντανικός C), 37.2 (low), 37.5 (6-αδαμαντανικός C), 40.3 (4-ClC₆H₄CH₂), 52.1 (COOCH₃), 57.7 (NHCHCH₂C₆H₄Cl-4), 60.9 (2-αδαμαντανικός C), 122.0 (CN), 128.5 (3,5-αρωματικοί C), 131.0 (2,6-αρωματικοί C), 132.7 (4-αρωματικός C), 135.8 (1-αρωματικός C), 174.6 (COOCH₃)

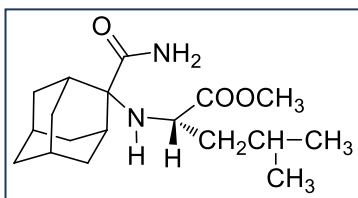
Ανάλυση ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$):

Υπολ%: C: 67.64, H: 6.76, N: 7.51

Ευρ%: C: 67.42, H: 6.67, N: 7.28

IV.1.1.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ *N*-[(ΜΕΘΟΞΥΚΑΡΒΟΝΥΛΟ)ΜΕΘΥΛΟ]-*α*-ΑΜΙΝΟΚΑΡΒΟΞΑΜΙΔΙΩΝ 35, 36, 54 ΚΑΙ 55

Μεθυλεστέρας της *N*-[2-αμινοκαρβονυλο(τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-2-υλο)]-*L*-λευκίνης 35



Σε διάλυμα του αμινονιτριλίου **31** (2 g, 6.6 mmol) σε CH₂Cl₂ (28 mL) προστίθεται στάγδην H₂SO₄ 97% (11 mL) υπό ψύξη (0-5°C) και ισχυρή ανάδευση. Το μίγμα αναδεύεται εντόνως σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h, μετά χύνεται σε πάγο (50 g) και εξουδετερώνεται με διάλυμα αμμωνίας 26% μέχρι pH=7-8. Παραλαμβάνεται η οργανική στιβάδα και η υδατική εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3x35 mL). Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό (35 mL), κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (35 mL) και ξηραίνονται (Na₂SO₄). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό, παραμένει διαφανές παχύρευστο ελαιώδες προϊόν, το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 2:1. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό προϊόν (1.72 g).

Απόδοση: 81%

ΣΤ: 112-114°C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

$[\alpha]_{589}^{28} = -6$ (c, 0.2, MeOH)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.86 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.32-1.46 (complex m, 2H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.52 (~t, 2H, *J* = 10.0, 12.4 Hz, 4e, 9e-αδαμαντανικά H), 1.60-1.85 (complex m, 9H, 5, 6, 7, 8, 10e-αδαμαντανικά H, NH, CH₂CH(CH₃)₂), 1.90 (s, 1H, 3-αδαμαντανικό H), 1.95 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, 10a-αδαμαντανικό H), 2.08 (s, 1H, 1-αδαμαντανικό H), 2.13 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, 4a-αδαμαντανικό H), 2.26 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, 9a-αδαμαντανικό H), 3.41 (t, 1H, *J* ≈ 7.0 Hz, NHCHCOOCH₃), 3.65 (s, 3H, COOCH₃), 5.76 (brs, 2H, CONH₂)

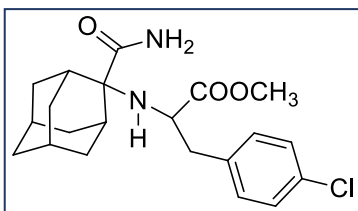
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 22.8, 22.9 (CH(CH₃)CH₃), 24.8 (CH(CH₃)₂), 27.0, 27.1 (5,7-αδαμαντανικοί C), 32.1 (1,4-αδαμαντανικοί C), 32.3 (9-αδαμαντανικός C), 34.5 (3-αδαμαντανικός C), 34.7, 34.9 (8, 10-αδαμαντανικοί C), 37.8 (6-αδαμαντανικός C), 45.4 (CH₂CH(CH₃)₂), 51.4 (COOCH₃), 53.2 (NHCHCO₂CH₃), 64.5 (2-αδαμαντανικός C), 176.8 (COOCH₃), 177.2 (CONH₂)

Ανάλυση (C₁₈H₃₀N₂O₃):

Υπολ%: C: 67.05, H: 9.38, N: 8.69

Ευρ%: C: 67.36, H: 9.26, N: 8.38

Μεθυλεστέρας της N-[2-αμινοκαρβονυλο(τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-2-υλο)]-(DL)-4-χλωροφαινυλαλανίνης 36



Σε διάλυμα του αμινονιτριλίου **32** (2 g, 5.36 mmol) σε CH₂Cl₂ (23 mL) προστίθεται σταγόην H₂SO₄ 96% (9 mL) υπό ψύξη (0-5°C) και ισχυρή ανάδευση. Το μίγμα αναδεύεται εντόνως σε θερμοκρασία δωματίου για 48h, και ακολούθως

κατεργάζεται όπως περιγράφεται για τη λήψη του αμιδοεστέρα **35**. Το προκύπτον παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1 και μετά 4:1. Λαμβάνεται λευκό στερεό προϊόν (840 mg).

Απόδοση: 40%

ΣΤ: 169-171 °C (AcOEt/Et₂O-*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, 4e-αδαμαντανικό H), 1.48 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz, 9e-αδαμαντανικό H), 1.55-1.79 (complex m, 9H, 4a, 5, 6, 7, 8, 10e-αδαμαντανικά H, NH), 1.83-1.96 (m, 2H, 3,10a-αδαμαντανικά H), 2.10 (s, 1H, 1-αδαμαντανικό H), 2.19 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, 9a-αδαμαντανικό H), 2.72-2.81 (q, 1H, AMX, A region, *J*_{AM} ≅ 13.0 Hz, *J*_{AX} = 7.2 Hz, NHCH_xCH_AH_MC₆H₄Cl), 2.82-2.90 (q, 1H, AMX, M region, *J*_{AM} ≅ 13.0 Hz, *J*_{MX} = 5.8 Hz, NHCH_xCH_AH_MC₆H₄Cl), 3.54-3.70 (m, 1H, NHCH_xCH_AH_MC₆H₄Cl), 3.6 (s, 3H, COOCH₃), 5.35-5.88 (brs, 2H, CONH₂), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2,6-αρωματικά H), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 3,5-αρωματικά H)

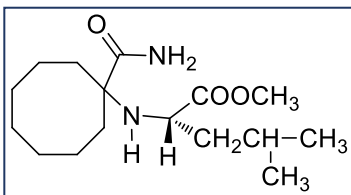
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 26.9, 27.0 (5,7-αδαμαντανικοί C), 31.6 (4-αδαμαντανικός C), 31.8 (1-αδαμαντανικός C), 32.3 (9-αδαμαντανικός C), 34.5 (3,8-αδαμαντανικοί C), 34.8 (10-αδαμαντανικός C), 37.7 (6-αδαμαντανικός C), 41.0 (4-ClC₆H₄CH₂), 51.7 (COOCH₃), 56.1 (NHCHCH₂C₆H₄Cl), 64.5 (2-αδαμαντανικός C), 128.4 (3,5-αρωματικοί C), 131.1 (2,6-αρωματικοί C), 132.6 (4-αρωματικός C), 136.1 (1-αρωματικός C), 175.2 (COOCH₃), 176.8 (CONH₂)

Ανάλυση (C₂₁H₂₇ClN₂O₃):

Υπολ%: C: 64.52, H: 6.96, N: 7.17

Ευρ%: C: 64.38, H: 6.85, N: 6.92

Μεθυλεστέρας της *N*-(1-αμινοκαρβονυλοκυκλοοκταυλο)-*L*-λευκίνης **54**



Αρχικά παρασκευάζεται το αντίστοιχο αμινονιτρίλιο από την αντίδραση της κυκλοοκτανόνης **50** (2 g, 15.85 mmol) με υδροχλωρικό άλας του μεθυλεστέρα της *L*-λευκίνης (3.03 g, 16.65 mmol) και NaCN (815 mg, 16.65 mmol), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του ανάλογου αδαμαντανικού αμινονιτρίλιου **31**. Το λαμβανόμενο ακάθαρτο ελαιώδες προϊόν διαλύεται σε CH₂Cl₂ (80 mL) και υδρολύεται με H₂SO₄ 97% (20 mL), όπως περιγράφεται για τη λήψη του αμιδοεστέρα **35**. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, προκύπτει διαφανές παχύρευστο ελαιώδες προϊόν, το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:2 και, στη συνέχεια, 1:1. Λαμβάνεται άχρωμο παχύρευστο ελαιώδες προϊόν, το οποίο κρυσταλλώνει υπό ψύξη προς λευκό στερεό (2 g).

Απόδοση: 42% (από κυκλοοκτανόνη)

ΣΤ: 88-89 °C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

[α]_D²² = +6 (c, 0.2, MeOH)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (t, 6H, *J* = 6.4, 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.23- 1.83 (complex m, 16H, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-κυκλοοκτανικά H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.85-2.17 (m, 2H, 2-κυκλοοκτανικό H, NH), 3.18 (~t, 1H, *J* = 6.4, 7.6 Hz, HNCHCO₂CH₃), 3.67 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.57 (brs, 1H, CONHH), 6.91 (brs, 1H, CONHH)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.8 (4-C), 22.2 (CH(CH₃)CH₃), 22.4 (6-C), 23.0 (CH(CH₃)CH₃), 24.8 (CH(CH₃)₂), 25.1 (5-C), 26.9 (3-C), 29.3 (2-C), 29.6 (7-C), 32.6 (8-C), 45.3 (CH₂CH(CH₃)₂), 51.7 (CO₂CH₃), 54.7 (HNCHCO₂CH₃), 65.5 (1-C), 177.0 (CO₂CH₃), 178.8 (CONH₂)

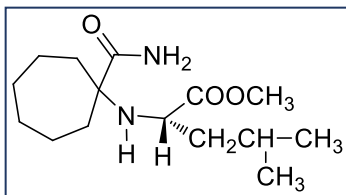
CI⁺ MS m/z: 299.4 ([M+H]⁺, 6), 255.2 (M+H-CONH₂)⁺, 16), 254.3 ([M-CONH₂]⁺, 100), 239.3 ([M-COOCH₃]⁺, 24)

Ανάλυση (C₁₆H₃₀N₂O₃):

Υπολ%: C: 64.40, H: 10.13, N: 9.39

Ευρ%: C: 64.59, H: 10.02, N: 9.12

Μεθυλεστέρας της *N*-(1-αμινοκαρβονυλοκυκλοεπτυλο)-*L*-λευκίνης **55**



Αρχικά παρασκευάζεται το αντίστοιχο αμινονιτρίλιο από την αντίδραση της κυκλοεπτανόνης **51** (3.6 g, 31.7 mmol) με υδροχλωρικό άλας του μεθυλεστέρα της *L*-λευκίνης (6.05 g, 33.3 mmol) και NaCN (1.63 g, 33.3 mmol), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του ανάλογου αδαμαντανικού αμινονιτρίλιου **31**. Το λαμβανόμενο ακάθαρτο ελαιώδες προϊόν διαλύεται σε CH₂Cl₂ (160 mL) και υδρολύεται με H₂SO₄ 97% (40 mL), όπως περιγράφεται για τη λήψη του αμιδοεστέρα **35**. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, προκύπτει ελαφρώς κιτρινωπό στερεό, το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1. Αρχικά λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό προϊόν (330 mg), το οποίο αντιστοιχεί στην πιπεραζινοδιόνη **56**. Περαιτέρω έκλυση της στήλης με τον ίδιο διαλύτη απέδωσε τον επιθυμητό αμιδοεστέρα **55**, ως λευκό κρυσταλλικό προϊόν (6.2 g).

Απόδοση: 69% (από κυκλοεπτανόνη)

ΣΤ: 98-100 °C (AcOEt/Et₂O-*n*-πεντάνιο)

$[\alpha]_{589}^{26} = -8$ (c, 0.2, MeOH)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.86 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.27-1.63 (complex m, 13H, 2, 3, 4, 5, 6, 7- κυκλοεπτανικά H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.92-2.03 (m, 2H, 2-κυκλοεπτανικό H, NH), 2.08-2.20 (q, 1H, *J* = 8.8, 10.0 Hz, 7-κυκλοεπτανικό H), 3.16 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, NHCHCO₂CH₃), 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.91 (brs, 1H, CONHH), 6.91 (brs, 1H, CONHH)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 22.4 (CH(CH₃)CH₃), 22.7 (4,5-κυκλοεπτανικοί C), 23.1 (CH(CH₃)CH₃), 24.9 (CH(CH₃)₂), 30.7, 30.9 (3,6-κυκλοεπτανικοί C), 33.8 (7-κυκλοεπτανικός C), 39.7 (2-κυκλοεπτανικός C), 45.5 (CH₂CH(CH₃)₂), 51.9 (CO₂CH₃), 55.1 (NHCHCO₂CH₃), 65.6 (1-κυκλοεπτανικός C), 177.5 (CO₂CH₃), 180.3 (CONH₂)

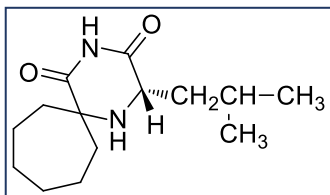
CI⁺ MS m/z: 285.3 ([M+H]⁺, 9), 241.3 ([M+H-CONH₂]⁺, 16), 240.2 ([M-CONH₂]⁺, 100), 225.2 ([M-COOCH₃]⁺, 6)

Ανάλυση (C₁₅H₂₈N₂O₃):

Υπολ%: C: 63.35, H: 9.92, N: 9.85

Ευρ%: C: 63.67, H: 9.83, N: 10.04

(S)-2-(2-Μεθυλοπροπολο)-1,4-διαζασπειρο[5.6]δωδεκανο-3,5-διόνη **56**



Απόδοση: 4%

ΣΤ: 159-160 °C (AcOEt/Et₂O-*n*-πεντάνιο)

$[\alpha]_{589}^{28} = -13$ (c, 0.2, MeOH)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.94 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.12-1.19 (s, 1H, 1-H), 1.38-1.52 (complex m, 2H, CHHCH(CH₃)₂, 12-H), 1.53-1.77 (complex m, 8H, 8, 9, 10, 11-H), 1.79-2.02 (complex m, 4H, CHHCH(CH₃)₂, 7-H), 2.25-2.34 (~qd, 1H, *J*₁ = 2.1-2.4 Hz, *J*₂ = 9.7-9.9 Hz, 12-H), 3.47-3.57 (~dd, 1H, *J* = 2.92 Hz, 10.6 Hz, 2-H), 7.74 (s, 1H, 4-H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.3 (CH(CH₃)CH₃), 21.8 (8-C), 22.8 (11-C), 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.7 (CH(CH₃)₂), 29.5, 29.7 (9, 10-C), 33.7 (7-C), 38.1 (12-C), 39.6 (CH₂CH(CH₃)₂), 51.9 (2-C), 61.2 (6-C), 174.9, 178.1 (3,5-C)

CI⁺ MS *m/z*: 253.2 ([M+H]⁺, 44), 252.2 ([M]⁺, 17), 225.2 (98), 196.1 (83), 168.1 (64), 138.0 (100)

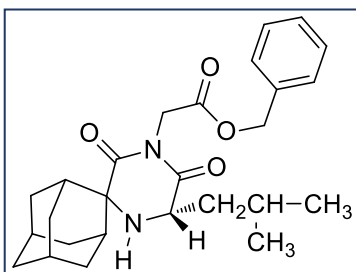
Ανάλυση (C₁₅H₂₈N₂O₃):

Υπολ%: C: 66.63, H: 9.59, N: 11.10

Ευρ%: C: 66.52, H: 9.64, N: 10.97

IV.1.1.3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΩΝ 2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΟΞΙΚΩΝ ΒΕΝΖΥΛΕΣΤΕΡΩΝ 39, 40, 57 ΚΑΙ 58

(S)-6-(2-Μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκαν]-4-οξικός βενζυλεστέρας 39



Σε αναδευόμενο διάλυμα του αμιδοεστέρα **35** (1.5 g, 4.6 mmol), σε άνυδρο THF (46 mL), προστίθεται κατά μικρά ποσά δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμίδιο (928 mg, 4.6 mmol) υπό ψύξη (0-5°C). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h υπό ατμόσφαιρα αργού. Ο

διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, το προκύπτον στερεό υπόλειμμα διαλύεται σε άνυδρο DMF (40 mL) και προστίθεται σταγόνην διάλυμα βρωμοξικού βενζυλεστέρα (1.11 g, 4.83 mmol) σε άνυδρο DMF (6 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 h, υπό ατμόσφαιρα αργού και ακολούθως χύνεται σε μίγμα πάγου-νερού (100 ml) και εκχυλίζεται με αιθέρα (4x70 mL). Οι συνενωμένες αιθερικές στιβάδες πλένονται με νερό (70 mL), κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (70 mL) και ξηραίνονται (Na₂SO₄). Μετά την εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό, το λευκό στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά Et₂O/*n*-εξάνιο 1:2, και στη συνέχεια 1:1. Λαμβάνεται λευκό βαμβακόμορφο στερεό (1.91 g).

Απόδοση: 95%

ΣΤ: 128-129 °C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

[α]_D²⁸ = -22 (c, 0.2, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.94-1.0 (q, 6H, *J* = 4.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.03-1.24 (brs, 1H, 1-H), 1.42 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz, CHHCH(CH₃)₂), 1.53 (t, 2H, *J* = 12.2 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.62-1.77 (complex m, 5H, 6', 8', 10'e-H), 1.80-2.02 (complex m, 5H, 3', 5', 7'-H, CHHCH(CH₃)₂), 2.08 (s, 1H, 1'-H), 2.15 (~d, 1H, *J* = 12.8 Hz, 4'a-H), 2.42 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, 9'a-H), 2.90 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, 10'a-H), 3.65 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, 6-H), 4.30-4.70 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 16.8 Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.14 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 7.26-7.38 (m, 5H, αρωματικά H)

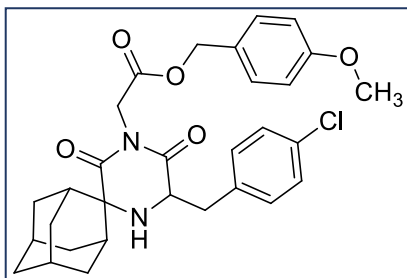
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.4, 23.6 (CH(CH₃)CH₃), 24.7 (CH(CH₃)₂), 27.2, 27.5 (5',7'-C), 31.2 (1'-C), 31.8 (4'-C), 32.8 (8'-C), 33.3 (9'-C), 34.1 (10'-C), 35.3 (3'-C), 38.1 (6'-C), 41.3 (CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 42.0 (CH₂CH(CH₃)₂), 51.8 (6-C), 61.0 (2,2'-C), 67.3 (CO₂CH₂C₆H₅), 128.4, 128.6, 128.7 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 135.4 (1-αρωματικός C), 168.3 (CO₂CH₂C₆H₅), 174.7, 175.5 (3,5-C)

Ανάλυση (C₂₆H₃₄N₂O₄):

Υπολ%: C: 71.21, H: 7.81, N: 6.39

Ευρ%: C: 71.02, H: 7.76, N: 6.22

**(R,S)-6-[(4-Χλωροφαινυλο)μεθυλο]-3,5-διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-
τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκαν]-4-οξικός 4-μεθοξυβενζυλεστέρας 40**



Παρασκευάζεται από τον αμιδοεστέρα **36**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του βενζυλεστέρα **39**. Χρησιμοποιήθηκαν 979 mg (2.5 mmol) του αμιδοεστέρα **36**, 499 mg (2.5 mmol) δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμιδίου σε 25 mL άνυδρου THF και 681 mg (2.63 mmol) βρωμοξικού 4-

μεθοξυβενζυλεστέρα σε 25 mL άνυδρου DMF. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, λαμβάνεται ελαφρώς υποκίτρινο στερεό, το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-Et₂O-*n*-εξάνιο 1:1:3. Προκύπτει λευκό στερεό (1.14 g).

Απόδοση: 85%

ΣΤ: 145-147 °C (AcOEt/Et₂O-*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.39 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.44-1.81 (complex m, 10H, 1, 3', 4'a, 5', 6', 7', 8', 10'e-H), 1.95-2.03 (m, 2H, 1', 9'a-H), 2.82 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, 10'a-H), 2.84-2.93 (q, 1H, AMX, A region, *J*_{AM} = 14.0 Hz, *J*_{AX} = 8.0 Hz, CH_AH_MC₆H₄Cl), 3.27 (dd, 1H, AMX, M region, *J*_{AM} = 14.0 Hz, *J*_{MX} = 4.2 Hz, CH_AH_MC₆H₄Cl), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.75-3.81 (q, 1H, AMX, X region, *J*_{AX} = 8.0 Hz, *J*_{MX} = 4.2 Hz, 6-H_x), 4.26-4.53 (q_{AB}, 2H, *J* = 16.8 Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₄OCH₃), 5.0 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₄OCH₃), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, αρωματικά H), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, αρωματικά H), 7.17-7.24 (complex m, 4H, αρωματικά H)

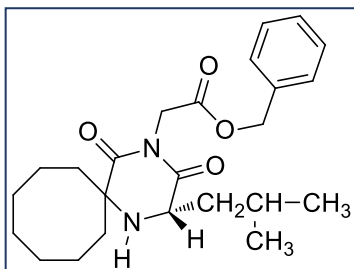
¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ: 27.1 (5',7'-C), 30.7 (1'-C), 31.5 (4'-C), 32.6 (9'-C), 33.4 (8'-C), 34.0 (10'-C), 35.1 (3'-C), 37.4 (6'-C), 38.1 (CH₂C₆H₄Cl), 41.2 (CH₂CO₂CH₂C₆H₄OCH₃), 54.2 (6-C), 55.4 (OCH₃), 61.1 (2,2'-C), 67.3 (CO₂CH₂C₆H₄OCH₃), 114.1, 127.4, 129.0, 130.3, 130.7, 133.1, 135.5, 160.0 (αρωματικοί C), 168.1 (CO₂CH₂C₆H₄OCH₃), 173.5, 174.1 (3,5-C)

Ανάλυση (C₃₀H₃₃ClN₂O₅):

Υπολ%: C: 67.09, H: 6.19, N: 5.22

Ευρ%: C: 67.22, H: 6.03, N: 4.98

**(S)-2-(2-Μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.7]τριδεκαν-4-οξικός
βενζυλεστέρας 57**



Παρασκευάζεται από τον αμιδοεστέρα **54**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού αναλόγου **39**. Χρησιμοποιήθηκαν 2 g (6.7 mmol) του αμιδοεστέρα **54**, 1.34 g (6.7 mmol) δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμιδίου σε 67 mL άνυδρου THF και 1.6 g (7.0 mmol) βρωμοξικού βενζυλεστέρα, σε 67 mL άνυδρου DMF. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, προκύπτει άχρωμο παχύρευστο ελαιώδες προϊόν, το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-Et₂O-*n*-εξάνιο 1:1:3. Λαμβάνεται άχρωμο παχύρευστο ελαιώδες προϊόν, το οποίο μετατρέπεται σε λευκό κρυσταλλικό προϊόν υπό ψύξη (2.51 g).

Απόδοση: 90%

ΣΤ: 62-63 °C (*n*-πεντάνιο)

[α]_D²² = -13 (c, 0.2, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.94 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.97 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.05-1.19 (brs, 1H, 1-H), 1.37-2.05 (complex m, 16H, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13-H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.20-2.32 (qd, 1H, *J* = 2.0, 8.1 Hz, 13-H), 3.62 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 2-H), 4.45-4.59 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 16.7 Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.08-5.20 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 12.2 Hz, CO₂CH₂C₆H₅), 7.27-7.40 (m, 5H, αρωματικά H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 20.8 (9-C), 21.2 (CH(CH₃)CH₃), 21.5 (11-C), 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.5 (CH(CH₃)₂), 24.6 (10-C), 27.4 (8-C), 28.4 (7-C), 28.7 (12-C), 34.6 (13-C), 40.6 (CH₂CO₂CH₂C₆H₅, CH₂CH(CH₃)₂), 51.8 (2-C), 60.3 (6-C), 67.3 (CO₂CH₂C₆H₅), 128.4, 128.5, 128.7 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 135.3 (1-αρωματικός C), 168.0 (CO₂CH₂C₆H₅), 174.2, 176.9 (3,5-C)

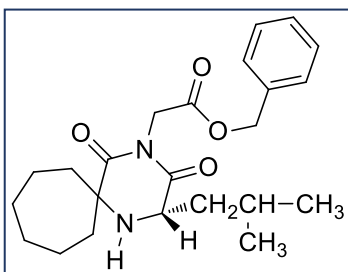
CI⁺ MS m/z: 415.2 ([M+H]⁺, 100), 414.2 ([M]⁺, 26), , 358.1 ([M+H-CH₂CH(CH₃)₂]⁺, 31), 323.1 ([M-CH₂C₆H₅]⁺, 58), 279.2 ([M-COOCH₂C₆H₅]⁺, 14)

Ανάλυση ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$):

Υπολ%: C: 69.54, H: 8.27, N: 6.76

Ευρ%: C: 69.83, H: 8.21, N: 6.53

**(S)-2-(2-Μεθυλοπροπολο)-3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.6]δωδεκαν-4-οξικός
βενζυλεστέρας 58**



Παρασκευάζεται από τον αμιδοεστέρα **55**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού αναλόγου **39**. Χρησιμοποιήθηκαν 4 g (14.1 mmol) του αμιδοεστέρα **55**, 2.81 g (14.1 mmol) δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμιδίου, σε 140 mL άνυδρου THF

και 3.39 g (14.8 mmol) βρωμοξικού βενζυλεστέρα, σε 140 mL άνυδρου DMF. Μετά τηνκατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, προκύπτει παχύρευστο ελαιώδες προϊόν, το οποίο κρυσταλλώνει υπό ψύξη. Το υπόλειπο στερεό χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:3. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό (4.83 g).

Απόδοση: 86%

ΣΤ: 87-89 °C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

[α]_D²² = -11 (c, 0.2, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.94 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.97 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.07-1.25 (brs, 1H, 1-H), 1.37-1.84 (complex m, 11H, 7, 8, 9, 10, 11, 12-H, CHHCH(CH₃)₂), 1.87-2.02 (complex m, 3H, 7-H, CHHCH(CH₃)₂), 2.24-2.33 (m, 1H, 12-H), 3.61 (~d, 1H, *J* = 9.0 Hz, 2-H), 4.46-4.58 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 16.7 Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.09-5.19 (q_{AB}, 2H, *J* = 12.2 Hz, CO₂CH₂C₆H₅), 7.30-7.40 (complex m, 5H, αρωματικά H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.2 (CH(CH₃)CH₃), 21.7 (8-C), 22.7 (11-C), 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.6 (CH(CH₃)₂), 29.4, 29.6 (9,10-C), 33.6 (7-C), 38.7 (12-C), 40.4 (CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 40.7 (CH₂CH(CH₃)₂), 51.8 (2-C), 61.1 (6-C), 67.3 (CO₂CH₂C₆H₅), 128.4, 128.6, 128.7 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 135.4 (1-αρωματικός C), 168.1 (CO₂CH₂C₆H₅), 174.1, 177.3 (3,5-C).

CI⁺ MS m/z: 401.4 ([M+H]⁺, 39), 400.4 ([M]⁺, 13), 344.3 ([M+H-CH₂CH(CH₃)₂]⁺, 33), 309.2 ([M-CH₂C₆H₅]⁺, 39), 265.2 ([M-COOCH₂C₆H₅]⁺, 12)

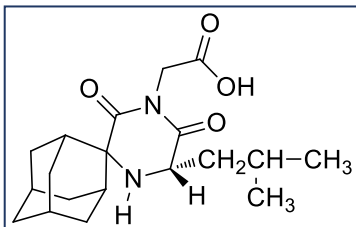
Ανάλυση (C₂₃H₃₂N₂O₄):

Υπολ%: C: 68.97, H: 8.05, N: 6.99

Ευρ%: C: 69.29, H: 8.11, N: 6.74

IV.1.1.4. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΩΝ 2,6-ΔΙΟΞΟ-1-ΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟΞΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ **43**, **59** ΚΑΙ **60**

(S)-6-(2-Μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκαν]-4-οξικό οξύ **43**



Διάλυμα του βενζυλεστέρα **39** (1.68 g, 3.8 mmol) σε EtOH-AcOEt 3:2 (95 mL) υδρογονώνεται για 3 h σε θερμοκρασία δωματίου και πίεση 50 psi, παρουσία Pd-C 10% (202 mg). Ο καταλύτης διηθείται και πλένεται με απόλυτη αιθανόλη (3x15 mL). Τα συνενωμένα διηθήματα εξατμίζονται μέχρι

ξηρού υπό κενό, οπότε προκύπτει λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64 °C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (1.32 g).

Απόδοση: Σχεδόν ποσοτική

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.97 (d, 6H, *J* = 6.0 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.44 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, CHHCH(CH₃)₂), 1.52 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, 9'e-H), 1.57 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, 4'e-H), 1.63-1.77 (complex m, 5H, 6', 8', 10'e-H), 1.80-2.01 (complex m, 5H, 3', 5', 7'-H, CHHCH(CH₃)₂), 2.10 (s, 1H, 1'-H), 2.15 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, 4'a-H), 2.41 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, 9'a-H), 2.90 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, 10'a-H), 3.60-3.72 (~dd, 1H, *J* = 2.0, 3.2, 12.0 Hz, 6-H), 4.30-4.62 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 17.2 Hz, CH₂COOH), 5.25-6.5 (brs, 2H, COOH, 1-H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.4, 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.7 (CH(CH₃)₂), 27.2, 27.5 (5', 7'-C), 31.2 (1'-C), 31.8 (4'-C), 32.7 (8'-C), 33.3 (9'-C), 34.0 (10'-C), 35.2 (3'-C), 38.2 (6'-C), 40.9 (CH₂COOH), 41.9 (CH₂CH(CH₃)₂), 51.7 (6-C), 60.9 (2,2'-C), 173.9 (COOH), 174.7, 175.4 (3,5-C)

Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε αιθερικό διάλυμα της ένωσης **43**, υπό ψύξη. Το λευκό στερεό διηθείται υπό κενό, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται υπό κενό. **ΣΤ:** 219-222°C (dec)

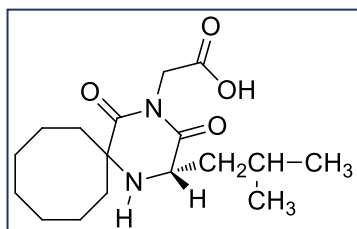
[α]_D²⁸ = -29 (c, 0.2, MeOH)

Ανάλυση (C₁₉H₂₉ClN₂O₄):

Υπολ%: C: 59.29, H: 7.59, N: 7.28

Ευρ%: C: 58.93, H: 7.71, N: 7.02

(S)-2-(2-Μεθυλοπροπολο)-3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.7]τριδεκαν-4-οξικό οξύ 59



Διάλυμα του βενζυλεστέρα **57** (1.65 g, 3.98 mmol) σε EtOH-AcOEt 3:2 (100 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (198 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Προκύπτει λευκό στερεό (1.28 g).

Απόδοση: Σχεδόν ποσοτική

ΣΤ: 198-200 °C (dec) (EtOH/Et₂O)

[α]_D²³ = -12.5 (c, 0.2, MeOH)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.88 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.33-1.98 (complex m, 16H, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13-H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.01-2.12 (~q, 1H, *J* = 8.8, 9.6 Hz, 13-H), 3.21-3.42 (brs, 2H, 1-H, CO₂H, υπό την κορυφή του νερού του DMSO), 3.45-3.55 (dd, 1H, *J* = 3.6, 10.0 Hz, 2-H), 4.24 (s, 2H, CH₂CO₂H)

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 20.2 (9-C), 20.9 (11-C), 21.0, 23.2 (CH(CH₃)CH₃), 23.8 (CH(CH₃)₂), 24.0 (10-C), 26.8 (8-C), 27.7 (7-C), 28.2 (12-C), 33.1 (13-C), 39.5 (CH₂CH(CH₃)₂), 40.0 (CH₂CO₂H), 51.0 (2-C), 59.3 (6-C), 169.0 (CO₂H), 173.8, 176.6 (3,5-C)

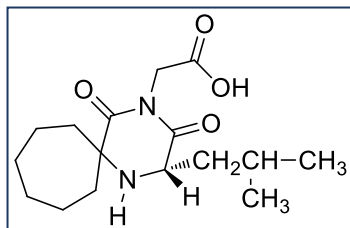
CI⁺ MS m/z: 325.2 ([M+H]⁺, 65), 324.2 ([M]⁺, 34), 297.2 (100), 279.2 ([M-COOH]⁺, 46), 268.1 ([M+H-CH₂CH(CH₃)₂]⁺, 53), 267.1 ([M-CH₂CH(CH₃)₂]⁺, 18), 253.0 (35)

Ανάλυση (C₁₇H₂₈N₂O₄):

Υπολ%: C: 62.94, H: 8.70, N: 8.64

Ευρ%: C: 62.78, H: 8.79, N: 8.87

(S)-2-(2-Μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.6]δωδεκαν-4-οξικό οξύ 60



Διάλυμα του βενζυλεστέρα **58** (2 g, 5 mmol) σε EtOH-AcOEt 3:2 (125 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (240 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό στερεό (1.52 g).

Απόδοση: 99%

ΣΤ: 209-211 °C (dec) (EtOH/Et₂O)

[α]_D²⁶ = -17.5 (c, 0.2, MeOH)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.90 (t, 6H, *J* ≅ 13.0 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.33-2.19 (complex m, 15H, 7, 8, 9, 10, 11, 12-H, CH₂CH(CH₃)₂), 3.18-3.58 (brs, 2H, 1-H, COOH), 3.49 (~dd, 1H, *J* = 5.4, 7.1, 19.8 Hz, 2-H), 4.24 (s, 2H, CH₂COOH)

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 21.1 (CH(CH₃)CH₃, 8-C), 22.2 (11-C), 23.4 (CH(CH₃)CH₃), 23.9 (CH(CH₃)₂), 28.9, 29.1 (9, 10-C), 33.0 (7-C), 37.4 (12-C), 39.4 (CH₂CH(CH₃)₂), 40.2 (CH₂COOH), 51.1 (2-C), 60.1 (6-C), 169.2 (COOH), 173.9, 177.2 (3,5-C)

CI+ MS m/z: 311.2 ([M+H]⁺, 77), 310.2 ([M]⁺, 29), 283.2 (100), 265.1 ([M-COOH]⁺, 46), 254.1 ([M+H-CH₂CH(CH₃)₂]⁺, 86), 253.1 ([M-CH₂CH(CH₃)₂]⁺, 31)

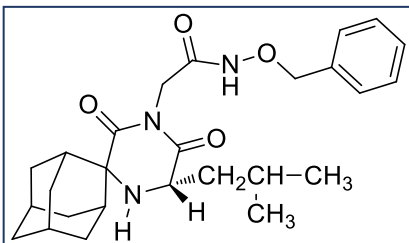
Ανάλυση (C₁₆H₂₆N₂O₄):

Υπολ%: C: 61.91, H: 8.44, N: 9.03

Ευρ%: C: 62.25, H: 8.56, N: 8.80

IV.1.1.5. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΩΝ 2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ O-BENZΥΛΟΠΑΡΑΓΩΓΩΝ 46, 47, 48, 49, 61 ΚΑΙ 62

(S)-6-(2-Μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξο-N-φαινυλομεθοξυσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]]δεκαν]-4-ακεταμίδιο 46



Σε διάλυμα του καρβοξυλικού οξέος **43** (1.33 g, 3.82 mmol) σε άνυδρο THF (75 mL), προστίθεται 1,1' καρβονυλοδιμαζόλιο (CDI) (743 mg, 4.58 mmol) και το διάλυμα αναδεύεται στους 28°C, για 1 h υπό ατμόσφαιρα αργού. Ακολούθως, προστίθενται κατά

σειρά υδροχλωρική O-βενζυλοϋδροξυλαμίνη (731 mg, 4.58 mmol) και Et₃N (509 mg, 5.04 mmol), και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 28°C, για 25 h υπό ατμόσφαιρα αργού. Μετά το τέλος της αντίδρασης, ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, το υπόλειμμα κατεργάζεται με νερό (90 mL) και εκχυλίζεται με AcOEt (3x90 mL). Οι συνενωμένες οργανικές στιβάδες πλένονται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2x90 mL), ξηραίνονται (Na₂SO₄) και εξατμίζονται μέχρι ξηρού υπό κενό. Το προκύπτον παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64 °C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, προκύπτει υαλώδες στερεό (1 g).

Απόδοση: 58%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, **293 K**) δ: 0.93-1.02 (~q, 6H, *J* = 1.6 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.18-1.32 (brs, 1H, 1-H), 1.42-1.63 (complex m, 3H, 4'e, 9'e-H, CHHCH(CH₃)₂), 1.65-2.03 (complex m, 10H, 3', 5', 6', 7', 8', 10'e-H, CHHCH(CH₃)₂), 2.05-2.22 (complex m, 2H, 1'-H, 4'a-H), 2.43 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, 9'a-H), 2.90 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, 10'a-H), 3.66 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, 6-H), [4.0-4.22 (brs), 0.5H, 4.28-4.46 (brs), 0.6H, 4.49-4.78 (brs), 1H] CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.88 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.37 (s, 5H, αρωματικά H), 8.42 (brs, 0.5H, CONHOCH₂C₆H₅), 8.84 (brs, 0.4H, CONHOCH₂C₆H₅)

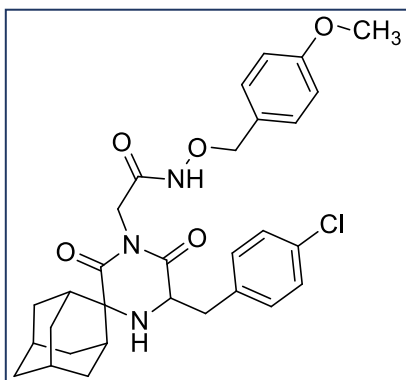
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, **273 K**) δ: 0.96 (t, 6H, *J* = 3.6, 6.0 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.05-1.30 (brs, 1H, 1-H), 1.39-1.60 (complex m, 3H, 4'e, 9'e-H, CHHCH(CH₃)₂), 1.61-1.99 (complex m, 10H, 3', 5', 6', 7', 8', 10'e-H, CHHCH(CH₃)₂), 2.05-2.20 (complex m, 2H, 1', 4'a-H), 2.42 (~t, 1H, *J* = 12.0, 12.6 Hz, 9'a-H), 2.87 (t, 1H, *J* = 13.2, 13.8 Hz, 10'a-H), 3.65 (~brs, 1H, 6-H), 4.04-4.41 (q_{AB}, 1.2H, *J*_{AB} = 15.0 Hz, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.49-4.69 (q_{AB}, 0.93H, *J*_{AB} = 16.8 Hz, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.85, 4.89 (s+s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.28-7.43 (complex m, 5H, αρωματικά H), 8.61 (s, 0.38H, CONHOCH₂C₆H₅), 9.03 (s, 0.33H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, **293 K**) δ: 21.4, 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.7 (CH(CH₃)₂), 27.2, 27.5 (5',7'-C), 31.3 (1'-C), 31.8 (4'-C), 32.8 (8'-C), 33.3 (9'-C), 34.1 (10'-C), 35.2 (3'-C), 38.2 (6'-C), 40.5 (CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 41.9 (CH₂CH(CH₃)₂), 51.9 (6-C), 61.0 (2,2'-C), 78.4, 79.5 (CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 128.8, 129.4 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 135.0 (1-αρωματικός C), 165.7, 171.0 (CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 174.8, 175.7 (3,5-C)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, **273 K**) δ: 21.2, 23.6 (CH(CH₃)CH₃), 24.5 (CH(CH₃)₂), 27.0, 27.3 (5',7'-C), 31.1 (1'-C), 31.7 (4'-C), 32.7 (8'-C), 33.1 (9'-C), 33.9 (10'-C), 34.9 (3'-C), 37.9 (6'-C), 40.3, 40.4 (CH₂CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 41.7 (CH₂CH(CH₃)₂), 51.6 (6-C), 60.7 (2,2'-C), 78.2, 79.6 (CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 128.6, 128.7, 128.9, 129.2, 129.4 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 134.2, 135.2 (1-αρωματικός C, *Z/E*-ισομερή), 165.6, 170.8 (CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 174.9, 175.9 (3,5-C)

ESI⁺ MS m/z: 454.5, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₆H₃₅N₃O₄

**(R,S)-6-[(4-Χλωροφαινυλο)μεθυλο]-N-(4-μεθοξυφαινυλομεθοξυ)-2,6-
διοξοπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκαν]-4-ακεταμίδιο 47**



Σε αναδευόμενο διάλυμα του 4-μεθοξυβενζυλεστέρα **40** (1 g, 1.86 mmol) σε CH₂Cl₂ (20 mL), προστίθεται TFA (3 mL) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 90 min. Το μίγμα της αντίδρασης εξατμίζεται μέχρι ξηρού υπό κενό και το υπόλειμμα διαλύεται σε άνυδρο THF (36 mL). Στο διάλυμα προστίθεται Et₃N (304 mg, 3 mmol) και στη συνέχεια CDI (364 mg, 2.24 mmol), και το μίγμα αναδεύεται στους 28°C για 1h, υπό την ατμόσφαιρα αργού. Μετά προστίθεται O-(4-μεθοξυβενζυλο)ϋδροξυλαμίνη (344 mg, 2.24 mmol) και η ανάδευση συνεχίζεται στους 28°C για 24 h και στους 55°C για 1 h, υπό ατμόσφαιρα αργού. Μετά το τέλος της αντίδρασης, ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα κατεργάζεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (50 mL) και εκχυλίζεται με AcOEt (4x50 mL). Οι συνενωμένες οργανικές στιβάδες πλένονται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2x50 mL), ξηραίνονται (Na₂SO₄) και εξατμίζονται μέχρι ξηρού υπό κενό. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:2. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64 °C υπό υψηλό κενό (10⁻² mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (715 mg).

Απόδοση: 70%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, **293 K**) δ: 1.32-1.46 (m, 2H, 4'e, 9'e-H), 1.48-1.85 (complex m, 10H, 1, 3', 4'a, 5', 6', 7', 8', 10'e-H), 1.93-2.13 (m, 2H, 1', 9'a-H), 2.78-2.93 (complex m, 2H, 10'a-H, CH_AH_MC₆H₄Cl), 3.28 (dd, 1H, AMX, M region, *J*_{AM} = 14.0 Hz, *J*_{MX} = 3.6 Hz, CH_AH_MC₆H₄Cl), 3.67-3.81 (m, 1H, AMX, X region, 6-H_x), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.10-4.34 (brq, 0.98H, *J* = 13.2, 15.2 Hz, CH₂CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 4.38-4.62 (brq, 0.97H, *J* = 15.2, 16.0 Hz, CH₂CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 4.75 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 6.83 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz, αρωματικά H), 7.07-7.31 (m, 6H, αρωματικά H), 8.25 (brs, 0.5H, CONHOCH₂C₆H₄OCH₃), 8.66 (brs, 0.5H, CONHOCH₂C₆H₄OCH₃)

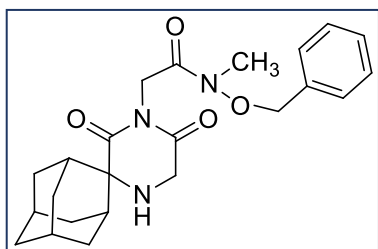
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, **273 K**) δ: 1.39-1.50 (m, 2H, 4'e, 9'e-H), 1.55-1.88 (complex m, 10H, 1, 3', 4'a, 5', 6', 7', 8', 10'e-H), 1.99-2.17 (m, 2H, 1', 9'a-H), 2.81-3.0 (complex m, 2H, 10'a-H, CHHC₆H₄Cl), 3.35 (~d, 1H, *J* = 13.8 Hz, CHHC₆H₄Cl), 3.75-3.88 (m, 1H, 6-H), 3.78, 3.81 (s+s, 3H, OCH₃, Z/E-ισομερή), 4.10-4.40 (q_{AB}, 1H, *J*_{AB} = 15.3 Hz, CH₂CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 4.47-4.68 (q_{AB}, 1H, *J*_{AB} = 16.8 Hz, CH₂CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 4.80, 4.83 (s+s, 2H, CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4, Z/E-ισομερή), 6.84-6.95 (dd, 2H, *J* = 8.4, 20.4 Hz, αρωματικά H), 7.14-7.36 (complex m, 6H, αρωματικά H), 8.53 (s, 0.4H, CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 8.96 (s, 0.4H, CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, **293 K**) δ: 27.1, 27.2 (5', 7'-C), 30.8 (1'-C), 31.5 (4'-C), 32.6 (9'-C), 33.3 (8'-C), 34.0 (10'-C), 35.0 (3'-C), 37.5 (6'-C), 38.1 (CH₂C₆H₄Cl), 40.4 (CH₂CONHOCH₂C₆H₄OCH₃), 54.3 (6-C), 55.4 (OCH₃), 61.1 (2, 2'-C), 78.0, 79.3 (CONHOCH₂C₆H₄OCH₃, Z/E-ισομερή), 114.2, 126.6, 127.3, 128.9, 130.7, 131.2, 132.9, 135.7, 160.3 (αρωματικοί C), 165.5, 170.7 (CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4, Z/E-ισομερή), 173.7, 174.4 (3,5-C)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, **273 K**) δ: 26.9 (5', 7'-C), 30.6 (1'-C), 31.3, 31.4 (4'-C), 32.5 (9'-C), 33.2 (8'-C), 33.9 (10'-C), 34.8 (3'-C), 37.3 (6'-C), 37.9 (CH₂C₆H₄Cl), 40.2, 40.3 (CH₂CONHOCH₂C₆H₄OCH₃, Z/E-ισομερή), 54.1, 54.2 (6-C), 55.3, 55.4 (OCH₃), 60.9 (2,2'-C), 77.8, 79.3 (CONHOCH₂C₆H₄OCH₃, Z/E-ισομερή), 113.8, 114.1, 126.2, 127.2, 128.8, 130.6, 130.7, 131.2, 132.8, 135.5, 159.9, 160.2 (αρωματικοί C), 165.4, 170.6 (CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4, Z/E-ισομερή), 173.7, 174.4 (3,5-C)

CI⁺ MS m/z: 552.2 ([M+H]⁺, 1.5), 426.2 ([M-CH₂C₆H₄Cl]⁺, 8), 137.0 (30), 121.0 (100)

***N*-Μεθυλο-3,5-διοξο-*N*-(φαινυλομεθοξυ)σπειρο[πιπεραζινο-2,2'-
τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκαν]-4-ακεταμίδιο **48****



Διάλυμα του καρβοξυλικού οξέος **44**^{40,41} (400 mg, 1.37 mmol) σε άνυδρο THF (20 mL) κατεργάζεται με CDI (266 mg, 1.64 mmol), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **46**. Ακολούθως, προστίθεται *O*-βενζυλο-*N*-

μεθυλοϋδροξυλαμίνη (225 mg, 1.64 mmol), και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 28°C για 24 h και μετά στους 45°C για 1 h, υπό ατμόσφαιρα αργού. Το μίγμα της αντίδρασης κατεργάζεται όπως περιγράφεται για το παράγωγο **46**, οπότε προκύπτει παχύρευστο ελαιώδες προϊόν, το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου, με διαλύτη έκλουσης αρχικά Et₂O-*n*-εξάνιο 1:1 και στη συνέχεια AcOEt-Et₂O 1:1. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό (450 mg).

Απόδοση: 80%

ΣΤ: 113-115 °C (AcOEt/*n*-Πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (d, 2H, *J* = 12.4 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.68-1.79 (m, 5H, 1, 6', 8'e, 10'e-H), 1.84 (s, 1H, 7'-H), 1.90 (s, 1H, 5'-H), 2.04 (s, 2H, 1', 3'-H), 2.32 (t, 4H, *J* = 13.4 Hz, 4'a, 8'a, 9'a, 10'a-H), 3.19 (s, 3H, CH₃), 3.73 (s, 2H, 6-H), 4.64 (s, 2H, CH₂CON(CH₃)OCH₂C₆H₅), 4.94 (s, 2H, CON(CH₃)OCH₂C₆H₅), 7.39 (s, 5H, αρωματικά H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 27.2 (5'-C), 27.4 (7'-C), 32.5 (4', 9'-C), 32.8 (1', 3'-C), 33.3 (8', 10'-C), 34.1 (CH₃), 38.2 (6'-C), 40.7 (CH₂CON(CH₃)OCH₂C₆H₅), 44.6 (6-C), 60.6 (2,2'-C), 76.7 (CON(CH₃)OCH₂C₆H₅), 128.9, 129.1, 129.2 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 134.4 (1-αρωματικός C), 168.7 (CON(CH₃)OCH₂C₆H₅), 172.6, 174.8 (3,5-C)

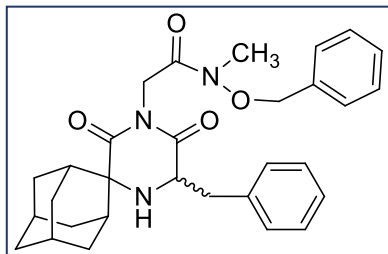
CI⁺ MS *m/z*: 412.2 ([M+H]⁺, 59), 411.2 ([M]⁺, 50), 384.2 (42), 275.1 (28), 247.0 (86), 220.0 (44), 219.0 (85), 163.1 (100)

Ανάλυση (C₂₃H₂₉N₃O₄):

Υπολ%: C: 67.13, H: 7.10, N: 10.21

Ευρ%: C: 67.08, H: 7.04, N: 10.12

***N*-Μεθυλο-3,5-διοξο-*N*-(φαινυλομεθοξυ)-6-(φαινυλομεθυλο)σπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκαν]-4-ακεταμίδιο 49**



Το καρβοξυλικό οξύ **45**^{50,51} (700 mg, 1.83 mmol) αντιδρά με *O*-βενζυλο-*N*-μεθυλοϋδροξυλαμίνη (302 mg, 2.20 mmol) παρουσία CDI (357 mg, 2.20 mmol) σε άνυδρο THF (30 mL), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του *O*-βενζυλο-*N*-μεθυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **48**.

Το προκύπτον, παχύρευστο, ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης AcOEt-Et₂O 1:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (630 mg).

Απόδοση: 69%

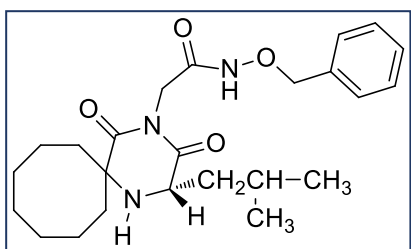
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.3-1.44 (m, 2H, 4'e, 9'e,-H), 1.48-1.84 (complex m, 10H, 1, 3', 4'a, 5', 6', 7', 8', 10'e-H), 1.96 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, 9'a-H), 2.13 (s, 1H, 1'-H), 2.85 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, 10'a -H), 2.88-2.98 (q, 1H, AMX, A region, *J*_{AX} = 8.4 Hz, *J*_{AM} = 13.8 Hz, CH_AH_MC₆H₅), 3.12 (s, 3H, CH₃), 3.35 (dd, 1H, AMX, M region, *J*_{AM} = 13.8 Hz, *J*_{MX} = 3.6 Hz, CH_AH_MC₆H₅), 3.78-3.87 (q, 1H, AMX, X region, *J*_{MX} = 3.6 Hz, *J*_{AX} = 8.4 Hz, 6-H_X), 4.48-4.64 (q_{AB}, 2H, *J* = 16.6 Hz, CH₂CON(CH₃)OCH₂C₆H₅), 4.83-4.95 (q_{AB}, 2H, *J* = 10.4 Hz, CON(CH₃)OCH₂C₆H₅), 7.13-7.38 (m, 10H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 27.1, 27.2 (5',7'-C), 30.7 (1'-C), 31.5 (4'-C), 32.6 (9'-C), 33.4 (8'-C), 34.1 (10'-C, CH₃), 35.1 (3'-C), 38.2 (CH₂C₆H₅, 6'-C), 40.9 (CH₂CON(CH₃)OCH₂C₆H₅), 54.4 (6-C), 61.0 (2,2'-C), 76.8 (CON(CH₃)OCH₂C₆H₅) 127.0, 128.7, 128.9, 129.1, 129.2, 129.3, 134.4, 137.2 (αρωματικοί-C), 168.7 (CON(CH₃)OCH₂Ph), 173.8, 174.5 (3,5-C)

CI⁺ MS *m/z*: 502.2 ([M+H]⁺, 57), 501.2 ([M]⁺, 22), 474.2 (8), 411.2 ([M+H-CH₂C₆H₅]⁺, 12), 410.1 ([M-CH₂C₆H₅]⁺, 49), 337.1 (22), 252.1 (30)

HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₃₀H₃₅N₃O₄, 524.2525, ευρεθέν, 524.2529

**(S)-2-(2-Μεθυλοπροπολο)-3,5-διοξο-N-(φαινυλομεθοξυ)-1,4-
διαζασπειρο[5.7]τριδεκαν-4-ακεταμίδιο 61**



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **59** όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού αναλόγου **46**. Χρησιμοποιήθηκαν 1.13 g (3.5 mmol), 681 mg (4.2 mmol) CDI, 670 mg (4.2 mmol) υδροχλωρικής O-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 468 mg (4.62 mmol) Et₃N

σε μίγμα άνυδρου THF - άνυδρου DMF 6:1 (70 mL). Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 2:3. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64 °C υπό υψηλό κενό (10⁻²mm Hg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε λευκό στερεό (1.07 g).

Απόδοση: 71.5%

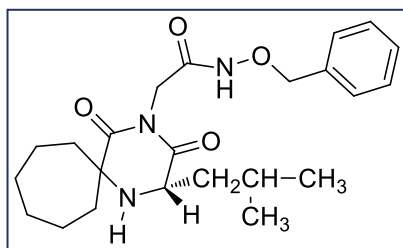
ΣΤ: 115-118 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (t, 6H, *J* ≅ 12.6 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.10-1.27 (brs, 1H, 1-H), 1.31-2.08 (complex m, 16H, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13-H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.17-2.35 (m, 1H, 13-H), 3.62 (d, 1H, *J* = 22.0 Hz, 2-H), 4.12-4.40 (brs, 1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.45-4.75 (brs, 1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.88 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.37 (s, 5H, αρωματικά H), 8.12-8.45 (brs, 0.5H, CONHOCH₂C₆H₅), 8.57-8.88 (brs, 0.5H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 20.8 (9-C), 21.2 (CH(CH₃)CH₃), 21.4 (11-C), 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.5 (10-C, CH(CH₃)₂), 27.4 (8-C), 28.5 (7-C), 28.7 (12-C), 34.5 (13-C), 39.7 (CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 40.5 (CH₂CH(CH₃)₂), 51.8 (2-C), 60.4 (6-C), 78.4, 79.5 (CONHOCH₂C₆H₅, Z/E - ισομερή), 128.7, 129.3 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 135.0 (1-αρωματικός C), 165.6, 170.7 (CONHOCH₂C₆H₅, Z/E- ισομερή), 174.3, 177.2 (3,5-C)

CI⁺ MS m/z: 430.2 ([M+H]⁺, 34), 429.3 ([M]⁺, 13), 373.2 ([M+H-CH₂CH(CH₃)₂]⁺, 18), 322.1 ([M-OCH₂C₆H₅]⁺, 18), 307.2 ([M-NHOCH₂C₆H₅]⁺, 22), 306.1 (49), 279.2 ([M-CONHOCH₂C₆H₅]⁺, 100), 91.0 (90).

**(S)-2-(2-Μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξο-N-(φαινυλομεθοξυ)-1,4-
διαζασπειρο[5.6]δωδεκαν-4-ακεταμίδιο 62**



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **60**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού αναλόγου **46**. Χρησιμοποιήθηκαν 1.52 g (4.9 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **60**, 957 mg (5.9 mmol) CDI, 942 mg (5.9 mmol) υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 657 mg (6.5 mmol) Et₃N σε μίγμα άνυδρου THF - άνυδρου DMF 6:1 (100 mL). Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 2:3. Προκύπτει λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64 °C υπό υψηλό κενό (10⁻²mm Hg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε λευκό κρυσταλλικό στερεό (1.54 g).

Απόδοση: 76%

ΣΤ: 129-131 °C

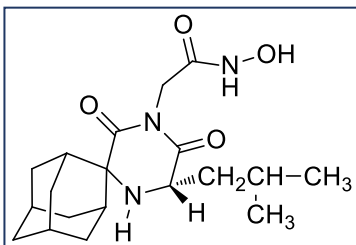
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.93 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.96 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.13-1.37 (brs, 1H, 1-H), 1.38-2.03 (complex m, 14H, 7, 8, 9, 10, 11, 12-H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.27 (~t, 1H, *J* = 9.9, 12.0 Hz, 12-H), 3.60 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 2-H), 4.09-4.39 (brs, 1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.45-4.69 (brs, 1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.87 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.37 (s, 5H, αρωματικά H), 8.24-8.44 (brs, 0.34H, CONHOCH₂C₆H₅), 8.75-8.93 (brs, 0.37H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.2 (CH(CH₃)CH₃), 21.8 (8-C), 22.7 (11-C), 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.5 (CH(CH₃)₂), 29.4, 29.6 (9,10-C), 33.6 (7-C), 38.8 (12-C), 39.8 (CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 40.3 (CH₂CH(CH₃)₂), 51.8 (2-C), 61.2 (6-C), 78.5, 79.6 (CONHOCH₂C₆H₅), 128.8, 129.4 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 134.9 (1-αρωματικός C), 165.7, 170.8 (CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 174.3, 177.6 (3,5-C)

CI⁺ MS *m/z*: 416.2 ([M+H]⁺, 5), 359.1 ([M+H-CH₂CH(CH₃)₂]⁺, 5), 265.1 ([M-CONHOCH₂C₆H₅]⁺, 18), 264.1 (59), 91.0 (90).

IV.1.1.6. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΩΝ 2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 1-6

(S)-N-Υδροξυ-6-(2-μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξοπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκαν]-4-ακεταμίδιο **1**



Διάλυμα του O-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **46** (856 mg, 1.89 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (90 ml) υδρογονώνεται για 3 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και πίεση 50 psi, παρουσία Pd-C 10% (103 mg). Ο καταλύτης διηθείται και πλένεται με απόλυτη αιθανόλη (3x15 mL). Τα

συνενωμένα διηθήματα εξατμίζονται μέχρι ξηρού υπό κενό, και το υπόλειμο αφρώδες στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 55 °C υπό υψηλό κενό (10⁻² mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υπόλειμο ημιαφρώδες στερεό (658 mg).

Απόδοση: 96%

$[\alpha]_{589}^{21} = -29.5$ (c, 0.2, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.91 (d, 6H, *J* = 6.0 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.37 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, 9'e-H), 1.41-1.51 (m, 2H, 4'e-H, CHHCH(CH₃)₂), 1.53-1.98 (complex m, 10H, 3', 5', 6', 7', 8', 10'e-H, CHHCH(CH₃)₂), 2.07 (s, 1H, 1'-H), 2.14 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, 4'a-H), 2.46 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, 9'a-H), 2.69 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, 1-H), 2.83 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, 10'a-H), 3.42-3.54 (~td, 1H, *J* = 2.6, 11.1 Hz, 6-H), 4.05-4.20 (q_{AB}, 1.4H, *J* = 15.6 Hz, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.33-4.50 (q_{AB}, 0.4H, *J* = 16.8 Hz, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 8.82 (s, 0.6H, CONHOH, *E*-ισομερές), 9.24 (s, 0.15H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.10 (s, 0.15H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.49 (s, 0.53H, CONHOH, *E*-ισομερές)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 21.2, 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.1 (CH(CH₃)₂), 26.7, 27.0 (5', 7'-C), 30.3, 30.5 (1'-C, *Z/E*-ισομερή), 31.3 (4'-C), 32.2 (8'-C), 32.9 (9'-C), 33.4 (10'-C), 33.9, 34.0 (3'-C, *Z/E*-ισομερή), 37.8 (6'-C), 39.6 (CH₂CONHOH), 40.8 40.9 (CH₂CH(CH₃)₂, *Z/E*-ισομερή), 51.1 (6-C), 59.7, 59.8 (2,2'-C, *Z/E*-ισομερή), 164.2 (CONHOH, *E*-ισομερές), 169.6 (CONHOH, *Z*-ισομερές), 174.7, 174.8, 175.0, 175.1 (3,5-C, *Z/E*-ισομερή)

CI⁺ MS m/z: 364.2, ([M+H]⁺, 9), 349.2 ([M+H-CH₃]⁺, 19), 348.2 ([M-CH₃]⁺, 57), 346.2 ([M+H-H₂O]⁺, 33), 321.2 ([M+H-CH(CH₃)₂]⁺, 39), 320.2 ([M-CH(CH₃)₂]⁺, 97), 303.2 ([M+H-H₂O, NH, CO]⁺, 44), 302.2 (100)

HRMS (ESI): [M-H]⁻ υπολογισθέν για C₁₉H₂₉N₃O₄, 362.2080, ευρεθέν, 362.2067.

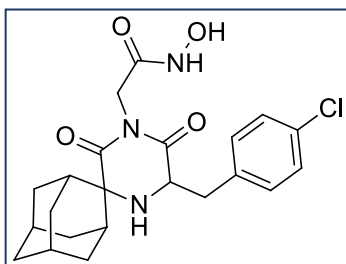
Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε αιθερικό διάλυμα της ένωσης **1**, υπό ψύξη. Το λευκό στερεό διηθείται, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται υπό κενό. **ΣΤ:** 200-203 °C (dec)

Ανάλυση (C₁₉H₃₀ClN₃O₄):

Υπολ%: C: 57.06, H: 7.56, N: 10.51

Ευρ%: C: 56.72, H: 7.41, N: 10.82

**(*R,S*)-6-[(4-Χλωροφαινυλο)μεθυλο]-*N*-υδροξυ-2,6-διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-
τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκαν]-4-ακεταμίδιο 2**



Σε αναδευόμενο διάλυμα του *O*-(4-μεθοξυβενζυλο)καρβοϋδροξαμικού παραγώγου **47** (451 mg, 0.82 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (23 mL), προστίθεται σταγόνην TFA (6 mL, 77 mmol) και η ανάδευση συνεχίζεται για 10 min σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθώς, προστίθεται Et₃SiH

(600 μl, 3.75 mmol) και η ανάδευση συνεχίζεται για 45 min. Το μίγμα της αντίδρασης εξατμίζεται μέχρι ξηρού, υπό κενό, στο υπόλειμμα προστίθενται νερό (15 mL) και αιθέρας (50 mL) και στο προκύπτον διφασικό σύστημα προστίθεται υπό έντονη ανάδευση στερεό Na₂CO₃ μέχρι pH=8-9. Παραλαμβάνεται η οργανική φάση και η υδατική εκχυλίζεται με αιθέρα (3x40 mL). Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (50 mL), ξηραίνονται (Na₂SO₄) και εξατμίζονται υπό κενό. Το παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 2:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 55 °C υπό υψηλό κενό (10⁻² mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υπόλευκο ημιαφρώδες στερεό (313 mg).

Απόδοση: 89%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.30 (d, 2H, *J* = 11.6 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.48-1.73 (complex m, 5H, 4'a, 7', 8', 10'e-H), 1.76 (s, 1H, 5'-H), 1.82 (s, 1H, 3'-H), 2.04 (s, 1H, 1'-H), 2.18 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, 9'a-H), 2.69-2.92 (complex m, 3H, CHHC₆H₄Cl-4, 1, 10'a-H), 3.30 (dd, 1H, *J* = 3.2, 14.0 Hz, CHHC₆H₄Cl-4), 3.72 (td, 1H, *J* = 3.2, 10.9 Hz, 6-H), 4.16 (s, 1.4 H, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.38-4.53 (q_{AB}, 0.43H, *J* = 16.8 Hz, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 7.29-7.40 (m, 4H, αρωματικά H), 8.87 (s, 0.72H, CONHOH, *E*-ισομερές), 9.28 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.16 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.55 (s, 0.7H, CONHOH, *E*-ισομερές)

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 26.5 (5'-C), 26.7 (7'-C), 29.9 (1'-C), 30.9 (4'-C), 32.0 (9'-C), 32.8 (8'-C), 33.3 (10'-C), 34.1 (3'-C), 36.5 (CH₂C₆H₄Cl-4), 37.7 (6'-C), 39.5 (CH₂CONHOH), 54.1 (6-C), 60.0 (2,2'-C), 127.9, 131.0 (2, 3, 5, 6-αρωματικοί C), 130.8 (4-αρωματικός C), 137.8 (1-αρωματικός C), 164.1 (CONHOH, *E*-ισομερές), 169.5 (CONHOH, *Z*-ισομερές), 173.5, 174.5 (3,5-C)

CI⁺ MS m/z: 432.1 ([M+H]⁺, 11), 307.1 ([M+H-CH₂C₆H₄Cl]⁺, 12), 306.1 ([M- CH₂C₆H₄Cl]⁺, 69), 288.1 (100)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₂H₂₆ClN₃O₄, 432.1690, ευρεθέν 432.1689, [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₂₂H₂₆ClN₃O₄, 454.1510, ευρεθέν 454.1506.

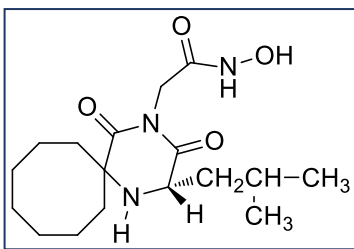
Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για τη λήψη του υδροχλωρικού άλατος του υδροξαμικού αναλόγου **1**. **ΣΤ:** 179-182 °C (dec)

Ανάλυση (C₂₂H₂₇Cl₂N₃O₄):

Υπολ%: C: 56.41, H: 5.81, N: 8.97

Ευρ%: C: 56.06, H: 6.12, N: 8.65

(S)-N-Υδροξυ-2-(2-μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξο-1,4-διασπειρο[5.7]τριδεκαν-4-ακεταμίδιο 3



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **61** (1.19 g, 2.8 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (126 mL), υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (143 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό

χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1 και ακολούθως AcOEt. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64 °C υπό υψηλό κενό (10⁻² mm Hg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υπόλευκο κρυσταλλικό στερεό (850 mg).

Απόδοση: 90.5%

ΣΤ: 129-132 °C

[α]_D²³ = -11 (c, 0.2, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.84 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.88 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.30-1.96 (complex m, 16H, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13-H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.97-2.10 (q, 1H, *J* = 9.2 Hz, 13-H), 2.42-2.48 (m, 1H, 1-H), 3.36-3.53 (m, 1H, 2-H), 4.0-4.13 (q_{AB}, 1.5H, *J* = 15.6 Hz, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.30-4.42 (q_{AB}, 0.4H, *J* = 16.8 Hz, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 8.79 (s, 0.8H, CONHOH, *E*-ισομερές), 9.21 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.08 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.43 (s, 0.7H, CONHOH, *E*-ισομερές)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 20.4 (9-C), 21.0 (11-C), 21.1, 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.0 (CH(CH₃)₂), 24.2 (10-C), 27.0 (8-C), 27.7, 27.8 (7-C), 28.3 (12-C), 33.4 (13-C), 39.2, 39.3 (CH₂CONHOH), 39.6 (CH₂CH(CH₃)₂), 51.1 (2-C), 59.5 (6-C), 164.0 (CONHOH, *E*-ισομερές), 169.5 (CONHOH, *Z*-ισομερές), 174.1, 176.9 (3,5-C)

CI⁺ MS m/z: 340.2 ([M+H]⁺, 16), 324.1 ([M-CH₃]⁺, 15), 306.1 (27), 279.1 ([M+H-H₂O, NH, CO]⁺, 32), 278.1 (100)

HRMS (ESI): [M-H]⁻ υπολογισθέν για C₁₇H₂₉N₃O₄, 338.2080, ευρεθέν, 338.2069

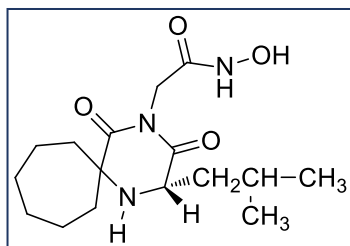
Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για τη λήψη του υδροχλωρικού άλατος του αδαμαντανικού υδροξαμικού αναλόγου **1**. **ΣΤ**: 212-214 °C (dec)

Ανάλυση ($C_{17}H_{30}ClN_3O_4$):

Υπολ%: C: 54.32, H: 8.05, N: 11.18

Ευρ%: C: 53.98, H: 7.88, N: 10.89

**(S)-N-Υδροξυ-2-(2-μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.6]δωδεκαν-4-
ακεταμίδιο 4**



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **62** (1.62 g, 3.9 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (175 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (194 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό

χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 3:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64 °C υπό υψηλό κενό (10⁻²mm Hg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υπόλευκο κρυσταλλικό στερεό (1.18 g).

Απόδοση: 93%

ΣΤ: 152-155 °C

[α]_D²³ = -21 (c, 0.2, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.88 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.33-1.80 (complex m, 12H, 7, 8, 9, 10, 11, 12-H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.83-2.0 (m, 2H, CH(CH₃)₂, 7-H), 2.02-2.16 (m, 1H, 12-H), 2.59 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, 1-H), 3.41-3.56 (m, 1H, 2-H), 4.06-4.19 (q_{AB}, 1.5H, *J* = 15.6 Hz, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.35-4.51 (q_{AB}, 0.4H, *J* = 16.8 Hz, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 8.84 (s, 0.7H, CONHOH, *E*-ισομερές), 9.25 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.13 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.48 (s, 0.7H, CONHOH, *E*-ισομερές)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 21.1 (CH(CH₃)CH₃), 21.3 (8-C), 22.3 (11-C), 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.0 (CH(CH₃)₂), 29.1, 29.3 (9-10-C), 33.1 (7-C), 37.7 (12-C), 39.4 (CH₂CONHOH), 39.5 (CH₂CH(CH₃)₂), 51.1 (2-C), 60.2, 60.3 (6-C), 164.0 (CONHOH, *E*-ισομερές), 169.5 (CONHOH, *Z*-ισομερές), 174.1, 177.4 (3,5-C)

CI⁺ MS m/z: 326.1 ([M+H]⁺, 57), 325.1 ([M]⁺, 13), 310.1 ([M-CH₃]⁺, 20), 269.0 ([M+H]-CH₂CH(CH₃)₂]⁺, 38), 265.1 (78), 264.1 (100)

HRMS (ESI): [M-H]⁻ υπολογισθέν για C₁₆H₂₇N₃O₄, 324.1923, ευρεθέν, 324.1911

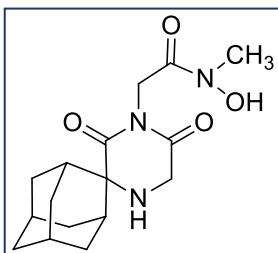
Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για τη λήψη του υδροχλωρικού άλατος του αδαμαντανικού υδροξαμικού αναλόγου **1**. **ΣΤ:** 211-213 °C (dec)

Ανάλυση ($C_{16}H_{28}ClN_3O_4$):

Υπολ%: C: 53.10, H: 7.80, N: 11.61

Ευρ%: C: 53.39, H: 7.65, N: 11.32

N*-Υδροξυ-*N*-μεθυλο-3,5-διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκαν]-4-ακεταμίδιο **5*



Διάλυμα του *O*-βενζυλο-*N*-μεθυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **48** (850 mg, 2.06 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (92 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (102 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή υοθ υδροξαμικού αναλόγου **1**. Το προκύπτον υποκίτρινο στερεό χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό (570 mg).

Απόδοση: 86%

ΣΤ: 185-188 °C (dec) (AcOEt/*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.43 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.56-1.68 (m, 4H, 6', 8'e, 10'e-H), 1.76 (s, 1H, 7'-H), 1.79 (s, 1H, 5'-H), 1.96 (s, 2H, 1', 3'-H), 2.20-2.33 (br s, 4H, 4'a, 8'a, 9'a, 10'a-H), 3.10 (s, 3H, CH₃), 3.11 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz, 1-H), 3.56 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 6-H), 4.49 (s, 2H, CH₂CON(CH₃)OH), 10.06 (s, 1H, OH)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 26.7 (5'-C), 26.9 (7'-C), 31.9 (1',3'-C), 32.0 (4',9'-C), 32.8 (8',10'-C), 35.9 (CH₃), 39.9 (CH₂CON(CH₃)OH), 44.0 (6-C), 59.4 (2, 2'-C), 166.7 (CON(CH₃)OH), 172.2, 174.6 (3,5-C)

EI MS *m/z*: 322.2 ([M+H]⁺, 6), 321.1 ([M]⁺, 37), 293.1 (100), 247.1 (25), 219.1 (56).

Ανάλυση (C₁₆H₂₃N₃O₄):

Υπολ%: C: 59.79, H: 7.21, N: 13.08

Ευρ%: C: 59.48, H: 7.14, N: 13.24

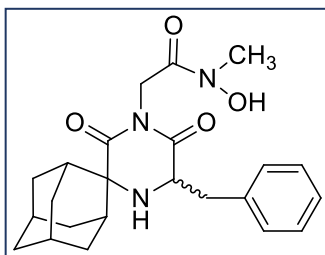
Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε διάλυμα της ένωσης **5** σε AcOEt υπό ψύξη. Ακολουθεί προσθήκη αιθέρα για την πλήρη καταβύθιση του άλατος. Το λευκό στερεό διηθείται, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται υπό κενό. **ΣΤ:** Διασπάται προοδευτικά από τους 175 °C

Ανάλυση (C₁₆H₂₄ClN₃O₄):

Υπολ%: C: 53.70, H: 6.76, N: 11.74

Ευρ%: C: 53.87, H: 6.97, N: 11.60

***N*-Υδροξυ-*N*-μεθυλο-3,5-διοξο-6-(φαινυλομεθυλο)σπειρο[πιπεραζινο-2,2'-
τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκαν]-4-ακεταμίδιο **6****



Διάλυμα του *O*-βενζυλοϋδροξαμικού παραγώγου **49** (1.06 g, 2.11 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (95 mL), υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (127 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού αναλόγου **1**. Το προκύπτον υπόλευκο, αφρώδες στερεό

χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1 και στη συνέχεια 2:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε λευκό κρυσταλλικό στερεό (820 mg).

Απόδοση: 94%

ΣΤ: 132-135 °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.30 (t, 2H, *J* = 9.7 Hz, 4'e, 9'e,-H), 1.50-1.78 (complex m, 8H, 4'a, 5', 6', 7', 8', 10'e-H), 1.83 (s, 1H, 3'-H), 2.07 (s, 1H, 1'-H), 2.17 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, 9'a-H), 2.71-2.85 (complex m, 3H, 1,10'a -H, CH_AH_MC₆H₅), 3.09 (s, 3H, CH₃), 3.31 (dd, 1H, AMX, M region, *J*_{AM} = 13.8 Hz, *J*_{MX} = 3.0 Hz, CH_AH_MC₆H₅), 3.73 (td, 1H, *J* = 3.3, 10.6 Hz, 6-H_X), 4.46-4.56 (q_{AB}, 2H, *J* = 16.7 Hz, CH₂CON(CH₃)OH), 7.15-7.35 (m, 5H, αρωματικά H), 10.08 (s, 1H, OH)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 26.6 (5'-C), 26.7 (7'-C), 30.1 (1'-C), 30.9 (4'-C), 32.1 (9'-C), 32.7 (8'-C), 33.4 (10'-C), 34.0 (3'-C), 36.0 (CH₃), 37.4 (CH₂C₆H₅), 37.7 (6'-C), 40.3 (CH₂CON(CH₃)OH), 54.4 (6-C), 59.9 (2,2'-C), 126.2, 128.0, 129.1 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 138.6 (1-αρωματικός C), 166.8 (CON(CH₃)OH), 173.8, 174.6 (3,5-C)

EI MS *m/z*: 412.2 ([M+H]⁺, 3), 411.2 ([M]⁺, 7), 383.1 (13), 321.2 ([M+H-CH₂C₆H₅]⁺, 18), 320.0 ([M-CH₂C₆H₅]⁺, 100), 252.1 (41)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₃H₂₉N₃O₄, 412.2236, ευρεθέν, 412.2227

Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για τη λήψη του υδροχλωρικού άλατος του υδροξαμικού αναλόγου **1**. Το λευκό στερεό διηθείται, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται υπό κενό. **ΣΤ:** 203-206 °C (dec)

Ανάλυση ($C_{23}H_{30}ClN_3O_4$):

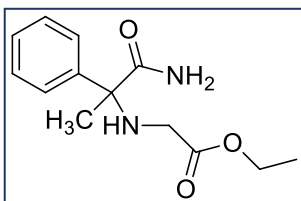
Υπολ%: C: 61.66, H: 6.75, N: 9.38

Ευρ%: C: 61.35, H: 6.46, N: 9.21

IV.1.2. 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 7-18 (Σχήματα 8, 9 και 10)

IV.1.2.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ Ν-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΓΛΥΚΙΝΙΚΩΝ ΑΙΘΥΛΕΣΤΕΡΩΝ 73-77 (Σχήμα 8)

Αιθυλεστέρας της Ν-[(1-αμινοκαρβονυλο-1-φαινυλ)αιθυλο]γλυκίνης **73**



Αρχικά παρασκευάζεται το αντίστοιχο αμινονιτρίλιο **68** από την αντίδραση της ακετοφαινόνης **63** (3.2 g, 26.6 mmol) με υδροχλωρικό άλας του αιθυλεστέρα της γλυκίνης (3.98 g, 27.9 mmol) και NaCN (1.37 g, 27.9 mmol), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του ανάλογου αδαμαντανικού αμινονιτρίλιου **31**. Το λαμβανόμενο ακάθαρτο ελαιώδες προϊόν διαλύεται σε CH₂Cl₂ (143 mL) και υδρολύεται με H₂SO₄ 97% (32 mL), όπως περιγράφεται για τη λήψη του αμιδοεαστέρα **35**. Μετά την κατεργασία του μίγματος προκύπτει ελαιώδες υπόλειμμα, το οποίο χρωματογραφείται υπό πίεση (flash chromatography) σε στήλη του οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-Et₂O 1:1. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό (1.1 g).

Απόδοση: 16.5% (από ακετοφαινόνη)

ΣΤ: 88-90 °C (AcOEt/Et₂O/*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.15 (t, 3H, *J* ≅ 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.62 (s, 3H, C₆H₅(CH₃)CNH), 2.26 (s, 1H, NHCH₂CO₂CH₂CH₃), 3.11-3.26 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 17.3 Hz, NHCH₂CO₂CH₂CH₃), 4.0-4.14 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 6.43 (brs, 1H, CONHH), 6.94 (brs, 1H, CONHH), 7.15-7.51 (m, 5H, αρωματικά H)

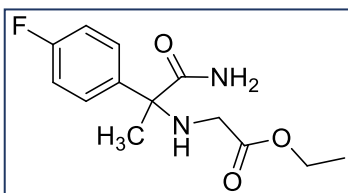
¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.0 (CO₂CH₂CH₃), 22.6 (C₆H₅(CH₃)C), 45.4 (NHCH₂CO₂CH₂CH₃), 60.9 (CO₂CH₂CH₃), 64.5 (C₆H₅(CH₃)CNH), 126.2, 127.5, 128.4 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 141.6 (1-αρωματικός C), 172.1 (CO₂CH₂CH₃), 177.5 (CONH₂)

Ανάλυση (C₁₃H₁₈N₂O₃):

Υπολ%: C: 62.38, H: 7.25, N: 11.19

Ευρ%: C: 62.24, H: 7.10, N: 11.24

Αιθυλεστέρας της *N*-[[1-αμινοκαρβονυλο-1-(4-φθοροφαινυλ)]αιθυλο]γλυκίνης **74**



Αρχικά παρασκευάζεται το αντίστοιχο αμινονιτρίλιο **69** από την αντίδραση της 4-φθοροακετοφαινόνης **64** (3.67 g, 26.6 mmol) με υδροχλωρικό άλας του αιθυλεστέρα της γλυκίνης (3.98 g, 27.9 mmol) και NaCN (1.37 g, 27.9 mmol), όπως

περιγράφεται για την παρασκευή του ανάλογου αδαμαντανικού αμινονιτρίλιου **31**. Το λαμβανόμενο ακάθαρτο ελαιώδες προϊόν διαλύεται σε CH₂Cl₂ (143 mL) και υδρολύεται με H₂SO₄ 97% (32 mL), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αμιδοεστέρα **35**. Μετά την κατεργασία του μίγματος προκύπτει ελαιώδες υπόλειμμα, το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt--*n*-εξάνιο 1:1 και στη συνέχεια AcOEt. Λαμβάνεται υποκίτρινο, παχύρευστο, ελαιώδες προϊόν, το οποίο κρυσταλλώνει υπό ψύξη (1.86 g).

Λευκό στερεό. **ΣΤ**: 90-92°C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

Απόδοση: 26% (από 4-φθοροακετοφαινόνη)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 1.23 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.68 (s, 3H, 4-FC₆H₄(CH₃)CNH), 2.24 (s, 1H, NHCH₂CO₂C₂H₅), 3.24 (~s, 2H, NHCH₂CO₂C₂H₅), 4.10-4.17 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 6.18 (s, 1H, CONHH), 7.01 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, 3,5-αρωματικά H), 7.03 (s, 1H, CONHH), 7.43-7.49 (~q, 2H, *J* = 5.3 Hz, 2,6-αρωματικά H)

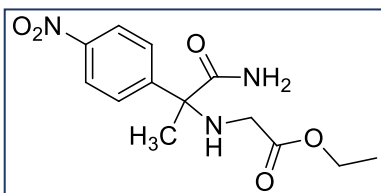
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.2 (CO₂CH₂CH₃), 23.1 (4-FC₆H₄(CH₃)C), 45.6 (NHCH₂CO₂CH₂CH₃), 61.3 (CO₂CH₂CH₃), 64.4 (4-FC₆H₄(CH₃)CNH), 115.2, 115.7 (3,5-αρωματικοί C, *J*_{C-F} = 21.2 Hz), 128.2, 128.4 (2,6-αρωματικοί C, *J*_{C-F} = 8.1 Hz), 137.6, 137.7 (1-αρωματικός C, *J*_{C-F} = 3.3 Hz), 159.8, 164.7 (4-αρωματικός C, *J*_{C-F} = 245 Hz), 172.3 (CO₂CH₂CH₃), 177.4 (CONH₂)

Ανάλυση (C₁₃H₁₇FN₂O₃):

Υπολ^ο%: C: 58.20, H: 6.39, N: 10.44

Ευρ^ο%: C: 58.05, H: 6.45, N: 10.62

Αιθυλεστέρας της *N*-[[1-αμινοκαρβονυλο-1-(4-νιτροφαινυλ)]αιθυλο]γλυκίνης **75**



Αρχικά παρασκευάζεται το αντίστοιχο αμινονιτρίλιο **70** από την αντίδραση της 4-νιτροακετοφαινόνης **65** (4.39 g, 26.6 mmol) με υδροχλωρικό άλας του αιθυλεστέρα της γλυκίνης (3.98 g, 27.9 mmol) και NaCN (1.37 g, 27.9 mmol), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του ανάλογου αδαμαντανικού αμινονιτρίλιου **31**. Το λαμβανόμενο ακάθαρτο ελαιώδες προϊόν διαλύεται σε CH₂Cl₂ (143 mL) και υδρολύεται με H₂SO₄ 97% (32 mL), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αμιδοεστέρα **35**. Μετά την κατεργασία του μίγματος προκύπτει κίτρινο παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα, το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου. Αρχικά με έκλουση της στήλης με AcOEt--*n*-εξάνιο 1:1 απομακρύνεται η πρώτη ύλη (4-νιτροακετοφαινόνη). Στη συνέχεια η έκλουση με AcOEt--*n*-εξάνιο 2:1 παρέχει λευκό κρυσταλλικό στερεό, το οποίο αντιστοιχεί στην πιπεραζινοδιόνη **94** (740 mg, 11% από ακετοφαινόνη) (βλ. παρακάτω). Περαιτέρω έκλουση της στήλης με AcOEt--*n*-εξάνιο 2:1 και στη συνέχεια με AcOEt απέδωσε τον επιθυμητό αμιδοεστέρα **75** ως υποκίτρινο, ελαιώδες προϊόν, το οποίο κρυσταλλώνει υπό ψύξη (4.33 g).

Απόδοση: 55% (από 4-νιτροακετοφαινόνη)

ΣΤ: 83-85°C (AcOEt/Et₂O-*n*-πεντάνιο) (ελαφρώς υποκίτρινο στερεό)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.22 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.72 (s, 3H, 4-NO₂C₆H₄(CH₃)CNH), 2.20-2.46 (brs, 1H, NHCH₂CO₂CH₂CH₃), 3.25 (s, 2H, NHCH₂CO₂CH₂CH₃), 4.08-4.20 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 6.34 (s, 1H, CONHH), 7.15 (s, 1H, CONHH), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, 2,6 αρωματικά H), 8.17 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, 3,5 αρωματικά H)

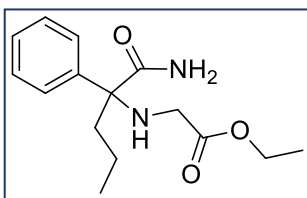
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.2 (CO₂CH₂CH₃), 23.3 (4-NO₂C₆H₄(CH₃)CNH), 45.6 (NHCH₂CO₂CH₂CH₃), 61.5 (CO₂CH₂CH₃), 65.0 (4-NO₂C₆H₄(CH₃)CNH), 123.7 (3,5-αρωματικοί C), 127.7 (2,6-αρωματικοί C), 147.3, 149.2 (1,4-αρωματικοί C), 172.0 (CO₂CH₂CH₃), 176.2 (CONH₂)

Ανάλυση (C₁₃H₁₇N₃O₅):

Υπολ%: C: 52.87, H: 5.80, N: 14.23

Ευρ%: C: 52.59, H: 5.82, N: 14.52

Αιθυλεστέρας της N-[(1-αμινοκαρβονυλο-1-φαινυλο)βουτυλο]γλυκίνης **76**



Αρχικά παρασκευάζεται το αντίστοιχο αμινονιτρίλιο **71** από την αντίδραση της βουτυροφαινόνης **66** (3.95 g, 26.6 mmol) με υδροχλωρικό αιθυλεστέρα της γλυκίνης (3.98 g, 27.9 mmol) και NaCN (1.37 g, 27.9 mmol), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του ανάλογου αδαμαντανικού αμινονιτρίλιου **31**. Το λαμβανόμενο ακάθαρμο ελαιώδες προϊόν διαλύεται σε CH₂Cl₂ (143 mL) και υδρολύεται με H₂SO₄ 97% (32 mL), όπως περιγράφεται για τη λήψη του αμιδοεστέρα **35**. Μετά την κατεργασία του μίγματος προκύπτει ελαιώδες προϊόν το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1. Λαμβάνεται διαφανές, άχρωμο, παχύρευστο, ελαιώδες προϊόν (1.35 g).

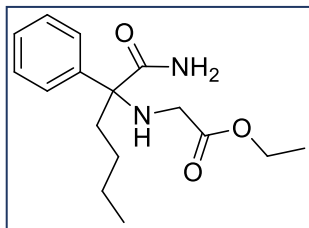
Απόδοση: 18% (από βουτυροφαινόνη)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.87 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.06-1.21 (complex m, 5H, CH₂CH₂CH₃, CO₂CH₂CH₃), 1.94-2.18 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₃). 2.19 -2.40 (brs, 1H, NHCH₂CO₂CH₂CH₃), 3.06-3.18 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 17.0 Hz, NHCH₂CO₂CH₂CH₃), 4.05-4.12 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 6.0 (s, 1H, CONHH), 6.90 (s, 1H, CONHH), 7.15-7.30 (complex m, 3H, αρωματικά H), 7.39-7.46 (complex m, 2H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.2 (CH₂CH₂CH₃), 14.4 (CO₂CH₂CH₃), 16.7 (CH₂CH₂CH₃), 35.8 (CH₂CH₂CH₃), 45.1 (NHCH₂CO₂CH₂CH₃), 61.1 (CO₂CH₂CH₃), 67.4 (C₆H₅(*n*-C₃H₇)CNH), 126.5, 127.5, 128.6 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 141.0 (1-αρωματικός C), 172.1 (CO₂CH₂CH₃), 176.7 (CONH₂)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₅H₂₂N₂O₃, 279.1709, ευρεθέν, 279.1705

Αιθυλεστέρας της N-[(1-αμινοκαρβονυλο-1-φαινυλο)πεντολο]γλυκίνης **77**



Αρχικά παρασκευάζεται το αντίστοιχο αμινονιτρίλιο **72** από την αντίδραση της βαλεροφαινόνης **67** (4.32 g, 26.6 mmol) με υδροχλωρικό αιθυλεστέρα της γλυκίνης (3.98 g, 27.9 mmol) και NaCN (1.37 g, 27.9 mmol), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του ανάλογου κυκλοοκτανικού αμινονιτρίλιου **31**.

Το λαμβανόμενο ακάθαρτο ελαιώδες προϊόν διαλύεται σε CH₂Cl₂ (143 mL) και υδρολύεται με H₂SO₄ 97% (32 mL), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αμιδοεστέρα **35**. Μετά την κατεργασία του μίγματος προκύπτει ελαιώδες προϊόν το οποίο χρωματογραφείται υπό πίεση σε στήλη οξειδίου του πυριτίου (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:2 και στη συνέχεια, σταδιακά, 3:1. Λαμβάνεται διαφανές, άχρωμο, παχύρευστο, ελαιώδες προϊόν (1.79 g), το οποίο κρυσταλλώνει υπό ψύξη.

Απόδοση: 23% (από βαλεροφαινόνη)

ΣΤ: 72-74°C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.84 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.05-1.17 (complex m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.19 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.26-1.39 (complex m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.98-2.23 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.26 -2.48 (brs, 1H, NHCH₂CO₂CH₂CH₃), 3.15 (s, 2H, NHCH₂CO₂CH₂CH₃), 4.03-4.18 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 6.64 (s, 1H, CONHH), 6.96 (s, 1H, CONHH), 7.16-7.32 (complex m, 3H, αρωματικά H), 7.41-7.50 (complex m, 2H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 13.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 14.0 (CO₂CH₂CH₃), 22.8 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 25.3 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 33.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 44.9 (NHCH₂CO₂CH₂CH₃), 60.9 (CO₂CH₂CH₃), 67.1 (C₆H₅(*n*-C₄H₉)CNH), 126.3, 127.3, 128.4 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 141.0 (1-αρωματικός C), 171.9 (NHCH₂CO₂CH₂CH₃), 176.8 (CONH₂)

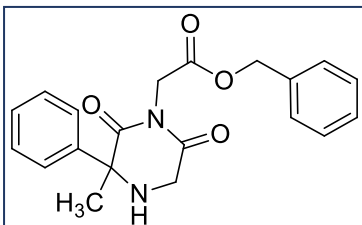
Ανάλυση (C₁₆H₂₄N₂O₃):

Υπολ%: C: 65.72, H: 8.27, N: 9.58

Ευρ%: C: 65.95, H: 8.35, N: 9.39

IV.1.2.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-2,6-ΔΙΟΞΟ-1-ΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟΞΙΚΩΝ BENΖΥΛΕΣΤΕΡΩΝ 78-82 (Σχήμα 8)

3-Μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-1-πιπεραζινοξικός βενζυλεστέρας **78**



Για την παρασκευή της ένωσης **78**, ο αμιδοεστέρας **73** (1 g, 4 mmol), κατεργάζεται με δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμίδιο (798 mg, 4 mmol), σε άνυδρο THF (40 mL) για 2h, όπως περιγράφεται για τη λήψη του 1-πιπεραζινοξικού βενζυλεστέρα **39**. Μετά την εκδίωξη του διαλύτη, το υπόλειμμα (μετά καλίου ιμιδικό άλας)

υποβάλλεται σε αντίδραση με βρωμοξικό βενζυλεστέρα (962 mg, 4.2 mmol) σε άνυδρο DMF (40 mL) με τον ίδιο τρόπο που περιγράφεται για την παρασκευή του βενζυλεστέρα **39**. Το προκύπτον ακάθαρτο, παχύρευστο, ελαιώδες προϊόν χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης AcOEt-Et₂O-*n*-εξάνιο 0.5:1:1. Λαμβάνεται ελαφρώς ροδόχρουν, παχύρευστο, ελαιώδες προϊόν (1.13 g).

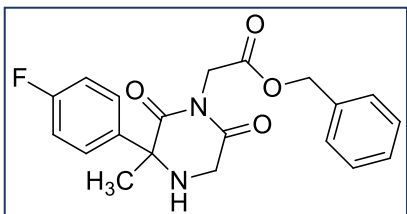
Απόδοση: 81%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.57 (s, 3H, 3-CH₃), 2.10-2.39 (brs, 1H, 4-H), 3.40 (d, 1H, *J* = 18.5 Hz, 5-H), 3.61 (d, 1H, *J* = 18.5 Hz, 5-H), 4.45-4.65 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 16.7 Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.11 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 7.22-7.42 (m, 5H, αρωματικά H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 28.7 (3-CH₃), 40.3 (CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 46.0 (5-C), 62.6 (3-C), 67.3 (CO₂CH₂C₆H₅), 125.7, 128.2, 128.4, 128.6, 128.9, 135.1, 138.7 (αρωματικοί C), 167.7 (CO₂CH₂C₆H₅), 171.3, 173.6 (2,6-C)

HRMS (APCI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₀H₂₀N₂O₄, 353.1501, ευρεθέν, 353.1494

3-(4-Φθοροφαινυλο)-3-μεθυλο-2,6-διοξο-1-πιπεραζινοξικός βενζυλεστέρας **79**



Για την παρασκευή της ένωσης **79**, ο αμιδοεστέρας **74** (2.5 g, 9.32 mmol), κατεργάζεται με δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμίδιο (1.86 g, 9.32 mmol), σε άνυδρο THF (92 mL) για 2h, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του 1-πιπεραζινοξικού βενζυλεστέρα **39**. Μετά την εκδίωξη του διαλύτη, το υπόλειμμα (μετά καλίου ιμιδικό άλας) υποβάλλεται σε αντίδραση με βρωμοξικό βενζυλεστέρα (2.24 g, 9.79 mmol) σε άνυδρο DMF (92 mL) με τον ίδιο τρόπο που περιγράφεται για τη λήψη του βενζυλεστέρα **39**. Το προκύπτον ακάθαρτο, κιτρινωπό, ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:2. Λαμβάνεται υποκίτρινο, παχύρευστο, ελαιώδες προϊόν (2.52 g).

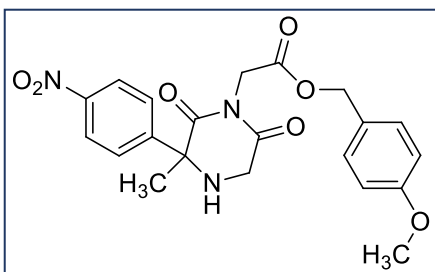
Απόδοση: 73%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.63 (s, 3H, CH₃), 2.86 (~brs, 1H, 4-H), 3.45 (d, 1H, *J* = 18.6 Hz, 5-H), 3.70 (d, 1H, *J* = 18.6 Hz, 5-H), 4.54-4.71 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 16.7 Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.19 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 7.01 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, 3,5-αρωματικά H του 4-FC₆H₄), 7.30-7.50 (complex m, 7H, 2,6-αρωματικά H του 4-FC₆H₄ και τα αρωματικά H του C₆H₅)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 29.0 (CH₃), 40.4 (CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 45.9 (5-C), 62.3 (3-C), 67.5 (CO₂CH₂C₆H₅), 115.7, 116.2 (3,5-αρωματικοί C του 4-FC₆H₄, *J*_{C-F} = 21.4 Hz), 127.7, 127.9 (2,6-αρωματικοί C του 4-FC₆H₄, *J*_{C-F} = 8.1 Hz), 128.4, 128.6, 128.8 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C του C₆H₅), 134.5, 134.6 (1-αρωματικός C του 4-FC₆H₄, *J*_{C-F} = 3.2 Hz), 135.2 (1-αρωματικός C του C₆H₅), 160.1, 165.0 (4-αρωματικός C του 4-FC₆H₄, *J*_{C-F} = 246 Hz), 167.8 (CO₂CH₂C₆H₅), 171.2, 173.6 (2,6-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₀H₁₉FN₂O₄ 371.1407, ευρεθέν, 371.1411, [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₂₀H₁₉FN₂O₄ 393.1227, ευρεθέν, 393.1229.

**3-Μεθυλο-3-(4-νιτροφαινυλο)-2,6-διοξο-1-πιπεραζινοξικός
4-μεθοξυβενζυλεστέρας 80**



Για την παρασκευή της ένωσης **80**, ο αμιδοεστέρας **75** (2.0 g, 6.77 mmol), κατεργάζεται με δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμίδιο (1.35 g, 6.77 mmol), σε άνυδρο THF (68 mL) για 2h, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του 1-πιπεραζινοξικού βενζυλεστέρα **39**. Μετά την εκδίωξη του διαλύτη, το υπόλειμμα (μετά καλίου ιμιδικό άλας) υποβάλλεται σε αντίδραση με βρωμοξικό 4-μεθοξυβενζυλεστέρα (1.84 g, 7.1 mmol) σε άνυδρο DMF (68 mL) με τον ίδιο τρόπο που περιγράφεται για τη λήψη του βενζυλεστέρα **39**. Το προκύπτον ακάθαρτο, κιτρινωπό στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1 και στη συνέχεια, σταδιακά, AcOEt. Λαμβάνεται υποκίτρινο στερεό (2.4 g).

Απόδοση: 83%

ΣΤ: 128-130°C (AcOEt/Et₂O-*n*-πεντάνιο) (ελαφρώς υποκίτρινο στερεό)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.67 (s, 3H, 3-CH₃), 2.13-2.38 (brs, 1H, 4-H), 3.40 (d, 1H, *J* = 18.7 Hz, 5-H), 3.76 (d, 1H, *J* = 18.7 Hz, 5-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.52-4.68 (q, 2H, *J* = 16.7 Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₄OCH₃-4), 5.11 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₄OCH₃-4), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, 3,5 αρωματικά-H του C₆H₄OCH₃-4), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, 2,6 αρωματικά-H του C₆H₄OCH₃-4), 7.69 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 2,6 αρωματικά-H του 4-NO₂C₆H₄), 8.16 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 3,5 αρωματικά-H του 4-NO₂C₆H₄)

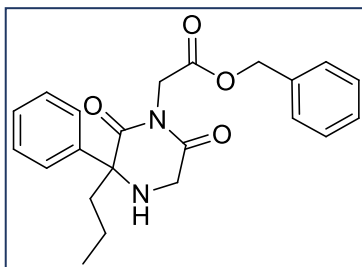
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 29.0 (3-CH₃), 40.6 (CH₂CO₂CH₂C₆H₄OCH₃-4), 45.9 (5-C), 55.4 (-OCH₃), 62.7 (3-C), 67.6 (CO₂CH₂C₆H₄OCH₃-4), 114.2 (3,5-αρωματικοί-C του C₆H₄OCH₃-4), 124.3 (3,5-αρωματικοί-C του 4-NO₂C₆H₄), 127.2 (2,6-αρωματικοί-C του 4-NO₂C₆H₄), 130.3 (1,2,6-αρωματικοί-C του C₆H₄OCH₃-4), 146.2, 148.0 (1,4-αρωματικοί-C του 4-NO₂C₆H₄), 160.1 (4-αρωματικός-C του C₆H₄OCH₃-4), 167.6 (CO₂CH₂C₆H₄OCH₃-4), 170.6, 172.7 (2,6-C)

Ανάλυση (C₂₁H₂₁N₃O₇):

Υπολ%: C: 59.01, H: 4.95, N: 9.83

Ευρ%: C: 58.78, H: 4.89, N: 10.02

2,6-Διοξο-3-φαινυλο-3-προπολο-1-πιπεραζινοξικός βενζυλεστέρας **81**



Για την παρασκευή της ένωσης **81**, ο αμιδοεστέρας **76** (3.2 g, 11.5 mmol), κατεργάζεται με δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιοαμιδιο (2.29 g, 11.5 mmol), σε άνυδρο THF (113 mL) για 2h, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του 1-πιπεραζινοξικού βενζυλεστέρα **39**. Μετά

την εκδίωξη του διαλύτη, το υπόλειμμα (μετά καλίου ιμιδικό άλας) υποβάλλεται σε αντίδραση με βρωμοξικό βενζυλεστέρα (2.77 g, 12.1 mmol) σε άνυδρο DMF (113 mL) με τον ίδιο τρόπο που περιγράφεται για τη λήψη του βενζυλεστέρα **39**. Το προκύπτον ακάθαρτο, κίτρινο στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:2. Λαμβάνεται υποκίτρινο στερεό προϊόν (3.98 g).

Απόδοση: 91%

ΣΤ: 63-65°C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.20-1.38 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.80-2.13 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.12-2.50 (brs, 1H, 4-H), 3.55 (d, 1H, *J* = 18.4 Hz, 5-H), 3.74 (d, 1H, *J* = 18.4 Hz, 5-H), 4.51-4.74 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 16.7 Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.19 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 7.27-7.51 (complex m, 10H, αρωματικά H)

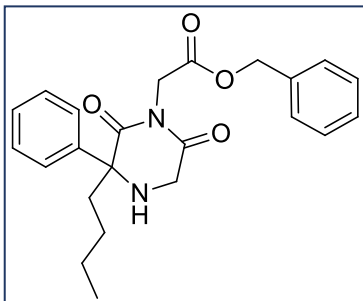
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.3 (CH₂CH₂CH₃), 17.3 (CH₂CH₂CH₃), 40.4 (CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 44.1 (CH₂CH₂CH₃), 46.0 (5-C), 65.9 (3-C), 67.4 (CO₂CH₂C₆H₅), 126.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.8, 129.0, 135.3, 137.8 (αρωματικοί-C), 167.9 (CO₂CH₂C₆H₅), 171.3, 173.2 (2,6-C)

Ανάλυση (C₂₂H₂₄N₂O₄):

Υπολ%: C: 69.46, H: 6.36, N: 7.36

Ευρ%: C: 69.67, H: 6.42, N: 7.07

3-Βουτυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-1-πιπεραζινοξικός βενζυλεστέρας **82**



Για την παρασκευή της ένωσης **82**, ο αμιδοεστέρας **77** (2.5 g, 8.55 mmol), κατεργάζεται με δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμίδιο (1.71 g, 8.55 mmol), σε άνυδρο THF (84 mL) για 2h, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του 1-πιπεραζινοξικού βενζυλεστέρα **39**. Μετά την εκδίωξη του διαλύτη, το υπόλειμμα (μετά καλίου

ιμιδικό άλας) υποβάλλεται σε αντίδραση με βρωμοξικό βενζυλεστέρα (2.06 g, 8.98 mmol) σε άνυδρο DMF (84 mL) με τον ίδιο τρόπο που περιγράφεται για τη λήψη του βενζυλεστέρα **39**. Το προκύπτον ακάθαρτο, κιτρινωπό στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:2. Λαμβάνεται λευκό στερεό προϊόν (2.81 g)

Απόδοση: 83%

ΣΤ: 92-94°C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.78 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.10-1.28 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.76-2.08 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.09-2.42 (brs, 1H, 4-H), 3.47 (d, 1H, *J* = 18.4 Hz, 5-H), 3.66 (d, 1H, *J* = 18.4 Hz, 5-H), 4.47-4.62 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 16.7 Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.11 (s, 2H, CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 7.15-7.45 (m, 10H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 26.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 40.3 (CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 41.7 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 45.9 (5-C), 65.8 (3-C), 67.4 (CO₂CH₂C₆H₅), 126.2, 128.3, 128.6, 128.7, 128.9, 135.3, 137.8 (αρωματικοί-C), 167.8 (CO₂CH₂C₆H₅), 171.3, 173.1 (2,6-C)

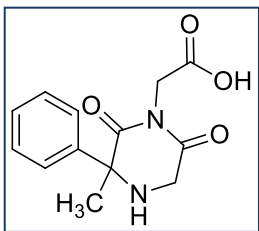
Ανάλυση (C₂₃H₂₆N₂O₄):

Υπολ%: C: 70.03, H: 6.64, N: 7.10

Ευρ%: C: 70.27, H: 6.80, N: 6.82

IV.1.2.3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-2,6-ΔΙΟΞΟ-1-ΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟΞΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 83-86 (Σχήμα 8)

3-Μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-1-πιπεραζινοξικό οξύ 83



Διάλυμα του βενζυλεστέρα **78** (1.1 g, 3.1 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (78 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (132 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τον διαλύτη. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (814 mg).

Απόδοση: Σχεδόν ποσοτική

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.67 (s, 3H, CH₃), 3.48 (d, 1H, *J* = 18.5 Hz, 5-H), 3.75 (d, 1H, *J* = 18.5 Hz, 5-H), 4.52-4.70 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} ≅ 17 Hz, CH₂CO₂H), 7.0 (s, 2H, 4-H, CO₂H), 7.30-7.48 (m, 5H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 28.4 (CH₃), 40.2 (CH₂CO₂H), 45.8 (5-C), 62.8 (3-C), 125.7, 128.3, 129.0 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 138.4 (1-αρωματικός C), 171.1, 172.6, 173.4 (CO₂H, 2,6-C)

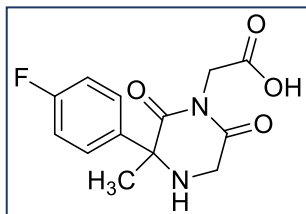
Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για τη λήψη του υδροχλωρικού άλατος του αντίστοιχου αδαμαντανικού αναλόγου **43**. **ΣΤ:** 224-226 °C (dec)

Ανάλυση (C₁₃H₁₅ClN₂O₄):

Υπολ%: C: 52.27, H: 5.06, N: 9.38

Ευρ%: C: 51.85, H: 5.26, N: 9.62

3-(4-Φθοροφαινυλο)3-μεθυλο-2,6-διοξο-1-πιπεραζινοξικό οξύ **84**



Διάλυμα του βενζυλεστέρα **79** (2.47 g, 6.67 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (167 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (296 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο ξηραινόμενο στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε λευκό στερεό (1.86 g).

Απόδοση: Σχεδόν ποσοτική

Ποσότητα της ενώσεως αυτής διαλύεται σε μίγμα AcOEt/Et₂O και το διάλυμα, μετά από διήθηση από πυκνωτή ηθμό, εξατμίζεται σχεδόν μέχρι ξηρού. Κατεργασία του υπολείμματος με μίγμα αιθέρα/*n*-πεντανίου έδωσε λευκό κρυσταλλικό προϊόν. **ΣΤ:** 150-153°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.50 (s, 3H, CH₃), 3.16 (d, 1H, *J* = 18.4 Hz, 5-H), 3.62 (d, 1H, *J* = 18.4 Hz, 5-H), 3.25-4.25 (vbs, 2H, 4-H, CO₂H), 4.30-4.45 (~q, 2H, *J* ≈ 17.3 Hz, CH₂CO₂H), 7.19 (~t, 2H, *J* = 7.3 Hz, 8.4 Hz, 3,5-αρωματικά H), 7.47 (~t, 2H, *J* = 5.3 Hz, 7.5 Hz, 2,6-αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 28.3 (CH₃), 40.2 (CH₂CO₂H), 45.6 (5-C), 61.6 (3-C), 115.2, 115.7 (3,5-αρωματικοί C, *J*_{C-F} = 21.2 Hz), 128.0, 128.2 (2,6-αρωματικοί C, *J*_{C-F} = 7.9 Hz), 136.2 (1-αρωματικός C), 159.2, 164.1 (4-αρωματικός C, *J*_{C-F} = 243 Hz), 169.1 (CO₂H), 171.3, 173.5 (2,6-C)

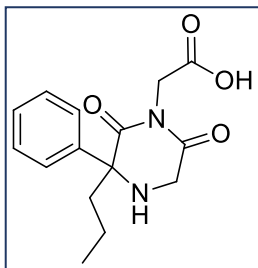
ESI⁺ MS *m/z*: 281.3, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₃H₁₃FN₂O₄

Ανάλυση (C₁₃H₁₃FN₂O₄):

Υπολ%: C: 55.71, H: 4.68, N: 10.0

Ευρ%: C: 55.98, H: 4.46, N: 9.66

2,6-Διοξο-3-φαινυλο-3-προπολο-1-πιπεραζινοξικό οξύ **85**



Διάλυμα του βενζυλεστέρα **81** (2.46 g, 6.47 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (160 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (295 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Προκύπτει υπόλευκο αφρώδες στερεό, το οποίο κατεργαζόμενο με μίγμα άνυδρου αιθέρα και *n*-πεντανίου μετατρέπεται σε λευκό κρυσταλλικό προϊόν (1.84 g).

Απόδοση: 98%

ΣΤ: 131-133°C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (t, 3H, $J \cong 7.2$ Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.22-1.38 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.83-2.14 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3.55 (d, 1H, $J = 18.4$ Hz, 5-H), 3.77 (d, 1H, $J = 18.4$ Hz, 5-H), 4.50-4.70 (q_{AB}, 2H, $J_{AB} = 17.0$ Hz, CH₂CO₂H), 6.65 (s, 2H, 4-H, CO₂H), 7.22-7.48 (m, 5H, αρωματικά H)

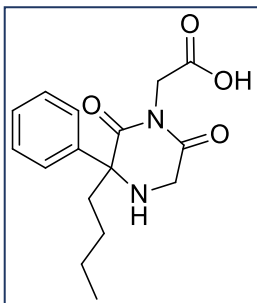
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.3 (CH₂CH₂CH₃), 17.3 (CH₂CH₂CH₃), 40.1 (CH₂CO₂H), 43.9 (CH₂CH₂CH₃), 45.8 (5-C), 65.9 (3-C), 126.2, 128.4, 129.0 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί-C), 137.5 (1-αρωματικός C), 171.3, 173.0 (CO₂H, 2,6-C)

Ανάλυση (C₁₅H₁₈N₂O₄):

Υπολ%: C: 62.06, H: 6.25, N: 9.65

Ευρ%: C: 61.79, H: 6.30, N: 9.96

3-Βουτυλο-2,6-διοξο-3-φαινολο-1-πιπεραζινοξικό οξύ **86**



Διάλυμα του βενζυλεστέρα **82** (2.7 g, 6.84 mmol) σε abs EtOH-AcOEt 3:1 (170 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (324 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Προκύπτει υαλώδες στερεό, το οποίο κατεργαζόμενο με μικρή ποσότητα άνυδρου αιθέρα μετατρέπεται σε υπόλευκο στερεό (2 g).

Απόδοση: 96%

ΣΤ: 121-123°C (Et₂O/*n*-πεντάνιο) (λευκό στερεό)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.86 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.18-1.37 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.84-2.18 (sym dm, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 3.56 (d, 1H, *J* = 18.5 Hz, 5-H), 3.77 (d, 1H, *J* = 18.5 Hz, 5-H), 4.52-4.70 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 17.0 Hz, CH₂CO₂H), 6.80 (s, 2H, CO₂H, 4-H), 7.25-7.52 (m, 5H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 23.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 26.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 40.1 (CH₂CO₂H), 41.6 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 45.8 (5-C), 65.9 (3-C), 126.2, 128.3, 129.0 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 137.6 (1-αρωματικός C), 171.3, 173.0, 173.4 (CO₂H, 2,6-C)

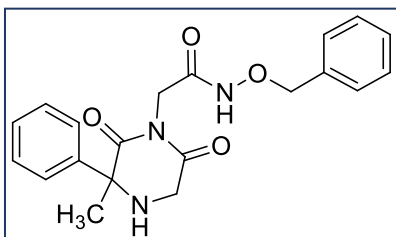
Ανάλυση (C₁₆H₂₀N₂O₄):

Υπολ%: C: 63.14, H: 6.62, N: 9.20

Ευρ%: C: 62.90, H: 6.68, N: 9.48

IV.1.2.4. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ Ο-BENZΥΛΟΠΑΡΑΓΩΓΩΝ 87-91 (Σχήμα 8)

3-Μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-*N*-(φαινυλομεθοξυ)-1-πιπεραζινακεταμίδιο **87**



Διάλυμα του καρβοξυλικού οξέος **83** (550 mg, 2.1 mmol) σε άνυδρο THF (42 mL) κατεργάζεται με CDI (409 mg, 2.52 mmol), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αντίστοιχου αδαμαντανικού αναλόγου **46**. Ακολούθως, στο διάλυμα προστίθεται κατά σειρά, υδροχλωρική Ο-βενζυλοϋδροξυλαμίνη (402 mg, 2.52 mmol) και Et₃N (510 mg, 5.04 mmol) και το μίγμα αναδεύεται στους 28°C για 24h και μετά στους 45°C για 1h υπό ατμόσφαιρα αργού. Ο

διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό μέχρι ξηρού και το υπόλειμμα κατεργάζεται με H₂O (50 mL) και εκχυλίζεται με AcOEt (3x50 mL). Οι συνενωμένες οργανικές στιβάδες πλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (2x50 mL), ξηραίνονται (Na₂SO₄) και εξαμίζονται υπό κενό μέχρι ξηρού. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη του οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 2:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (572 mg).

Απόδοση: 74%

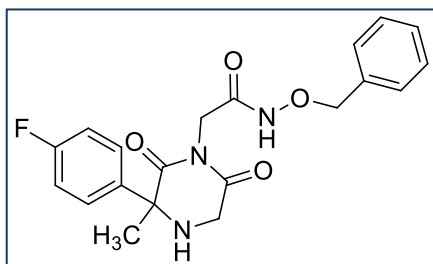
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 293 K) δ: 1.54 (s, 3H, CH₃), 2.38 (s, 1H, 4-H), 3.35 (~d, 1H, *J* = 16.9 Hz, 5-H), 3.57 (d, 1H, *J* = 18.2 Hz, 5-H), 4.18-4.45 (brs, 1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.63 (brs, 0.81H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.82 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.19-7.45 (m, 10H, αρωματικά H), 8.35 (brs, 0.38H, CONHOCH₂C₆H₅), 9.03 (brs, 0.44H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 283 K) δ: 1.59, 1.63 (s+s, 3H, CH₃), 2.26-2.74 (brs, 1H, 4-H), 3.36-3.50 (q, 1H, *J* = 18.5 Hz, 5-H), 3.59-3.71 (q, 1H, *J* = 18.5 Hz, 5-H), 4.30-4.43 (q_{AB}, 1.14H, *J*_{AB} ≅ 15.1 Hz, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.70 (s, 0.94H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.87, 4.91 (s+s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 7.28-7.50 (complex m, 10H, αρωματικά H), 8.59 (s, 0.48H, CONHOCH₂C₆H₅), 9.37 (s, 0.57H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 283 K) δ: 28.7 (CH₃), 39.4 (CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 45.9 (5-C), 62.5 (3-C), 78.2, 79.5 (CONHOCH₂C₆H₅, Z/E-ισομερή), 125.6, 125.7, 128.1, 128.5, 128.7, 128.8, 128.9, 129.1, 129.3, 129.4, 134.0, 134.9, 138.7 (αρωματικοί C), 165.2, 170.3 (CONHOCH₂C₆H₅, Z/E-ισομερή), 171.8, 173.8 (2,6-C)

ESI⁺ MS m/z: 368.2, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₀H₂₁N₃O₄

3-(4-Φθοροφαινυλο)-3-μεθυλο-2,6-διοξο-N-(φαινυλομεθοξυ)-1-πιπεραζινακεταμίδιο
88



Διάλυμα του καρβοξυλικού οξέος **84** (750 mg, 2.68 mmol) και CDI (522 mg, 3.21 mmol), σε άνυδρο THF (53 mL) αναδεύεται στους 55°C για 1h υπό ατμόσφαιρα αργού. Ακολουθώς, στο διάλυμα προστίθεται, κατά σειρά, υδροχλωρική *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνη (513 mg, 3.21 mmol) και Et₃N (650 mg, 6.42 mmol) και το μίγμα αναδεύεται στους 55°C για 25h υπό ατμόσφαιρα αργού. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, όπως περιγράφεται για τη λήψη του αναλόγου **87**, το προκύπτον κιτρινωπό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη του οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:2 και στη συνέχεια 1:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (632 mg).

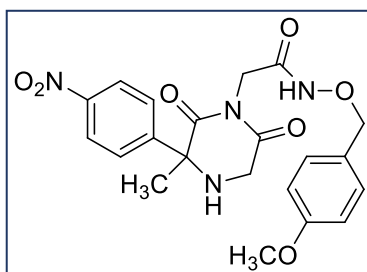
Απόδοση: 61%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.57 (s, 3H, CH₃), 2.36-2.62 (brs, 1H, 4-H), 3.38 (~t, 1H, *J* ≅ 18.4 Hz, 5-H), 3.64 (~t, 1H, *J* = 16.4, 17.8 Hz, 5-H), 4.23-4.44 (~q, 1H, *J* = 14.3, 14.8 Hz, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.68 (s, 1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.86, 4.90 (s+s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 7.04 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, 3,5-αρωματικά H του 4-FC₆H₄), 7.15-7.55 (complex m, 7H, 2,6-αρωματικά H του 4-FC₆H₄ και αρωματικά H του C₆H₅), 8.60 (brs, 0.4H, CONHOCH₂C₆H₅), 9.30 (brs, 0.5H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 29.0 (CH₃), 39.6 (CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 46.0 (5-C), 62.3 (3-C), 78.5, 79.7 (CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 115.7, 116.1 (3,5-αρωματικοί C του 4-FC₆H₄, *J*_{C-F} = 21.3 Hz), 127.7, 127.9 (2,6-αρωματικοί C του 4-FC₆H₄, *J*_{C-F} = 8.1 Hz), 128.8, 129.4 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C του C₆H₅), 134.7, 134.8 (1-αρωματικός C του 4-FC₆H₄ και 1-αρωματικός C του C₆H₅), 160.1, 165.0 (4-αρωματικός C του 4-FC₆H₄, *J*_{C-F} = 246 Hz), 165.4, 170.5 (CONHOCH₂C₆H₅, χαμηλής έντασης, *Z/E*-ισομερή), 171.7, 173.8 (2,6-C)

ESI⁺ MS (m/z): 386.3, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₀H₂₀FN₃O₄

***N*-(4-Μεθοξυφαινυλομεθοξυ)-3-μεθυλο-3-(4-νιτροφαινυλο)-2,6-διοξο-1-
πιπεραζινακεταμίδιο 89**



Διάλυμα του 4-μεθοξυβενζυλεστέρα **80** (1 g, 2.3 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (26 mL) κατεργάζεται με TFA (4 mL), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού αναλόγου **47**. Μετά την εξάτμιση του μίγματος μέχρι ξηρού υπο κενό, το υπόλειμμα διαλύεται σε άνυδρο THF (46 mL).

Στο διάλυμα προστίθεται Et₃N (465 mg, 4.6 mmol) και μετά CDI (456 mg, 2.81 mmol), και το μίγμα αναδεύεται στους 28°C για 1h υπό ατμόσφαιρα αργού. Ακολουθώς, προστίθεται *O*-(4-μεθοξυβενζυλο)ϋδροξυλαμίνη (432 mg, 2.81 mmol) και η ανάδευση συνεχίζεται στους 28°C για 18h και στη συνέχεια, στους 55°C για 7h υπό ατμόσφαιρα αργού. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, όπως περιγράφεται για τη λήψη της ένωσης **47**, το κίτρινο, παχύρευστο, ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη του οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1 και στη συνέχεια, σταδιακά, 4:1. Λαμβάνεται ελαφρώς υποκίτρινο αφρώδες στερεό προϊόν, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻² mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (500 mg).

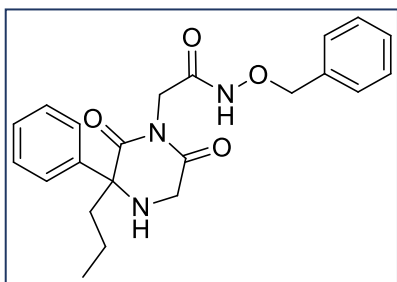
Απόδοση: 48% (για 2 στάδια)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.64 (s, 3H, 3-CH₃), 2.25-2.75 (brs, 1H, 4-H), 3.28-3.47 (m, 1H, 5-H), 3.72 (d, 1H, *J* = 18.8 Hz, 5-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.27-4.47 (~q_{AB}, 0.9H, *J*_{AB} ≅ 15.0 Hz, CH₂CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 4.66 (s, 1.1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 4.82, 4.84 (s+s, 2H, CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4, *Z/E*-ισομερή), 6.89 (s, 2H, 3,5 αρωματικά H του 4-CH₃OC₆H₄), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2,6 αρωματικά H του 4-CH₃OC₆H₄), 7.72 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz, 2,6 αρωματικά H του 4-NO₂C₆H₄), 8.21 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 3,5 αρωματικά H του 4-NO₂C₆H₄), 8.44 (s, 0.43H, CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 9.15 (s, 0.4H, CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 29.0 (3-CH₃), 39.7 (CH₂CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 46.0 (5-C), 55.5 (OCH₃), 62.7 (3-C), 78.2, 79.4 (CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 114.3 (3,5-αρωματικοί C του 4-CH₃OC₆H₄), 124.3 (3,5-αρωματικοί C του 4-NO₂C₆H₄), 127.3 (2,6-αρωματικοί C του 4-NO₂C₆H₄), 131.3 (1,2,6-αρωματικοί C του 4-CH₃OC₆H₄), 146.5, 147.9 (1,4-αρωματικοί C του 4-NO₂C₆H₄), 160.4 (4-αρωματικός C του 4-CH₃OC₆H₄), 164.9, 170.1 (CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4, *Z/E*-ισομερή), 171.0, 173.0 (2,6-C)

ESI⁺ MS m/z: 443.6, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₁H₂₂N₄O₇

2,6-Διοξο-3-φαινυλο-*N*-(φαινυλομεθοξυ)-3-προπυλο-1- πιπεραζινακεταμίδιο **90**



Παρασκευάζεται από το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ **85** (700 mg, 2.41 mmol), όπως περιγράφεται για το *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικό ανάλογο **87**, χρησιμοποιώντας 469 mg (2.89 mmol) CDI, 461 mg (2.89 mmol) υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 585 mg (5.78 mmol) Et₃N σε άνυδρο THF (48 mL). Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 2:3. Προκύπτει υαλώδες στερεό (675 mg).

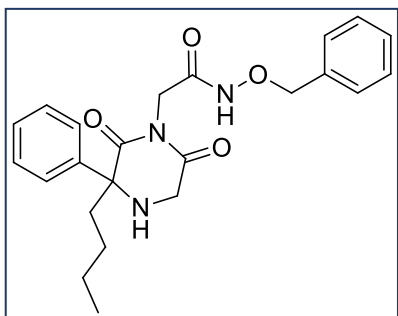
Απόδοση: 71%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.75 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.10-1.28 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.72-2.02 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.43 (s, 1H, 4-H), 3.28-3.69 (dm, 2H, 5-H), 4.14-4.39 (m, 1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.60, 4.65 (s+s, 0.95H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.78 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.10-7.45 (m, 10H, αρωματικά H), 8.71 (s, 0.3H, CONHOCH₂C₆H₅), 9.46 (s, 0.4H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.3 (CH₂CH₂CH₃), 17.2 (CH₂CH₂CH₃), 39.5 (CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 43.9 (CH₂CH₂CH₃), 45.9 (5-C), 65.7 (3-C), 78.6, 79.5 (CONHOCH₂C₆H₅), 126.2, 128.1, 128.7, 128.8, 129.3 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 135.1, 137.8 (1-αρωματικός C), 165.4, 170.5 (CONHOCH₂C₆H₅), 171.8, 173.4 (2,6-C)

EIMS *m/z*: 396.2 ([M+H]⁺, 9), 395.1 ([M]⁺, 27), 352.1 ([M-CH₂CH₂CH₃]⁺, 25), 305.1 ([M+H-CH₂C₆H₅]⁺, 11), 304.0 ([M-CH₂C₆H₅]⁺, 67), 217.0 (73), 160.0 (83), 90.9 (100)

3-Βουτυλο-2,6-διοξο-3-φαινολο-*N*-(φαινυλομεθοξυ)-1-πιπεραζινακεταμίδιο **91**



Παρασκευάζεται από το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ **86** (1 g, 3.29 mmol), όπως περιγράφεται για το *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικό ανάλογο **87**, χρησιμοποιώντας 640 mg (3.95 mmol) CDI, 630 mg (3.95 mmol) υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 800 mg (7.9 mmol) Et₃N σε άνυδρο THF (66 mL). Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κιτρινωπό ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1. Προκύπτει παχύρευστο, υποκίτρινο, υαλώδες υγρό (870 mg).

Απόδοση: 64%

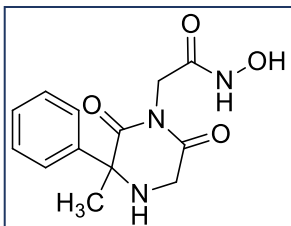
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.77 (~t, 3H, *J* = 5.6 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.06-1.30 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.75-2.06 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.27-2.49 (brs, 1H, 4-H), 3.44 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, 5-H), 3.62 (d, 1H, *J* = 18.2 Hz, 5-H), 4.28 (brd, 0.76H, *J* = 26.8 Hz, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.63, 4.68 (s+s, 1.47H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.83 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.16-7.44 (complex m, 10H, αρωματικά H), 8.32 (s, 0.25H, CONHOCH₂C₆H₅), 8.87 (s, 0.2H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 13.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 25.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 39.5 (CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 41.6 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 46.0 (5-C), 65.7 (3-C), 78.4, 79.6 (CONHOCH₂C₆H₅), 126.3, 128.2, 128.8, 128.9, 129.3, 129.4, 135.1, 137.9 (αρωματικοί C), 160.0 (CONHOCH₂C₆H₅), 171.7, 173.4 (2,6-C)

EI MS *m/z*: 410.1 ([M+H]⁺, 17), 409.1 ([M]⁺, 55), 352.1 ([M-CH₂CH₂CH₂CH₃]⁺, 59), 318.1 ([M-C₆H₅CH₂]⁺, 100), 302.1 ([M-C₆H₅CH₂O]⁺, 47)

IV.1.2.5. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 7-11 (Σχήμα 8)

N-Υδροξυ-3-μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-1-πιπεραζινακεταμίδιο **7**



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **87** (570 mg, 1.55 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (70 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (68 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με με διαλύτη έκλουσης AcOEt-MeOH 15:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε ελαφρώς υποκίτρινο στερεό (350 mg).

Απόδοση: 81%

ΣΤ: 80-83°C (dec)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.51 (s, 3H, CH₃), 3.07-3.19 (q, 1H, *J* = 10.7 Hz, 5-H), 3.53-3.64 (dd, 1H, *J* = 4.1, 18.3 Hz, 5-H), 3.79-3.90 (dd, 1H, *J* = 4.0, 10.6 Hz, 4-H) 4.19-4.32 (~q_{AB}, 1.5H, *J*_{AB} = 15.6 Hz, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.49-4.61 (~q_{AB}, 0.46H, *J*_{AB} ≅ 17.4 Hz, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 7.27-7.52 (complex m, 5H, αρωματικά H), 8.93 (s, 0.74H, CONHOH, *E*-ισομερές), 9.34 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.21 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.65 (s, 0.75H, CONHOH, *E*-ισομερές)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 28.2 (CH₃), 39.0 (CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 39.4 (CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 45.8 (5-C), 62.1 (3-C), 126.0, 126.4, 126.6, 127.7, 128.1, 128.5, 128.6 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 140.2, 140.3 (1-αρωματικός C, *Z/E*-ισομερή), 163.9 (CONHOH, *E*-ισομερές), 169.3 (CONHOH, *Z*-ισομερές), 171.5, 173.7, 173.8 (2,6-C)

HRMS (APCI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₃H₁₅N₃O₄, 278.1135, ευρεθέν, 278.1136

Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε διάλυμα της ενώσεως **7** σε μίγμα Et₂O- AcOEt 3:2, υπό ψύξη. Μετά την εκδίωξη των διαλυτών μέχρι ξηρού υπό κενό, το λευκό στερεό υπόλειμμα κατεργάζεται με άνυδρο

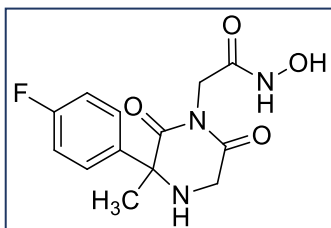
αιθέρα, διηθείται και ξηραίνεται. **ΣΤ:** 141-145°C (dec) (ευαίσθητο στον αέρα και ελαφρώς υγροσκοπικό)

Ανάλυση ($C_{13}H_{16}ClN_3O_4$):

Υπολ%: C: 49.77, H: 5.14, N: 13.39

Ευρ%: C: 49.38, H: 5.52, N: 13.03

3-(4-Φθοροφαινυλο)-N-υδροξυ-3-μεθυλο-2,6-διοξο-1-πιπεραζινακεταμίδιο **8**



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **88** (1.0 g, 2.85 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (128 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (120 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο, αφρώδες στερεό χρωματογραφείται σε

στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο κατεργάζεται με άνυδρο Et₂O και κρυσταλλώνει προς λευκό στερεό (720 mg).

Απόδοση: 94%

ΣΤ: 154-158 °C (dec) (AcOEt/Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.49 (s, 3H, CH₃), 3.02-3.19 (q, 1H, *J* = 10.7 Hz, 5-H), 3.52-3.65 (dd, 1H, *J* = 3.9, 18.3 Hz, 5-H), 3.80-3.95 (~dd, 1H, *J* ≅ 3.8, 10.5 Hz, 4-H), 4.24 (s, 1.5H, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.54 (s, 0.5H, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 7.19 (~t, 2H, *J* = 8.7 Hz, 3,5-αρωματικά H), 7.51 (~t, 2H, *J* = 5.6 Hz, 8.1 Hz, 2,6-αρωματικά H), 8.96 (s, 0.8H, CONHOH, *E*-ισομερές), 9.37 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.25 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.67 (s, 0.8H, CONHOH, *E*-ισομερές)

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 28.3 (CH₃), 39.0 (CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 39.5 (CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 45.6 (5-C), 61.7 (3-C), 115.2, 115.6 (3,5-αρωματικοί C, *J*_{C-F} = 21.1 Hz), 128.2, 128.3 (2,6-αρωματικοί C, *J*_{C-F} = 7.5 Hz), 136.4 (1-αρωματικός C), 159.2, 164.0 (4-αρωματικός C, *J*_{C-F} = 242 Hz), 163.9 (CONHOH, *E*-ισομερές), 169.2 (CONHOH, *Z*-ισομερές), 171.4, 173.6 (2,6-C)

Ανάλυση (C₁₃H₁₄FN₃O₄):

Υπολ%: C: 52.88, H: 4.78, N: 14.23

Ευρ%: C: 52.67, H: 4.88, N: 14.32

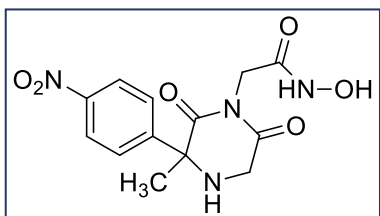
Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε διάλυμα της ένωσης **8** σε AcOEt, υπό ψύξη. Το λευκό στερεό διηθείται υπό κενό, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. **ΣΤ:** διασπάται προοδευτικώς από τους 120 °C.

Ανάλυση (C₁₃H₁₅ClFN₃O₄):

Υπολ%: C: 47.07, H: 4.56, N: 12.67

Ευρ%: C: 46.70, H: 4.48, N: 12.35

N-Υδροξυ-3-μεθυλο-3-(4-νιτροφαινυλο)-2,6-διοξο-1-πιπεραζινακεταμίδιο **2**



Διάλυμα του *O*-(4-μεθοξυβενζυλο)καρβουϋδροξαμικού παραγώγου **89** (500 mg, 1.13 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (32 mL) κατεργάζεται με TFA (8.3 mL, 108.0 mmol) παρουσία Et₃SiH (830 μl, 5.20 mmol), όπως περιγράφεται για την

παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **2**. Μετά την εξάτμιση του μίγματος της αντίδρασης μέχρι ξηρού υπό κενό, προστίθεται στο υπόλειμμα παχύρευστο μίγμα νερού και NaCl (3 mL) και ακολούθως στερεό Na₂CO₃ υπό ανάδευση μέχρι pH=8-9. Το μίγμα κατεργάζεται με AcOEt (5x15 mL) και οι συνενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται (Na₂SO₄) και εξατμίζονται υπό κενό. Το παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt. Προκύπτει κιτρινωπό αφρώδες στερεό, το οποίο διαλύεται σε μίγμα άνυδρου Et₂O και AcOEt. Στο διάλυμα προστίθεται αιθερικό διάλυμα υδροχλωρίου υπό ψύξη, οπότε καθιζάνει το υδροχλωρικό άλας της ενώσεως **9 (9.HCl)** ως λευκό στερεό, το οποίο διηθείται, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. Λαμβάνονται 256 mg υπόλευκου υγροσκοπικού άλατος, ευαίσθητου στον αέρα. **ΣΤ**: διασπάται προοδευτικά από τους 160°C.

Απόδοση: 63%

HRMS (ESI+) (βάση): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₃H₁₄N₄O₆, 323.0992, ευρεθέν, 323.0994

¹H NMR (υδροχλωρικό άλας) (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.62 (s, 3H, CH₃), 3.28 (d, 1H, *J* = 18.4 Hz, 5-H), 3.76 (d, 1H, *J* = 18.4 Hz, 5-H), 4.27 (s, 1.5H, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.55 (s, 0.5H, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 4.19-5.30 (vbs, +NH₂, CONHOH, υπό την κορυφή του νερού του DMSO), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, 2,6-αρωματικά H), 8.24 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 3,5-αρωματικά H), 10.31 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.78 (s, 0.6H, CONHOH, *E*-ισομερές),

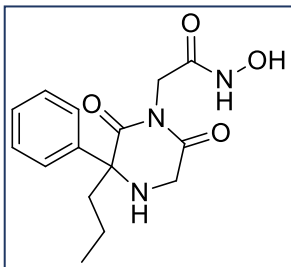
¹³C NMR (υδροχλωρικό άλας) (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 25.9 (CH₃), 39.8 (CH₂CONHOH), 44.1 (5-C), 62.6 (3-C), 123.9 (3,5-αρωματικοί C), 128.4 (2,6-αρωματικοί C), 144.6, 147.6 (1,4-αρωματικοί C), 163.4 (CONHOH, *E*-ισομερές), 168.7 (CONHOH, *Z*-ισομερές), 168.0, 170.6 (2,6-C)

Ανάλυση (C₁₃H₁₅ClN₄O₆):

Υπολ%: C: 43.52, H: 4.21, N: 15.62

Ευρ%: C: 43.03, H: 4.46, N: 15.91

N-Υδροξυ-2,6-διοξο-3-φαινυλο-3-προπυλο-1-πιπεραζινακεταμίδιο 10



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **90** (1.2 g, 3.03 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (136 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (144 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:2 και στη συνέχεια AcOEt. Λαμβάνεται λευκό, αφρώδες στερεό, το οποίο διαλύεται σε άνυδρο αιθέρα και το διάλυμα εξατμίζεται μέχρι ξηρού. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται άλλη μια φορά, οπότε προκύπτει λευκό κρυσταλλικό στερεό. (700 mg).

Απόδοση: 76%

ΣΤ: 148-150°C (dec) (MeOH/Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.78 (t, 3H, *J* = 6.3, 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.12-1.36 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.70-1.81 (td, 1H, *J* = 4.4 - 4.7 Hz, *J* = 11.9, 13.4 Hz, CHHCH₂CH₃), 1.82-1.93 (td, 1H, *J* = 2.6 - 4.0 Hz, *J* = 11.9, 13.1 Hz, CHHCH₂CH₃), 3.16-3.27 (q, 1H, *J* = 10.1 Hz, 5-H), 3.56-3.66 (dd, 1H, *J* = 3.7, 18.1 Hz, 5-H), 3.69-3.78 (dd, 1H, *J* ≅ 2.8, 9.8 Hz, 4-H), 4.15-4.30 (q_{AB}, 1.53H, *J*_{AB} = 15.5 Hz, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.45-4.59 (q_{AB}, 0.41H, *J*_{AB} = 16.8 Hz, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 7.25-7.51 (m, 5H, αρωματικά H), 8.92 (s, 0.7H, CONHOH, *E*-ισομερές), 9.33 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.20 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.63 (s, 0.7H, CONHOH, *E*-ισομερές)

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14.2 (CH₂CH₂CH₃), 16.7 (CH₂CH₂CH₃), 38.9 (CH₂CONHOH), 43.4 (CH₂CH₂CH₃), 45.7 (5-C), 65.0 (3-C), 126.2, 127.6, 128.5 (2, 3, 4, 5, 6 αρωματικοί C), 138.7 (1-αρωματικός C), 163.8 (CONHOH, *E*-ισομερές), 169.2 (CONHOH, *Z*-ισομερές), 171.3, 173.1 (2,6-C)

ESI⁺ MS *m/z*: 306.5, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₅H₁₉N₃O₄

Ανάλυση (C₁₅H₁₉N₃O₄):

Υπολ%: C: 59.01, H: 6.27, N: 13.76

Ευρ%: C: 58.87, H: 6.30, N: 13.92

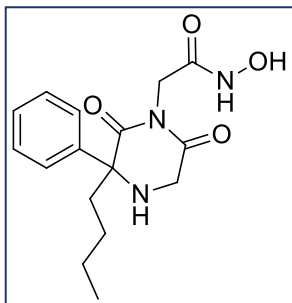
Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με στάγδην προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε διάλυμα της ένωσης **10** σε μίγμα MeOH-Et₂O 1:15 υπό ψύξη. Ακολουθεί προσθήκη άνυδρου αιθέρα για την πλήρη καταβύθιση του άλατος. Το λευκό ίζημα διηθείται υπό κενό, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. **ΣΤ:** διασπάται προοδευτικά από τους 115 °C.

Ανάλυση (C₁₅H₂₀ClN₃O₄·0.15Et₂O):

Υπολ%: C: 53.09, H: 6.14, N: 11.90

Ευρ%: C: 52.80, H: 6.21, N: 11.62

3-Βουτυλο-*N*-υδροξυ-2,6-διοξο-3-φαινυλο-1- πιπεραζινακεταμίδιο **11**



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **91** (900 mg, 2.2 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (98 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (108 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υαλώδες υγρό χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt. Λαμβάνεται λευκό, κρυσταλλικό στερεό (530 mg).

Απόδοση: 75%

ΣΤ: 158-160°C (dec) (MeOH/Et₂O)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.80 (t, 3H, *J* ≈ 7.0 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.12-1.29 (complex m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.75-1.95 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 3.18-3.26 (q, 1H, *J* = 10.0 Hz, 4-H), 3.58-3.64 (dd, 1H, *J* = 4.1, 18.0 Hz, 5-H), 3.69-3.75 (dd, 1H, *J* = 4.1, 10.1 Hz, 5-H), 4.17-4.28 (q_{AB}, 1.6H, *J*_{AB} = 15.5 Hz, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.47-4.57 (q_{AB}, 0.4H, *J*_{AB} = 16.7 Hz, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 7.28-7.48 (m, 5H, αρωματικά H), 8.89 (s, 0.7H, CONHOH, *E*-ισομερές), 9.30 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.17 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.60 (s, 0.7H, CONHOH, *E*-ισομερές)

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.4 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 25.5 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 38.9 (CH₂CONHOH), 41.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 45.7 (5-C), 65.0 (3-C), 126.2, 127.6, 128.5 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 138.8 (1-αρωματικός C), 163.8 (CONHOH, *E*-ισομερές), 169.2 (CONHOH, *Z*-ισομερές), 171.3, 173.1 (2,6-C)

ESI⁺ MS *m/z*: 342.3, [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₁₆H₂₁N₃O₄

Ανάλυση (C₁₆H₂₁N₃O₄):

Υπολ%: C: 60.17, H: 6.63, N: 13.16

Ευρ%: C: 60.25, H: 6.70, N: 12.98

Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με στάγδην προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε διάλυμα της ένωσης **11** σε μίγμα MeOH-Et₂O 1:20 υπό ψύξη. Ακολουθεί προσθήκη άνυδρου αιθέρα για την πλήρη καταβύθιση του άλατος. Το λευκό ίζημα διηθείται υπό κενό, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. **ΣΤ:** διασπάται προοδευτικά από τους 100 °C.

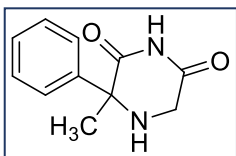
Ανάλυση (C₁₆H₂₂ClN₃O₄):

Υπολ%: C: 54.01, H: 6.23, N: 11.81

Ευρ%: C: 53.63, H: 5.92, N: 11.54

IV.1.2.6. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-2,6-ΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟΔΙΟΝΩΝ 92-96 (Σχήμα 9)

3-Μεθυλο-3-φαινυλο-2,6-πιπεραζινοδιόνη **92**



Σε αναδευόμενο διάλυμα του αμιδοεστέρα **73** (500 mg, 2 mmol), σε άνυδρο THF (20 mL) προστίθεται δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμίδιο (399 mg, 2 mmol) κατά μικρά ποσά υπό ψύξη (0-5°C). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 2h υπό ατμόσφαιρα αργού και ακολούθως προστίθεται ισοδύναμα ποσότητα TFA (230 mg, 2 mmol). Το διάλυμα εξατμίζεται μέχρι ξηρού υπό κενό και το προκύπτον παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-Et₂O-*n*-εξάνιο 1:1:0.5. Λαμβάνονται 380 mg λευκού κρυσταλλικού στερεού.

Απόδοση: 93%

ΣΤ: 131-133°C (AcOEt/Et₂O-*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.63 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 1H, 4-H), 3.38 (d, 1H, *J* = 18.6 Hz, 5-H), 3.62 (d, 1H, *J* = 18.6 Hz, 5-H), 7.27-7.53 (complex m, 5H, αρωματικά H), 8.79 (s, 1H, 1-H)

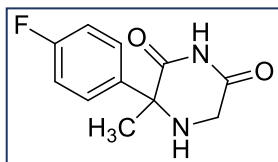
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 28.1 (CH₃), 45.9 (5-C), 62.3 (3-C), 125.7, 128.4, 129.2 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 138.6 (1-αρωματικός C), 172.9, 174.5 (2,6-C)

Ανάλυση (C₁₁H₁₂N₂O₂):

Υπολ%: C: 64.69, H: 5.92, N: 13.72

Ευρ%: C: 64.66, H: 5.82, N: 13.88

3-(4-Φθοροφαινυλο)-3-μεθυλο-2,6-πιπεραζινοδιόνη **93**



Παρασκευάζεται από τον αντίστοιχο αμιδοεστέρα **74** (500 mg, 1.86 mmol), όπως περιγράφεται για την πιπεραζινοδιόνη **92**, χρησιμοποιώντας 371 mg (1.86 mmol)

δισ(τριμεθυλοσιλυλο)καλιοαμιδίου και 212 mg (1.86 mmol) TFA σε άνυδρο THF (20 mL). Το προκύπτον υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 2:1. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό προϊόν (380 mg).

Απόδοση: 92%

ΣΤ: 151-153°C (AcOEt-Et₂O 1:20/*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.43 (s, 3H, CH₃), 2.98-3.04 (q, 1H, *J* = 10.7 Hz, 5-H), 3.40-3.45 (dd, 1H, *J* = 4.5 Hz, 18.3 Hz, 5-H), 3.79-3.83 (dd, 1H, *J* = 4.5 Hz, 10.6 Hz, 4-H), 7.21 (~t, 2H, *J* = 8.8 Hz, 3,5-αρωματικά H), 7.40-7.47 (~q, 2H, *J* = 5.5 Hz, 2,6-αρωματικά H), 11.1 (s, 1H, 1-H)

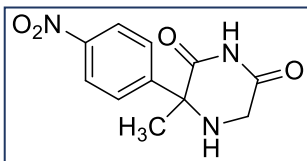
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 27.7 (CH₃), 45.4 (5-C), 60.8 (3-C), 115.4, 115.8 (3,5-αρωματικοί C, *J*_{C-F} = 21.3 Hz), 127.5, 127.7 (2,6-αρωματικοί C, *J*_{C-F} = 8.1 Hz), 136.3 (1-αρωματικός C), 159.1, 164.0 (4-αρωματικός C, *J*_{C-F} = 242 Hz), 173.1, 174.8 (2,6-C)

Ανάλυση (C₁₁H₁₁FN₂O₂):

Υπολ%: C: 59.45, H: 4.99, N: 12.61

Ευρ%: C: 59.41, H: 4.89, N: 12.76

3-Μεθυλο-3-(4-νιτροφαινυλο)-2,6-πιπεραζινοδιόνη **94**



Παρασκευάζεται από τον αντίστοιχο αμιδοεστέρα **75** (1.0 g, 3.39 mmol), όπως περιγράφεται για την πιπεραζινοδιόνη **92**, χρησιμοποιώντας 675 mg (3.39 mmol)

δισ(τριμεθυλοσιλυλο)καλιοαμιδίου και 386 mg (3.39 mmol) TFA σε άνυδρο THF (34 mL).

Το προκύπτον στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 2:1 και στη συνέχεια, σταδιακά, AcOEt. Λαμβάνεται υποκίτρινο στερεό προϊόν (770 mg).

Απόδοση: 91%

ΣΤ: 211-213°C (MeOH/Et₂O) (ελαφρώς υποκίτρινο κρυσταλλικό προϊόν)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.47 (s, 3H, CH₃), 2.98-3.11 (q, 1H, *J* = 10.8 Hz, 5-H), 3.42-3.52 (dd, 1H, *J* = 4.5 Hz, 18.4 Hz, 5-H), 3.92-4.02 (dd, 1H, *J* = 4.4 Hz, 10.7 Hz, 4-H), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 2,6-αρωματικά H), 8.25 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 3,5-αρωματικά H), 11.22 (s, 1H, 1-H)

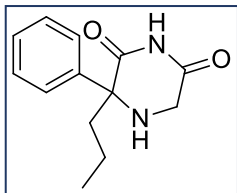
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 27.4 (CH₃), 45.4 (5-C), 61.3 (3-C), 124.0 (3,5-αρωματικοί-C), 127.0 (2,6-αρωματικοί C), 147.1, 148.0 (1,4-αρωματικοί C), 172.8 174.1 (2,6-C)

Ανάλυση (C₁₁H₁₁N₃O₄):

Υπολ%: C: 53.01, H: 4.45, N: 16.86

Ευρ%: C: 52.88, H: 4.61, N: 17.04

3-Φαινυλο-3-προπυλο-2,6-πιπεραζινοδιόνη 95



Παρασκευάζεται από τον αντίστοιχο αμιδοεστέρα **76** (1.17 g, 4.2 mmol), όπως περιγράφεται για την πιπεραζινοδιόνη **92**, χρησιμοποιώντας 838 mg (4.2 mmol) δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμιδίου και 479 mg (4.2 mmol) TFA σε άνυδρο THF (42 mL). Το προκύπτον ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1. Λαμβάνεται υαλώδες υγρό (glass oil) (930 mg).

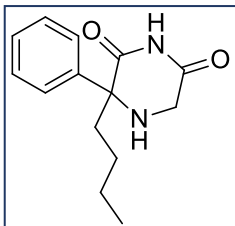
Απόδοση: 95%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.8 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.10-1.32 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.77-2.0 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.09-2.32 (brs, 1H, 4-H), 3.39 (d, 1H, *J* = 18.5 Hz, 5-H), 3.58 (d, 1H, *J* = 18.5 Hz, 5-H), 7.17-7.47 (m, 5H, αρωματικά H), 8.53 (s, 1H, 1-H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.3 (CH₂CH₂CH₃), 17.3 (CH₂CH₂CH₃), 43.2 (CH₂CH₂CH₃), 45.7 (5-C), 65.3 (3-C), 126.1, 128.3, 129.0 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 137.4 (1-αρωματικός C), 172.7, 174.0 (2,6-C)

ESI+ MS *m/z*: 233.2, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₃H₁₆N₂O₂

3-Βούτυλο-3-φαινυλο-2,6-πιπεραζινοδιόνη **96**



Παρασκευάζεται από τον αντίστοιχο αμιδοεστέρα **77** (2.24 g, 7.66 mmol), όπως περιγράφεται για την πιπεραζινοδιόνη **92**, χρησιμοποιώντας 1.53 g (7.66 mmol) δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμιδίου και 874 mg (7.66 mmol) TFA σε άνυδρο THF (77 mL). Το προκύπτον ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:2. Λαμβάνεται ελαφρώς υπόλευκο στερεό (1.81 g).

Απόδοση: 96%

Ανακρυστάλλωση του προϊόντος από Et₂O- *n*-πεντάνιο έδωσε λευκό βαμβακόμορφο στερεό με **ΣΤ**: 72-74°C. Το φάσμα ¹H NMR έδειξε ότι το προϊόν αυτό συγκρυσταλλώνεται με τους διαλύτες ανακρυστάλλωσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C, υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, προκύπτει λευκό στερεό με **ΣΤ**: 79-82°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.86 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.16-1.37 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.83-1.96 (m, 1H, CHHCH₂CH₂CH₃), 2.0-2.13 (m, 1H, CHHCH₂CH₂CH₃), 2.18-2.36 (brs, 1H, 4-H), 3.47 (d, 1H, *J* = 18.1 Hz, 5-H), 3.66 (d, 1H, *J* = 18.5 Hz, 5-H), 7.28-7.53 (complex m, 5H, αρωματικά H), 7.96 (s, 1H, 1-H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 26.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 40.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 45.8 (5-C), 65.3 (3-C), 126.1, 128.3, 129.1 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 137.5 (1-αρωματικός C), 172.4, 173.8 (2,6-C)

ESI+ MS m/z: 247.1, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₄H₁₈N₂O₂

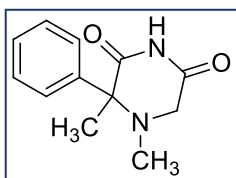
Ανάλυση (C₁₄H₁₈N₂O₂):

Υπολ%: C: 68.27, H: 7.37, N: 11.37

Ευρ%: C: 68.42, H: 7.64, N: 11.09

IV.1.2.7. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-4-ΜΕΘΥΛΟ-2,6-ΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟΔΙΟΝΩΝ 97-101 (Σχήμα 9)

3,4-Διμεθυλο-3-φαινυλο-2,6-πιπεραζινοδιόνη 97



Σε αναδευόμενο διάλυμα της ένωσης **92** (721 mg, 3.53 mmol), σε μεθανόλη (22 mL) προστίθεται υδατικό διάλυμα φορμαλδεΰδης 37% (2.2 mL). Η ανάδευση συνεχίζεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 3h, και ακολούθως προστίθεται NaCNBH₃ (398 mg, 6.33 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 20 min και στη συνέχεια προστίθεται οξικό οξύ μέχρι pH=7. Η ανάδευση συνεχίζεται για 4h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος διατηρώντας το pH $\cong$ 6-7 με στάγδην προσθήκη οξικού οξέος. Οι διαλύτες εξατμίζονται υπό κενό σχεδόν μέχρι ξηρού και το υπόλειμμα κατεργάζεται με νερό (10 mL). Το pH του μίγματος ρυθμίζεται μέχρι 7-8 αρχικά με στάγδην προσθήκη διαλύματος NaOH 1M και ακολούθως με προσθήκη στερεού Na₂CO₃. Στη συνέχεια, το μίγμα εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3x35 mL) και οι συνενωμένες στιβάδες πλένονται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2x35 mL), ξηραίνονται (Na₂SO₄) και εξατμίζονται υπό κενό μέχρι ξηρού. Αρχικά προκύπτει παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα, το οποίο κρυσταλλώνει. Το στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο-Et₂O 1:1:0.5. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό προϊόν (593 mg).

Απόδοση: 77%

ΣΤ: 127-129°C (Et₂O-*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.63 (s, 3H, 3-CH₃), 2.52 (s, 3H, 4-CH₃), 3.27-3.61 (q_{AB}, 2H, J_{AB} = 18.2 Hz, 5-H), 7.27-7.47 (m, 5H, αρωματικά H), 8.79 (brs, 1H, 1-H)

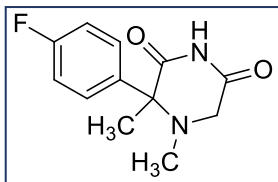
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 23.5 (3-CH₃), 38.3 (4-CH₃), 54.9 (5-C), 67.7 (3-C), 126.0, 128.3, 129.0 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 140.5 (1-αρωματικός C), 171.4, 174.1 (2,6-C)

Ανάλυση (C₁₂H₁₄N₂O₂):

Υπολ%: C: 66.04, H: 6.47, N: 12.84

Ευρ%: C: 65.91, H: 6.62, N: 12.62

3-(4-Φθοροφαινυλο)-3,4-διμεθυλο-2,6-πιπεραζινοδιόνη **98**



Παρασκευάζεται με αναγωγική μεθυλίωση της ένωσης **93**, όπως περιγράφεται για τη λήψη του 4-μεθυλοϋποκατεστημένου πιπεραζινοδιονικού αναλόγου **97**. Χρησιμοποιήθηκαν 1.05 g (4.73 mmol) της ένωσης **93**, 3 mL υδατικού διαλύματος φορμαλδεΰδης 37% και 538 mg (8.48 mmol) NaBH_3CN σε 30 mL μεθανόλης. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον κιτρινωπό ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt -*n*-εξάνιο 1:3. Λαμβάνεται άχρωμο, παχύρευστο, ελαιώδες προϊόν, το οποίο υπό ψύξη μετατρέπεται σε λευκό κρυσταλλικό στερεό (765 mg).

Απόδοση: 74%

ΣΤ: 116-118°C (Et_2O /*n*-πεντάνιο)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 1.60 (s, 3H, 3- CH_3), 2.48 (s, 3H, 4- CH_3), 3.31-3.57 (q_{AB} , 2H, $J_{AB} = 18.1$ Hz, 5-H), 7.04 (~t, 2H, $J = 8.6$ Hz, 3,5-αρωματικά H), 7.40-7.45 (~q, 2H, $J = 5.2$ Hz, 2,6-αρωματικά H), 8.64 (s, 1H, 1-H)

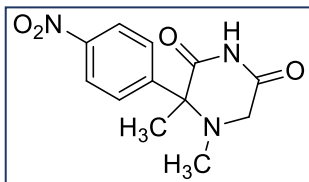
^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 23.0 (3- CH_3), 38.3 (4- CH_3), 54.7 (5-C), 67.1 (3-C), 115.7, 116.1 (3,5-αρωματικοί C, $J_{C-F} = 21.4$ Hz), 127.8, 128.0 (2,6-αρωματικοί C, $J_{C-F} = 7.9$ Hz), 136.3 (1-αρωματικός C), 160.0, 165.0 (4-αρωματικός C, $J_{C-F} = 246$ Hz), 171.1, 174.0 (2,6-C)

Ανάλυση ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$):

Υπολ%: C: 61.01, H: 5.55, N: 11.86

Ευρ%: C: 61.18, H: 5.45, N: 12.08

3,4-Διμεθυλο-3-(4-νιτροφαινυλο)-2,6-πιπεραζινοδιόνη **92**



Παρασκευάζεται με αναγωγική μεθυλίωση της ένωσης **94**, όπως περιγράφεται για τη λήψη του 4-μεθυλοϋποκατεστημένου πιπεραζινοδιονικού αναλόγου **97**. Χρησιμοποιήθηκαν 1.06 g (4.25 mmol) της ένωσης **94**, 2.7 mL υδατικού διαλύματος φορμαλδεΰδης 37% και 478 mg (7.61 mmol) NaBH₃CN σε 50 mL μίγματος άνυδρου THF/MeOH 1:1. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:4 και στη συνέχεια, σταδιακά, 1:2. Λαμβάνεται λευκό στερεό προϊόν (925 mg).

Απόδοση: 83%

ΣΤ: 136-138°C (AcOEt/Et₂O-*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.65 (s, 3H, 3-CH₃), 2.50 (s, 3H, 4-CH₃), 3.36-3.57 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.1 Hz, 5-H), 7.69 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 2,6-αρωματικά H), 8.23 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 3,5-αρωματικά H), 8.50-8.59 (brs, 1H, 1-H)

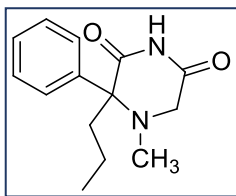
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 22.4 (3-CH₃), 38.3 (4-CH₃), 54.7 (5-C), 67.5 (3-C), 124.3 (3,5-αρωματικοί-C), 127.4 (2,6-αρωματικοί C), 148.0 (1,4-αρωματικοί C), 170.2, 173.0 (2,6-C)

Ανάλυση (C₁₂H₁₃N₃O₄):

Υπολ%: C: 54.75, H: 4.98, N: 15.96

Ευρ%: C: 54.59, H: 4.82, N: 16.14

4-Μεθυλο-3-φαινυλο-3-προπυλο-2,6-πιπεραζινοδιόνη 100



Παρασκευάζεται με αναγωγική μεθυλίωση της ένωσης **95**, όπως περιγράφεται για τη λήψη του 4-μεθυλοϋποκατεστημένου πιπεραζινοδιονικού αναλόγου **97**. Χρησιμοποιήθηκαν 920 mg (3.96 mmol) της ένωσης **95**, 2.5 mL υδατικού διαλύματος φορμαλδεΰδης 37% και 450 mg (7.1 mmol) NaBH₃CN σε 25 mL μεθανόλης. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:3. Λαμβάνεται παχύρευστο ελαιώδες προϊόν, το οποίο υπό ψύξη μετατρέπεται σε λευκό κρυσταλλικό στερεό (860 mg).

Απόδοση: 88%

ΣΤ: 116-118°C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.75 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.02-1.20 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.77-2.08 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.43 (s, 3H, 4-CH₃), 3.21-3.66 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.2 Hz, 5-H), 7.17-7.36 (m, 5H, αρωματικά H), 8.82 (s, 1H, 1-H)

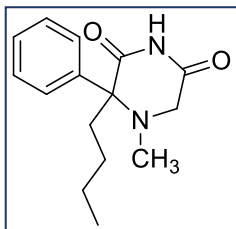
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.3 (CH₂CH₂CH₃), 16.2 (CH₂CH₂CH₃), 38.1 (4-CH₃), 38.3 (CH₂CH₂CH₃), 55.1 (5-C), 70.0 (3-C), 126.9, 128.2, 128.7 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί-C), 136.9 (1-αρωματικός C), 171.4, 174.0 (2,6-C)

Ανάλυση (C₁₄H₁₈N₂O₂):

Υπολ%: C: 68.27, H: 7.37, N: 11.37

Ευρ%: C: 68.41, H: 7.21, N: 11.51

3-Βουτυλο-4-μεθυλο-3-φαινολο-2,6-πιπεραζινοδιόνη 101



Παρασκευάζεται με αναγωγική μεθυλίωση της ένωσης **96**, όπως περιγράφεται για τη λήψη του 4-μεθυλοϋποκατεστημένου πιπεραζινοδιονικού αναλόγου **97**. Χρησιμοποιήθηκαν 900 mg (3.65 mmol) της ένωσης **96**, 2.3 mL υδατικού διαλύματος φορμαλδεΰδης 37% και 415 mg (6.54 mmol) NaBH₃CN σε 23 mL μεθανόλης. Μετά

την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον κιτρινωπό ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:4. Λαμβάνεται παχύρευστο, ελαιώδες προϊόν το οποίο υπό ψύξη μετατρέπεται σε κρυσταλλικό στερεό (810 mg).

Απόδοση: 85%

ΣΤ: 67-69°C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.82 (t, 3H, *J* ≅ 7.0 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.05-1.31 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.89-2.15 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.50 (s, 3H, 4-CH₃), 3.26-3.76 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.2 Hz, 5-H), 7.3-7.52 (m, 5H, αρωματικά H), 8.48 (s, 1H, 1-H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 24.8 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 35.8 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 38.1 (4-CH₃), 55.1 (5-C), 70.1 (3-C), 126.9, 128.3, 128.7 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 136.8 (1-αρωματικός C), 171.2, 173.9 (2,6-C)

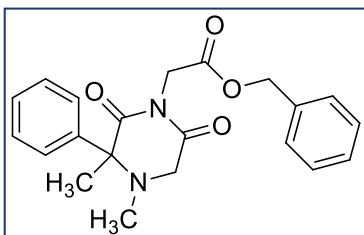
Ανάλυση (C₁₅H₂₀N₂O₂):

Υπολ%: C: 69.20, H: 7.74, N: 10.76

Ευρ%: C: 69.32, H: 7.63, N: 10.98

IV.1.2.8. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-4-ΜΕΘΥΛΟ-2,6-ΔΙΟΞΟ-1-ΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟΞΙΚΩΝ BENΖΥΛΕΣΤΕΡΩΝ 102-106 (Σχήμα 9)

3,4-Διμεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-1-πιπεραζινοξικός βενζυλεστέρας 102



Σε αναδευόμενο διάλυμα της 4-μεθυλοπιπεραζινοδιόνης **97** (1.13 g, 5.17 mmol), σε άνυδρο DMF (30 mL) προστίθεται κατά μικρά ποσά NaH (151 mg, 6.25 mmol), και η ανάδευση συνεχίζεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 1 h, υπό ατμόσφαιρα αργού. Ακολούθως, προστίθεται

στάγδην διάλυμα βρωμοξικού βενζυλεστέρα (1.25 g, 5.43 mmol) σε άνυδρο DMF (6 mL) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 48 h υπό ατμόσφαιρα αργού. Το μίγμα της αντίδρασης χύνεται σε μίγμα πάγου-νερού (75 mL και εκχυλίζεται με AcOEt (4x60 mL). Τα συνενωμένα οργανικά εκχυλίσματα πλένονται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2x60 mL), ξηραίνονται (Na₂SO₄) και εξατμίζονται υπό κενό μέχρι ξηρού. Το παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography), με διαλύτη έκλουσης AcOEt- *n*-εξάνιο 1:2. Λαμβάνεται, ελαφρώς κιτρινωπό, παχύρευστο ελαιώδες προϊόν, το οποίο κρυσταλλώνει υπό ψύξη (1.6 g).

Απόδοση: 85%

ΣΤ: 90-92°C (Et₂O/*n*-πεντάνιο) (λευκό στερεό)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.65 (s, 3H, 3-CH₃), 2.54 (s, 3H, 4-CH₃), 3.37-3.72 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.0 Hz, 5-H), 4.59-4.75 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 16.8 Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.20 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 7.25-7.47 (complex m, 10H, αρωματικά H)

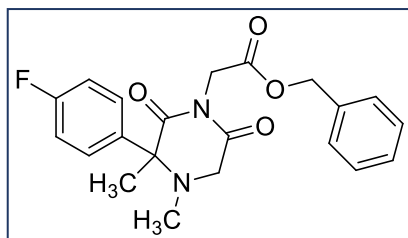
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 24.4 (3-CH₃), 38.1 (4-CH₃), 40.3 (CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 55.1 (5-C), 67.5 (CO₂CH₂C₆H₅), 68.0 (3-C), 126.1, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 129.0, 135.2, 140.7 (αρωματικοί C), 167.8 (CO₂CH₂C₆H₅), 170.4, 173.7 (2,6-C)

Ανάλυση (C₂₁H₂₂N₂O₄):

Υπολ%: C: 68.84, H: 6.05, N: 7.65

Ευρ%: C: 69.24, H: 6.43, N: 8.01

3-(4-Φθοροφαινυλο)-3,4-διμεθυλο-2,6-διοξο-1- πιπεραζινοξικός βενζυλεστέρας **103**



Παρασκευάζεται από την αντίστοιχη 4-μεθυλοπιπεραζινοδιόνη **98**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του 4-μεθυλοϋποκατεστημένου 1-πιπεραζινοξικού βενζυλεστέρα **102**. Χρησιμοποιήθηκαν 1.53 g (6.48 mmol) της ένωσης **98**, 186 mg (7.77 mmol)

NaH σε 38 mL άνυδρου DMF, και 1.56 g (6.79 mmol) βρωμοξικού βενζυλεστέρα διαλυμένα σε 8 mL ίδιου διαλύτη. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον κιτρινωπό ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου, με διαλύτη έκλουσης AcOEt- *n*-εξάνιο 1:2. Λαμβάνεται άχρωμο, παχύρευστο ελαιώδες προϊόν (1.78 g).

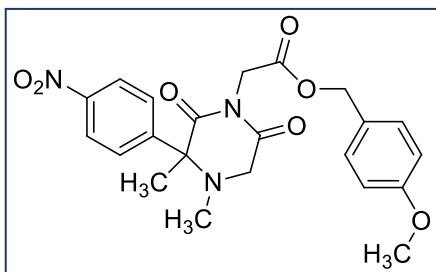
Απόδοση: 71%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.62 (s, 3H, 3-CH₃), 2.50 (s, 3H, 4-CH₃), 3.37-3.68 (q_{AB}, 2H, J_{AB} = 18.0 Hz, 5-H), 4.56-4.73 (q_{AB}, 2H, J_{AB} = 16.8 Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.19 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 7.0 (t, 2H, J = 8.7 Hz, 3,5-αρωματικά H του 4-FC₆H₄), 7.30-7.44 (complex m, 7H, 2,6-αρωματικά H του 4-FC₆H₄ και αρωματικά H του C₆H₅)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 24.0 (3-CH₃), 38.1 (4-CH₃), 40.4 (CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 54.9 (5-C), 67.5 (CO₂CH₂C₆H₅, 3-C), 115.6, 116.0 (3,5-αρωματικοί C του 4-FC₆H₄, J_{C-F} = 21.3 Hz), 128.0, 128.1 (2,6-αρωματικοί C του 4-FC₆H₄, J_{C-F} = 7.9 Hz), 128.5, 128.7, 128.8 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C του C₆H₅), 135.2 (1-αρωματικός C του 4-FC₆H₄), 136.5 (1-αρωματικός C του C₆H₅), 160.0, 164.9 (4-αρωματικός C του 4-FC₆H₄, J_{C-F} = 246 Hz), 167.7 (CO₂CH₂C₆H₅), 170.1, 173.5 (2,6-C)

HRMS (ESI+): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₁H₂₁FN₂O₄, 385.1564, ευρεθέν, 385.1576

3,4-Διμεθυλο-3-(4-νιτροφαινυλο)-2,6-διοξο-1-πιπεραζινοξικός 4-μεθοξυ-βενζυλεστέρας 104



Σε αναδεδυμένο διάλυμα της 4-μεθυλοπιπεραζινοδιόνης **99** (840 mg, 3.19 mmol) σε άνυδρο DMF (20 mL), προστίθεται NaH (92 mg, 3.83 mmol). Η ανάδευση συνεχίζεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, υπό αργό, για 10 min, όπου παρατηρείται έντονη χρωματική αλλαγή (από κίτρινο διάλυμα σε κυανέρυθρο). Στη συνέχεια προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμοξικού 4-μεθοξυβενζυλεστέρα (868 mg, 3.35 mmol) σε άνυδρο DMF (5 mL) και η ανάδευση συνεχίζεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, για 48 h υπό ατμόσφαιρα αργού. Το μίγμα της αντίδρασης κατεργάζεται όπως περιγράφεται για τη λήψη του 4-μεθυλοϋποκατεστημένου 1-πιπεραζινοξικού βενζυλεστέρα **102**. Το προκύπτον κίτρινοπορτοκαλόχρουν ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου, με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:3 και στη συνέχεια 1:2. Λαμβάνεται διαφανές, κίτρινοπορτοκαλόχρουν, παχύρευστο, ελαιώδες προϊόν (1.18 g).

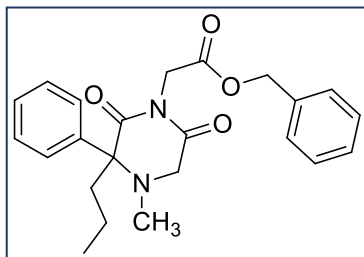
Απόδοση: 84%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.65 (s, 3H, 3-CH₃), 2.51 (s, 3H, 4-CH₃), 3.40-3.64 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.1 Hz, 5-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.55-4.69 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 16.7 Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₄OCH₃-4), 5.11 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₄OCH₃-4), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, 3,5 αρωματικά H του 4-CH₃OC₆H₄), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, 2,6 αρωματικά H του 4-CH₃OC₆H₄), 7.65 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 2,6 αρωματικά H του 4-NO₂C₆H₄), 8.15 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 3,5 αρωματικά H του 4-NO₂C₆H₄)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 23.5 (3-CH₃), 38.1 (4-CH₃), 40.4 (CH₂CO₂CH₂C₆H₄OCH₃-4), 54.7 (5-C), 55.3 (OCH₃), 67.5 (3-C, CO₂CH₂C₆H₄OCH₃-4), 114.1 (3,5-αρωματικοί C του 4-CH₃OC₆H₄), 124.1 (3,5-αρωματικοί C του 4-NO₂C₆H₄), 127.5 (2,6-αρωματικοί C του 4-NO₂C₆H₄), 130.3 (1,2,6-αρωματικοί C του 4-CH₃OC₆H₄), 147.8, 148.0 (1,4-αρωματικοί C του 4-NO₂C₆H₄), 160.0 (4-αρωματικός C του 4-CH₃OC₆H₄), 167.6 (CO₂CH₂C₆H₄OCH₃-4), 169.4, 172.5 (2,6-C)

HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₂₂H₂₃N₃O₇, 464.1434, ευρεθέν, 464.1424

4-Μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-3-προπυλο-1-πιπεραζινοξικός βενζυλεστέρας **105**



Παρασκευάζεται από την αντίστοιχη 4-μεθυλοπιπεραζινοδιόνη **100**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του 4-μεθυλοϋποκατεστημένου 1-πιπεραζινοξικού βενζυλεστέρα **102**. Χρησιμοποιήθηκαν 1.15 g (4.67 mmol) της ένωσης **100**, 134 mg (5.6 mmol) NaH

σε 28 mL άνυδρου DMF, και 1.12 g (4.9 mmol) βρωμοξικού βενζυλεστέρα διαλυμένα σε 6 mL ίδιου διαλύτη. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον κίτρινο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου, με διαλύτη έκλουσης AcOEt-πετρελαϊκός αιθέρας (44-60°C) 1:6. Λαμβάνεται ελαφρώς υποκίτρινο, παχύρευστο, ελαιώδες προϊόν (1.35 g).

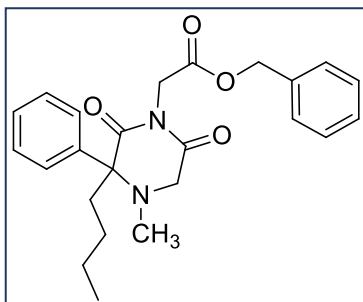
Απόδοση: 75%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.75 (t, 3H, $J \cong 7.3$ Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.04-1.15 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.78-2.09 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.42 (s, 3H, 4-CH₃), 3.28-3.71 (q_{AB}, 2H, $J_{AB} = 18.1$ Hz, 5-H), 4.47-4.63 (q_{AB}, 2H, $J_{AB} = 16.7$ Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.06-5.16 (q_{AB}, 2H, $J_{AB} = 12.3$ Hz, CO₂CH₂C₆H₅), 7.16-7.34 (m, 10H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.3 (CH₂CH₂CH₃), 16.3 (CH₂CH₂CH₃), 37.8 (4-CH₃), 39.0 (CH₂CH₂CH₃), 40.4 (CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 55.1 (5-C), 67.4 (CO₂CH₂C₆H₅), 70.3 (3-C), 127.0, 128.2, 128.4, 128.6, 128.7, 135.2, 136.9 (αρωματικοί-C), 167.8 (CO₂CH₂C₆H₅), 170.4, 173.6 (2,6-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₃H₂₆N₂O₄, 395.1971, ευρεθέν, 395.1967

3-Βουτυλο-4-μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-1-πιπεραζινοξικός βενζυλεστέρας **106**



Παρασκευάζεται από την αντίστοιχη 4-μεθυλοπιπεραζινοδιόνη **101**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του 4-μεθυλοϋποκατεστημένου 1-πιπεραζινοξικού βενζυλεστέρα **102**. Χρησιμοποιήθηκαν 1.45 g (5.57 mmol) της ένωσης **101**, 160 mg (6.68 mmol) NaH σε 33 mL άνυδρου DMF, και 1.34 g (5.84 mmol) βρωμοξικού βενζυλεστέρα διαλυμένα σε 7 mL του ίδιου διαλύτη. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον κίτρινο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography), με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:3. Λαμβάνεται άχρωμο ελαιώδες προϊόν (1.97 g).

Απόδοση: 87%

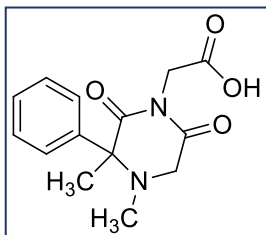
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.75 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.04-1.20 (dm, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.85-2.09 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.42 (s, 3H, 4-CH₃), 3.30-3.69 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.1 Hz, 5-H), 4.49-4.61 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 16.7 Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.08-5.14 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 12.2 Hz, CO₂CH₂C₆H₅), 7.16-7.32 (complex m, 10H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 24.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 36.5 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 37.8 (4-CH₃), 40.4 (CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 55.1 (5-C), 67.4 (CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 70.3 (3-C), 127.0, 128.2, 128.4, 128.6, 128.7, 135.2, 136.8 (αρωματικοί-C), 167.8 (CO₂CH₂C₆H₅), 170.4, 173.7 (2,6-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₄H₂₈N₂O₄, 409.2127, ευρεθέν, 409.2118

IV.1.2.9. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-4-ΜΕΘΥΛΟ-2,6-ΔΙΟΞΟ-1-ΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟΞΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 107-110 (Σχήμα 9)

3,4-Διμεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-1-πιπεραζινοξικό οξύ 107



Διάλυμα του βενζυλεστέρα **102** (1.3 g, 3.55 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (89 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (156 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τον διαλύτη. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64 °C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (972 mg).

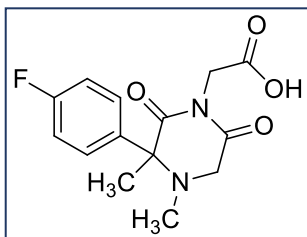
Απόδοση: Σχεδόν ποσοτική

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.67 (s, 3H, 3-CH₃), 2.57 (s, 3H, 4-CH₃), 3.40-3.73 (q_{AB}, 2H, J_{AB} = 18.0 Hz, 5-H), 4.58-4.73 (q_{AB}, 2H, J_{AB} ≅ 17 Hz, CH₂CO₂H), 7.27-7.45 (m, 5H, αρωματικά H), 9.30-10.10 (brs, 1H, CO₂H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 24.3 (3-CH₃), 38.2 (4-CH₃), 40.1 (CH₂CO₂H), 55.0 (5-C), 68.1 (3-C), 126.1, 128.4, 129.0 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 140.4 (1-αρωματικός C), 170.3 (CO₂H), 173.3, 173.6 (2,6-C)

ESI⁺ MS m/z: 277.1 [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₄H₁₆N₂O₄

3-(4-Φθοροφαινυλο)-3,4-διμεθυλο-2,6-διοξο-1-πιπεραζινοξικό οξύ **108**



Διάλυμα του βενζυλεστέρα **103** (1.75 g, 4.55 mmol), σε απόλυτη αιθανόλη (114 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (210 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά το διαλύτη. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C, υπό υψηλό κενό (10^{-2} mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (1.33 g).

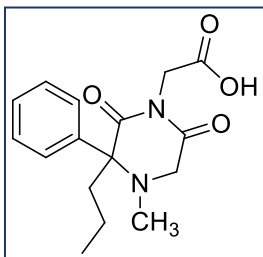
Απόδοση: Σχεδόν ποσοτική

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.66 (s, 3H, 3- CH_3), 2.54 (s, 3H, 4- CH_3), 3.44-3.70 (q_{AB} , 2H, $J_{AB} = 18.1$ Hz, 5-H), 4.58-4.73 (q_{AB} , 2H, $J_{AB} \cong 17.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 7.05 (t, 2H, $J \cong 8.6$ Hz, 3,5-αρωματικά H), 7.38-7.48 (q, 2H, $J = 5.2$ Hz, 2,6-αρωματικά), 9.98-10.22 (brs, 1H, CO_2H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 23.7 (3- CH_3), 38.1 (4- CH_3), 40.1 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 54.7 (5-C), 67.5 (3-C), 115.6, 116.0 (3,5-αρωματικοί C, $J_{C-F} = 21.3$ Hz), 128.0, 128.2 (2,6-αρωματικοί C, $J_{C-F} = 7.9$ Hz), 136.1 (1-αρωματικός C), 160.0, 164.9 (4-αρωματικός C, $J_{C-F} = 246$ Hz), 170.1 (CO_2H), 172.8, 173.4 (2,6-C)

ESI⁺ MS m/z: 295.3, $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογισθέν για $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4$

4-Μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-3-προπολο-1-πιπεραζινοξικό οξύ **109**



Διάλυμα του βενζυλεστέρα **105** (2.6 g, 6.59 mmol), σε απόλυτη αιθανόλη (165 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (312 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τον διαλύτη. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C, υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε μαστιχώδες προϊόν (1.98 g).

Απόδοση: 99%

Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε αιθερικό διάλυμα της ένωσης **109**, υπό ψύξη. Το λευκό στερεό διηθείται υπό κενό, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. Υγροσκοπικό άλας το οποίο τήκεται με αποσύνθεση προοδευτικώς από τους 85°C.

¹H NMR (υδροχλωρικό άλας) (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.81 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.03-1.28 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.82-1.93 (m, 1H, CHHCH₂CH₃), 2.08-2.21 (m, 1H, CHHCH₂CH₃), 2.38 (s, 3H, 4-CH₃), 3.32-3.61 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.2 Hz, 5-H), 3.66-4.35 (brs, 2H, +NHCH₃, CO₂H), 4.41 (s, 2H, CH₂CO₂H), 7.30-7.43 (m, 5H, αρωματικά H)

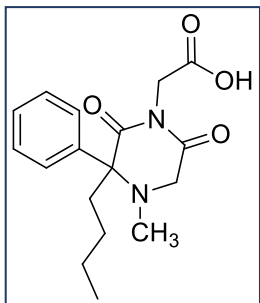
¹³C NMR (υδροχλωρικό άλας) (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 14.1 (CH₂CH₂CH₃), 16.4 (CH₂CH₂CH₃), 36.9 (4-CH₃), 37.5 (CH₂CH₂CH₃), 40.3 (CH₂CO₂H), 53.7 (5-C), 69.9 (3-C), 127.1, 128.1, 128.4 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί-C), 136.0 (1-αρωματικός C), 168.9 (CO₂H), 169.3, 173.0 (2,6-C)

Ανάλυση (C₁₆H₂₁ClN₂O₄):

Υπολ%: C: 56.39, H: 6.21, N: 8.22

Ευρ%: C: 56.02, H: 5.99, N: 8.53

3-Βουτυλο-4-μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-1-πιπεραζινοξικό οξύ 110



Διάλυμα του βενζυλεστέρα **106** (1.92 g, 4.7 mmol), σε απόλυτη αιθανόλη (118 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (230 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται υαλώδες στερεό (1.48 g).

Απόδοση: 99%

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.83 (t, 3H, $J \cong 7.0$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.06-1.14 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.22-1.32 (m, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.08-2.27 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.77 (s, 3H, 4-CH₃), 3.70-3.89 (~q_{AB}, 2H, $J_{AB} = 17.9$ Hz, 5-H), 4.66 (s, 2H, CH₂CO₂H), 5.20-7.20 (vbs, 1H, CO₂H), 7.33-7.53 (complex m, 5H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 13.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 23.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 25.6 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 35.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 38.3 (4-CH₃), 40.6 (CH₂CO₂H), 54.2 (5-C), 72.1 (3-C), 127.2, 129.3 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 134.4 (1-αρωματικός C), 167.4 (CO₂H), 171.1, 171.6 (2,6-C)

Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε αιθερικό διάλυμα της ένωσης **110**, υπό ψύξη. Το λευκό στερεό διηθείται υπό κενό, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. **ΣΤ:** τήκεται με αποσύνθεση προοδευτικώς από τους 70°C.

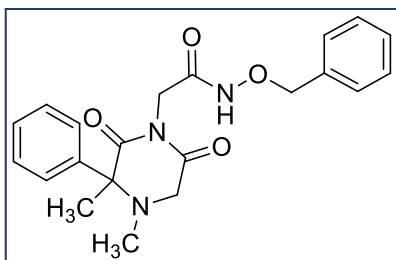
Ανάλυση (C₁₇H₂₃ClN₂O₄):

Υπολ%: C: 57.54, H: 6.53, N: 7.89

Ευρ%: C: 57.05, H: 6.30, N: 8.02

IV.1.2.10. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ Ο-BENZΥΛΟΠΑΡΑΓΩΓΩΝ 111-115 (Σχήμα 9)

3,4-Διμεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-N-(φαινυλομεθοξυ)-1-πιπεραζινακεταμίδιο **111**



Παρασκευάζεται από το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ **107**, όπως περιγράφεται για τη λήψη του Ο-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού αναλόγου **87**. Χρησιμοποιήθηκαν 680 mg (2.46 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **107**, 479 mg (2.95 mmol) CDI, 471 mg

(2.95 mmol) υδροχλωρικής Ο-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 597 mg (5.9 mmol) Et₃N σε 49 mL άνυδρου THF. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1. Λαμβάνεται υαλώδες υγρό (700 mg).

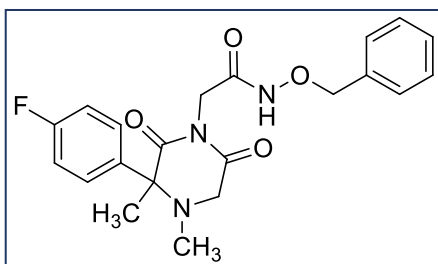
Απόδοση: 75%

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 283K) δ: 1.65 (s, 3H, 3-CH₃), 2.57, 2.58 (s+s, 3H, 4-CH₃, Z/E-ισομερή), 3.36-3.44 (dd, 1H, J = 3.6, 8.4, 20.4 Hz, 5-H), 3.65 (t, 1H, J = 15.6, 16.8 Hz, 5-H), 4.30-4.43 (q, 1H, J = 13.8, 15.0 Hz, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.75 (d, 1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.89, 4.92 (s+s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅, Z/E-ισομερή), 7.27-7.50 (complex m, 10H, αρωματικά H), 8.52 (s, 0.45H, CONHOCH₂C₆H₅), 9.0 (s, 0.44H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 283 K) δ: 24.2 (3-CH₃), 38.1 (4-CH₃), 39.1, 39.5 (CH₂CONHOCH₂C₆H₅, Z/E-ισομερή), 54.9 (5-C), 67.8 (3-C), 78.1, 79.5 (CONHOCH₂C₆H₅, Z/E-ισομερή), 125.9, 126.0, 128.0, 128.1, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 129.1, 129.3, 134.0, 135.1, 140.5 (αρωματικοί C), 165.0, 170.2 (CONHOCH₂C₆H₅, Z/E-ισομερή), 170.5, 173.7 (2,6-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₁H₂₃N₃O₄, 382.1767, ευρεθέν, 382.1753

**3-(4-Φθοροφαινυλο)-3,4-διμεθυλο-2,6-διοξο-*N*-(φαινυλομεθοξυ)-1-
πιπεραζινακεταμίδιο 112**



Παρασκευάζεται από το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ **108**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **88**.

Χρησιμοποιήθηκαν 1 g (3.4 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **108**, 660 mg (4.07 mmol) CDI, 650 mg (4.07

mmol) υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 824 mg (8.14 mmol) Et₃N σε 68 mL μίγματος άνυδρου THF/άνυδρου DMF 4:1. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:2 και, στη συνέχεια, 1:1. Λαμβάνεται υαλώδες υγρό (1.03 g).

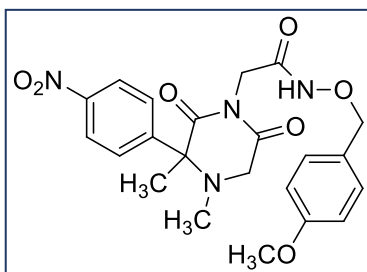
Απόδοση: 76%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.63 (s, 3H, 3-CH₃), 2.53 (s, 3H, 4-CH₃), 3.37-3.66 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.0 Hz, 5-H), 4.26-4.50 (brd, 1H, *J* = 21.2 Hz, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.69-4.79 (brs, 1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.91 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.04 (t, 2H, *J* ≈ 8.7 Hz, 3,5-αρωματικά H του 4-FC₆H₄), 7.29-7.50 (complex m, 7H, 2,6-αρωματικά H του 4-FC₆H₄ και αρωματικά H του C₆H₅), 8.31 (brs, 0.4H, CONHOCH₂C₆H₅), 8.73 (brs, 0.4H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 23.9 (3-CH₃), 38.2 (4-CH₃), 39.6 (CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 54.9 (5-C), 67.5 (3-C), 78.4, 79.7 (CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 115.7, 115.9 (3,5-αρωματικοί C του 4-FC₆H₄, *J*_{C-F} = 21.2 Hz), 128.1, 128.2 (2,6-αρωματικοί C του 4-FC₆H₄, *J*_{C-F} = 7.5 Hz), 128.5, 128.6, 128.8, 129.3, 129.4 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C του C₆H₅), 136.6 (1-αρωματικός C του 4-FC₆H₄), 134.3, 135.2 (1-αρωματικός C του C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 161.7, 163.3 (4-αρωματικός C του 4-FC₆H₄, *J*_{C-F} = 246 Hz), 165.2 (low), 170.3, 173.7 (CONHOCH₂C₆H₅, 2,6-C)

ESI⁺ MS *m/z*: 400.2 ([M+H]⁺), υπολογισθέν για C₂₁H₂₂FN₃O₄

***N*-(4-Μεθοξυφαινυλομεθοξυ)-3,4-διμεθυλο-3-(4-νιτροφαινυλο)-2,6-διοξο-1-πιπεραζινακεταμίδιο 113**



Παρασκευάζεται από τον αντίστοιχο 4-μεθοξυβενζυλεστέρα **104**, όπως περιγράφεται για το *O*-(4-μεθοξυβενζυλο)καρβοϋδροξαμικό ανάλογο **89**. Χρησιμοποιήθηκε 1 g (2.26 mmol) του 4-μεθοξυβενζυλεστέρα **104**, το οποίο κατεργάστηκε με 4 mL

TFA σε 25 mL άνυδρου CH₂Cl₂. Ακολούθως, για την αμιδοποίηση του ενδιάμεσα σχηματιζόμενου τριφθοροξικού άλατος του αντίστοιχου 2,6-διοξο-1-πιπεραζινοξικού οξέος χρησιμοποιήθηκαν 458 mg (4.52 mmol) Et₃N, 440 mg (2.7 mmol) CDI και 414 mg (2.77 mmol) *O*-(4-μεθοξυβενζυλο)ϋδροξυλαμίνης σε 45 mL άνυδρου THF. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1. Λαμβάνεται κιτρινωπό, παχύρευστο ελαιώδες προϊόν (445 mg).

Απόδοση: 48% (για 2 στάδια)

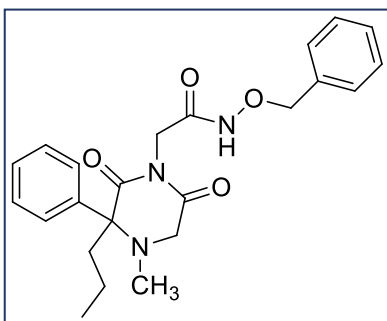
Η ένωση αυτή εμφανίζεται στο φάσμα ¹H NMR ως δύο ζεύγη στροφομερών για τα *Z* και *E* διαμορφομερή, λόγω της βραδείας περιστροφής της 4-μεθοξυβενζυλομάδας.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: [1.60 (s), 1.66 (s)] 3H, 3-CH₃, [2.21 (s), 2.54 (s)] 3H, 4-CH₃, [2.82-3.03 (q), *J* = 13.4, 16.3 Hz, 3.43-3.62 (q_{AB}), *J*_{AB} = 18.1 Hz] 2H, 5-H, [3.77 (s), 3.80 (s)] OCH₃, 4.26-4.47 (q, *J* = 11.9, 16.7 Hz, CH₂CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 4.60 (s, CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), [4.69 (s), 4.71 (s)] CH₂CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4, 4.83 (s, CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), [6.83 (d), *J* = 8.3 Hz, 6.89 (d), *J* = 8.1 Hz] 3,5-αρωματικά H του 4-CH₃OC₆H₄, [7.23 (d), *J* = 8.1 Hz, 7.26-7.37 (q), *J* = 8.4 Hz, 9.0 Hz] 2,6-αρωματικά H του 4-CH₃OC₆H₄, [7.63 (d), *J* = 7.6 Hz, 7.70 (d), *J* = 8.6 Hz] 2,6-αρωματικά H του 4-NO₂C₆H₄, [8.05-8.17 (m), 8.20 (d), *J* = 8.5 Hz] 3,5-αρωματικά H του 4-NO₂C₆H₄, [8.61 (brs), 9.09 (brs), 10.11 (brs), 10.38 (brs)] CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4

¹H NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 23.3 (3-CH₃), 37.8 (low), 38.2 (4-CH₃), 39.6 (CH₂CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 54.7 (5-C), 55.3 (OCH₃), 67.8 (3-C), 77.7, 79.4 (CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 113.9, 114.1, 123.6, 124.1, 127.6, 128.2, 129.3, 130.2, 131.0, 131.1, 147.2, 147.7, 148.3 (αρωματικοί C), 159.6, 160.1 (CONHOCH₂C₆H₄OCH₃-4), 169.6, 172.7 (2,6-C)

ESI⁺ MS *m/z*: 457.2, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₂H₂₄N₄O₇

4-Μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-*N*-(φαινυλομεθοξυ)-3-προπυλο-1-πιπεραζινακεταμίδιο
114



Παρασκευάζεται από το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ **109**, όπως περιγράφεται για τη λήψη του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού αναλόγου **87**.

Χρησιμοποιήθηκαν 840 mg (2.76 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **109**, 537 mg (3.3 mmol) CDI, 527 mg (3.3 mmol) υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και

668 mg (6.6 mmol) Et₃N σε 55 mL άνυδρου THF. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον παχύρευστο, ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 2:3. Λαμβάνεται υαλώδες στερεό (790 mg).

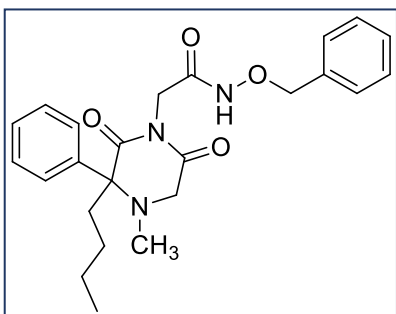
Απόδοση: 69%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.73 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.02-1.20 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.76-2.10 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.44 (s, 3H, 4-CH₃), 3.23-3.70 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.0 Hz, 5-H), 4.12-4.37 (brs, 1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.52-4.65 (brs, 1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.78 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.08-7.40 (complex m, 10H, αρωματικά H), 8.67-8.86 (brs, 0.32H, CONHOCH₂C₆H₅), 9.24-9.45 (brs, 0.41H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.2 (CH₂CH₂CH₃), 16.2 (CH₂CH₂CH₃), 37.7 (4-CH₃), 38.8 (CH₂CH₂CH₃), 39.4 (CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 55.0 (5-C), 70.3 (3-C), 78.2, 79.5 (CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 127.0, 128.0, 128.5, 129.2, 134.4, 135.3, 136.9 (αρωματικοί-C), 165.2, 170.5, 173.7 (CONHOCH₂C₆H₅, 2,6-C)

EI MS *m/z*: 410.3 ([M+H]⁺, 2), 409.2 ([M]⁺, 9), 367.2 ([M+H-CH₂CH₂CH₃]⁺, 21), 366.2 ([M-CH₂CH₂CH₃]⁺, 100), 338.2 (22), 231.2 (79), 174.1 (93), 91.0 (16)

3-Βουτυλο-4-μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-*N*-(φαινυλομεθοξυ)-1-πιπεραζινακεταμίδιο
115



Παρασκευάζεται από το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ **110**, όπως περιγράφεται για τη λήψη του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού αναλόγου **87**.

Χρησιμοποιήθηκαν 1.2 g (3.77 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **110**, 734 mg (4.52 mmol) CDI, 723 mg (4.52 mmol) υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 914 mg

(9.04 mmol) Et₃N σε 76 mL άνυδρου THF. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον υποκίτρινο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 2:3. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C, υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg) σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (1 g).

Απόδοση: 63%

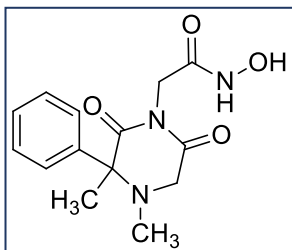
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.74 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.03-1.21 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.84-2.10 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.46 (s, 3H, 4-CH₃), 3.26-3.68 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.0 Hz, 5-H), 4.18-4.38 (bd, 1H, *J* = 24.0 Hz, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.53-4.69 (brs, 1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.81 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.14-7.38 (complex m, 10H, αρωματικά H), 8.40-8.65 (~brs, 0.6H, CONHOCH₂C₆H₅), 8.85-9.10 (~brs, 0.6H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 24.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 36.4 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 37.8 (4-CH₃), 39.5 (CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 55.1 (5-C), 70.3 (3-C), 78.3, 79.5 (CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 127.1, 128.1, 128.6, 129.3, 134.4, 135.3, 136.8 (αρωματικοί C), 165.2, 170.6, 173.8 (CONHOCH₂C₆H₅, 2,6-C)

ESI⁺ MS *m/z*: 424.4, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₄H₂₉N₃O₄

IV.1.2.11. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 3-ΑΛΚΥΛΟ-3-ΑΡΥΛΟ-4-ΜΕΘΥΛΟ-2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 12-16 (Σχήμα 9)

N-Υδροξυ-3,4-διμεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-1-πιπεραζινακεταμίδιο **12**



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **111** (720 mg, 1.89 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (85 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (86 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλυσης AcOEt. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τον διαλύτη έκλυσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C, υπό υψηλό κενό (10⁻² mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε ελαφρώς υποκίτρινο στερεό (495 mg).

Απόδοση: 90%

ΣΤ: 158-160°C (dec)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.56 (s, 3H, 3-CH₃), 2.39, 2.41 (s+s, 3H, 4-CH₃, Z/E-ισομερή), 3.31-3.59 (q_{AB}, 2H, J_{AB} = 17.9 Hz, 5-H), 4.29 (~t, 1.47H, J = 16.0 Hz CH₂CONHOH, E-ισομερές), 4.59 (s, 0.46H, CH₂CONHOH, Z-ισομερές), 7.28-7.50 (complex m, 5H, αρωματικά H), 8.95 (s, 0.7H, CONHOH, E-ισομερές), 9.38 (s, 0.2H, CONHOH, Z-ισομερές), 10.27 (s, 0.2H, CONHOH, Z-ισομερές), 10.73 (s, 0.7H, CONHOH, E-ισομερές)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 22.4, 22.5 (3-CH₃, Z/E-ισομερή), 37.3 (4-CH₃), 38.8 (CH₂CONHOH, E-ισομερές), 39.7 (CH₂CONHOH, Z-ισομερές), 54.0 (5-C), 67.3 (3-C), 126.5, 127.9, 128.5 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 140.7 (1-αρωματικός C), 163.8 (CONHOH, E-ισομερές), 169.2 (CONHOH, Z-ισομερές), 169.8, 169.9, 173.5 (2,6-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₄H₁₇N₃O₄, 292.1297, ευρεθέν, 292.1295

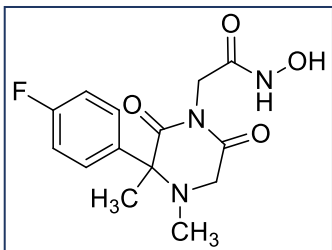
Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε αιθερικό διάλυμα της ένωσης **12**, υπό ψύξη. Μετά την εξάτμιση του διαλύτη μέχρι ξηρού υπό κενό, το λευκό στερεό κατεργάζεται με αιθέρα, διηθείται υπό κενό και ξηραίνεται. **ΣΤ:** 153-156°C (dec). Ελαφρώς ευαίσθητο στον αέρα.

Ανάλυση (C₁₄H₁₈ClN₃O₄):

Υπολ%: C: 51.30, H: 5.54, N: 12.82

Ευρ%: C: 50.94, H: 5.92, N: 12.51

3-(4-Φθοροφαινυλο)-N-υδροξυ--3,4-διμεθυλο-2,6-διοξο-1-πιπεραζινακεταμίδιο **13**



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβουϋδροξαμικού παραγώγου **112** (1 g, 2.5 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (112 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (120 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά το διαλύτη εκλούσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C, υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (703 mg).

Απόδοση: 91%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.56 (s, 3H, 3-CH₃), 2.35, 2.37 (s+s, 3H, 4-CH₃, Z/E-ισομερή), 3.39 (d, 1H, *J* = 17.8 Hz, 5-H), 3.54 (d, 1H, *J* = 18.0 Hz, 5-H), 4.27 (s, 1.4H, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.57 (s, 0.5H, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 7.19 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, 3,5-αρωματικά H), 7.46-7.54 (~q, 2H, *J* = 4.4 Hz, 5.4 Hz, 2,6-αρωματικά H), 8.96 (s, 0.7H, CONHOH, *E*-ισομερές), 9.39 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.28 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.74 (s, 0.6H, CONHOH, *E*-ισομερές)

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 21.7, 21.8 (3-CH₃, Z/E-ισομερή), 37.2 (4-CH₃), 38.9 (CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 39.7 (CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 53.8 (5-C), 66.8 (3-C), 115.0, 115.5 (3,5-αρωματικοί C, *J*_{C-F} = 21.1 Hz), 128.7, 128.9 (2,6-αρωματικοί C του 4-FC₆H₄, *J*_{C-F} = 7.9 Hz), 136.9, 137.0 (1-αρωματικός C, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 159.2, 164.0 (4-αρωματικός C, *J*_{C-F} = 243 Hz), 163.8 (CONHOH, *E*-ισομερές), 169.2 (CONHOH, *Z*-ισομερές), 169.6, 173.4 (2,6-C)

HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₁₄H₁₆FN₃O₄ 332.1023, ευρεθέν, 332.1021.

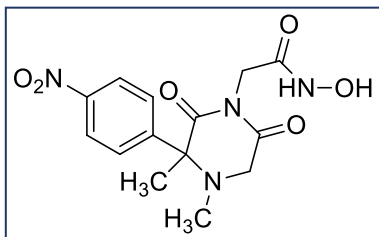
Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε αιθερικό διάλυμα της ένωσης **13**, υπό ψύξη. Το λευκό στερεό διηθείται υπό κενό, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. **ΣΤ:** διασπάται προοδευτικώς από τους 126°C.

Ανάλυση (C₁₄H₁₇ClFN₃O₄):

Υπολ%: C: 48.63, H: 4.96, N: 12.15

Ευρ%: C: 48.34, H: 5.27, N: 11.94

N*-Υδροξυ-3,4-διμεθυλο-3-(4-νιτροφαινυλο)-2,6-διοξο-1-πιπεραζινακεταμίδιο **14*



Παρασκευάζεται από το *O*-(4-μεθοξυβενζυλο) καρβοϋδροξαμικό παράγωγο **113**, όπως περιγράφεται για τη λήψη του υδροξαμικού οξέος **9**. Χρησιμοποιήθηκαν 460 mg (1.01 mmol) της ένωσης **113**, 7.4 mL (96 mmol) TFA και 740 μ l (4.63 mmol) Et₃SiH σε 28 mL άνυδρου CH₂Cl₂. Μετά

την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, προκύπτει κιτρινωπό αφρώδες στερεό υπόλειμμα, το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 2:1, στη συνέχεια AcOEt και, τέλος, AcOEt-MeOH 9:1. Λαμβάνεται ελαφρώς υποκίτρινο, αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C, υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, προκύπτει ελαφρώς κιτρινωπό στερεό (237 mg).

Απόδοση: 70 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.61 (s, 3H, 3-CH₃), 2.36, 2.39 (s+s, 3H, 4-CH₃), 3.41-3.66 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.0 Hz, 5-H), 4.27 (s, 1.4H, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.51-4.65 (q_{AB}, 0.6H, *J*_{AB} = 17.0 Hz, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 7.76 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 2,6-αρωματικά H), 8.22 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 3,5-αρωματικά H), 8.96 (s, 0.7H, CONHOH, *E*-ισομερές), 9.40 (s, 0.3H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.30 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.74 (s, 0.7H, CONHOH, *E*-ισομερές),

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 20.9 (3-CH₃), 37.2 (4-CH₃), 38.9 (CH₂CONHOH), 53.7 (5-C), 67.2 (3-C), 123.6 (3,5-αρωματικοί-C), 128.2 (2,6-αρωματικοί C), 147.1, 148.6 (1,4-αρωματικοί C), 163.6 (CONHOH, *E*-ισομερές), 169.0 (CONHOH, *Z*-ισομερές), 169.3, 172.8 (2,6-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₄H₁₆N₄O₆, 337.1148, ευρεθέν, 337.1247

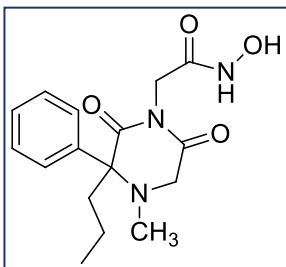
Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε διάλυμα της ένωσης **14** σε μίγμα άνυδρου Et₂O και AcOEt, υπό ψύξη. Το σχηματιζόμενο λευκό στερεό διηθείται υπό κενό, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. Υπόλευκο, ελαφρώς υγροσκοπικό άλας και ευαίσθητο στον αέρα. **ΣΤ:** διασπάται προοδευτικώς από τους 166°C.

Ανάλυση (C₁₄H₁₇ClN₄O₆):

Υπολ%: C: 45.11, H: 4.60, N: 15.03

Ευρ%: C: 44.78, H: 4.52, N: 15.28

N-Υδροξυ-4-μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-3-προπυλο-1-πιπεραζινακεταμίδιο 15



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **114** (1.33 g, 3.25 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (146 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (160 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά το διαλύτη εκλούσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C, υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (903 mg).

Απόδοση: 87%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.81 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.0-1.32 (dm, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.87 (t, 1H, *J* = 10.8, 11.8 Hz, CHHCH₂CH₃), 2.07-2.23 (td, 1H, *J* = 2.0, 4.2, 12.6, 13.6 Hz, CHHCH₂CH₃), 2.37, 2.38 (s+s, 3H, 4-CH₃), 3.26-3.57 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.0 Hz, 5-H), 4.29 (s, 1.3H, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.58 (s, 0.5H, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 7.27-7.47 (m, 5H, αρωματικά H), 8.97 (s, 0.6H, CONHOH, *E*-ισομερές), 9.40 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.27 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.74 (s, 0.6H, CONHOH, *E*-ισομερές)

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 14.1 (CH₂CH₂C_{CH}3), 16.4 (CH₂C_{CH}2CH₃), 36.9 (4-C_{CH}3), 37.7 (C_{CH}2CH₂CH₃), 39.0 (C_{CH}2CONHOH, *E*-ισομερές), 39.8 (C_{CH}2CONHOH, *Z*-ισομερές), 53.9 (5-C), 70.0 (3-C), 127.2, 127.9, 128.3, (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί-C), 136.2 (1-αρωματικός C), 163.8 (C_{CH}CONHOH, *E*-ισομερές), 169.2 (C_{CH}CONHOH, *Z*-ισομερές), 169.7, 173.3 (2,6-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₆H₂₁N₃O₄, 320.1610, ευρεθέν, 320.1711

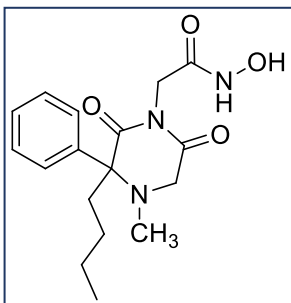
Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για τη λήψη του υδροχλωρικού άλατος του αναλόγου **13**. **ΣΤ:** διασπάται προοδευτικώς από τους 110°C.

Ανάλυση (C₁₆H₂₂ClN₃O₄):

Υπολ%: C: 54.01, H: 6.23, N: 11.81

Ευρ%: C: 53.65, H: 5.96, N: 11.62

3-Βουτυλο-*N*-υδροξυ-4-μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-1-πιπεραζινακεταμίδιο **16**



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **115** (900 mg, 2.13 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (96 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (108 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt.

Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά το διαλύτη εκλούσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C, υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (665 mg).

Απόδοση: 94%

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.81 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.99-1.13 (m, 1H, CH₂CHHCH₂CH₃), 1.15-1.30 (m, 3H, CH₂CHHCH₂CH₃), 1.84-1.96 (m, 1H, CHHCH₂CH₂CH₃), 2.12-2.24 (m, 1H, CHHCH₂CH₂CH₃), 2.37, 2.38 (s+s, 3H, 4-CH₃, *E/Z*-ισομερή), 3.29-3.56 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.0 Hz, 5-H), 4.27 (s, 1.45H, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.57 (s, 0.5H, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 7.30-7.45 (m, 5H, αρωματικά H), 8.92 (s, 0.6H, CONHOH, *E*-ισομερές), 9.34 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.24 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.70 (s, 0.6H, CONHOH, *E*-ισομερές)

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.4 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 25.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 35.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 36.8 (4-CH₃), 39.0 (CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 39.8 (CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 53.9 (5-C), 69.9 (3-C), 127.3, 128.0, 128.3 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 136.2 (1-αρωματικός C), 163.8 (CONHOH, *E*-ισομερές), 169.2 (CONHOH, *Z*-ισομερές), 169.7, 173.3 (2,6-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₇H₂₃N₃O₄, 334.1767, ευρεθέν, 334.1761

Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για τη λήψη του υδροχλωρικού αλατος του αναλόγου **13**. **ΣΤ:** 162-166°C (dec).

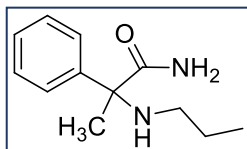
Ανάλυση (C₁₇H₂₄ClN₃O₄):

Υπολ%: C: 55.21, H: 6.54, N: 11.36

Ευρ%: C: 55.52, H: 6.23, N: 11.56

IV.1.2.12. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 2-(ΑΛΚΥΛΑΜΙΝΟ)-2-ΦΑΙΝΥΛΟΠΡΟΠΑΝΑΜΙΔΙΩΝ 118 ΚΑΙ 119 (Σχήμα 10)

2-Φαινυλο-2-(προπυλαμινο)προπαναμίδιο **118**



Αρχικά παρασκευάζεται το αντίστοιχο αμινονιτρίλιο **116** με εφαρμογή της αντίδρασης Strecker επί της ακετοφαινόνης (3.5 g, 29.0 mmol), χρησιμοποιώντας υδροχλωρική προπυλαμίνη (2.87 g, 30.0 mmol) και NaCN (1.47 g, 30.0 mmol), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού αμινονιτρίλιου **31**. Μετά την κατεργασία του μίγματος, το προκύπτον ακάθαρτο ελαιώδες προϊόν διαλύεται σε CH₂Cl₂ (146 mL) και υδρολύεται με H₂SO₄ 97% (37 mL) προς το επιθυμητό αμιδικό παράγωγο **118**, όπως περιγράφεται για τη λήψη του αδαμαντανικού αμινοαμιδίου **35** από το αμινονιτρίλιο **31**. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, προκύπτει ελαιώδες προϊόν, το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:4 και στη συνέχεια, σταδιακά, AcOEt. Λαμβάνεται υποκίτρινο στερεό (2.7 g).

Απόδοση: 45% (για δύο στάδια)

ΣΤ: 56-57°C (Et₂O/*n*-πεντάνιο) (λευκό στερεό)

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, HN(CH₂)₂CH₃), 1.40-1.54 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₃), 1.56-1.93 (~br s, 1H, HN(CH₂)₂CH₃), 1.72 (s, 3H, PhCCH₃), 2.32-2.52 (sym m, 2H, NCH₂CH₂CH₃), 6.50 (brs, 1H, CONHH), 7.01 (brs, 1H, CONHH), 7.20-7.37 (m, 3H, αρωματικά H), 7.51 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, αρωματικά H)

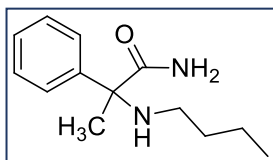
¹³CNMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 11.8 (NCH₂CH₂CH₃), 22.6 (PhCCH₃), 24.0 (NCH₂CH₂CH₃), 45.3 (NCH₂CH₂CH₃), 64.8 (PhCCH₃), 126.2, 127.4, 128.5 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 143.0 (1-αρωματικός C), 178.3 (CONH₂)

Ανάλυση (C₁₂H₁₈N₂O):

Υπολ%: C: 69.87, H: 8.80, N: 13.58

Ευρ%: C: 70.14, H: 9.12, N: 13.61

2-Βουτυλαμινο-2-φαινυλοπροπαναμίδιο **119**



Αρχικά παρασκευάζεται το αντίστοιχο αμινονιτρίλιο **117** με εφαρμογή της αντίδρασης Strecker επί της ακετοφαινόνης (3.5 g, 29.0 mmol), χρησιμοποιώντας υδροχλωρική βουτυλαμίνη (3.28 g, 30.0 mmol) και NaCN (1.47 g, 30.0 mmol), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού αμινονιτρίλιου **31**. Μετά την κατεργασία του μίγματος, το προκύπτον ακάθαρτο ελαιώδες προϊόν διαλύεται σε CH₂Cl₂ (146 mL) και υδρολύεται με H₂SO₄ 97% (37 mL) προς το επιθυμητό αμιδικό παράγωγο **119**, όπως περιγράφεται για τη λήψη του αδαμαντανικού αμινοαμιδίου **35** από το αμινονιτρίλιο **31**. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, προκύπτει ελαιώδες προϊόν, το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:3 και στη συνέχεια, σταδιακά, AcOEt. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό (3 g).

Απόδοση: 47% (για δύο στάδια)

ΣΤ: 83-85 °C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.89 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, HN(CH₂)₃CH₃), 1.15-1.62 (vbs, 1H, HN(CH₂)₃CH₃), 1.27-1.50 (dm, 4H, HNCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.72 (s, 3H, PhCCH₃), 2.36-2.53 (sym m, 2H, HNCH₂CH₂CH₂CH₃), 6.33 (s, 1H, CONHH), 7.01 (s, 1H, CONHH), 7.20-7.56 (m, 5H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.1 (HN(CH₂)₃CH₃), 20.5 (HNCH₂CH₂CH₂CH₃), 22.6 (PhCCH₃), 33.1 (HNCH₂CH₂CH₂CH₃), 43.2 (HNCH₂(CH₂)₂CH₃), 64.9 (PhCCH₃), 126.2, 127.4, 128.5 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 143.1 (1-αρωματικός C), 178.3 (CONH₂)

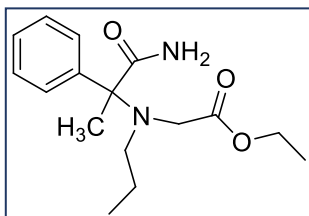
Ανάλυση (C₁₃H₂₀N₂O):

Υπολ%: C: 70.87, H: 9.15, N: 12.72

Ευρ%: C: 71.04, H: 9.31, N: 12.52

IV.1.2.13. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ *N,N*-ΔΙΣΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΓΛΥΚΙΝΙΚΩΝ ΑΙΘΥΛΕΣΤΕΡΩΝ 120 ΚΑΙ 121 (Σχήμα 10)

Αιθυλεστέρας της *N*-[(1-αμινοκαρβονυλο-1-φαινυλο)αιθυλο]-*N*-προπυλογλυκίνης **120**



Σε διάλυμα του αμινοαμιδίου **118** (765 mg, 3.71 mmol) σε άνυδρο DMF (46 mL), προστίθενται στερεό NaHCO_3 (336 mg, 4 mmol) και βρωμοξικός αιθυλεστέρας (730 mg, 4.37 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 40-43°C για 6 μέρες.

Στη συνέχεια, το μίγμα χύνεται σε νερό (40 mL) και εκχυλίζεται με AcOEt (3x40 mL). Οι συνενωμένες οργανικές στιβάδες πλένονται με κορεσμένο διάλυμα (40 mL), ξηραίνονται (Na_2SO_4) και εξατμίζονται μέχρι ξηρού υπό κενό. Το προκύπτον ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:2. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό (610 mg).

Απόδοση: 56.5%

ΣΤ: 105-106 °C ($\text{Et}_2\text{O}/n$ -πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ: 0.80 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.26 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.29-1.48 (complex m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.65 (s, 3H, PhCCH_3), 2.23-2.50 (dm, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.10-3.40 (q_{AB} , 2H, $J_{AB} = 17.4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.11-4.22 (dq, 2H, $J = \sim 1.8, 7$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.60 (s, 1H, CONHH), 7.21-7.36 (m, 3H, αρωματικά H), 7.63 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, αρωματικά H), 7.82 (s, 1H, CONHH)

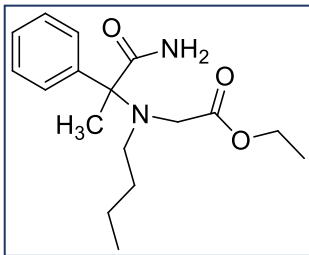
¹³C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ: 11.8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.8 (PhCCH_3), 22.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.0 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 61.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 72.4 (PhCH), 127.2, 127.7, 128.5 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 141.7 (1-αρωματικός C), 173.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 176.8 (CONH_2)

Ανάλυση ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$):

Υπολ%: C: 65.73, H: 8.27, N: 9.58

Ευρ%: C: 65.92, H: 8.66, N: 9.54

Αιθυλεστέρας της *N*-[(1-αμινοκαρβονυλο-1-φαινυλο)αιθυλο]-*N*-βουτυλογλυκίνης **121**



Παρασκευάζεται από το αντίστοιχο αμινοαμίδιο **119**, όπως περιγράφεται για το προπυλοϋποκατεστημένο αμιδοεστερικό ανάλογο **120**. Χρησιμοποιήθηκαν 881 mg (4 mmol) του αντίστοιχου αμινοαμιδίου **119**, 362 mg (4.31 mmol) στερεού NaHCO_3 και 787 mg (4.71 mmol) βρωμοξικού αιθυλεστέρα σε άνυδρο DMF (50 mL). Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt -*n*-εξάνιο 1:3. Λαμβάνεται λευκό στερεό (573 mg). Περαιτέρω έκλουση με AcOEt έδωσε 363 mg πρώτης ύλης.

Απόδοση: 47%

ΣΤ: 108-110 °C ($\text{Et}_2\text{O}/n$ -πεντάνιο)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.8 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.08-1.46 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.27 (t, 3H, $J \cong 7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.64 (s, 3H, PhCCH_3), 2.27-2.35 (m, 1H, $\text{NCHHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.42-2.55 (m, 1H, $\text{NCHHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.08-3.39 (q_{AB}, 2H, $J = 17.2$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.08-4.26 (sym m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.64 (brs, 1H, CONHH), 7.20-7.40 (m, 3H, αρωματικά H), 7.63 (d, 2H, $J = 8$ Hz, αρωματικά H), 7.82 (s, 1H, CONHH)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 14.1 ($\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 14.2 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.8 (PhCCH_3), 20.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 53.3 ($\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 55.0 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 61.1 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 72.4 (PhCCH_3), 127.2, 127.6, 128.4 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 141.8 (1-αρωματικός C), 173.6 ($\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 176.9 (CONH_2)

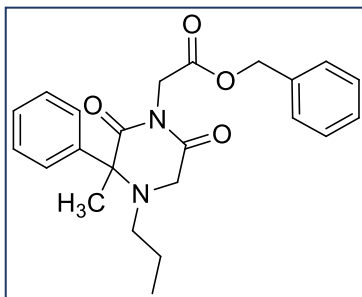
Ανάλυση ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$):

Υπολ%: C: 66.64, H: 8.55, N: 9.14

Ευρ%: C: 66.95, H: 8.81, N: 8.92

IV.1.2.14. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 4-ΑΛΚΥΛΟΫΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ 3-ΜΕΘΥΛΟ-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-2,6-ΔΙΟΞΟ-1-ΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟΞΙΚΩΝ ΒΕΝΖΥΛΕΣΤΕΡΩΝ 122 ΚΑΙ 123 (Σχήμα 10)

3-Μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-4-προπυλο-1-πιπεραζινοξικός βενζυλεστέρας **122**



Για την παρασκευή της ένωσης **122**, ο αμιδοεστέρας **120** (710 mg, 2.43 mmol), κατεργάζεται με δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμίδιο (485 mg, 2.43 mmol), σε άνυδρο THF (24 mL), όπως περιγράφεται για τη λήψη του 1-πιπεραζινοξικού βενζυλεστέρα **39**. Μετά την εκδίωξη του διαλύτη, το υπόλειμμα (μετά καλίου ιμιδικό άλας)

υποβάλλεται σε αντίδραση με βρωμοξικό βενζυλεστέρα (586 mg, 2.56 mmol) σε άνυδρο DMF (24 mL), με τον ίδιο τρόπο που περιγράφεται για την παρασκευή του βενζυλεστέρα **39**. Το προκύπτον ακάθαρτο κιτρινωπό, ελαιώδες προϊόν χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:5. Λαμβάνεται άχρωμο παχύρευστο ελαιώδες προϊόν (850 mg).

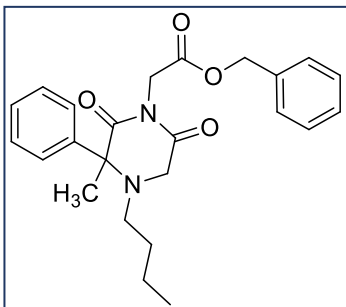
Απόδοση: 89%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.82 (t, 3H, $J \cong 7.4$ Hz, NCH₂CH₂CH₃), 1.32-1.48 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₃), 1.56 (s, 3H, 3-CH₃), 2.38-2.49 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₃), 2.55-2.65 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₃), 3.40-3.57 (q_{AB}, 2H, $J_{AB} \cong 18.2$ Hz, 5-H), 4.47-4.65 (q_{AB}, 2H, $J_{AB} = 16.8$ Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.10 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 7.15-7.40 (complex m, 10H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 11.6 (NCH₂CH₂CH₃), 21.5 (NCH₂CH₂CH₃), 23.5 (3-CH₃), 40.4 (CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 50.5 (5-C), 51.1 (NCH₂CH₂CH₃), 67.4 (CO₂CH₂C₆H₅), 68.0 (3-C), 126.2, 128.1, 128.4, 128.6, 128.7, 128.9, 129.3, 129.4, 135.2, 141.4 (αρωματικοί-C), 167.7 (CO₂CH₂C₆H₅), 170.8, 173.9 (2,6-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₃H₂₆N₂O₄, 395.1971, ευρεσθέν, 395.1968

4-Βουτυλο-3-μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινολο-1-πιπεραζινοξικός βενζυλεστέρας **123**



Για την παρασκευή της ένωσης **123**, ο αμιδοεστέρας **121** (560 mg, 1.83 mmol), κατεργάζεται με δις(τριμεθυλοσιλυλο)καλιαμίδιο (365 mg, 1.83 mmol), σε άνυδρο THF (18 mL), όπως περιγράφεται για τη λήψη του 1-πιπεραζινοξικού βενζυλεστέρα **39**. Μετά την εκδίωξη του διαλύτη, το υπόλειμμα (μετά καλίου ιμιδικό άλας)

υποβάλλεται σε αντίδραση με βρωμοξικό βενζυλεστέρα (442 mg, 1.93 mmol) σε άνυδρο DMF (18 mL), με τον ίδιο τρόπο που περιγράφεται για την παρασκευή του βενζυλεστέρα **39**. Το προκύπτον υποκίτρινο, παχύρευστο, ελαιώδες προϊόν χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:6. Λαμβάνεται άχρωμο παχύρευστο ελαιώδες προϊόν (606 mg)

Απόδοση: 81%

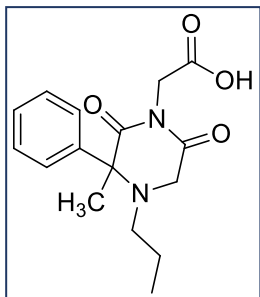
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.9 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, N(CH₂)₃CH₃), 1.21-1.53 (complex m, 4H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.65 (s, 3H, 3-CH₃), 2.46-2.58 (m, 1H, NCHHCH₂CH₂CH₃), 2.68-2.81 (m, 1H, NCHHCH₂CH₂CH₃), 3.48-3.68 (q_{AB}, 2H, *J* = 18.0 Hz, 5-H), 4.53-4.76 (q_{AB}, 2H, *J* = 16.8 Hz, CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.19 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 7.20-7.50 (complex m, 10H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.0 (N(CH₂)₃CH₃), 20.2 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 23.5 (3-CH₃), 30.5 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 40.5 (CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 48.4 (NCH₂(CH₂)₂CH₃), 51.1 (5-C), 67.4 (CO₂CH₂C₆H₅), 68.0 (3-C), 126.2, 128.2, 128.4, 128.6, 128.7, 128.9, 135.3, 141.4 (αρωματικοί C), 167.7 (CO₂CH₂C₆H₅), 170.8, 173.9 (2,6-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₄H₂₈N₂O₄, 409.2127, ευρεθέν, 409.2150

IV.1.2.15. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 4-ΑΛΚΥΛΟΪΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ-3-ΜΕΘΥΛΟ-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-2,6-ΔΙΟΞΟ-1-ΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟΞΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 124 ΚΑΙ 125 (Σχήμα 10)

3-Μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-4-προπυλο-1-πιπεραζινοξικό οξύ 124



Διάλυμα του αντίστοιχου βενζυλεστέρα **122** (1.25 g, 3.17 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (143 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (150 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Προκύπτει υαλώδες στερεό, το οποίο κατεργαζόμενο με αιθέρα μετατρέπεται σε λευκό κρυσταλλικό στερεό (900 mg).

Απόδοση: 93%

ΣΤ: 152-154 °C (Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.92 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, NCH₂CH₂CH₃), 1.45-1.60 (sym m, 2H, NCH₂CH₂CH₃), 1.66 (s, 3H, 3-CH₃), 2.49-2.63 (m, 1H, NCHHCH₂CH₃), 2.68-2.80 (m, 1H, NCHHCH₂CH₃), 3.47-3.70 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.4 Hz, 5-H), 4.53-4.73 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 17.0 Hz, CH₂CO₂H), 7.20-7.48 (complex m, 5H, αρωματικά H), 9.61-10.53 (br s, 1H, CO₂H)

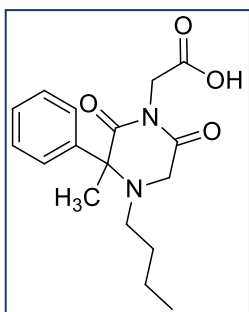
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 11.6 (NCH₂CH₂CH₃), 21.5 (NCH₂CH₂CH₃), 23.6 (3-CH₃), 40.1 (CH₂COOH), 50.7 (NCH₂CH₂CH₃), 51.1 (5-C), 68.0 (3-C), 126.2, 128.2, 128.9 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 141.3 (1-αρωματικός C), 170.8 (CO₂H), 173.5, 173.9 (2,6-C)

Ανάλυση (C₁₆H₂₀N₂O₄):

Υπολ%: C: 63.14, H: 6.62, N: 9.21

Ευρ%: C: 63.43, H: 6.72, N: 9.52

4-Βουτυλο-3-μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινολο-1-πιπεραζινοξικό οξύ **125**



Διάλυμα του αντίστοιχου βενζυλεστέρα **123** (600 mg, 1.47 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (66 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (72 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Προκύπτει υαλώδες στερεό, το οποίο κατεργαζόμενο με μίγμα αιθέρα και *n*-πεντανίου μετατρέπεται σε λευκό στερεό (460 mg).

Απόδοση: 98%

ΣΤ: 102-103 °C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, N(CH₂)₃CH₃), 1.25-1.57 (complex m, 4H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.67 (s, 3H, 3-CH₃), 2.5-2.63 (m, 1H, NCHHCH₂CH₂CH₃), 2.75-2.85 (m, 1H, NCHHCH₂CH₂CH₃), 3.51-3.68 (q_{AB}, 2H, *J* = 18.0 Hz, 5-H), 4.53-4.72 (q_{AB}, 2H, *J* ≅ 17 Hz, CH₂CO₂H), 7.26-7.50 (m, 5H, αρωματικά H), 9.80-11.1 (vbs, 1H, COOH)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 14.0 (N(CH₂)₃CH₃), 20.3 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 23.6 (3-CH₃), 30.4 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 40.1 (CH₂CO₂H), 48.6 (NCH₂(CH₂)₂CH₃), 51.1 (5-C), 68.1 (3-C), 126.2, 128.2, 128.9 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 141.3 (1-αρωματικός C), 170.8 (CO₂H), 173.6, 173.9 (2,6-C)

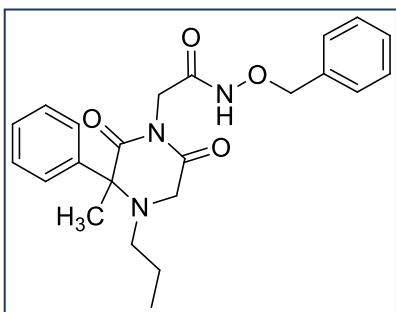
Ανάλυση (C₁₇H₂₂N₂O₄):

Υπολ%: C: 64.13, H: 6.97, N: 8.80

Ευρ%: C: 63.82, H: 7.12, N: 9.03

IV.1.2.16. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 4-ΑΛΚΥΛΟΫΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ 3-ΜΕΘΥΛΟ-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΎΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ O-BENZΥΛΟΠΑΡΑΓΩΓΩΝ 126 ΚΑΙ 127 (Σχήμα 10)

3-Μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-N-(φαινυλομεθοξυ)-4-προπολο-1-πιπεραζινακεταμίδιο 126



Παρασκευάζεται από το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ **124**, όπως περιγράφεται για τη λήψη του O-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού αναλόγου **87**. Χρησιμοποιήθηκαν 495 mg (1.63 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **124**, 316 mg (1.95 mmol) CDI, 311 mg (1.95 mmol) υδροχλωρικής O-βενζυλοϋδροξυλαμίνης

και 395 mg (3.9 mmol) Et₃N σε 32 mL άνυδρου THF. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον υποκίτρινο παχύρευστο, ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 2:3. Λαμβάνεται υαλώδες στερεό (433 mg).

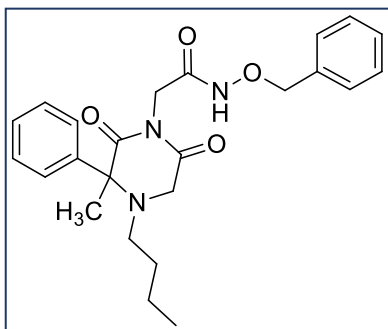
Απόδοση: 65%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.92 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, NCH₂CH₂CH₃), 1.40-1.61 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₃), 1.66 (s, 3H, 3-CH₃), 2.53-2.64 (brs, 1H, NCHHCH₂CH₃), 2.66-2.78 (m, 1H, NCHHCH₂CH₃), 3.45-3.70 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.4 Hz, 5-H), 4.21-4.55 (vbrd, 1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.66-4.82 (brs, 1H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.91 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.22-7.53 (complex m, 10H, αρωματικά H), 7.99-8.40 (vbs, 0.4H, CONHOCH₂C₆H₅), 8.42-8.85 (vbrs, 0.3H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 11.7 (NCH₂CH₂CH₃), 21.4 (NCH₂CH₂CH₃), 23.3 (3-CH₃), 39.8 (CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 50.7 (NCH₂CH₂CH₃), 51.1 (5-C), 68.2 (3-C), 78.4, 79.7 (CONHOCH₂C₆H₅, Z/E-ισομερή), 126.4, 128.3, 128.9, 129.4, 134.3, 135.3, 141.4 (αρωματικοί C), 165.1, 170.3 (CONHOCH₂C₆H₅, Z/E-ισομερή), 170.7, 174.0 (2,6-C)

ESI⁺ MS *m/z*: 410.4, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₃H₂₇N₃O₄

4-Βουτυλο-3-μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-*N*-(φαινυλομεθοξυ)-1-πιπεραζινακεταμίδιο
127



Παρασκευάζεται από το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ **125**, όπως περιγράφεται για τη λήψη του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού αναλόγου **87**.

Χρησιμοποιήθηκαν 465 mg (1.46 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **125**, 284 mg (1.75 mmol) CDI, 280 mg (1.75 mmol) υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και

354 mg (3.5 mmol) Et₃N σε 30 mL άνυδρου THF. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το προκύπτον παχύρευστο, ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:2. Λαμβάνεται υαλώδες υγρό το οποίο μετατρέπεται σε κρυσταλλικό στερεό υπό ψύξη (400 mg).

Απόδοση: 65%

ΣΤ: 128-129°C (AcOEt/Et₂O (1:10)/*n*-πεντάνιο) (λευκό στερεό)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.24-1.55 (complex m, 4H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.49 (s, 3H, 3-CH₃), 2.50-2.67 (brs, 1H, NCHHCH₂CH₂CH₃), 2.69-2.82 (m, 1H, NCHHCH₂CH₂CH₃), 3.49-3.65 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 18.2 Hz, 5-H), 4.15-4.53 (vbrd, 0.8H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.72 (s, 0.9H, CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.89 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.20-7.53 (complex m, 10H, αρωματικά H), 8.30-8.47 (brs, 0.4H, CONHOCH₂C₆H₅), 8.67-8.91 (brs, 0.4H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 14.0 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 20.2 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 23.2 (3-CH₃), 30.4 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 39.7 (CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 48.4 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 51.0 (5-C), 68.1 (3-C), 78.3, 79.7 (CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 126.3, 128.1, 129.4, 134.4, 135.3, 141.5 (αρωματικοί C), 165.2, 170.3 (CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 170.9, 174.1 (2,6-C)

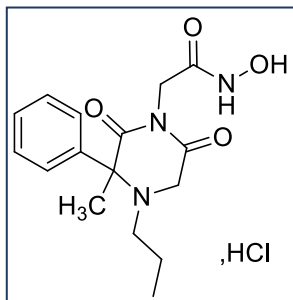
Ανάλυση (C₂₄H₂₉N₃O₄):

Υπολ%: C: 68.06, H: 6.90, N: 9.92

Ευρ%: C: 68.32, H: 7.02, N: 9.63

IV.1.2.17. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 4-ΑΛΚΥΛΟΪΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ 3-ΜΕΘΥΛΟ-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΟ-1-ΑΚΕΤΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 17 ΚΑΙ 18 (Σχήμα 10)

Υδροχλωρικό άλας του *N*-υδροξυ-3-μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-4-προπυλο-1-πιπεραζινακεταμίδιου **17·HCl**



Διάλυμα του αντίστοιχου *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **126** (390 mg, 0.95 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (43 mL), υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (47 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη

έκλυσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 2:1 και στη συνέχεια AcOEt. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλυσης.*

Το προϊόν αυτό μετατρέπεται στο υδροχλωρικό του άλας (**17·HCl**) με διάλυση σε άνυδρο αιθέρα (10 mL) και προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου υπό ψύξη. Το λευκό ίζημα διηθείται υπό κενό, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. Λαμβάνεται λευκό, ελαφρώς υγροσκοπικό στερεό (238 mg). **ΣΤ**. Διασπάται προοδευτικώς από τους 115°C.

*Κατά τη ξήρανσή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, παρατηρείται μερική αποσύνθεση του προϊόντος.

Απόδοση: 70%

¹H NMR (υδροχλωρικό άλας) (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.78 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, +NHCH₂CH₂CH₃), 1.32-1.59 (complex m, 2H, +NHCH₂CH₂CH₃), 1.73 (s, 3H, 3-CH₃), 2.34-2.53 (m, 1H, +NHCHHCH₂CH₃), 2.62-2.88 (brs, 1H, +NHCHHCH₂CH₃), 3.46-3.93 (~q_{AB}, 2H, *J*_{AB} ≅ 16.0 Hz, 5-H), 4.28 (s, 1.5H, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.56 (s, 0.5H, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 6.52-8.41 (brm, 7H, OH, +NH(CH₂)₂CH₃, αρωματικά H), 10.29 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.84 (s, 0.5H, CONHOH, *E*-ισομερές)

¹³C NMR (υδροχλωρικό άλας) (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.3 (+NH(CH₂)₂CH₃), 19.8 (+NHCH₂CH₂CH₃), 20.6 (3-CH₃), 39.5 (CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 40.4 (CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 50.0 (5-C), 50.6 (+NHCH₂CH₂CH₃), 68.0 (3-C), 127.3, 128.6 (2, 3, 4, 5, 6 αρωματικοί C), 139.1 (1-αρωματικός C), 163.5 (CONHOH, *E*-ισομερές), 168.9 (CONHOH, *Z*-ισομερές), 168.4, 172.6 (2,6-C)

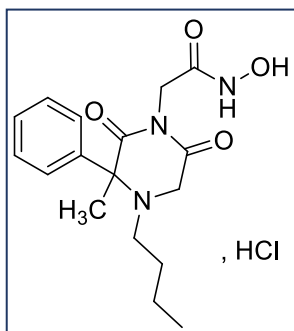
Ανάλυση (C₁₆H₂₂ClN₃O₄):

Υπολ%: C: 54.01, H: 6.23, N: 11.81

Ευρ%: C: 53.60, H: 6.62, N: 12.14

EI MS m/z (βάση): 319.1, ([M]⁺, 13), 291.1 (14), 276.1 ([M-CH₂CH₂CH₃]⁺, 11), 231.1 (26), 174.0 (100)

Υδροχλωρικό άλας του 4-βουτυλο-*N*-υδροξυ-3-μεθυλο-2,6-διοξο-3-φαινυλο-1-πιπεραζινοακεταμίδιου 18·HCl



Διάλυμα του αντίστοιχου *O*-βένζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **127** (620 mg, 1.46 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (66 mL), υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (74 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης.*

Το προϊόν αυτό μετατρέπεται στο υδροχλωρικό του άλας (**18·HCl**) με διάλυση σε άνυδρο αιθέρα (15 mL) και προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου υπό ψύξη. Το λευκό ίζημα διηθείται υπό κενό, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. Λαμβάνεται λευκό, ελαφρώς υγροσκοπικό στερεό (369 mg). **ΣΤ**. Διασπάται προοδευτικώς από τους 108°C.

*Κατά τη ξήρανσή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, παρατηρείται μερική αποσύνθεση του προϊόντος.

Απόδοση: 68%

¹H NMR (υδροχλωρικό άλας) (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.67 (t, 3H, *J* ≅ 7.4 Hz, (+NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.0-1.20 (complex m, 2H, +NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.22-1.36 (complex m, 2H, +NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.54 (s, 3H, 3-CH₃), 2.31-2.44 (m, 2H, +NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 3.30-3.68 (~q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 17.4 Hz, 5-H), 4.14 (s, 1.5H, CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 4.43 (s, 0.5H, CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 5.40-6.80 (vbrs, 2H, OH, +NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 7.15-7.48 (m, 5H, αρωματικά H), 10.14 (s, 0.2H, CONHOH, *Z*-ισομερές), 10.66 (s, 0.5H, CONHOH, *E*-ισομερές)

¹³C NMR (υδροχλωρικό άλας) (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.6 (+NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 19.5 (+NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 20.7 (3-CH₃), 29.0 (+NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 39.1 (CH₂CONHOH, *E*-ισομερές), 39.9 (CH₂CONHOH, *Z*-ισομερές), 48.0 (+NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 50.1 (5-C), 67.7 (3-C), 126.9, 128.1, 128.4, (2, 3, 4, 5, 6, - αρωματικοί C), 140.4 (1-αρωματικός C), 163.6 (CONHOH, *E*-ισομερές), 169.0 (CONHOH, *Z*-ισομερές), 169.1, 173.2 (2,6-C)

Ανάλυση (C₁₇H₂₄ClN₃O₄):

Υπολ%: C: 55.21, H: 6.54, N: 11.36

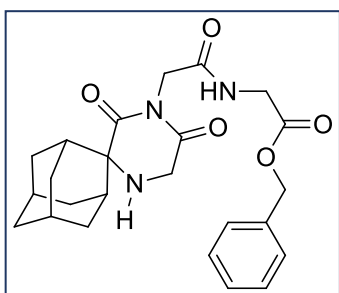
Ευρ%: C: 54.82, H: 6.86, N: 11.02

CI⁺ MS m/z (βάση): 334.1 ([M+H]⁺, 7), 333.1 ([M]⁺, 6), 305.1 (17), 276.0 ([M-CH₂CH₂CH₂CH₃]⁺, 10), 245.1 (35), 188.1 (100)

IV.1.3. ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΑ N-[(2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝ-1-ΥΛ)ΑΚΕΤΥΛΟ]ΓΛΥΚΙΝΟΪΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ 19-29 (Σχήματα 11 και 12)

IV.1.3.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΩΝ N-[(2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝ-1-ΥΛ)ΑΚΕΤΥΛΟ]ΓΛΥΚΙΝΙΚΩΝ ΒΕΝΖΥΛΕΣΤΕΡΩΝ 129-134 (Σχήμα 11) ΚΑΙ 149-153 (Σχήμα 12)

Βενζυλεστέρας της N-[3,5-διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνης **129**



Σε αναδευόμενο διάλυμα του καρβοξυλικού οξέος **44**^{40,41} (425 mg, 1.45 mmol) σε μίγμα άνυδρου CH₂Cl₂-άνυδρου DMF 3:5 (20 mL), προστίθενται κατά σειρά EDCI·HCl (334 mg, 1.74 mmol), HOBt (235 mg, 1.74 mmol), τοξυλικό άλας του γλυκινικού βενζυλεστέρα (585 mg, 1.74 mmol) και DIEA (675 mg, 5.22 mmol). Το μίγμα αναδεύεται στους 28 °C για 24h,

υπό ατμόσφαιρα αργού και ακολούθως χύνεται σε νερό (40 mL) και εκχυλίζεται με AcOEt (4x30 mL). Οι συνενωμένες οργανικές στιβάδες πλένονται με νερό (40 mL) και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (40 mL), ξηραίνονται (Na₂SO₄) και εξατμίζονται μέχρι ξηρού υπό κενό. Το παχύρευστο κίτρινο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό (450 mg).

Απόδοση: 67%

ΣΤ: 122-124°C (AcOEt/Et₂O-*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.63-1.97 (m, 7H, 1, 5', 6', 7', 8'e, 10'e-H), 2.01 (s, 2H, 1', 3'-H), 2.29 (d, 4H, *J* = 12.0 Hz, 4'a, 8'a, 9'a, 10'a-H), 3.73 (s, 2H, 6-H), 4.07 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz, CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 4.44 (s, 2H, CH₂CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.17 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 6.35 (~t, 1H, *J* = 4.2 Hz, CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 7.28-7.45 (m, 5H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 27.2, 27.4 (5', 7'-C), 32.5 (4', 9'-C), 32.8 (1', 3'-C), 33.3 (8', 10'-C), 38.2 (6'-C), 41.6 (CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 42.1 (CH₂CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 44.6 (6-

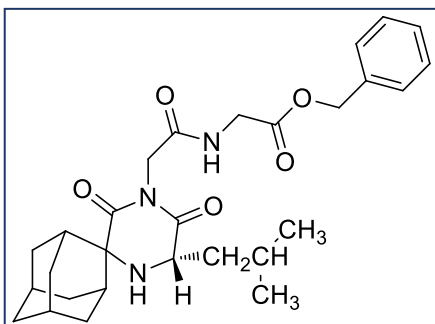
C), 60.7 (2,2'-C), 67.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 128.5, 128.7, 128.8 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 135.2 (1-αρωματικός C), 167.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 169.7 ($\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 172.6, 174.7 (3,5-C)

Ανάλυση ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$):

Υπολ%: C: 65.59, H: 6.65, N: 9.56

Ευρ%: C: 65.72, H: 6.80, N: 9.39

**Βενζυλεστέρας της (S)-N-[6-(2-(μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξοπειρο[πυπεραζινο-2,2'-
τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνης 130**



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **43**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αναλόγου **129**.

Χρησιμοποιήθηκαν 1.3 g (3.73 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **43**, 859 mg (4.48 mmol) EDCI·HCl, 606 mg (4.48 mmol) HOBT, 1.51 g (4.48 mmol) τοξυλικού άλατος του γλυκινικού

βενζυλεστέρα και 1.73 g (13.5 mmol) DIEA σε 52 mL μίγματος άνυδρου CH₂Cl₂-άνυδρου DMF 3:5. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κιτρινωπό παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου αρχικά με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:4 και στη συνέχεια, σταδιακά, 1:2. Λαμβάνεται υποκίτρινο αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρασή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻² mmHg), σε συσκευή Abderhalden, προκύπτει υαλώδες στερεό (1.12 g).

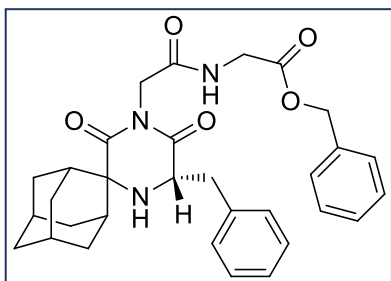
Απόδοση: 61%

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.96 (d, 3H, *J* = 3.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.97 (d, 3H, *J* = 3.2 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.18-1.30 (brs, 1H, 1-H), 1.43-1.53 (complex m, 2H, CHHCH(CH₃)₂, 4'e-H), 1.56 (~d, 1H, *J* = 12.2 Hz, 9'e-H), 1.64-1.79 (complex m, 5H, 6', 8', 10'e-H), 1.84, 1.87 (s+s, 3H, 3', 5', 7'-H), 1.90-1.99 (complex m, 2H, CHHCH(CH₃)₂), 2.12 (s, 1H, 1'-H), 2.17 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, 9'a-H), 2.43 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, 4'a-H), 2.90 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, 10'a-H), 3.65 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, 6-H), 4.06 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz, CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 4.27-4.59 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 15.5 Hz, CH₂CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.15 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 6.44 (t, 1H, CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 7.29-7.37 (complex m, 5H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.3, 23.6 (CH(CH₃)CH₃), 24.7 (CH(CH₃)₂), 27.2, 27.5 (5', 7'-C), 31.2 (1'-C), 31.8, 32.8, 33.3, 34.0 (4', 8', 9', 10'-C), 35.2 (3'-C), 38.1 (6'-C), 41.6 (CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 41.9 (CH₂CH(CH₃)₂), 42.5 (CH₂CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 51.8 (6-C), 60.9 (2,2'-C), 67.4 (CO₂CH₂C₆H₅), 128.5, 128.7, 129.1 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 135.1 (1-αρωματικός C), 167.4 (CO₂CH₂C₆H₅), 169.7 (CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 174.9, 175.9 (3,5-C)

ESI⁺ MS m/z: 496.3 και 518.2, [M+H]⁺ και [M+Na]⁺ αντίστοιχα, υπολογισθέντα για C₂₈H₃₇N₃O₅

**Βενζυλεστέρας της (S)-N-[3,5-διοξο-6-(φαινυλομεθυλο)σπειρο[πιπεραζινο-2,2'-
τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνης 131**



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **128**^{50,51}, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αναλόγου **129**. Χρησιμοποιήθηκαν 1 g (2.61 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **128**, 600 mg (3.13 mmol) EDCI·HCl, 423 mg (3.13 mmol) HOBT, 1.06 g (3.13 mmol) τοξυλικού άλατος του γλυκινικού βενζυλεστέρα και 1.22 g (9.4 mmol) DIEA σε

36 mL μίγματος άνυδρου CH₂Cl₂-άνυδρου DMF 3:5. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κιτρινωπό παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 2:3 και μετά 1:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρασή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻² mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (884 mg).

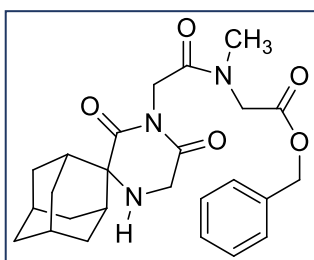
Απόδοση: 64%

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 1.43-1.53 (complex m, 3H, 4'e, 9'e-H, 1-H), 1.61-1.86 (complex m, 9H, 3', 4'a, 5', 6', 7', 8', 10'e-H), 2.05 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, 9'a -H), 2.15 (s, 1H, 1'-H), 2.91 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, 10'a -H), 3.0-3.07 (q, 1H, AMX, A region, *J*_{AX} = 8.2 Hz, *J*_{AM} = 13.9 Hz, CH_AH_MC₆H₅), 3.35-3.41 (dd, 1H, AMX, M region, *J*_{AM} = ~13.9 Hz, *J*_{MX} = 3.95 Hz CH_AH_MC₆H₅), 3.88-3.93 (sym m, 1H, AMX, X region, 6-H_X), 4.03-4.11 (sym m, 2H, CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 4.29-4.56 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 15.4 Hz, CH₂CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.18 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 6.19 (t, 1H, *J* = 4.4 Hz, CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 7.21-7.39 (complex m, 10, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 27.1, 27.2 (5',7'-C), 30.7 (1'-C), 31.5 (4'-C), 32.7 (9'-C), 33.3 (8'-C), 34.0 (10'-C), 35.0 (3'-C), 38.1 (CH₂C₆H₅, 6'-C), 41.6 (CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 42.5 (CH₂CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 54.3 (6-C), 61.1 (2,2'-C), 67.4 (CO₂CH₂C₆H₅), 127.2, 128.5, 128.8, 129.4, 135.2, 136.9 (αρωματικοί C), 167.3 (CO₂CH₂C₆H₅), 169.7 (CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 173.8, 174.4 (3,5-C)

HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₃₁H₃₅N₃O₅, 552.2474, ευρεθέν, 552.2469.

**Βενζυλεστέρας της *N*-μεθυλο-*N*-[3,5-διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-
τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνης **132****



Σε αναδευόμενο διάλυμα του καρβοξυλικού οξέος **44**^{40,41} (1.1 g, 3.76 mmol) σε άνυδρο THF (56 mL), προστίθεται CDI (732 mg, 4.5 mmol) και το διάλυμα αναδεύεται στους 30°C για 1 h υπό ατμόσφαιρα αργού. Ακολουθώς, προστίθεται υδροχλωρικό άλας του βενζυλεστέρα της σαρκοσίνης (974 mg, 4.5 mmol) και Et₃N (1.37 g, 13.5 mmol), και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 30°C για 48h υπό ατμόσφαιρα αργού. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, και το υπόλειμμα κατεργάζεται με νερό (100 mL) και εκχυλίζεται με AcOEt (3x80 mL). Οι συνενωμένες οργανικές στιβάδες πλένονται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2x100 mL), ξηραίνονται (Na₂SO₄) και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου, με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1 και, στη συνέχεια, 2:1. Λαμβάνεται υαλώδες στερεό (1.19 g).

Απόδοση: 70%

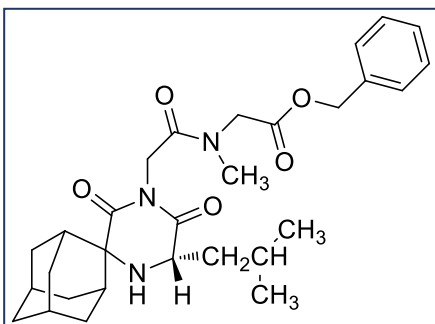
Η ένωση **132** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα *Z,E* διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της ομάδας CO-N(CH₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.52 (d, 2H, *J* = 12.1 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.62-1.94 (m, 7H, 1, 5', 6', 7', 8'e, 10'e-H), 2.03 (s, 2H, 1', 3'-H), 2.15-2.41 (~brs, 4H, 4'a, 8'a, 9'a, 10'a-H), 2.95 (low), 3.10 (s+s, 3H, CH₃), 3.73 (s, 2H, 6-H), 4.11, 4.14 (s+s, 2H, CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 4.47 (low), 4.59 (s+s, 2H, CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.13, 5.22 (low) (s+s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 7.28-7.39 (complex m, 5H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 27.2, 27.4 (5', 7'-C), 32.4 (4', 9'-C), 32.7 (1', 3'-C), 33.3 (8', 10'-C), 35.4 (low), 35.6 (CH₃), 38.1 (6'-C), 40.3 (low), 40.5 (CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 44.6 (6-C), 49.7, 51.1 (low) (CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 60.5 (2,2'-C), 67.0, 67.6 (low) (CO₂CH₂C₆H₅), 128.3, 128.4, 128.6, 128.7 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 135.0, 135.4 (1-αρωματικός C), 167.1 (low), 167.3 (CO₂CH₂C₆H₅), 168.3 (low), 168.7 (CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 172.5, 174.5, 174.6 (3,5-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₅H₃₁N₃O₅ 454.2342, ευρεθέν, 454.2333, [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₂₅H₃₁N₃O₅, 476.2161, ευρεθέν 476.2151.

**Βενζυλεστέρας της (S)-N-μεθυλο-N-[6-(2-μεθυλοπροπυλο)-3,5-
διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνης 133**



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **43**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αναλόγου **132**. Χρησιμοποιήθηκαν 1.4 g (4 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **43**, 778 mg (4.8 mmol) CDI, 1.07 g (4.8 mmol) υδροχλωρικού άλατος του βενζυλεστέρα της σαρκωσίνης και 535 mg (5.28 mmol, 1.1 eq ως προς το υδροχλωρικό άλας του βενζυλεστέρα της σαρκωσίνης) Et₃N, σε 60 mL άνυδρου THF. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κιτρινωπό παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:2. Προκύπτει λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻² mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (1.57 g).

Απόδοση: 76%

Η ένωση **133** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα *Z,E* διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της ομάδας CO-N(CH₃).

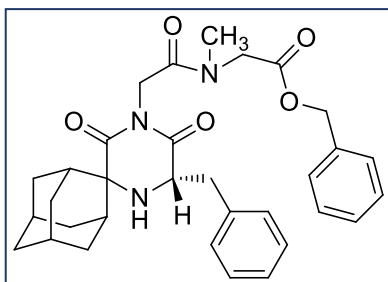
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.97 (~brs, 6H, , CH(CH₃)CH₃), 1.13-1.21 (brs, 1H, 1-H), 1.45-1.53 (m, 2H, 4'e-H, CHHCH(CH₃)₂), 1.56 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, 9'e-H), 1.64-1.80 (complex m, 5H, 6', 8', 10'e-H), 1.81-2.04 (complex m, 5H, 3', 5', 7'-H, CHHCH(CH₃)₂), 2.17 (s, 1H, 1'-H), 2.18 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, 9'a-H), 2.45 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, 4'a-H), 2.93 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, 10'a-H), 2.96 (low), 3.10 (s+s, 3H, CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 3.62-3.70 (brs, 1H, 6-H), [4.05-4.17 (q), 0.44H, *J* = 18.1 Hz, 4.10-4.22 (q), 1.54H, *J* = 17.4 Hz] CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅, [4.38 (d), 0.17H, *J* = 15.4 Hz, 4.50 (d), 0.78H, *J* = 15.7 Hz, 4.54 (d), 0.17H, *J* = 15.8 Hz, 4.65 (d), 0.77H, *J* = 15.6 Hz] CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅, [5.14 (s) 1.36H, 5.23 (s) 0.31H] CO₂CH₂C₆H₅, 7.29-7.40 (complex m, 5H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.3, 23.6 (CH(CH₃)CH₃), 24.7 (CH(CH₃)₂), 27.2, 27.5 (5', 7'-C), 31.3 (1'-C), 31.8 (9'-C), 32.8 (4'-C), 33.3 (8'-C), 34.0 (10'-C), 35.2 (3'-C, CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 35.6 (CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 38.2 (6'-C), 40.8 (low), 41.0 (CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 41.9 (CH₂CH(CH₃)₂), 49.7, 51.1 (low)

(CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 51.8 (6-C), 60.8 (2,2'-C), 67.0, 67.6 (low) (CO₂CH₂C₆H₅), 128.4, 128.7 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 135.1 (low), 135.4 (1-αρωματικός C), 167.2 (low), 167.4 (CCO₂CH₂C₆H₅), 168.4 (low), 168.8 (CCON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 174.8, 175.7 (3,5-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₉H₃₉N₃O₅ 510.2968, ευρεθέν 510.2955.

Βενζυλεστέρα της (S)-N-μεθυλο-N-[3,5-διοξο-6-(φαινυλομεθυλο)σπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνης 134



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **128**^{50,51}, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αναλόγου **132**. Χρησιμοποιήθηκαν 1.47 g (3.84 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **128**, 748 mg (4.61 mmol) CDI, 1.03 g (4.61 mmol) υδροχλωρικού άλατος του βενζυλεστέρα της σαρκοσίνης και 513 mg (5.07 mmol, 1.1 eq ως προς το υδροχλωρικό

άλας του βενζυλεστέρα της σαρκοσίνης) Et₃N, σε 57 mL άνυδρου THF. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κιτρινωπό παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:2. Προκύπτει λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του, στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻² mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (1.5 g).

Απόδοση: 72%

Η ένωση **134** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα *Z,E* διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της ομάδας CO-N(CH₃).

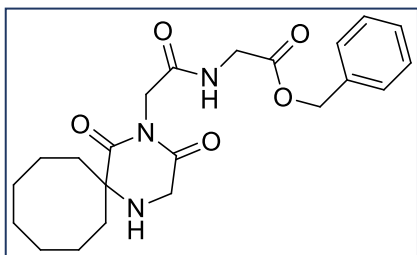
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 1.44-1.51 (m, 2H, 4'e, 9'e-H), 1.52-1.58 (brd, 1H, *J* = 6.7 Hz, 1-H), 1.62-1.81 (complex m, 7H, 5', 6', 8', 9'a, 10'e-H), 1.87 (s, 2H, 3', 7'-H), 2.08 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, 4'a -H), 2.25 (s, 1H, 1'-H), 2.96 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, 10'a -H), [3.01 (s), 3.15 (s)] 3H, CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅, 2.99-3.06 (m, 1H, CHHC₆H₅), 3.43-3.49 (dd, 1H, *J* = 3.9 Hz, 13.9 Hz, CHHC₆H₅), 3.90-3.97 (brs, 1H, 6-H), [4.10-4.21 (q_{AB}), 0.4H, *J*_{AB} = 18.3 Hz, 4.13-4.28 (q_{AB}), 1.58H, *J*_{AB} = 17.5 Hz] CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅, [4.44-4.60 (q_{AB}), 0.4H, *J*_{AB} = 15.4 Hz, 4.45-4.69 (q_{AB}), 1.58H, *J*_{AB} = 15.7 Hz] CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅, [5.18 (s), 5.24-5.31 (q_{AB}), *J*_{AB} = 12.4 Hz] 2H, CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅, 7.25-7.44 (complex m, 10H, αρωματικά H)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 27.1, 27.2 (5', 7'-C), 30.6 (1'-C), 31.4 (9'-C), 32.6 (4'-C), 33.4 (8'-C), 34.0 (10'-C), 35.1 (3'-C), 35.5 (low), 35.6 (CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 38.1, 38.2 (CH₂C₆H₅, 6'-C), 40.6 (low), 40.8 (CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 49.7, 51.1 (low) (CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 54.3 (6-C), 61.0 (2,2'-C), 67.0, 67.6 (low) (CO₂CH₂C₆H₅),

127.0, 128.4, 128.6, 128.7, 128.8, 129.3, 135.1, 135.5, 137.3 (αρωματικοί C), 167.1 (low), 167.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 168.4 (low), 168.8 ($\text{CONCH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 173.7, 174.4 (3,5-C)

HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογισθέν για $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$ 544.2811, ευρεθέν, 544.2797.

Βενζυλεστέρας της N-[[3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.7]τριδεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνης
149



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **147**^{40,41}, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού αναλόγου **129**. Χρησιμοποιήθηκαν 805 mg (3 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **147**, 690 mg (3.6 mmol) EDCI·HCl, 486 mg (3.6 mmol) HOBT, 1.22 g (3.6 mmol) τοξυλικού αλάτος του βενζυλεστέρα της γλυκίνης και 1.4 g (10.8 mmol) DIEA σε 40 mL μίγματος άνυδρου CH₂Cl₂-άνυδρου DMF 3:5. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κίτρινο παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 2:1 και μετά AcOEt. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό (1.2 g).

Απόδοση: 96%

ΣΤ: 93-95 °C (AcOEt/Et₂O 1:20)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.38-1.79 (complex m, 12H, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,-H), 1.88-2.05 (brs, 1H, 1-H), 2.08-2.20 (q, 2H, *J* ≅ 9 Hz, 7, 13-H), 3.74 (s, 2H, 2-H), 4.06 (d, 2H, *J* = 5.2 Hz, CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 4.45 (s, 2H, CH₂CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.16 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 6.43 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 7.29-7.40 (m, 5H, αρωματικά H)

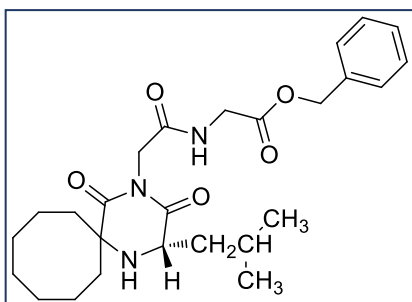
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.4 (9,11-C), 24.9 (10-C), 28.1 (8,12-C), 31.1 (7,13-C), 41.2 (CH₂CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 41.6 (CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 45.3 (2-C), 60.1 (6-C), 67.4 (CO₂CH₂C₆H₅), 128.5, 128.7, 128.8 (2, 3, 4, 5, 6- αρωματικοί C), 135.2 (1-αρωματικός C), 167.2 (CO₂CH₂C₆H₅), 169.7 (CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 171.6, 176.5 (3,5-C)

Ανάλυση (C₂₂H₂₉N₃O₅):

Υπολ%: C: 63.59, H: 7.04, N: 10.11

Ευρ%: C: 63.88, H: 7.15, N: 10.24

Βενζυλεστέρας της (S)-N-[[2-(μεθυλοπροπυλο-3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.7]τριδεκ-4-υλ)ακετυλο]γλουκίνης 150



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **59**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού αναλόγου **129**. Χρησιμοποιήθηκαν 760 mg (2.34 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **59**, 539 mg (2.81 mmol) EDCI·HCl, 380 mg (2.81 mmol) HOBT, 948 mg (2.81 mmol) τοξυλικού άλατος του βενζυλεστέρα της γλουκίνης και 1.09 g (8.43 mmol) DIEA σε 32 mL μίγματος άνυδρου CH₂Cl₂-άνυδρου DMF 3:5. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κίτρινο παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1. Λαμβάνεται υποκίτρινο υαλώδες στερεό, το οποίο με απευθείας ανακρυστάλλωση από Et₂O-*n*-πεντάνιο μετατρέπεται σε λευκό βαμβακόμορφο στερεό (720 mg).

Απόδοση: 65%

ΣΤ: 110-112°C (Et₂O-*n*-πεντάνιο)

[α]_D²⁰ = -19 (c, 0.2, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.93 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.96 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.07-1.36 (vbs, 1H, 1-H), 1.38-2.07 (complex m, 16H, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13-H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.18-2.38 (qd, 1H, *J* = 1.6, 9.1 Hz, 13-H), 3.59-3.75 (dd, 1H, *J* = 2.0, 3.2 Hz, 2-H), 4.07 (d, 2H, *J* = 5.2 Hz, CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 4.32-4.55 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} ≅ 15.4 Hz, CH₂CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.17 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 6.28 (d, 1H, *J* = 4 Hz, CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 7.29-7.48 (m, 5H, αρωματικά H)

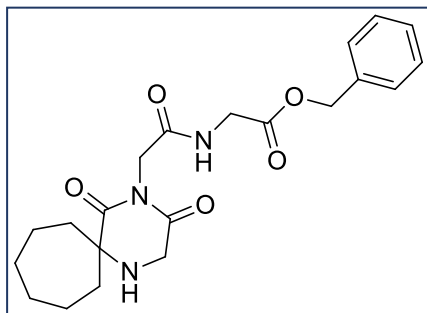
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 20.9 (9-C), 21.3 (CH(CH₃)CH₃), 21.5 (11-C), 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.6 (10-C), 27.4 (8-C), 28.5, 28.7 (7,12-C), 34.6 (13-C), 40.6 (CH₂CH(CH₃)₂), 41.6, 41.8 (CH₂CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 51.9 (2-C), 60.5 (6-C), 67.4 (CO₂CH₂C₆H₅), 128.5, 128.7, 128.8 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 135.2 (1-αρωματικός C), 167.2 (CO₂CH₂C₆H₅), 169.7 (CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 174.3, 177.1 (3,5-C)

Ανάλυση ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$):

Υπολ%: C: 66.22, H: 7.91, N: 8.91

Ευρ%: C: 65.91, H: 8.10, N: 8.63

Βενζυλεστέρας της N-[[3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.6]δωδεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνης
151



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **148**^{50,51}, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού αναλόγου **129**. Χρησιμοποιήθηκαν 1.17 g (4.6 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **148**, 1.06 g (5.52 mmol) EDCI·HCl, 746 mg (5.52 mmol) HOBT, 1.86 g (5.52 mmol) τοξυλικού άλατος του βενζυλεστέρα της γλυκίνης και 2.14 g (16.56 mmol) DIEA σε 63 mL μίγματος άνυδρου CH₂Cl₂-άνυδρου DMF 3:5. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 2:1 και, στη συνέχεια, AcOEt. Λαμβάνεται υπόλειμο στερεό (1.44 g).

Απόδοση: 78%

ΣΤ: 75-77°C (Et₂O/*n*-πεντάνιο)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.49-1.76 (complex m, 10H, 7, 8, 9, 10, 11, 12-H), 1.93 (s, 1H, 1-H), 2.0-2.13 (m, 2H, 7,12-H), 3.72 (s, 2H, 2-H), 4.05 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz, CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 4.45 (s, 2H, CH₂CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.15 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 6.49 (t, 1H, *J* = 4.9 Hz, CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 7.27-7.39 (m, 5H, αρωματικά H)

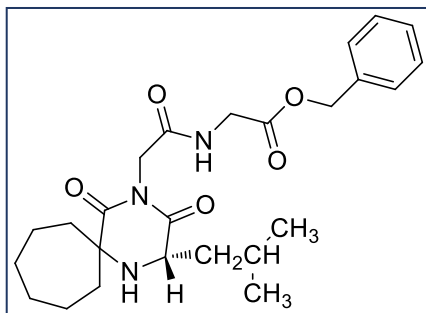
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 22.2 (8,11-C), 29.8 (9,10-C), 35.8 (7,12-C), 41.3 (CH₂CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 41.6 (CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 45.2 (2-C), 60.7 (6-C), 67.4 (CO₂CH₂C₆H₅), 128.4, 128.6, 128.7 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 135.2 (1-αρωματικός C), 167.2 (CO₂CH₂C₆H₅), 169.7 (CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 171.6, 177.1 (3,5-C)

Ανάλυση (C₂₁H₂₇N₃O₅):

Υπολ%: C: 62.83, H: 6.78, N: 10.47

Ευρ%: C: 63.05, H: 6.81, N: 10.23

Βενζυλεστέρας της (S)-N-[[2-(2-μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.6]δωδεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνης 152



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **60**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού αναλόγου **129**. Χρησιμοποιήθηκαν 1.18 g (3.8 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **60**, 874 mg (4.56 mmol) EDCI·HCl, 616 mg (4.56 mmol) HOBt, 1.54 g (4.56 mmol) τοξυλικού άλατος του βενζυλεστέρα της γλυκίνης και 1.77 g (13.68 mmol) DIEA σε 52 mL μίγματος άνυδρου CH₂Cl₂-άνυδρου DMF 3:5. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κιτρινωπό παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1. Λαμβάνεται υποκίτρινο στερεό (1.36 g).

Απόδοση: 78%

ΣΤ: 124-126°C (AcOEt/Et₂O-*n*-πεντάνιο) (λευκό βαμβακόμορφο στερεό)

$[\alpha]_{589}^{25} = -12.5$ (c, 0.2, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.93 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.96 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.37-2.07 (complex m, 15H, CH₂CH(CH₃)₂, 1, 7, 8, 9, 10, 11, 12-H), 2.22-2.36 (m, 1H, 12-H), 3.58-3.68 (dd, 1H, *J* = 1.6, 3.2 Hz, 9.6 Hz, 2-H), 4.07 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz, CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 4.38-4.51 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 15.6 Hz, CH₂CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.17 (s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 6.31 (~t, 1H, *J* ≅ 4.2 Hz, CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 7.30-7.40 (m, 5H, αρωματικά H)

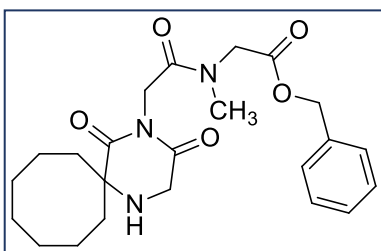
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.2 (CH(CH₃)CH₃), 21.8 (8-C), 22.8 (11-C), 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.5 (CH(CH₃)₂), 29.4, 29.7 (9,10-C), 33.6 (7-C), 38.8 (12-C), 40.3 (CH₂CH(CH₃)₂), 41.6, 41.8 (CH₂CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 51.8 (2-C), 61.2 (6-C), 67.4 (CO₂CH₂C₆H₅), 128.5, 128.7, 128.8 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 135.2 (1-αρωματικός C), 167.2 (CO₂CH₂C₆H₅), 169.7 (CONHCH₂CO₂CH₂C₆H₅), 174.2, 177.5 (3,5-C)

Ανάλυση (C₂₅H₃₅N₃O₅):

Υπολ%: C: 65.62, H: 7.71, N: 9.18

Ευρ%: C: 66.01, H: 7.92, N: 9.40

Βενζυλεστέρας της *N*-μεθυλο-*N*-[[3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.7]τριδεκ-4-υλ]ακετυλο]γλουκίνης **153**



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **147**^{50,51}, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού αναλόγου **132**. Χρησιμοποιήθηκαν 1.1 g (4.1 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **147**, 798 mg (4.92 mmol) CDI, 1.1 g (4.92 mmol) υδροχλωρικού άλατος του βενζυλεστέρα της σαρκοσίνης και 1.49 g (14.76 mmol) Et₃N, σε 60 mL μίγματος άνυδρου THF-άνυδρου DMF 1:1. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κιτρινωπό παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 2:1 και, στη συνέχεια, 3:1. Λαμβάνεται υπόλευκο στερεό (1.07 g)

Απόδοση: 61%

ΣΤ: 89-91 °C (dec) (AcOEt/Et₂O 1:100- *n*-πεντάνιο) (λευκό στερεό)

Η ένωση **153** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα *Z,E* διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της ομάδας CO-N(CH₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40-1.85 (complex m, 13H, 1, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,-H), 2.07-2.23 (q, 2H, *J* = 9.2 Hz, 7, 13-H), 2.96 (low), 3.11 (s+s, 3H, CH₃), 3.75 (s, 2H, 2-H), 4.11 (low), 4.15 (s+s, 2H, CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 4.48 (low), 4.60 (s+s, 2H, CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 5.14, 5.23 (low) (s+s, 2H, CO₂CH₂C₆H₅), 7.28-7.40 (m, 5H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.4 (9,11-C), 24.8 (10-C), 28.1 (8,12-C), 31.1 (7,13-C), 35.5 (low), 35.6 (CH₃), 39.6 (low), 39.8 (CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 45.3 (2-C), 49.7, 51.1 (low) (CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 60.0 (6-C), 67.0, 67.6 (low) (CO₂CH₂C₆H₅), 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8 (2, 3, 4, 5, 6- αρωματικοί C), 135.4 (1-αρωματικός C), 166.9 (low), 167.1 (CO₂CH₂C₆H₅), 168.3 (low), 168.7 (CON(CH₃)CH₂CO₂CH₂C₆H₅), 171.5, 176.5 (3,5-C)

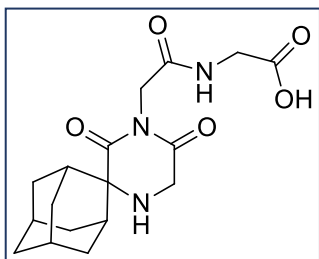
Ανάλυση (C₂₃H₃₁N₃O₅):

Υπολ%: C: 64.32, H: 7.27, N: 9.78

Ευρ%: C: 64.22, H: 7.33, N: 9.61

IV.1.3.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ N-[(2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝ-1-ΥΛ)ΑΚΕΤΥΛΟ]ΓΛΥΚΙΝΗΣ 135-140 (Σχήμα 11) ΚΑΙ 154-158 (Σχήμα 12)

N-[3,5-Διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνη 135



Διάλυμα του αντίστοιχου βενζυλεστέρα **129** (1.11 g, 2.5 mmol) σε μίγμα απόλυτης αιθανόλης/μεθανόλης 1:1 (63 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (133 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Δηθείται ο καταλύτης, πλένεται με θερμή μεθανόλη (3x15 mL), και τα συνενωμένα διηθήματα εξατμίζονται μέχρι ξηρού υπό κενό. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό (875 mg).

Απόδοση: Σχεδόν ποσοτική

ΣΤ: Τήκεται με προοδευτική διάσπαση από τους 175°C (MeOH/Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.42 (d, 2H, *J* = 10.6 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.53-1.84 (m, 6H, 5', 6', 7', 8'e, 10'e-H), 1.94 (s, 2H, 1', 3'-H), 2.15-2.40 (~brs, 4H, 4'a, 8'a, 9'a, 10'a-H), 3.56 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz, 6-H), 3.76 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz, CONHCH₂CO₂H), 4.28 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz, CH₂CONHCH₂CO₂H), 2.64-6.38 (vbs, 2H, 1-H, CO₂H), 8.29 (~t, 1H, *J* = 5.6 Hz, CONHCH₂CO₂H)

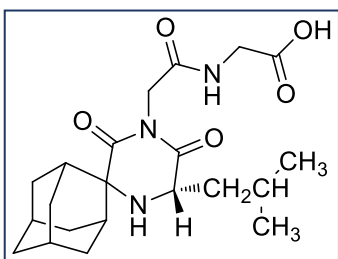
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 26.7 (5'-C), 27.0 (7'-C), 31.9 (1', 3'-C), 32.0 (4', 9'-C), 32.8 (8', 10'-C), 37.8 (6'-C), 40.8 (CONHCH₂CO₂H), 41.1 (CH₂CONHCH₂CO₂H), 44.1 (6-C), 59.5 (2,2'-C), 167.1 (CO₂H), 171.2 (CONHCH₂CO₂H), 172.2, 174.4 (3,5-C)

Ανάλυση (C₁₇H₂₃N₃O₅):

Υπολ%: C: 58.44, H: 6.64, N: 12.03

Ευρ%: C: 58.36, H: 6.72, N: 11.82

(S)-N-[6-(2-Μεθυλοπροπολο)-3,5-διοξοπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνη 136



Διάλυμα του αντίστοιχου βενζυλεστέρα **130** (2.1 g, 4.24 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (107 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (252 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τον διαλύτη.

Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (1.70 g).

Απόδοση: 99%

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.91-0.99 (~q, 6H, *J* = 2.8, 3.1 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.41-1.52 (m, 2H, CHHCH(CH₃)₂, 4'e-H), 1.56 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, 9'e-H), 1.62-1.78 (m, 5H, 6', 8', 10'e-H), 1.80-1.96 (m, 5H, 3', 5', 7'-H, CHHCH(CH₃)₂), 2.10 (s, 1H, 1'-H), 2.15 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, 9'a-H), 2.42 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, 4'a-H), 2.85 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, 10'a-H), 3.64 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, 6-H), 4.03 (~t, 2H, *J* = 20.2 Hz, CONHCH₂CO₂H), 4.32-4.57 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 15.8 Hz, CH₂CONHCH₂CO₂H), 4.80-8.0 (vbrs, 2H, CH₂CO₂H, 1-H), 7.0 (CONHCH₂CO₂H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.3, 23.6 (CH(CH₃)CH₃), 24.6 (CH(CH₃)₂), 27.2, 27.4 (5', 7'-C), 31.2 (1'-C), 31.8, 32.8, 33.3, 34.0 (4', 8', 9', 10'-C), 35.1 (3'-C), 38.1 (6'-C), 41.7 (CONHCH₂CO₂H, CH₂CH(CH₃)₂), 42.4 (CH₂CONHCH₂CO₂H), 51.8 (6-C), 60.9 (2,2'-C), 168.6 (CO₂H), 172.7 (CONHCH₂CO₂H), 175.0, 176.1 (3,5-C)

Υδροχλωρικό άλας

Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε αιθερικό διάλυμα της ένωσης **136**, υπό ψύξη. Το λευκό στερεό διηθείται υπό κενό, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. **ΣΤ:** Διασπάται προοδευτικώς από τους 206°C.

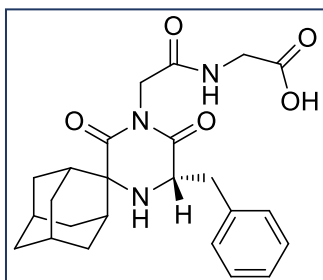
[α]_D²⁸ = - 15.5 (c, 0.2, DMSO)

Ανάλυση (C₂₁H₃₂ClN₃O₅):

Υπολ%: C: 57.07, H: 7.30, N: 9.51

Ευρ%: C: 56.71, H: 7.09, N: 9.75

(S)-N-[3,5-Διοξο-6-(φαινυλομεθυλο)σπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνη **137**



Διάλυμα του αντίστοιχου βενζυλεστέρα **131** (1.1 g, 2.08 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (52 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (132 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τον διαλύτη. Μετά από ξήρανσή του υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (910 mg).

Απόδοση: Σχεδόν ποσοτική

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (d, 2H, *J* = 12.4 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.48-1.67 (m, 7H, 4'a, 5', 6', 8', 10'e-H), 1.76 (s, 2H, 3', 7'-H), 1.89 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, 9'a-H), 2.10 (s, 1H, 1'-H), 2.81 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, 10'a-H), 2.85-2.93 (q, 1H, AMX, A region, *J*_{AX} = 9.0 Hz, *J*_{AM} = 13.3 Hz, CH_AH_MC₆H₅), 3.34 (~d, 1H, AMX, M region, *J*_{AM} = 12.1 Hz, CH_AH_MC₆H₅), 3.81 (~d, 1H, AMX, X region, *J*_{AX} = 5.0 Hz, 6-H_X), 3.90-4.07 (qd, 2H, *J* = 4.0 Hz, 18.2 Hz, CONHCH₂CO₂H), 4.28-4.54 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 15.5 Hz, CH₂CONHCH₂CO₂H), 4.50-8.50 (vbs, 2H, 1-H, CO₂H), 6.88 (s, 1H, CONHCH₂CO₂H), 7.12-7.27 (m, 5H, αρωματικά H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 27.0 (5', 7'-C), 30.6 (1'-C), 31.4 (4'-C), 32.6 (8'-C), 33.4 (9'-C), 34.1 (10'-C), 34.9 (3'-C), 37.9 (CH₂C₆H₅), 38.1 (6'-C), 41.6 (CONHCH₂CO₂H), 42.4 (CH₂CONHCH₂CO₂H), 54.3 (6-C), 61.2 (2,2'-C), 127.2, 128.8, 129.3 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί C), 137.0 (1- αρωματικός C), 168.5 (CO₂H), 172.8, 173.9, 174.3 (CONHCH₂CO₂H, 3,5-C)

Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε διάλυμα της ένωσης **137** σε μίγμα Et₂O/AcOEt 1:1, υπό ψύξη. Το λευκό στερεό διηθείται, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. **ΣΤ:** διασπάται προοδευτικώς από τους 118°C.

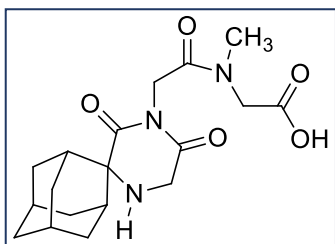
[α]_D²²₅₈₉ = - 41 (c, 0.2, DMSO)

Ανάλυση (C₂₄H₃₀ClN₃O₅):

Υπολ%: C: 60.56, H: 6.35, N: 8.83

Ευρ%: C: 60.90, H: 6.29, N: 8.99

N*-Μεθυλο-*N*-[3,5-διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνη **138*



Διάλυμα του αντίστοιχου βενζυλεστέρα **132** (1.07 g, 2.36 mmol) σε μίγμα απόλυτης αιθανόλης-AcOEt 1:1 (60 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (128 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες. Μετά από ξήρασή του, στους 62-64°C, υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε λευκό ημιαφρώδες στερεό (850 mg).

Απόδοση: 99%

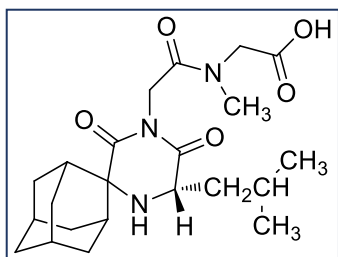
Η ένωση **138** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα *Z,E* διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της ομάδας CO-N(CH₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (d, 2H, *J* = 11.7 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.64-1.92 (m, 6H, 5', 6', 7', 8'e, 10'e-H), 2.03 (s, 2H, 1', 3'-H), 2.27 (d, 4H, *J* = 11.1 Hz, 4'a, 8'a, 9'a, 10'a-H), 2.94 (low), 3.12 (s+s, 3H, CH₃), 3.75 (s, 2H, 6-H), 4.10 (s, 2H, CON(CH₃)CH₂CO₂H), 4.48 (low), 4.59 (s+s, 2H, CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂H), 5.85-6.45 (brs, 2H, 1-H, CO₂H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 27.2, 27.4 (5', 7'-C), 32.5 (4', 9'-C), 32.7 (1', 3'-C), 33.4 (8', 10'-C), 35.6 (low), 35.8 (CH₃), 38.2 (6'-C), 40.8 (CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂H), 44.5 (6-C), 50.0, 51.0 (low) (CON(CH₃)CH₂CO₂H), 60.7, 60.9 (2,2'-C), 167.6 (low), 167.9 (CO₂H, *Z/E*-ισομερή), 172.3, 172.6, 172.8, 174.3, 174.5 (CON(CH₃)CH₂CO₂H, 3,5-C)

ESI⁺ MS *m/z*: 364.2, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₈H₂₅N₃O₅

**(S)-N-μεθυλο-N-[6-(2-μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξοπείρο[πιπεραζινο-2,2'-
τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνη 139**



Διάλυμα του αντίστοιχου βενζυλεστέρα **133** (3 g, 6.08 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (152 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (360 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τον διαλύτη.

Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε λευκό ημιαφρώδες στερεό (2.45 g).

Απόδοση: Σχεδόν ποσοτική

Ποσότητα της ένωσης **139** διαλύεται σε άνυδρο αιθέρα και το διάλυμα διηθείται από πτυχωτό ηθμό και συμπυκνώνεται μέχρι μικρού όγκου, οπότε καθιζάνει λευκό κρυσταλλικό στερεό. **ΣΤ:** 212-215°C (dec).

$$[\alpha]_{589}^{28} = -20.5 \text{ (c, 0.2, DMSO)}$$

Η ένωση **139** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα Z,E διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της ομάδας CO-N(CH₃).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.92 (d, 6H, J = 6.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.38 (d, 1H, J = 11.5 Hz, 4'e-H), 1.43-1.53 (m, 2H, 9'e-H, CHHCH(CH₃)₂), 1.58 (d, 1H, J = 12.2 Hz, 10'e-H), 1.61-1.82 (complex m, 7H, 5', 6', 7', 8'-H, CHHCH(CH₃)₂), 1.88 (s, 1H, 3'-H), 1.90-1.98 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.08 (s, 1H, 1'-H), 2.15 (d, 1H, J = 11.8 Hz, 9'a-H), 2.46 (d, 1H, J = 11.7 Hz, 4'a-H), 2.61-2.75 (~brs, 1H, 1-H), 2.79 (low), 3.06 (s+s, 3H, CON(CH₃)CH₂CO₂H), 2.82 (d, 1H, J = 12.4 Hz, 10'a-H), 3.12-3.81 (brs, 1H, CO₂H), 3.47 (brs, 1H, 6-H), [3.92-4.0 (q_{AB}), 1.26H, J_{AB} = 17.8 Hz, 4.13-4.25 (q_{AB}), 0.7H, J_{AB} = 18.5 Hz] CON(CH₃)CH₂CO₂H, [4.31-4.43 (q_{AB}), 0.68H, J_{AB} = 15.9 Hz, 4.41-4.53 (q_{AB}), 1.32H, J_{AB} = 16.1 Hz] CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂H

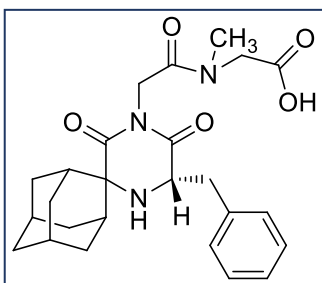
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 21.1, 23.4 (CH(CH₃)CH₃), 24.1 (CH(CH₃)₂), 26.7, 27.0 (5', 7'-C), 30.4 (1'-C), 31.3 (9'-C), 32.3 (4'-C), 32.9 (8'-C), 33.4 (10'-C), 33.8 (3'-C), 34.5 (low), 35.0 (CON(CH₃)CH₂CO₂H), 37.8 (6'-C), 40.6 (low), 40.7 (CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂H), 40.9 (CH₂CH(CH₃)₂), 49.1, 50.1 (low) (CON(CH₃)CH₂CO₂H), 51.1 (6-C), 59.7 (2,2'-C), 166.7, 166.8 (low) (CO₂H), 170.6, 170.7 (low) (CON(CH₃)CH₂CO₂H), 174.5, 175.0 (3,5-C)

Ανάλυση ($\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$):

Υπολ%: C: 62.99, H: 7.93, N: 10.02

Ευρ%: C: 62.63, H: 7.84, N: 9.86

**(S)-N-μεθυλο-N-[3,5-διοξο-6-(φαινολομεθυλο)σπειρο[πιπεραζινο-2,2'-
τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνη 140**



Διάλυμα του αντίστοιχου βενζυλεστέρα **134** (2.75 g, 5.06 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (127 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (330 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά το διαλύτη. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε λευκό ημιαφρώδες στερεό (2.27 g).

Απόδοση: Σχεδόν ποσοτική

Ποσότητα της ένωσης **140** διαλύεται σε άνυδρο αιθέρα και το διάλυμα διηθείται από πυκνωτή ηθμό και συμπυκνώνεται μέχρι μικρού όγκου. Με προσθήκη πεντανίου καθιζάνει μαστιχώδες προϊόν, το οποίο υπό ψύξη μετατρέπεται σε λευκό κρυσταλλικό στερεό. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται για μια ακόμη φορά. **ΣΤ:** 102-106°C (dec).

$$[\alpha]_{589}^{24} = -45.5 \text{ (c, 0.2, CHCl}_3\text{)}$$

Η ένωση **140** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα Z,E διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της ομάδας CO-N(CH₃).

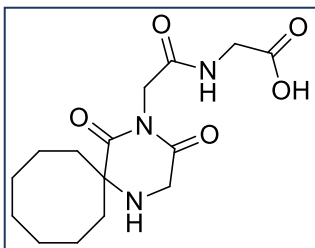
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 1.40-1.48 (m, 2H, 4'e, 9'e-H), 1.58-1.77 (complex m, 7H, 5', 6', 8', 9'a, 10'e-H), 1.83 (s, 2H, 3',7'-H), 2.02 (d, 1H, J = 12.7 Hz, 4'a -H), 2.19 (s, 1H, 1'-H), 2.90 (d, 1H, J = 12.8 Hz, 10'a -H), 2.99 (low), 3.14 (s+s, 3H, CON(CH₃)CH₂CO₂H), 2.93-3.03 (m, 1H, CHHC₆H₅), 3.38-3.44 (dd, 1H, J = 3.9, 13.9 Hz, CHHC₆H₅), 3.60-6.90 (vbrs, 2H, 1-H, CO₂H), 3.86-3.92 (q, 1H, J = 4 Hz, 6-H), [4.03-4.27 (q_{AB}), J_{AB} = 17.6 Hz, 4.11 (s)] 2H, CON(CH₃)CH₂CO₂H, [4.46 (d), 0.21H, J = 15.5 Hz, 4.54 (d), 0.8H, J = 15.8 Hz] CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂H, 7.21-7.34 (complex m, 5H, αρωματικά H)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 27.1, 27.2 (5',7'-C), 30.6 (1'-C), 31.5 (9'-C), 32.6 (4'-C), 33.4 (8'-C), 34.1 (10'-C), 35.1 (3'-C), 35.6 (low), 35.8 (CON(CH₃)CH₂CO₂H), 38.1, 38.2 (CH₂C₆H₅, 6'-C), 40.8 (low), 40.9 (CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂H), 49.9, 50.9 (low) (CON(CH₃)CH₂CO₂H), 54.4 (6-C), 61.1 (2,2'-C), 127.1, 128.8, 129.4 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 137.3 (1-αρωματικός C)

C), 167.3 (low), 167.9 (CO₂H), 172.4, 174.1 (low) (CON(CH₃)CH₂CO₂H), 173.9, 174.5 (3,5-C)

ESI⁺ MS m/z: 454.2 και 476.2, [M+H]⁺ και [M+Na]⁺ αντίστοιχα, υπολογισθέντα για C₂₅H₃₁N₃O₅

N-[[3,5-Διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.7]τριδεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνη **154**



Διάλυμα του αντίστοιχου βενζυλεστέρα **149** (1.14 g, 2.7 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (68 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (136 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό (886 mg).

Απόδοση: Σχεδόν ποσοτική

ΣΤ: 169-172 °C (EtOH/Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.32-1.82 (m, 12H, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13-H), 1.88-2.05 (m, 2H, 7,13-H), 3.56 (s, 2H, 2-H), 3.76 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, CONHCH₂COOH), 4.25 (s, 2H, CH₂CONHCH₂COOH), 3.40-5.60 (vbs, 2H, CO₂H, 1-H), 8.30 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz, CONHCH₂COOH)

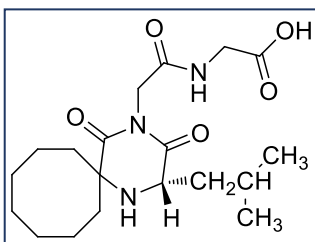
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 21.0 (9,11-C), 24.5 (10-C), 27.7 (8,12-C), 30.3 (7,13-C), 40.4 (CH₂CONHCH₂COOH), 40.6 (CONHCH₂COOH), 44.8 (2-C), 59.0 (6-C), 166.9 (CO₂H), 171.1 (CONHCH₂COOH), 171.5, 176.2 (3,5-C)

Ανάλυση (C₁₅H₂₃N₃O₅):

Υπολ%: C: 55.37, H: 7.13, N: 12.92

Ευρ%: C: 55.16, H: 7.22, N: 13.14

(S)-N-[[2-(2-Μεθυλοπροπολυ)-3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.7]τριδεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνη 155



Διάλυμα του αντίστοιχου βενζυλεστέρα **150** (610 mg, 1.27 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (32 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (72 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό το οποίο συγρται ισχυρά τον διαλύτη.

Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C, υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (489 mg).

Απόδοση: Σχεδόν ποσοτική

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (d, 3H, *J* = 5.7 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.94 (d, 3H, *J* = 5.8 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.42 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 1-H), 1.45-1.82 (complex m, 12H, 7, 9, 10, 11, 12, 13-H, CHHCH(CH₃)₂), 1.85-1.96 (m, 4H, 8-H, CHHCH(CH₃)₂), 2.17-2.26 (q, 1H, *J* = 9.7 Hz, 13-H), 3.58-3.67 (dd, 1H, *J* = 2.3 Hz, 9.7 Hz, 2-H), 4.0 (d, 2H, *J* = 2.9 Hz, CONHCH₂CO₂H), 4.38-4.50 (q, 2H, *J* = 16.1 Hz, CH₂CONHCH₂CO₂H), 6.0-6.40 (brs, 1H, CO₂H), 7.04 (s, 1H, CONHCH₂CO₂H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 20.9 (9-C), 21.2 (CH(CH₃)CH₃), 21.5 (11-C), 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.5 (CH(CH₃)CH₃), 27.4 (8-C), 28.4 (12-C), 28.7 (7-C), 34.3 (13-C), 40.3 (CH₂CH(CH₃)₂), 41.7 (CH₂CONHCH₂CO₂H), 51.8 (2-C), 60.6 (6-C), 168.4 (CO₂H), 172.8 (CONHCH₂CO₂H), 174.4, 177.1 (3,5-C)

Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε αιθερικό διάλυμα της ένωσης **155** υπό ψύξη. Το λευκό στερεό διηθείται, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. **ΣΤ:** Διασπάται προοδευτικώς από τους 200°C.

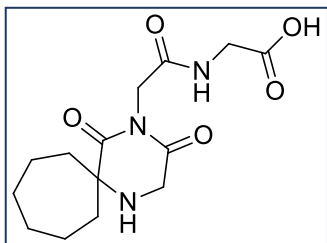
$[\alpha]_{589}^{28} = -13.5$ (c, 0.2, DMSO)

Ανάλυση (C₁₉H₃₂ClN₃O₅):

Υπολ%: C: 54.60, H: 7.72, N: 10.05

Ευρ%: C: 54.92, H: 7.58, N: 9.82

***N*-[[[3,5-Διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.6]δωδεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνη 156**



Διάλυμα του αντίστοιχου βενζυλεστέρα **151** (1 g, 2.49 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (63 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (120 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο κατεργασμένο με άνυδρο αιθέρα, μετατρέπεται σε λευκό κρυσταλλικό στερεό (765 g).

Απόδοση: 99%

ΣΤ: 147-149°C (dec) (EtOH/Et₂O 1:100)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.42-1.72 (complex m, 10H, 7, 8, 9, 10, 11, 12-H), 1.84-1.96 (q, 2H, *J* ≈ 9.0 Hz, 7,12-H), 3.55 (s, 2H, 2-H), 3.76 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz, CONHCH₂CO₂H), 4.25 (s, 2H, CH₂CONHCH₂CO₂H), 8.29 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, CONHCH₂CO₂H), 5.25-14.6 (vbs, 2H, CO₂H, 1-H)

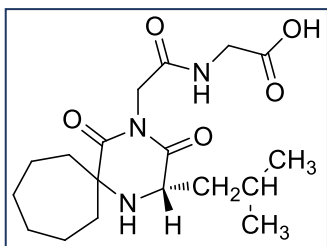
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 21.8 (8,11-C), 29.4 (9,10-C), 35.1 (7,12-C), 40.5 (CH₂CONHCH₂CO₂H), 40.6 (CONHCH₂CO₂H), 44.7 (2-C), 59.7 (6-C), 166.8 (CO₂H), 171.1 (CONHCH₂CO₂H), 171.5, 176.8 (3,5-C)

Ανάλυση (C₁₄H₂₁N₃O₅):

Υπολ%: C: 54.01, H: 6.80, N: 13.50

Ευρ%: C: 53.79, H: 6.72, N: 13.29

(S)-N-[[2-(2-Μεθυλοπροπολυ)-3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.6]δωδεκ-4-υλ]ακετυλο]γλυκίνη 157



Διάλυμα του αντίστοιχου βενζυλεστέρα **152** (1.5 g, 3.28 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (82 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (180 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τον διαλύτη. Μετά

από ξήρανσή του στους 62-64°C, υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (1.19 g).

Απόδοση: 99%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.92 (d, 6H, *J* = 12.6 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.30-2.08 (complex m, 14H, CH₂CH(CH₃)₂, 7, 8, 9, 10, 11, 12-H), 2.18-2.33 (m, 1H, 12-H), 3.63 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 4.0 (s, 2H, CONHCH₂CO₂H), 4.45 (s, 2H, CH₂CONHCH₂CO₂H), 5.95-6.85 (brs, 2H, CO₂H, 1-H), 7.09 (s, 1H, CONHCH₂CO₂H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.3 (CH(CH₃)CH₃), 21.8 (8-C), 22.7 (11-C), 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.6 (CH(CH₃)₂), 29.4, 29.7 (9,10-C), 33.6 (7-C), 38.5 (12-C), 40.1 (CH₂CH(CH₃)₂), 41.7, 41.8 (CH₂CONHCH₂CO₂H), 51.8 (2-C), 61.4 (6-C), 168.4 (CO₂H), 172.8 (CONHCH₂CO₂H), 174.2, 177.5 (3,5-C)

Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε αιθερικό διάλυμα της ένωσης **157**. Το λευκό στερεό διηθείται, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. **ΣΤ:** 212-215°C (dec).

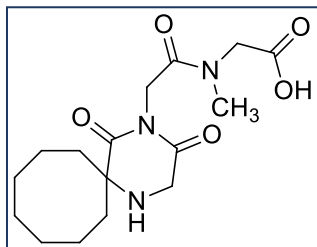
$[\alpha]_{589}^{25} = -7$ (c, 0.2, DMSO), $[\alpha]_{589}^{20} = +5$ (c, 0.2, MeOH)

Ανάλυση (C₁₈H₃₀ClN₃O₅):

Υπολ%: C: 53.53, H: 7.49, N: 10.40

Ευρ%: C: 53.20, H: 7.56, N: 10.58

N*-Μεθυλο-*N*-[[3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.7]τριδεκ-4-υλ]ακετυλο]γλουκίνη **158*



Διάλυμα του αντίστοιχου βενζυλεστέρα **153** (1.01 g, 2.35 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (60 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (121 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του καρβοξυλικού οξέος **43**. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό το οποίο με κατεργασία με άνυδρο αιθέρα, εξάτμιση του διαλύτη και ξήρανση στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε λευκό ημιαφρώδες στερεό (791 mg).

Απόδοση: Σχεδόν ποσοτική

Η ένωση **158** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα *Z,E* διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της ομάδας CO-N(CH₃).

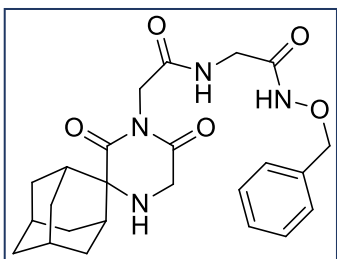
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.35-1.90 (complex m, 12H, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13-H), 2.04-2.28 (~brs, 2H, 7,13-H), 2.91 (low), 3.10 (s+s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 2H, 2-H), 4.04 (s, 2H, CON(CH₃)CH₂CO₂H), 4.46 (low), 4.57 (s+s, 2H, CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂H), 6.67-7.18 (brs, 2H, CO₂H, 1-H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.5 (9,11-C), 24.9 (10-C), 28.1 (8,12-C), 30.6, 30.7 (7,13-C), 35.5 (low), 35.8 (CH₃), 40.1 (CH₂CON(CH₃)CH₂CO₂H), 44.5, 44.7 (2-C), 50.2, 51.4 (low) (CON(CH₃)CH₂CO₂H), 60.6, 60.8 (6-C), 167.4 (low), 167.5 (CO₂H), 170.3, 170.7, 172.3, 175.0, 175.5 (CON(CH₃)CH₂CO₂H, 3,5-C)

ESI⁺ MS m/z: 340.2, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₆H₂₅N₃O₅

IV.1.3.3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΩΝ N-[(2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝ-1-ΥΛ)ΑΚΕΤΥΛΟ]ΓΛΥΚΙΝΟΎΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ O-BENΖΥΛΟΠΑΡΑΓΩΓΩΝ 141-146 (Σχήμα 11) ΚΑΙ 159-163 (Σχήμα 12)

2-[[3,5-Διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλ]αμινο]-N-(φαινυλομεθοξυ)ακεταμίδιο 141



Σε αναδευόμενο διάλυμα του καρβοξυλικού οξέος **135** (660 mg, 1.89 mmol) σε μίγμα άνυδρου CH₂Cl₂- άνυδρου DMF 3:5 (28 mL), προστίθενται κατά σειρά EDCI·HCl (441 mg, 2.30 mmol), HOBT (311 mg, 2.30 mmol), υδροχλωρική O-βενζυλοϋδροξυλαμίνη (367 mg, 2.30 mmol) και Et₃N (700 mg, 6.90 mmol) και η ανάδευση συνεχίζεται στους 28 °C για 24h, υπό ατμόσφαιρα αργού. Το μίγμα της αντίδρασης, ακολούθως, χύνεται σε νερό (40 mL) και εκχυλίζεται με AcOEt (4x40 mL). Οι συνενωμένες οργανικές στιβάδες πλένονται με νερό (50 mL) και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (50 mL), ξηραίνονται (Na₂SO₄) και εξατμίζονται μέχρι ξηρού υπό κενό. Το υποκίτρινο παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου αρχικά με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 2:1 και μετά AcOEt. Λαμβάνεται λευκό στερεό (500 mg).

Απόδοση: 58%

ΣΤ: 167-169°C (MeOH/Et₂O)

Η ένωση **141** εμφανίζεται στο φάσμα ¹HNMR ως μίγμα *Z,E* διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της O-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOCH₂C₆H₅).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.43 (d, 2H, *J* = 11.9 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.55-1.68 (m, 4H, 6', 8'e, 10'e-H), 1.75, 1.79 (s+s, 2H, 5', 7'-H), 1.94 (s, 2H, 1', 3'-H), 2.25 (t, 4H, *J* = 10.6 Hz, 4'a, 8'a, 9'a, 10'a-H), 3.12 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 1-H), 3.56 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, 6-H), [3.63 (d), 1.7H, *J* = 5.1 Hz, 3.87-4.01 (brs), 0.2H] CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅, 4.29 (s, 2H, CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.78 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.26-7.46 (m, 5H, αρωματικά H), [8.07-8.26 (brs), 0.1H, 8.34 (~t), 0.8H, *J* = 4.7 Hz] CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅, 11.17 (s, 1H, CONHOCH₂C₆H₅)

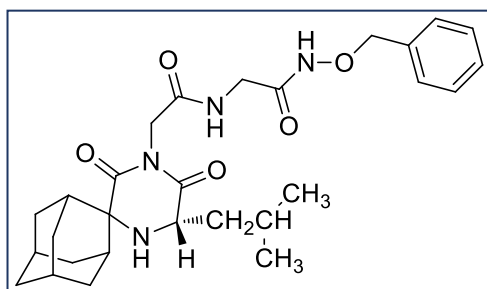
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 26.6, 26.9 (5', 7'-C), 31.8 (1', 3'-C), 32.0 (4', 9'-C), 32.8 (8',10'-C), 37.7 (6'-C), 39.9 (CONH $\underline{\text{C}}$ H₂CONHOCH₂C₆H₅), 41.1 ($\underline{\text{C}}$ H₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 44.0 (6-C), 59.4 (2,2'-C), 77.0 (CONHO $\underline{\text{C}}$ H₂C₆H₅), 128.3, 128.8 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 135.8 (1-αρωματικός C), 165.9, 167.1 ($\underline{\text{C}}$ ONHCH₂ $\underline{\text{C}}$ ONHOCH₂C₆H₅), 172.1, 174.4 (3,5-C)

Ανάλυση (C₂₄H₃₀N₄O₅):

Υπολ%: C: 63.42, H: 6.65, N: 12.33

Ευρ%: C: 63.58, H: 6.59, N: 12.04

(S)-2-[[6-(2-Μεθυλοπροπολυ)-3,5-διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλ]αμινο]-N-(φαινυλομεθοξυ)ακεταμίδιο 142



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **136**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού αναλόγου **141**. Χρησιμοποιήθηκαν 780 mg (1.92 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **136**, 451 mg (2.35 mmol) EDCI·HCl, 318 mg (2.35 mmol) HOBT, 375 mg

(2.35 mmol) υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 911 mg (7.05 mmol) DIEA (αντι τριαιθυλαμίνης) σε 29 mL μίγματος άνυδρου CH₂Cl₂- άνυδρου DMF 3:5. Μετά από την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κίτρινο παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1, στη συνέχεια 2:1 και τέλος AcOEt. Λαμβάνεται ελαφρώς κιτρινωπό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του, στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (575 mg).

Απόδοση: 59%

Η ένωση **142** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα *Z,E* διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOCH₂C₆H₅).

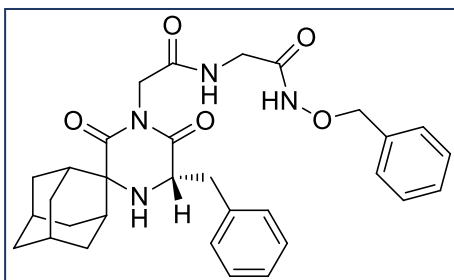
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (~s, 6H, CH(CH₃)CH₃), 1.21-1.33 (m, 1H, 1-H), 1.40-1.51 (m, 2H, CHHCH(CH₃)₂, 4'e-H), 1.55 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, 9'e-H), 1.61-1.96 (complex m, 10H, 3', 5', 6', 7', 8', 10'e-H, CHHCH(CH₃)₂), 2.08 (s, 1H, 1'-H), 2.15 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, 9'a-H), 2.41 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, 4'a-H), 2.87 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, 10'a-H), 3.56-3.67 (~brs, 1H, 6-H), [3.71-3.87 (~q), 1.4H, *J* = 13.7 Hz, 4.05-4.15 (brs), 0.34H] CH₂CONHOCH₂C₆H₅, 4.20-4.54 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 15.4 Hz, CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.82 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), [6.64 (s), 0.1H, 7.14 (s), 0.6H] CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅, 7.27-7.39 (m, 5H, αρωματικά H), [8.76 (s), 0.1H, 9.75 (s), 0.6H] CONHOCH₂C₆H₅

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.3, 23.6 (CH(CH₃)CH₃), 24.7 (CH₂CH(CH₃)₂), 27.2, 27.5 (5', 7'-C), 31.3 (1'-C), 31.8, 32.8, 33.3, 34.0 (4', 8', 9', 10'-C), 35.1 (3'-C), 38.1 (6'-C), 41.4 (CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 41.8 (CH₂CH(CH₃)₂), 42.7 (CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 51.8 (6-C), 60.9 (2,2'-C), 78.5, 79.4 (low)

(CONHOCH₂C₆H₅), 128.7, 129.3 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 134.3, 135.0 (1-αρωματικός C), 166.9, 167.6 (low), 168.6, 172.3 (low) (CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 175.1, 175.8 (3,5-C)

ESI⁺ MS (m/z): 511.3 και 533.2, [M+H]⁺ και [M+Na]⁺ αντίστοιχα, υπολογισθέντα για C₂₈H₃₈N₄O₅

**(S)-2-[[3,5-Διοξο-6-(φαινυλομεθυλο)σπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-
υλ]ακετυλ]αμινο]-N-(φαινυλομεθοξυ)ακεταμίδιο 143**



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **137**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού αναλόγου **141**. Χρησιμοποιήθηκαν 910 mg (2.07 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **137**, 485 mg (2.53 mmol) EDCI·HCl, 342 mg (2.53 mmol) HOBt, 404 mg (2.53

mmol) υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 981 mg (7.59 mmol) DIEA (αντι τριαιθυλαμίνης) σε 30 mL μίγματος άνυδρου CH₂Cl₂- άνυδρου DMF 3:5. Μετά από την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κιτρινωπό παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1 και σταδιακά 4:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του, στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (627 mg).

Απόδοση: 57%

Η ένωση **143** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα *Z,E* διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOCH₂C₆H₅).

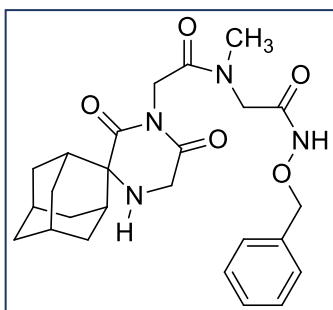
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.28-1.42 (m, 2H, 4'e, 9'e-H), 1.43-1.80 (complex m, 10H, 1, 3', 4'a, 5', 6', 7', 8', 10'e-H), 1.93 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, 9'a -H), 2.03 (s, 1H, 1'-H), 2.72-2.96 (complex m, 2H, 10'a -H, CHHC₆H₅), 3.30 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz, CHHC₆H₅), 3.64-3.85 (~brs, 2.56H, CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅, 6-H), 3.95-4.10 (brs, 0.43H, CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.15-4.50 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 15.7 Hz, CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.72 (low), 4.77 (s+s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 6.64 (low) (s, 0.14H, CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 7.04-7.38 (complex m, 10H, αρωματικά H και 0.86H CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), [8.63-9.30 (vbs), 0.10H, 9.55-10.12 (vbs), 0.4H] CONHOCH₂C₆H₅

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 27.0 (5',7'-C), 30.6 (1'-C), 31.4 (4'-C), 32.6 (9'-C), 33.3 (8'-C), 34.0 (10'-C), 34.9 (3'-C), 38.0 (6'-C, CH₂C₆H₅), 40.7 (low), 41.3 (CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 42.5 (CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 54.3 (6-C), 61.0

(2,2'-C), 78.5 (CONHOCH₂C₆H₅), 127.0, 128.6, 128.7, 129.3, 135.0, 137.1 (αρωματικοί C), 166.8, 168.5 (CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 173.9, 174.6 (3,5-C)

ESI⁺ MS m/z: 545.4, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₃₁H₃₆N₄O₅

**2-[[3,5-Διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-
υλ]ακετυλο]μεθυλαμινο]-N-(φαινυλομεθοξυ)ακεταμίδιο 144**



Σε διάλυμα του καρβοξυκλικού οξέος **138** (620 mg, 1.71 mmol) σε άνυδρο THF (34 mL) προστίθεται CDI (332 mg, 2.05 mmol) και το διάλυμα αναδεύεται στους 30°C για 1h, υπό ατμόσφαιρα αργού. Ακολουθώντας, προστίθενται κατά σειρά υδροχλωρική *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνη (327 mg, 2.05 mmol) και Et₃N (623 mg, 6.15 mmol), και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 30°C για 48h, υπό ατμόσφαιρα αργού. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα κατεργάζεται με νερό (40 mL) και εκχυλίζεται με AcOEt (4x40mL). Οι συνενωμένες οργανικές στιβάδες πλένονται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2x40 mL), ξηραίνονται (Na₂SO₄) και εξατμίζονται μέχρι ξηρού υπό κενό. Το παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα, χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου αρχικά με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1 και στη συνέχεια 2:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο μετά από ξήρανση στους 62-64 °C υπό υψηλό κενό (10⁻²mm Hg), σε συσκευή Abderhalden, παραμένει το ίδιο (600 mg).

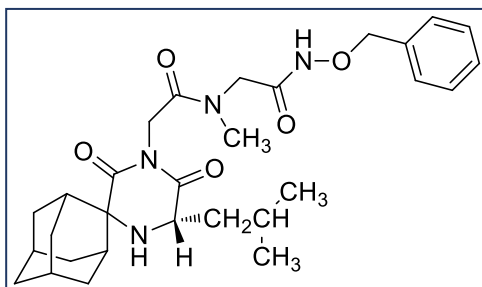
Απόδοση: 75%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.51 (d, 2H, *J* = 12.2 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.63-1.93 (m, 7H, 1, 5', 6', 7', 8'e, 10'e-H), 1.98 (s, 2H, 1', 3'-H), 2.26 (d, 4H, *J* = 11.6 Hz, 4'a, 8'a, 9'a, 10'a-H), 2.82 (low), 3.08 (s+s, 3H, CH₃, *Z/E*-ισομερή), 3.69 (s, 2H, 6-H), 3.92, 3.97 (low) (s+s, 2H, CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 4.42 (low), 4.49 (s+s, 2H, CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 4.86, 4.96 (low) (s+s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 7.28-7.47 (m, 5H, αρωματικά H), 9.36, 10.09 (low) (s+s, 1H, CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 27.2, 27.4 (5', 7'-C), 32.4 (4', 9'-C), 32.7 (1', 3'-C), 33.3 (8', 10'-C), 35.2 (low), 36.0 (CH₃, *Z/E*-ισομερή), 38.1 (6'-C), 40.5 (CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 44.5 (6-C), 51.0, 51.9 (low) (CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 60.6 (2,2'-C), 78.4 (CONHOCH₂C₆H₅), 128.6, 128.8, 129.4 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 135.2 (1-αρωματικός C), 165.0 (low), 165.9, 167.1 (low), 168.0 (CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 172.7, 174.9 (3,5-C)

ESI⁺ MS *m/z*: 469.2 και 491.2, [M+H]⁺ και [M+Na]⁺ αντίστοιχα υπολογισθέντα για C₂₅H₃₂N₄O₅

(S)-2-[[6-(Μεθυλοπροπολο)-3,5-διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]μεθυλαμινο]-N-(φαινυλομεθοξυ)ακεταμίδιο 145



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **139**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του Ο-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού αναλόγου **144**. Χρησιμοποιήθηκαν 1.1 g (2.62 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **139**, 509 mg (3.14 mmol) CDI, 501 mg (3.14 mmol) υδροχλωρικής Ο-

βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 350 mg (3.45 mmol, 1.1 eq ως προς την υδροχλωρική Ο-βενζυλοϋδροξυλαμίνη) Et₃N σε 52 mL άνυδρου THF. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κιτρινωπό παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου, με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1 και στη συνέχεια 2:1. Λαμβάνεται υπόλευκο αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του, στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υπόλευκο ημιαφρώδες στερεό (980 mg).

Απόδοση: 71%

Η ένωση **145** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα τεσσάρων ζευγών διαμορφομερών, *ZZ*, *ZE*, *EE*, *EZ*, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό αφ'ενός της αμιδομάδας CO-N(CH₃) και αφ'ετέρου της Ο-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOCH₂C₆H₅).

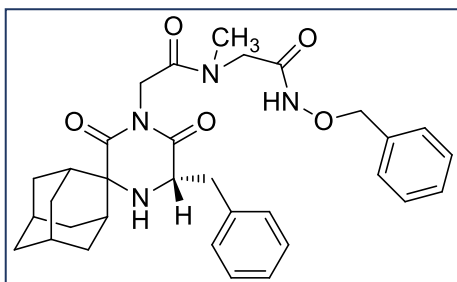
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 0.96 (d, 6H, *J* = 3.8 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.19 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, 1-H), 1.40-1.52 (m, 2H, 4'-e-H, CHHCH(CH₃)₂), 1.56 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, 9'-e-H), 1.63-1.79 (complex m, 5H, 6', 8', 10'-e-H), 1.84, 1.87 (s+s, 3H, 3', 5', 7'-H), 1.89-1.97 (complex m, 2H, CHHCH(CH₃)₂), 2.13 (s, 1H, 1'-H), 2.16 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, 9'-a-H), 2.42 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, 4'-a-H), 2.82 (low) 3.06 (s+s, 3H, CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 2.88 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, 10'-a-H), 3.63 (~t, 1H, *J* = 8.2 Hz, 10.3 Hz, 6-H), [3.84 (d), *J* = 15.1 Hz, 3.91 (d), *J* = 17.7 Hz, 3.99 (~bd), *J* = 14.3 Hz] 2H, CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅, [4.30 (d), *J* = 15.3 Hz, 4.36 (d), *J* = 15.4 Hz, 4.50 (d), *J* = 15.5 Hz, 4.55 (d), *J* = 15.4 Hz] 2H, CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅, [4.85 (s), 4.95 (s)] 2H, CONHOCH₂C₆H₅, 7.28-7.42 (complex m, 5H, αρωματικά H), [9.25 (s), 10.02 (s)] 1H, CONHOCH₂C₆H₅

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.3, 23.5 (CH(C₃H₇)C₃H₇), 24.6 (CH(CH₃)₂), 27.2, 27.4 (5', 7'-C), 31.2 (1'-C), 31.7 (9'-C), 32.8 (4'-C), 33.3 (8'-C), 34.0 (10'-C), 35.1 (3'-C,

$\text{CON}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{CH}_2\text{CONHOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 36.0 ($\text{CON}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{CH}_2\text{CONHOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 38.1 (6'-C),
 40.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CONHOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 41.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 50.9
 $(\text{CON}(\text{CH}_3)\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CONHOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$, 51.7 (6-C), 60.8 (2,2'-C), 78.3 ($\text{CONHO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_5$),
 128.5, 128.7, 129.3 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 135.2 (1-αρωματικός C), 164.9 (low), 165.8,
 167.1 (low), 168.1 ($\underline{\text{C}}\text{ON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{ONHOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 175.0, 175.8 (3,5-C)

ESI⁺ MS m/z: 525.3, $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογισθέν για $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$

(S)-2-[[3,5-Διοξο-6-(φαινυλομεθυλο)σπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]μεθυλαμινο]-N-(φαινυλομεθοξυ)ακεταμίδιο 146



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **140**, όπως περιγράφεται για την του παρασκευή *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού αναλόγου **144**. Χρησιμοποιήθηκαν 1 g (2.20 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **140**, 428 mg (2.64 mmol) CDI, 421 mg (2.64 mmol) υδροχλωρικής *O*-

βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 294 mg (2.90 mmol, 1.1 eq ως προς την υδροχλωρική *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνη) Et₃N σε 44 mL άνυδρου THF. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κιτρινωπό παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography), με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1 και στη συνέχεια 2:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες εκλούσεως. Μετά από ξήρανσή του, στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε λευκό ημιαφρώδες στερεό (800 mg).

Απόδοση: 65%

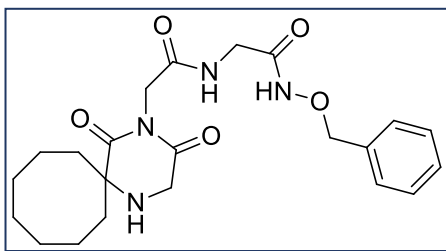
Η ένωση **146** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα τεσσάρων ζευγών διαμορφομερών *ZZ, ZE, EE, EZ*, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό αφ'ενός της αμιδομάδας CO-N(CH₃) και αφ'ετέρου της *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOCH₂C₆H₅).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 1.37-1.47 (m, 2H, 4'e, 9'e-H), 1.52 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, 1-H), 1.57-1.75 (complex m, 7H, 5', 6', 8', 9'a, 10'e-H), 1.80, 1.82 (s+s, 2H, 3', 7'-H), 2.02 (d, 1H, *J* = 10.7 Hz, 4'a-H), 2.15 (s, 1H, 1'-H), [2.75 (s), 2.83 (s), 3.07 (s)] 3H, CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅, 2.89 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz, 10'a-H), 2.92-2.99 (q, 1H, *J* = 8.6 Hz, CHHC₆H₅), 3.32-3.43 (dd, 1H, *J* ≅ 3.8 Hz, 13.7 Hz, CHHC₆H₅), 3.76-4.02 (complex m, 3H, 6-H, CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.34-4.62 (complex m, 2H, CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅), [4.77 (s), 4.86 (s), 4.96 (s)] 2H, CONHOCH₂C₆H₅, 7.16-7.47 (complex m, 10, αρωματικά H), [8.09 (s), 8.89 (~brs), 9.41 (s), 10.1 (s)] 1H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 27.0 (5',7'-C), 30.5 (1'-C), 31.3 (9'-C), 32.5 (4'-C), 33.2 (8'-C), 33.9 (10'-C), 34.9 (3'-C, CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 36.0 (low) (CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 37.9, 38.0 (CH₂C₆H₅, 6'-C), 40.7 (CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 50.7, 51.4 (low) (CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 54.1 (6-C), 60.3 (low), 60.9 (2,2'-C), 78.2, 79.2 (low) (CONHOCH₂C₆H₅), 127.0, 128.4, 128.6, 129.2, 135.2, 137.0, 137.1 (αρωματικοί C), 165.1 (low), 165.9, 167.1 (low), 167.9 (CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 173.9, 174.5 (3,5-C)

ESI⁺ MS m/z: 559.3 και 581.3, [M+H]⁺ και [M+Na]⁺ αντίστοιχα, υπολογισθέντα για C₃₂H₃₈N₄O₅

2-[[[3,5-Διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.7]τριδεκ-4-υλ]ακετυλ]αμινο]-N-(φαινυλομεθοξυ)ακεταμίδιο 159



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **154**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού αναλόγου **141**. Χρησιμοποιήθηκαν 600 mg (1.80 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **154**, 422 mg (2.20 mmol) EDCI·HCl, 297 mg (2.20 mmol) HOBT, 351 mg (2.20 mmol) υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 668 mg (6.60 mmol) Et₃N σε 27 mL μίγματος άνυδρου CH₂Cl₂-άνυδρου DMF 3:5. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κίτρινο παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1 και στη συνέχεια AcOEt-MeOH 7:3 που περιέχει 0.5% Et₃N. Λαμβάνεται υπόλευκο στερεό (620 mg).

Απόδοση: 78%

ΣΤ: 182-184 °C (MeOH/Et₂O) (Λευκό στερεό)

Η ένωση **159** εμφανίζεται στο φάσμα ¹H NMR ως μίγμα *Z,E* διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOCH₂C₆H₅).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.38-1.72 (m, 12H, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13-H), 1.90-2.04 (q, 2H, *J* ≈ 9 Hz, 7,13-H), 2.97 (t, 1H, *J* = 8 Hz, 1-H), 3.57 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, 2-H), [3.63 (d), 1.7H, *J* = 5.2 Hz, 3.86-3.99 (brs), 0.2H] CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅, 4.28 (s, 2H, CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.79 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.30-7.43 (m, 5H, αρωματικά-H), [8.10-8.22 (brs), 0.12H, 8.34 (~t), 0.85H, *J* = 4.9 Hz] CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅, 11.19 (s, 1H, CONHOCH₂C₆H₅)

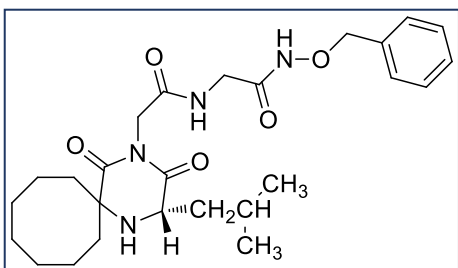
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 20.6 (9,11-C), 24.0 (10-C), 27.3 (8,12-C), 29.9 (7,13-C), 39.5 (CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 40.1 (CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 44.4 (2-C), 58.6 (6-C), 76.6 (CONHOCH₂C₆H₅), 127.9, 128.4 (2,3,4,5,6- αρωματικοί C), 135.5 (1-αρωματικός C), 165.5, 166.6 (CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 171.1, 175.9 (3,5-C)

Ανάλυση (C₂₂H₃₀N₄O₅):

Υπολ%: C: 61.38, H: 7.02, N: 13.01

Ευρ%: C: 61.03, H: 7.07, N: 12.85

**(S)-2-[[[2-(2-Μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.7]τριδεκ-4-
υλ]ακετυλ]αμινο]-N-(φαινυλομεθοξυ)ακεταμίδιο 160**



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **155**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού O-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού αναλόγου **141**. Χρησιμοποιήθηκαν 480 mg (1.26 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **155**, 295 mg (1.54

mmol) EDCI·HCl, 208 mg (1.54 mmol) HOBT, 246 mg (1.54 mmol) υδροχλωρικής O-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 597 mg (4.62 mmol) DIEA (αντι τριαιθυλαμίνης) σε 20 mL μίγματος άνυδρου CH₂Cl₂- άνυδρου DMF 3:5. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το υποκίτρινο παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-*n*-εξάνιο 2:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του, στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (442 mg).

Απόδοση: 75%

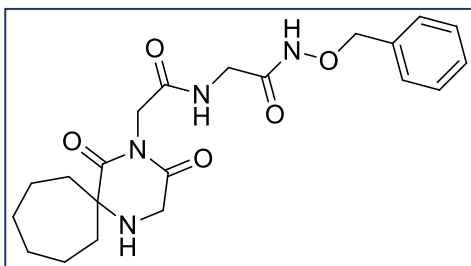
Η ένωση **160** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα *Z,E* διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της O-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOCH₂C₆H₅).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (d, 3H, *J* ≅ 5.1 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.94 (d, 3H, *J* ≅ 5.1 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.18-2.01 (complex m, 17H, 1, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13-H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.10-2.31 (~q, 1H, *J* ≅ 9.7 Hz, 13-H), 3.59 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, 2-H), [3.78 (d), 1.4H, *J* = 3.0 Hz, 4.09 (s), 0.4H] CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅, 4.36 (s, 2H, CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.82 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 6.71 (s, 0.14H, CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 7.18-7.42 (m, 5.7H, CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), [8.92 (s), 0.13H, 9.81 (s), 0.66H] CONHOCH₂C₆H₅

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 20.8 (9-C), 21.2 (CH(CH₃)CH₃), 21.4 (11-C), 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.5 (CH(CH₃)₂), 24.6 (10-C), 27.4 (8-C), 28.5, 28.6 (7,12-C), 34.5 (13-C), 40.4 (CH₂CH(CH₃)₂), 41.4 (CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 41.9 (CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 51.8 (2-C), 60.4 (6-C), 78.5 (CONHOCH₂C₆H₅), 128.6, 129.3 (2, 3, 4, 5. 6-αρωματικοί C), 135.0 (1-αρωματικός C), 166.9 168.5 (CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 174.5, 177.4 (3,5-C)

EI MS m/z : 487.2 ($[M+H]^+$, 4), 486.2 ($[M]^+$, 10), 430.0 ($[M+H-CH_2CH(CH_3)_2]^+$, 16), 306.1 (100), 279.1 (31), 251.1 (60)

**2-[[[3,5-Διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.6]δωδεκ-4-υλ]ακετυλ]αμινο]-N-
(φαινυλομεθοξυ)ακεταμίδιο 161**



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **156**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού αναλόγου **141**. Χρησιμοποιήθηκαν 750 mg (2.40 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **156**, 562 mg (2.93 mmol) EDCI·HCl, 396 mg (2.93 mmol) HOBT, 468 mg (2.93 mmol) υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 890 mg (8.79 mmol) Et₃N σε 36 mL μίγματος άνυδρου CH₂Cl₂-άνυδρου DMF 3:5. Μετά από την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το υποκίτρινο στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου υπό πίεση (flash chromatography) με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1 και στη συνέχεια, σταδιακά, AcOEt-MeOH 7:3. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό (626 mg).

Απόδοση: 63%

ΣΤ: 156-158°C (MeOH/Et₂O)

Η ένωση **161** εμφανίζεται στο φάσμα ¹HNMR ως μίγμα *Z,E* διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOCH₂C₆H₅).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.43-1.71 (complex m, 10H, 7, 8, 9, 10, 11, 12-H), 1.76-1.97 (q, 2H, *J* ≈ 9.0 Hz, 7,12-H), 3.01 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, 1-H), 3.57 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, 2-H), 3.63 (d, 1.7H, *J* = 5.1 Hz, CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 3.89-3.99 (brs, 0.2H, CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.29 (s, 2H, CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 4.79 (s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 7.30-7.43 (m, 5H, αρωματικά H), [8.10-8.22 (brs), 0.1H, 8.33 (t), 0.8H, *J* = 4.9 Hz] CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅, 11.05-11.28 (brs, 1H, CONHOCH₂C₆H₅)

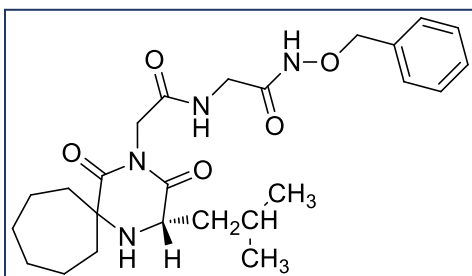
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 21.8 (8,11-C), 29.4 (9,10-C), 35.1 (7,12-C), 39.9 (CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 40.6 (CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 44.7 (2-C), 59.7 (6-C), 77.0 (CONHOCH₂C₆H₅), 128.3, 128.8 (2, 3, 4, 5, 6 - αρωματικοί-C), 135.8 (1-αρωματικός C), 165.9, 167.0 (CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 171.5, 176.9 (3,5-C)

Ανάλυση (C₂₁H₂₈N₄O₅):

Υπολ%: C: 60.56, H: 6.78, N: 13.45

Ευρ%: C: 60.67, H: 6.85, N: 13.28

**(S)-2-[[[2-(2-Μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.6]δωδεκ-4-
ολ]ακετυλ]αμινο]-N-(φαινυλομεθοξυ)ακεταμίδιο 162**



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **157**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αδαμαντανικού *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού αναλόγου **141**. Χρησιμοποιήθηκαν 1 g (2.70 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **157**, 633 mg (3.30 mmol) EDCI·HCl, 446 mg (3.30 mmol) HOBT, 527 mg (3.30

mmol) υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 1.28 g (9.90 mmol) DIEA (αντι τριαθυλαμίνης) σε 40 mL μίγματος άνυδρου CH₂Cl₂- άνυδρου DMF 3:5. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κίτρινο παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 1:1, μετά 2:1 και τέλος AcOEt. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του, στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υαλώδες στερεό (912 mg).

Απόδοση: 72%

Η ένωση **162** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα *Z,E* διαμορφομερών, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό της *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOCH₂C₆H₅).

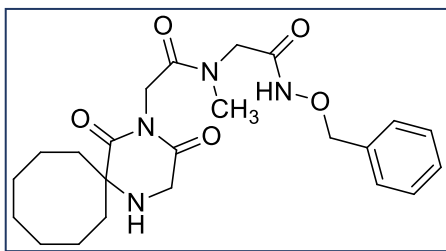
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (d, 3H, *J* = 4.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.94 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.17-2.04 (complex m, 15H, 1, 7, 8, 9, 10, 11, 12-H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.16-2.30 (m, 1H, 12-H), 3.49-3.65 (brs, 1H, 2-H), [3.77 (d), 1.47H, *J* = 3.7 Hz, 4.09 (s), 0.43H] CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), [4.36 (s), 4.42 (s)] 2H, CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), [4.78 (s), 4.82 (s)] 2H, CONHOCH₂C₆H₅), 6.70 (s, 0.2H, CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 7.16-7.42 (complex m, 5.7H, CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), [8.90 (s), 0.2 H, 9.81 (s), 0.73H] CONHOCH₂C₆H₅

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.1 (CH(CH₃)CH₃), 21.7 (8-C), 22.7 (11-C), 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 24.5 (CH(CH₃)₂), 29.3, 29.6 (9, 10-C), 33.6 (7-C), 38.7 (12-C), 40.2 (CH₂CH(CH₃)₂), 41.4 (CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 42.0 (CH₂CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 51.7 (2-C), 61.1 (6-C), 78.5, 79.5 (low)

(CONHOCH₂C₆H₅), 128.6, 128.8, 129.3 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 135.0 (1-αρωματικός C), 166.9, 168.5 (CONHCH₂CONHOCH₂C₆H₅), 174.5, 177.9 (3,5-C)

ESI⁺ MS m/z: 473.3, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₅H₃₆N₄O₅

2-[[[3,5-Διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.7]τριδεκ-4-υλ]ακετυλο]μεθυλαμινο]-N-(φαινυλομεθοξυ)ακεταμίδιο 163



Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **158**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού αναλόγου **144**. Χρησιμοποιήθηκαν 770 mg (2.27 mmol) του καρβοξυλικού οξέος **158**, 442 mg (2.72 mmol) CDI, 434 mg (2.72 mmol) υδροχλωρικής *O*-βενζυλοϋδροξυλαμίνης και 826 mg (8.16 mmol) Et₃N σε 45 mL άνυδρου THF. Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης, το κιτρινωπό παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt-*n*-εξάνιο 2:1 και στη συνέχεια, σταδιακά, AcOEt-MeOH 8:2. Λαμβάνεται παχύρευστο ελαιώδες προϊόν, το οποίο μετά από ξήρανση υπό υψηλό κενό μετατρέπεται σε λευκό ημιαφρώδες στερεό (640 mg).

Απόδοση: 64%

Ποσότητα της ένωσης **163** διαλύεται σε AcOEt και το διάλυμα διηθείται και συμπυκνώνεται μέχρι μικρού όγκου. Με προσθήκη αιθέρα καθιζάνει λευκό κρυσταλλικό στερεό. **ΣΤ:** 158-160 °C

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 1.40-1.74 (complex m, 12H, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13-H), 1.73-1.87 (brs, 1H, 1-H), 2.04-2.15 (q, 2H, *J* ≈ 9.6 Hz, 7,13-H), 2.81 (low), 3.06 (s+s, 3H, CH₃, *Z/E*-ισομερή), 3.68 (s, 2H, 2-H), 3.89, 3.94 (low) (s+s, 2H, CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 4.41 (low), 4.86 (s+s, 2H, CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 4.84, 4.93 (low) (s+s, 2H, CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 7.27-7.41 (m, 5H, αρωματικά-H), 9.37, 10.07 (low) (s+s, 1H, CONHOCH₂C₆H₅)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 21.4 (9,11-C), 24.8 (10-C), 28.1 (8,12-C), 31.0 (7,13-C), 35.1 (low), 36.0 (CH₃, *Z/E*-ισομερή), 39.7 (CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 45.2 (2-C), 50.7, 51.6 (low) (CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅, *Z/E*-ισομερή), 60.0 (6-C), 78.4 (CONHOCH₂C₆H₅), 128.5, 128.7, 129.4 (2,3,4,5,6- αρωματικοί C), 135.2 (1-αρωματικός C), 165.8, 167.7 (CON(CH₃)CH₂CONHOCH₂C₆H₅), 171.7, 176.7 (3,5-C)

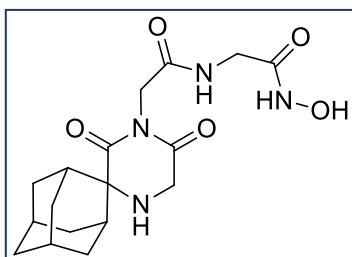
Ανάλυση (C₂₃H₃₂N₄O₅):

Υπολ%: C: 62.14, H: 7.26, N: 12.60

Ευρ%: C: 62.26, H: 7.09, N: 12.76

IV.1.3.4. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΟΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΩΝ N-[(2,6-ΔΙΟΞΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝ-1-ΥΛ)ΑΚΕΤΥΛΟ]ΓΛΥΚΙΝΟΎΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ 19-29 (Σχήματα 11 και 12)

N-Υδροξυ-2-[[3,5-διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλ]αμινο]ακεταμίδιο 19



Διάλυμα του O-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **141** (400 mg, 0.88 mmol σε μεθανόλη (62 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (48 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο στερεό χρωματογραφείται σε

στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt και στη συνέχεια, σταδιακά, AcOEt:MeOH 7:3. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό (310 mg).

Απόδοση: 97%

ΣΤ: 158-160°C (AcOEt/MeOH 100:1-Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.42 (d, 2H, *J* = 11.7 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.52-1.68 (m, 4H, 6', 8'e, 10'e-H), 1.75, 1.79 (s+s, 2H, 5', 7'-H), 1.94 (s, 2H, 1', 3'-H), 2.25 (~t, 4H, *J* ≈ 11.5 Hz, 4'a, 8'a, 9'a, 10'a-H), 3.11 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 1-H), 3.55 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 6-H), [3.61 (d), 1.7H, *J* = 5.2 Hz, 3.93 (d), 0.25H, *J* = 3.9 Hz] CONHCH₂CONHOH, *Z/E*-ισομερή, 4.28 (s, 2H, CH₂CONHCH₂CONHOH), [8.07 (~s), 0.1H, 8.31 (t), 0.87H, *J* = 5.0 Hz] CONHCH₂CONHOH, *Z/E*-ισομερή, 8.61-9.45 (vbs, 1H, CONHOH), [9.87-10.25 (brs), 0.19H, 10.28-10.95 (brs), 0.59H] CONHOH, *Z/E*-ισομερή

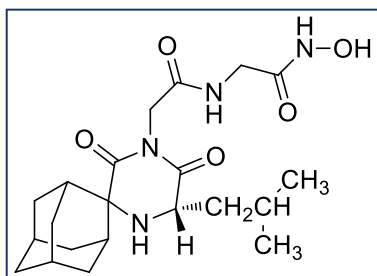
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 26.2, 26.5 (5', 7'-C), 31.4 (1', 3'-C), 31.6 (4', 9'-C), 32.4 (8', 10'-C), 37.4 (6'-C), 39.1, 39.5 (CONHCH₂CONHOH, *Z/E*-ισομερή), 40.8 (CH₂CONHCH₂CONHOH), 43.6 (6-C), 59.0 (2,2'-C), 165.1, 166.6 (CONHCH₂CONHOH), 171.8, 174.1 (3,5-C)

Ανάλυση (C₁₇H₂₄N₄O₅):

Υπολ%: C: 56.03, H: 6.64, N: 15.38

Ευρ%: C: 55.86, H: 6.71, N: 15.19

**(S)-N-Υδροξυ-2-[[6-(2-μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-
τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλ]αμινο]ακεταμίδιο 20**



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **142** (1.05 g, 2.06 mmol σε απόλυτη αιθανόλη (93 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (126 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου

με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt και στη συνέχεια AcOEt:MeOH 9:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανό του, στους 55°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mmHg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υπόλευκο στερεό (830 mg).

Απόδοση: 96%

Ποσότητα της ένωσης **20** διαλύεται σε μίγμα Et₂O-AcOEt 5:1, και το διάλυμα διηθείται από πυχωτό ηθμό και συμπυκνώνεται μέχρι μικρού όγκου. Με προσθήκη *n*-πεντανίου σχηματίζεται υπόλευκο στερεό. **ΣΤ:** Διασπάται προοδευτικώς από τους 95°C.

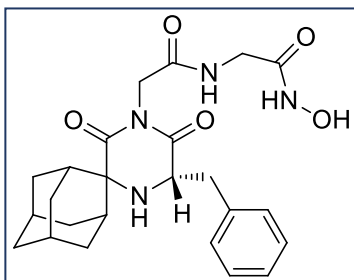
$[\alpha]_{589}^{28} = -27$ (c, 0.2, DMSO), $[\alpha]_{589}^{20} = -29$ (c, 0.2, CHCl₃)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.91 (d, 3H, *J* = 2.2 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.92 (d, 3H, *J* = 2.5 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.38 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, 4'e-H), 1.43-1.52 (m, 2H, CHHCH(CH₃)₂, 9'e-H), 1.58 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, 10'e-H), 1.61-1.82 (complex m, 7H, 5', 6', 7', 8'-H, CHHCH(CH₃)₂), 1.87 (s, 1H, 3'-H), 1.89-1.96 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.10 (s, 1H, 1'-H), 2.14 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, 9'a-H), 2.46 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, 4'a-H), 2.65 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, 1-H), 2.82 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, 10'a-H), 3.43-3.50 (td, 1H, *J* = ~3.1 Hz, 11.2 Hz, 6-H), [3.56-3.66 (sym septuplet), 1.65H, 3.91-3.96 (~brs), 0.2H] CONHCH₂CONHOH, *Z/E*-ισομερή), 4.18-4.35 (q_{AB}, 2H, *J*_{AB} = 15.9 Hz, CH₂CONHCH₂CONHOH), [8.01(s), 0.1H, 8.25 (t), 0.8H, *J* ≅ 5.6 Hz] CONHCH₂CONHOH, *Z/E*-ισομερή, [8.83 (s), 0.64H, 9.14 (s), 0.1H] CONHOH, *Z/E*-ισομερή, [10.09 (s), 0.1H, 10.51 (s), 0.65H] CONHOH, *Z/E*-ισομερή

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ: 21.1, 23.4 (CH(CH₃)CH₃), 24.1 (CH₂CH(CH₃)₂), 26.6, 26.9 (5', 7'-C), 30.4 (1'-C), 31.3, 32.3, 32.8, 33.4 (4', 8', 9', 10'-C), 33.9 (3'-C), 37.8 (6'-C), 40.0 (CONHCH₂CONHOH), 40.9 (CH₂CH(CH₃)₂), 41.6 (CH₂CONHCH₂CONHOH₅), 51.1 (6-C), 59.7 (2,2'-C), 165.6, 167.1 (CONHCH₂CONHOH), 174.6, 175.0 (3,5-C)

HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₂₁H₃₂N₄O₅ 443.2270, ευρεθέν 443.2267.

**(S)-N-Υδροξυ-2-[[3,5-διοξο-6-(φαινυλομεθυλο)σπειρο[πιπεραζινο-2,2'-
τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλ]αμινο]ακεταμίδιο 21**



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **143** (660 mg, 1.21 mmol σε απόλυτη αιθανόλη (55 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση παρουσία Pd-C 10% (79 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υαλώδες υγρό χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά

AcOEt και στη συνέχεια AcOEt:MeOH 9:1. Λαμβάνεται ελαφρώς υποκίτρινο αφρώδες στερεό, το οποίο διαλύεται σε AcOEt και το διάλυμα διηθείται από πυχυτό ηθμό και εξατμίζεται σχεδόν μέχρι ξηρού. Το παχύρευστο ελαιώδες υπόλειμμα κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα, οπότε μετατρέπεται σε υπόλευκο στερεό (510 mg), το οποίο είναι ελαφρώς ευαίσθητο στον αέρα.

Απόδοση: 93%

ΣΤ: 162-164°C (dec)

$[\alpha]_{589}^{22} = -39$ (c, 0.2, DMSO)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.27-1.33 (dd, 2H, $J \cong 2.0$ Hz, 12.2 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.51-1.73 (complex m, 7H, 4'a, 6', 7', 8', 10'e-H), 1.76 (s, 1H, 5'-H), 1.82 (s, 1H, 3'-H), 2.04 (s, 1H, 1'-H), 2.17 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, 9'a-H), 2.71-2.78 (complex m, 2H, 1-H, CHHC₆H₅), 2.81 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz, 10'a-H), 3.29-3.34 (dd, 1H, υπό την κορυφή του νερού του DMSO, CHHC₆H₅), 3.58-3.66 (sym sept, 1.72H, CONHCH₂CONHOH), 3.68-3.76 (td, 1H, $J \cong 3.4$ Hz, 10.7 Hz, 6-H), 3.92-3.97 (~brs, 0.2H, CONHCH₂CONHOH), 4.24-4.36 (q_{AB}, 2H, $J_{AB} = 15.8$ Hz, CH₂CONHCH₂CONHOH), 7.15-7.38 (m, 5H, αρωματικά H), [8.05 (s), 0.1H, 8.28 (t), 0.8H, $J = 5.7$ Hz] CONHCH₂CONHOH, Z/E-ισομερή, [8.84 (~brs), 0.5H, 9.15 (~brs), 0.02H] CONHCH₂CONHOH, Z/E-ισομερή, [10.10 (~brs), 0.03H, 10.53 (~brs), 0.5H] CONHCH₂CONHOH, Z/E-ισομερή

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 26.5 (5',7'-C), 30.0 (1'-C), 30.9 (4'-C), 32.1 (9'-C), 32.7 (8'-C), 33.4 (10'-C), 34.0 (3'-C), 37.4 (CH₂C₆H₅), 37.7 (6'-C), 40.0 (CONHCH₂CONHOH), 41.6 (CH₂CONHCH₂CONHOH), 54.3 (6-C), 59.9 (2,2'-C), 126.2, 128.0, 129.1 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 138.7, (1-αρωματικός C), 165.5, 167.0 (CONHCH₂CONHOH), 173.7, 174.5 (3,5-C)

HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₂₄H₃₀N₄O₅ 477.2114, ευρεθέν, 477.2113.

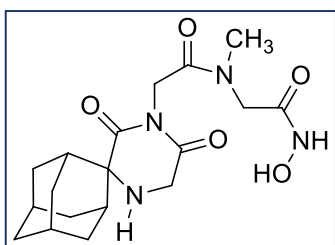
Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε διάλυμα της ένωσης **21** σε μίγμα Et₂O-AcOEt 2:1, υπό ψύξη. Το λευκό στερεό διηθείται, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. **ΣΤ:** Διασπάται προοδευτικώς από τους 122°C.

Ανάλυση (C₂₄H₃₁ClN₄O₅):

Υπολ%: C: 58.71, H: 6.36, N: 11.41

Ευρ%: C: 58.35, H: 6.28, N: 11.18

N-Υδροξυ-2-[[3,5-διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]μεθυλαμινο]ακεταμίδιο 22



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **144** (1 g, 2.13 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (95 mL), υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (120 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-MeOH 100:1. Λαμβάνεται υπόλευκο μαστιχώδες προϊόν, το οποίο κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και μετατρέπεται σε υπόλευκο στερεό. Μετά από διάλυσή του σε AcOEt, διήθηση του διαλύματος από πυκνωτή ηθμό, εξάτμιση του διαλύτη σχεδόν μέχρι ξηρού και κατεργασία του υπολείμματος με άνυδρο αιθέρα, προκύπτει λευκό κρυσταλλικό στερεό, το οποίο συγκρυσταλλώνει με αιθέρα. Μετά από ξήρανσή του στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻² mm Hg), σε συσκευή Abderhalden, προκύπτει λευκό ημιαφρώδες στερεό (750 mg).

Απόδοση: 93%

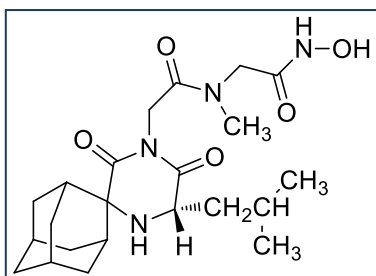
Η ένωση **22** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα τεσσάρων ζευγών διαμορφομερών, *ZZ*, *ZE*, *EE*, *EZ*, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό αφ' ενός της αμιδομάδας CO-N(CH₃) και αφ' ετέρου της καρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOH).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.43 (d, 2H, *J* = 11.7 Hz, 4'e, 9'e-H), 1.56-1.70 (m, 4H, 6', 8'e, 10'e-H), 1.75, 1.79 (s+s, 2H, 5', 7'-H), 1.95 (s, 2H, 1', 3'-H), 2.18-2.32 (m, 4H, 4'a, 8'a, 9'a, 10'a-H), [2.75 (s), 2.77 (s), 3.02 (s), 3.05 (s)] 3H, CH₃, 3.15 (t, 1H, *J* ≅ 8.0 Hz, 1-H), 3.56 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz, 6-H), [3.81 (s), 3.94 (s), 4.13 (s), 4.28 (s)] 2H, CON(CH₃)CH₂CONHOH, [4.34 (s), 4.72 (s), 4.94 (s)] 2H, CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOH, [8.86 (s), 9.08 (s), 9.15 (s), 9.25 (s)] 1H, CONHOH, [10.07 (s), 10.30 (s), 10.56 (s), 10.73 (s)] 1H, CONHOH

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 26.7, 26.9 (5', 7'-C), 31.9 (1', 3'-C), 32.0 (4', 9'-C), 32.8 (8', 10'-C), 34.3, 35.4 (CH₃), 37.8 (6'-C), 40.3, 40.4 (CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOH), 44.0 (6-C), 48.3, 49.0 (CON(CH₃)CH₂CONHOH), 59.4 (2,2'-C), 164.6, 165.0, 166.7, 167.0 (CON(CH₃)CH₂CONHOH), 172.1, 174.5 (3,5-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₈H₂₆N₄O₅ 379.1981, ευρεθέν, 379.1977, [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₁₈H₂₆N₄O₅ 401.1801, ευρεθέν 401.1795.

**(S)-N-Υδροξυ-2-[[6-(2-μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξοσπειρο[πιπεραζινο-2,2'-
τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]μεθυλαμινο]ακεταμίδιο 23**



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **145** (1.8 g, 3.43 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (154 mL), υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (216 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον λευκό αφρώδες στερεό χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου

με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt και στη συνέχεια AcOEt-MeOH 9:1. Το λαμβανόμενο υπόλευκο αφρώδες στερεό, μετά από ξήρανσή του στους 55°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mm Hg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε υπόλευκο ημιαφρώδες στερεό (1.43 g).

Απόδοση: 96%

Ποσότητα της ένωσης **23** διαλύεται σε μίγμα Et₂O-AcOEt 2:1 και το διάλυμα διηθείται από πτυχωτό ηθμό και συμπυκνώνεται μέχρι μικρού όγκου. Με προσθήκη *n*-πεντανίου σχηματίζεται λευκό στερεό. **ΣΤ:** Διασπάται προοδευτικώς από τους 99°C.

$[\alpha]_{589}^{28} = -21$ (c, 0.2, DMSO), $[\alpha]_{589}^{23} = -25$ (c, 0.2, CHCl₃)

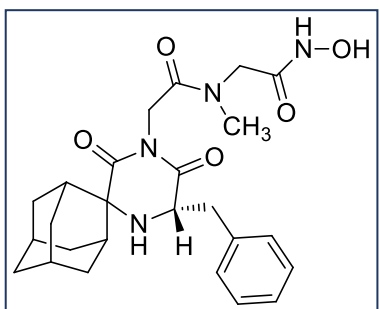
Η ένωση **23** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα τεσσάρων ζευγών διαμορφομερών, *ZZ*, *ZE*, *EE*, *EZ*, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό αφ' ενός της αμιδομάδας CO-N(CH₃) και αφ' ετέρου της καρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOH).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.91 (d, 3H, *J* = 1.5 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.93 (d, 3H, *J* = 1.7 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.38 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, 4'e-H), 1.44-1.53 (m, 2H, 9'e-H, CHHCH(CH₃)₂), 1.58 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, 10'e-H), 1.61-1.75 (m, 5H, 6', 8', CHHCH(CH₃)₂), 1.77, 1.79 (s+s, 2H, 5', 7'-H), 1.88 (s, 1H, 3'-H), 1.90-1.98 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.08 (s, 1H, 1'-H), 2.15 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, 9'a-H), 2.47 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, 4'a-H), 2.67 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, 1-H), [2.77 (s), 3.02 (s), 3.04 (s), 3.05 (s)] 3H, CON(CH₃)CH₂CONHOH), 2.83 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, 10'a-H), 3.43-3.51 (~ td, 1H, *J* ≅ 2.2 Hz, 2.7 Hz, 10.9 Hz, 6-H), [3.78-3.85 (m), 3.86-4.0 (q), *J* = 16.7 Hz, 4.10-4.38 (m), 4.39-4.55 (complex m)] 4H, CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOH), [8.62-8.95 (vbrs), 8.96-9.33 (vbrs+vbrs)] 1H, CONHOH, [10.03 (s), 10.26 (s), 10.36-10.91 (brs)] 1H, CONHOH

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ: 21.1 (CH(CH₃)CH₃), 23.4 (CH(CH₃)CH₃), 24.0 (CH(CH₃)₂), 26.6, 26.9 (5', 7'-C), 30.4 (1'-C), 31.3 (9'-C), 32.3 (4'-C), 32.8 (8'-C), 33.4 (10'-C), 33.8 (3'-C), 34.3, 35.4 (CON(CH₃)CH₂CONHOH), 37.8 (6'-C), 40.6, 40.7, 40.8, 40.9 (CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOH, CH₂CH(CH₃)₂), 48.3, 49.0 (CON(CH₃)CH₂CONHOH), 51.0, 51.1 (6-C), 59.7 (2,2'-C), 164.6, 165.0, 166.7, 167.0 (CON(CH₃)CH₂CONHOH), 174.5, 174.9 (3,5-C)

HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₂₂H₃₄N₄O₅ 457.2427, ευρεθέν 457.2424.

**(S)-N-Υδροξυ-2-[[3,5-διοξο-6-(φαινυλομεθυλο)σπειρο[πιπεραζινο-2,2'-
τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκ-4-υλ]ακετυλο]μεθυλαμινο]ακεταμίδιο 24**



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **146** (1.35 g, 2.42 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (109 mL), υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (162 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο μετά από ξήρανσή του στους 55°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mm Hg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε λευκό ημιαφρώδες στερεό (1.07 g).

Απόδοση: 95%

Ποσότητα της ένωσης **24** διαλύεται σε μίγμα Et₂O-AcOEt 2:1 και το διάλυμα διηθείται από πτυχωτό ηθμό και συμπυκνώνεται μέχρι μικρού όγκου. Με προσθήκη μίγματος Et₂O-*n*-πεντανίου 1:1 σχηματίζεται μαστιχώδες προϊόν, το οποίο υπό ψύξη μετατρέπεται σε λευκό στερεό. **ΣΤ:** Διασπάται προσδευτικώς από τους 93°C.

$[\alpha]_{589}^{24} = -43.5$ (c, 0.2, CHCl₃)

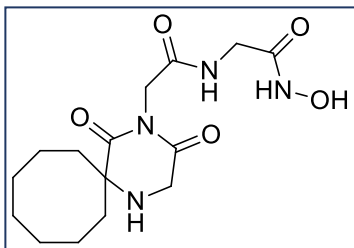
Η ένωση **24** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα τεσσάρων ζευγών διαμορφομερών, *ZZ*, *ZE*, *EE*, *EZ*, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό αφ'ενός της αμιδομάδας CO-N(CH₃) και αφ'ετέρου της καρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOH).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.25-1.36 (m, 2H, 4'e, 9'e-H), 1.45-1.79 (complex m, 8H, 5', 6', 7', 8', 9'a, 10'e-H), 1.83 (s, 1H, 3'-H), 2.07 (s, 1H, 1'-H), 2.17 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, 4'a-H), 2.69-2.87 (complex m, 3H, 1-H, CHHC₆H₅, 10'a-H), [2.77 (s), 3.04 (s), 3.07 (s)] 3H, CON(CH₃)CH₂CONHOH, 3.28-3.34 (dt, 1H, *J* = 3.3-3.5, 13.9 Hz, CHHC₆H₅), 3.66-3.77 (td, 1H, *J* = 3.4, 3.5, 10.6 Hz, 6-H), [3.83 (s), 3.89-4.01 (q), *J* = 16.7 Hz, 4.16 (s), 4.23-4.33 (q), *J* = 19.0 Hz] 2H, CON(CH₃)CH₂CONHOH, [4.37 (d), *J* = 8.4 Hz, 4.44-4.59 (complex m)] 2H, CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOH, 7.14-7.40 (complex m, 5H, αρωματικά H), [8.84 (s), 9.06 (s), 9.13 (s), 9.22 (s)] 1H, CONHOH, [10.05 (s), 10.28 (s), 10.54 (s), 10.72 (s)] 1H, CONHOH

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ: 26.6, 26.8 (5', 7'-C), 30.0 (1'-C), 30.9 (9'-C), 32.1 (4'-C), 32.7 (8'-C), 33.4 (10'-C), 34.0 (3'-C), 34.3, 35.4 (CON(CH₃)CH₂CONHOH), 37.4, 37.7 (CH₂C₆H₅, 6'-C), 40.5, 40.7 (CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOH), 48.3, 49.1 (CON(CH₃)CH₂CONHOH), 54.4 (6-C), 59.9 (2,2'-C), 126.2, 128.0, 129.1 (2, 3, 4, 5, 6-αρωματικοί C), 138.6 (1-αρωματικός C), 164.6, 165.0, 166.6, 167.0 (CON(CH₃)CH₂CONHOH), 173.6, 174.4 (3,5-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₂₅H₃₂N₄O₅ 469.2451, ευρεθέν 469.2451, [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₂₅H₃₂N₄O₅ 491.2270, ευρεθέν, 491.2267.

***N*-Υδροξυ-2-[[[3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.7]τριδεκ-4-υλ]ακετυλ]αμινο]ακεταμίδιο 25**



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **159** (490 mg, 1.14 mmol) σε μεθανόλη (80 mL), υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (59 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον λευκό αφρώδες στερεό χρωματογραφείται σε

στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-MeOH 7:3. Λαμβάνεται λευκό κρυσταλλικό στερεό (340 mg).

Απόδοση: 88%

ΣΤ: 176-179 °C (dec) (MeOH/Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.35-1.73 (complex m, 12H, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13-H), 1.88-2.03 (~q, 2H, *J* ≈ 9 Hz, 7,13-H), 2.98 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, 1-H), 3.56 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2-H), [3.60 (d), 1.79H, *J* = 5.6 Hz, 3.93 (d), 0.25H, *J* = 4.5 Hz] CONHCH₂CONHOH, *Z/E*-ισομερή, 4.26 (s, 2H, CH₂CONHCH₂CONHOH), [8.06 (~s), 0.11H, 8.29 (~t), 0.85H, *J* = 5.6 Hz] CONHCH₂CONHOH, *Z/E*-ισομερή, 8.60-9.50 (vbs+vbs, 1H, CONHOH), 9.95-10.90 (vbs+vbs, 1H, CONHOH)

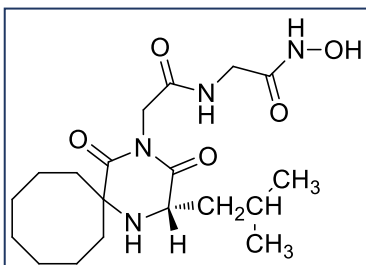
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 21.0 (9,11-C), 24.4 (10-C), 27.7 (8,12-C), 30.3 (7,13-C), 39.9 (CONHCH₂CONHOH), 40.6 (CH₂CONHCH₂CONHOH), 44.8 (2-C), 59.0 (6-C), 165.5, 166.9 (CONHCH₂CONHOH), 171.5, 176.3 (3,5-C)

Ανάλυση (C₁₅H₂₄N₄O₅):

Υπολ%: C: 52.93, H: 7.11, N: 16.46

Ευρ%: C: 52.68, H: 6.97, N: 16.07

(S)-N-Υδροξυ-2-[[[2-(2-μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.7]τριδεκ-4-υλ]ακετυλ]αμινο]ακεταμίδιο 26



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **160** (400 mg, 0.82 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (37 mL), υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (48 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό

χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης αρχικά AcOEt και στη συνέχεια, σταδιακά, AcOEt-MeOH 7:3. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο συγκρατεί ισχυρά τους διαλύτες έκλουσης. Μετά από ξήρανσή του, στους 62-64°C υπό υψηλό κενό (10⁻²mm Hg), σε συσκευή Abderhalden, μετατρέπεται σε λευκό ημιαφρώδες στερεό (308 mg).

Απόδοση: 95%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.88 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.34-1.97 (complex m, 16H, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13-H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.10-2.11 (q, 1H, *J* = 9.7 Hz, 13-H), 2.55 (d, 1H, 1-H, μερικώς υπό την κορυφή του DMSO), 3.48 (~t, 1H, *J* = 12.2 Hz, 12.9 Hz, 2-H), [3.59 (d), 1.62H, *J* = 5.6 Hz, 3.92 (d), 0.2H, *J* = 6.5 Hz] CONHCH₂CONHOH, *Z/E*-ισομερή, 4.24 (s, 2H, CH₂CONHCH₂CONHOH), [8.04 (t), 0.1H, *J* = 5.2 Hz, 5.9 Hz, 8.26 (t), 0.73H, *J* = 5.6 Hz] CONHCH₂CONHOH, *Z/E*-ισομερή, [8.86 (s), 0.72H, 9.18 (s), 0.1H] CONHOH, *Z/E*-ισομερή, [10.12 (s), 0.1H, 10.53 (s), 0.7H] CONHOH, *Z/E*-ισομερή

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 20.3 (9-C), 21.06 (11-C), 21.1, 23.4 (CH(CH₃)CH₃), 24.0 (CH(CH₃)₂), 24.2 (10-C), 27.0, 27.8 (8,12-C), 28.3 (7-C), 33.4 (13-C), 39.6 (CH₂CH(CH₃)₂, CONHCH₂CONHOH), 40.0 (CONHCH₂CONHOH), 41.1 (CH₂CONHCH₂CONHOH), 51.1 (2-C), 59.4 (6-C), 165.6, 167.0 (CONHCH₂CONHOH), 174.0, 176.9 (3,5-C)

HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₉H₃₂N₄O₅ 397.2451, ευρεθέν, 397.2450, [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₁₉H₃₂N₄O₅ 419.2270, ευρεθέν, 419.2267.

Υδροχλωρικό άλας: Παρασκευάζεται με προσθήκη αιθερικού διαλύματος υδροχλωρίου σε αιθερικό διάλυμα της ένωσης **26**, υπό ψύξη. Το λευκό ίζημα διηθείται υπό κενό, κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα και ξηραίνεται. **ΣΤ:** Διασπάται προοδευτικώς από τους 147°C.

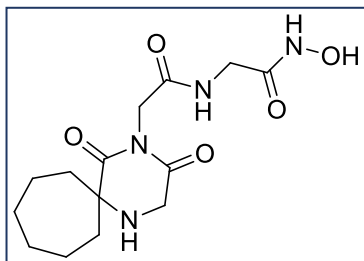
$[\alpha]_{589}^{22} = -13.5$ (c, 0.2, DMSO)

Ανάλυση ($C_{19}H_{33}ClN_4O_5$):

Υπολ%: C: 52.71, H: 7.68, N: 12.94

Ευρ%: C: 52.36, H: 7.79, N: 12.68

***N*-Υδροξυ-2-[[[3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.6]δωδεκ-4-υλ]ακετυλ]αμινο]ακεταμίδιο 27**



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **161** (1.1 g, 2.64 mmol) σε μεθανόλη (185 mL), υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (132 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**.

Το προκύπτον υπόλευκο στερεό χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-MeOH 7:3. Λαμβάνεται λευκό στερεό (776 mg).

Απόδοση: 90%

ΣΤ: 172-174°C (dec) (MeOH/Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.43-1.71 (m, 10H, 7, 8, 9, 10, 11, 12-H), 1.84-1.96 (q, 2H, $J \cong 9.0$ Hz, 7,12-H), 3.01 (t, 1H, $J \cong 8.3$ Hz, 1-H), 3.55 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, 2-H), [3.60 (d), 1.8H, $J = 5.6$ Hz, 3.93 (d), 0.2H, $J = 4.8$ Hz] CONHCH₂CONHOH, *Z/E*-ισομερή, 4.26 (s, 2H, CH₂CONHCH₂CONHOH), [8.06 (~s), 0.1H, 8.29 (t), 0.8H, $J = 5.6$ Hz] CONHCH₂CONHOH, *Z/E*-ισομερή, 8.67-9.28 (vbs+vbs, 1H, CONHOH), [9.92-10.25 (vbs), 0.1H, 10.27-10.83 (vbs), 0.6H] CONHOH, *Z/E*-ισομερή

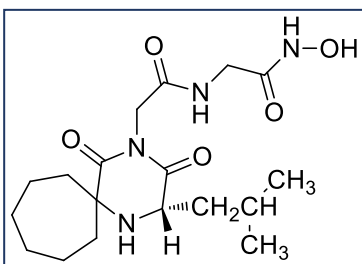
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 21.7 (8,11-C), 29.4 (9,10-C), 35.1 (7,12-C), 40.0 (CONHCH₂CONHOH), 40.6 (CH₂CONHCH₂CONHOH) 44.7 (2-C), 59.6 (6-C), 165.5, 166.9 (CONHCH₂CONHOH), 171.5, 176.9 (3,5-C)

Ανάλυση (C₁₄H₂₂N₄O₅):

Υπολ%: C: 51.52, H: 6.80, N: 17.17

Ευρ%: C: 51.24, H: 6.92, N: 17.32

(S)-N-Υδροξυ-2-[[[2-(2-μεθυλοπροπυλο)-3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.6]δωδεκ-4-υλ]ακετυλ]αμινο]ακεταμίδιο 28



Διάλυμα του O-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **162** (800 mg, 1.69 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (76 mL), υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (96 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό

χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt και στη συνέχεια AcOEt-MeOH 9:1. Λαμβάνεται υποκίτρινο αφρώδες στερεό, το οποίο διαλύεται σε άνυδρο αιθέρα, το διάλυμα διηθείται από πτυχωτό ηθμό και συμπυκνώνεται, οπότε καθιζάνει λευκό κρυσταλλικό στερεό (605 mg).

Απόδοση: 93%

ΣΤ: 146-148°C (dec) (AcOEt-MeOH 100:1/Et₂O)

[α]_D²² = - 20.5 (c, 0.2, DMSO)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.88 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH(CH₃)CH₃), 0.92 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH(CH₃)CH₃), 1.31-1.81 (complex m, 12H, 7, 8, 9, 10, 11, 12-H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.83-2.0 (complex m, 2H, 7-H, CH(CH₃)₂), 2.10-2.17 (complex m, 1H, 12-H), 2.57 (d, 1H, J = 12.0 Hz, 1-H), 3.47 (~t, 1H, J = 11.1 Hz, 2-H), [3.60 (d), 1.71H, J = 5.5 Hz, 3.92 (d), 0.23H, J = 4.1 Hz] CONHCH₂CONHOH, Z/E-ισομερή, 4.25 (s, 2H, CH₂CONHCH₂CONHOH), [8.03 (s), 0.13H, 8.26 (t), 0.87H, J = 5.4 Hz, CONHCH₂CONHOH, Z/E-ισομερή, 8.43-9.56 (vbs, 1H, CONHOH), [9.84-10.21 (vbs), 0.1H, 10.25-10.89 (vbs), 0.5H] CONHOH

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 21.1 (CH(CH₃)CH₃), 21.2 (8-C), 22.3 (11-C), 23.5 (CH(CH₃)CH₃), 23.9 (CH(CH₃)₂), 29.0, 29.2 (9, 10-C), 33.1 (7-C), 37.6 (12-C), 39.4 (CONHCH₂CONHOH, CH₂CH(CH₃)₂), 39.9 (CONHCH₂CONHOH), 41.2 (CH₂CONHCH₂CONHOH), 51.1 (2-C), 60.2 (6-C), 165.6, 167.0 (CONHCH₂CONHOH), 173.9, 177.3 (3,5-C)

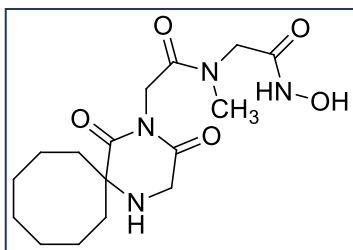
ESI⁺ MS m/z: 383.3, [M+H]⁺ υπολογισθέν για C₁₈H₃₀N₄O₅

Ανάλυση (C₁₈H₃₀N₄O₅):

Υπολ%: C: 56.53, H: 7.91, N: 14.65

Ευρ%: C: 56.15, H: 8.02, N: 14.38

**N-Υδροξυ-2-[[[3,5-διοξο-1,4-διαζασπειρο[5.7]τριδεκ-4-
υλ]ακετυλο]μεθυλαμινο]ακεταμίδιο 29**



Διάλυμα του *O*-βενζυλοκαρβοϋδροξαμικού παραγώγου **163** (1.1 g, 2.47 mmol) σε μίγμα EtOH/AcOEt 3:2 (112 mL) υποβάλλεται σε υδρογόνωση, παρουσία Pd-C 10% (132 mg), όπως περιγράφεται για την παρασκευή του υδροξαμικού οξέος **1**. Το προκύπτον υπόλευκο αφρώδες στερεό χρωματογραφείται σε στήλη οξειδίου του πυριτίου με διαλύτη έκλουσης AcOEt-MeOH 9:1. Λαμβάνεται λευκό αφρώδες στερεό, το οποίο διαλύεται σε μίγμα AcOEt-MeOH 100:1, διηθείται και εξατμίζεται μέχρι ξηρού. Το μαστιχώδες υπόλειμμα κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα, οπότε μετατρέπεται σε λευκό στερεό (835 mg).

Απόδοση: 95%

ΣΤ: Διασπάται προοδευτικώς από τους 102°C.

Η ένωση **29** εμφανίζεται στα φάσματα NMR ως μίγμα τεσσάρων ζευγών διαμορφομερών, *ZZ*, *ZE*, *EE*, *EZ*, λόγω της βραδείας (παρεμποδισμένης) στροφής περί τον αμιδικό δεσμό αφ'ενός της αμιδομάδας CO-N(CH₃) και αφ'ετέρου της καρβοϋδροξαμικής ομάδας (CONHOH).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.40-1.57 (m, 8H, 8, 9, 10, 11, 12-H), 1.58-1.70 (m, 4H, 7, 8, 12, 13-H), 1.93-2.02 (m, 2H, 7, 13-H), [2.76 (s), 2.78 (s), 3.02 (s), 3.05 (s)] 3H, CH₃, 2.98 (brs, 1H, 1-H), 3.56 (s, 2H, 2-H), [3.81 (s), 3.93 (s), 4.13 (s), 4.27 (s)] 2H, CON(CH₃)CH₂CONHOH, [4.32 (s), 4.45 (s), 4.47 (s)] 2H, CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOH, [8.84 (s), 9.05 (s), 9.13 (s), 9.24 (s)] 1H, CONHOH, [10.03 (s), 10.26 (s), 10.53 (s), 10.67 (s)] 1H, CONHOH

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 21.1 (9,11-C), 24.5 (10-C), 27.8 (8,12-C), 30.4 (7,13-C), 34.3, 35.4 (CH₃), 39.5, 39.7 (CH₂CON(CH₃)CH₂CONHOH), 44.8 (2-C), 48.4, 49.0 (CONHCH₂CONHOH), 59.0 (6-C), 164.6, 165.0, 166.5, 166.9 (CON(CH₃)CH₂CONHOH), 171.5, 176.2, 176.3 (3,5-C)

HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ υπολογισθέν για C₁₆H₂₆N₄O₅ 377.1801, ευρεθέν 377.1800.

IV.2. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

IV.2.1. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΤΙΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΟΥ *Trypanosoma Brucei*.

Η αιματική μορφή του *Trypanosoma Brucei* (στέλεχος 427) καλλιεργήθηκε στους 37 °C σε τροποποιημένο μέσο Iscove. Η αντιτρυπανοσωμιακή δράση προσδιορίστηκε καλλιεργώντας το παράσιτο σε τρυβλία μικροτιτλοδοτήσεως παρουσία διαφορετικών συγκεντρώσεων της δοκιμαζόμενης ένωσης. Τα παράσιτα διεσπάρησαν σε ποσότητα 0.25×10^{-5} ανα mL σε 200 μ l μέσου ανάπτυξης, περιέχοντος 7 διαφορετικές συγκεντρώσεις του δοκιμασμένου παραγώγου, σ' ένα εύρος συγκεντρώσεων που έχει προσδιοριστεί από προκαταρκτική δοκιμασία, ώστε να περιλαμβάνει τιμές IC₅₀ και IC₉₀. Τα τρυβλία επωάζονται για 48 ώρες στους 37 °C και κατόπιν προστίθεται ανα 20 μ l Alamar Blue (Biosource U.K. Ltd) σε κάθε οπή. Μετά από πρόσθετη ολονύκτια επώαση μετράται ο φθορισμός μ' ένα φθορισμόμετρο διπλής δέσμης (Molecular Devices). Η αναστολή της ανάπτυξης του παρασίτου υπολογίζεται με σύγκριση με τιμές αναφοράς και οι τιμές IC₅₀ και IC₉₀ προσδιορίζονται με γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης. Οι αναφερόμενες τιμές IC είναι μέσος όρος τριών μετρήσεων.

IV.2.2. ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ L6 ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΡΟΥΡΑΙΩΝ

Η κυτταροτοξική δράση έναντι κυττάρων θηλαστικών προσδιορίστηκε με τη χρήση τρυβλίων μικροτιτλοδοτήσεων. Κύτταρα της σειράς L6 (κυτταρική σειρά σκελετικών μυών αρουραίων) διεσπάρησαν σε ποσότητα 1×10^4 ανα mL σε 200 μ l μέσου ανάπτυξης, περιέχοντος 7 διαφορετικές συγκεντρώσεις του δοκιμασμένου παραγώγου, σ' ένα εύρος συγκεντρώσεων που έχει προσδιοριστεί από προκαταρκτική δοκιμασία, ώστε να περιλαμβάνει τιμές IC₅₀ και IC₉₀. Τα τρυβλία επωάζονται για 6 ημέρες στους 37 °C και κατόπιν προστίθεται ανα 20 μ l Alamar Blue (Biosource U.K. Ltd) σε κάθε οπή. Μετά από 8 ώρες επώασης επιπλέον μετράται ο φθορισμός μ' ένα φθορισμόμετρο διπλής δέσμης (Molecular Devices). Η αναστολή της ανάπτυξης του παρασίτου υπολογίζεται με σύγκριση με τιμές αναφοράς και οι τιμές IC₅₀ προσδιορίζονται με γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης. Οι αναφερόμενες τιμές IC₅₀ είναι μέσος όρος τριών μετρήσεων.

V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wikipedia the free encyclopedia. Parasitosis. www.wikipedia.org.
2. Wikipedia the free encyclopedia. Trypanosomiasis. www.wikipedia.org
3. (a) Gull, K., The Cytoskeleton of Trypanosomatid Parasites. Annual Review of Microbiology **1999**, 53, 629-655; (b) Uilenberg, G., A field guide for the diagnosis, treatment and prevention of African animal Trypanosomosis. Food and Agriculture Organisation of the United Nations Rome **1998**, 170 pg.; (c) <http://www.tulane.edu/~wiser/protozoology/notes/kinet.html>, **2013**.
4. (a) WHO. Human African trypanosomiasis, The vector (tsetse fly) **2015**; (b) Steverding, D., The history of African trypanosomiasis. Parasites & Vectors **2008**; (c) G. Hide, A. Tait, I. Maudlin, S. C., *Parasitol. Today* **1996**, 12, 50-55.; (d) Cuny, A. G. G. and Frutos R., Two Tsetse Fly Species, *Glossina palpalis gambiensis* and *Glossina morsitans morsitans*, Carry Genetically Distinct Populations of the Secondary Symbiont *Sodalis glossinidius*. *Applied and environmental microbiology* **2005**, 941-8943.
5. (a) WHO, Human African trypanosomiasis, **2016**.; (b) WHO, Chagas disease (American trypanosomiasis), **2016**.;
6. (a) Despommier, Gwadz, Hotez, Knirsch; Parasitic Diseases. Apple Trees Productions L.L.C. New York. 5th Edition; (b) Chimelli, L., Scaravelli, F., Trypanosomiasis. *Brain Pathol.* **1997**, 7, 599-611; (c) Dumas, M., Girard, P. L., Sleeping Sickness. *Trends Neurosci.* **1979**, 2, 24-26.
7. (a) Stich, A., Abel, P. M., Krishna, S., Human African trypanosomiasis. *BMJ.* **2002**, 325 (7357), 203-206; (b) Barret et al. The trypanosomiasis. *The Lancet* **2003**, 362 (9394), 1469-1480; (c) Schofield, C. J., Jannin, J., Salvatella, R., The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol* **2006**, 22, 583-588.; (d) Stuart, K., Brun, R., Croft, S., Fairlamb, A., Gürtler, R., E., Mackerrow, J., Reed, S., Tarleton, R.,

- Kinetoplastids: related protozoan pathogens, different diseases. *J. Clin. Invest.* **2008**, 118, 1301-1310.
8. (a) Wikipedia the free encyclopedia. *Tse-tse* Fly. www.wikipedia.org; (b) <http://www.newsbeast.gr/health/arthro/671471/i-astheneia-tou-upnou-kai-i-muga-tse-tse>.
 9. Kennedy, P. G. E., Human African trypanosomiasis of the CNS: current issues and challenges. *The journal of Clinical investigation* **2004**.
 10. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Kobayashi, G. S., Pfaller, M. A., Medicinal Microbiology 3rd Edition, Missouri: Mosby - year Book, **1994**, 646-660.
 11. (a) <http://www.cdc.gov/parasites/chagas/>; (b) Wikipedia the free encyclopedia. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). www.wikipedia.org
 12. The center for food security and public health. American Trypanosomiasis, **2009**.
 13. Marin-Neto J. A., Cunha-Neto, E., Maciel, B. C., Simões, M. V., Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* **2007**, 115 (9), 1109-23.
 14. Vidal-Acosta, V., Ibáñez-Bernal, S., Martínez-Campos, C., Natural Trypanosoma cruzi infection of Triatominae bugs associated with human habitations in Mexico *Salud Publica Mex.* **2000**, 42 (6), 496-503.
 15. Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Watson, J. D, Molecular Biology of the Cell, **1994**, 24, 1510
 16. Tyler, K. M., Engman, D.M., The life cycle of Trypanosoma cruzi revisited. *International Journal for Parasitology* **2001**, 31 (5-6), 472-481.
 17. Córdova, E., Maiolo, E., Corti, M., Orduña, T., Neurological manifestations of Chagas' disease. *Neurol. Res* **2010**, 32 (3), 238-44.
 18. Wikipedia the free encyclopedia. Chagoma. www.wikipedia.org
 19. (a) Garret, C. E., Coderre, J.A., Meek, T.D., Garvey, E.P., Claman, D.M., Beverlay, S.M., Santi, D.V., A bifunctional thymidylate synthetase-dihydrofolate reductase in protozoa. *Mol. Biochem. Paras* **1984**, 11, 257-265; (b) Gilbert, I. H., Inhibitors of dihydrofolate reductase in leishmania and trypanosomes. *Biochimica and biophysica Acta* **2002**, 1587, 249-257.
 20. (a) Liu, B., Liu, Y., Motyka, S. A., Agbo, E.E.C. and Englund, P.T., Fellowship of the rings: the replication of kinetoplast DNA. *Trends in Parasitology* **2005**, 21 (8), 363-369; (b) Shapiro, T. A., Inhibition of topoisomerases in African trypanosomes *Acta Tropica* **1993**, 54, 251-260.
 21. Taelman, H., Schecher, P. J., Marchelis, L., Sonnet, J., Kazyumba, G., Dasnoy, J., Haeghele, K. D., Sjoerdsma, A., Wery, M., Inhibition of polyamine metabolism. *American Journal of Medicine* **1987**, 82, 607-614.
 22. Oza, S. L., Ariyanayagam, M. R., Aitcheson, N., Failamb, A. H. Properties of trypanothione synthetase from Trypanosoma brucei. *Molecular & Biochemical Parasitology* **2003**, 131, 25-33.

23. Reguera, R. M., Redondo, C. M., Perez-Pertejo, Y., Balana-Fouse, R., S-Adenosylmethionine in protozoan parasites: functions, synthesis and regulation. *Molecular & Biochemical Parasitology* **2007**, 152, 1-10.
24. (a) Ingram, A. K., Horn, D., Histone deacetylases in *Trypanosoma brucei*: two are essential and another is required for normal cell cycle progression. *Molecular Microbiology* **2002**, 45 (1), 89-97; (b) Verdone, L., Agricola, E., Caserta, M., Di Mauro, E., Histone acetylation in gene regulation. *Briefings in Functional Genomics* **2006**, 5 (3), 209-221.
25. (a) Wintjens, R., Noel, C., Dufernez, F., Gerbod, D., Yernaux, C., Chauvenet, M. et al., The presence of four iron-containing superoxide dismutase isozymes in trypanosomatidae: characterization, subcellular localization, and phylogenetic origin in *Trypanosoma brucei*. *Free Radic. Biol. Med.* **2006**, 40, 210-225; (b) Prathalingham, S. R., Wilkinson, S.R., Horn, D. and Kelly, J. M., Deletion of the *Trypanosoma brucei* Superoxide Dismutase Gene *sodB1* Increases Sensitivity to Nifurtimox and Benznidazole. *Antimicrob Agents Chemother.* **2007**, 51 (2), 755-758.
26. Chauhuri, M., Ott, R. D., Hill, G. C., Trypanosome alternative oxidase: from molecule to function. *Trends Parasitol* **2006**, 22, 484-491.
27. Ohkanda, J., Buckner, F. S., Lockman, J. W., Yokoyama, K., Carrico, D., Eastman, R., de Luca-Fradley, K., Davies, W., Croft, S. L., Voorhis, W. C. V., Gelb, M. H., Sebt, S. M., Hamilton, A. D., Design and synthesis of peptidomimetic protein Farnesyl transferase inhibitors as anti-*Trypanosoma brucei* agents. *J. Med. Chem* **2004**, 47, 432-445.
28. Urbaniak, M. D., Ferguson, M. A. J., The GlcNAc-PI de-N-acetylase: structure, function and activity. *The Enzymes* **2009**, vol XXVI, 49-64.
29. (a) Wolner, I., Kassack, M.U., Ullmann, H., Karel, A., Hohenegger, M., Use-dependent inhibition of the skeletal muscle ryanodine receptor by the suramin analogue NF676. *Br J Pharmacol.* **2005**, 146 (4), 525-533; (b) Erguven, M., Aken, N., Ozdemir, A., Karabulut, E., Bilir, A., The inhibitory effect of suramin on telomerase activity and spheroid growth of C6 glioma cells. *Med Sci Monit.* **2008**, 8, 14.
30. (a) Guerin, P. J., Oliaro, P., Sundar, S., Boelaert, M., Croft, S. L., Desjeux, P., Wasunna, M. K., Bryceson, A. D., Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis.* **2002**, 2 (8), 494-501; (b) Nguewa, P. A., Fuertes, M. A., Cepeda, V., Iborra, S., Carrión, J., Valladares, B., Alonso, C., Pérez, J. M., Pentamidine is an antiparasitic and apoptotic drug that selectively modifies ubiquitin. *Chem Biodivers.* **2005**, 2 (10), 1387-1400.
31. (a) Bisser, S., N' Siesi, F. X., Lejon, V., Equivalence trial of melarsoprol and nifurtimox monotherapy and combination therapy for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *J. Infect. Dis.* **2007**, 195 (3), 322-329; (b) Chappuis, F., Udayraj, N., Stietenroth, K., Meussen, A., Bovier, P. A.,

- Eflornithine is safer than melarsoprol for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* human African trypanosomiasis. *Clin Infect Dis.* **2005**, 41 (5), 748-751.
32. Poulin, R., Lu, L., Ackermann, B., Bey, P., Pegg, A. E., Mechanism of the irreversible inactivation of mouse ornithine decarboxylase by alpha-difluoromethylornithine. Characterization of sequences at the inhibitor and coenzyme binding sites. *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 150-158.
 33. (a) Scherlach, K., Partida-Martinez, L.P., Dahse, H.-M., Hertweck, C., Antimitotic Rhizoxin Derivatives from a Cultured Bacterial Endosymbiont of the Rice Pathogenic Fungus *Rhizopus microspores*. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (35), 11529-11536; (b) Takahashi, M., Iwasaki, S., Kobayashi, H., Okuda, S., Murai, T., Sato, Y., Haraguchi-Hiraoka, T., Nagano, H., Studies on macrocyclic lactone antibiotics. XI. Anti-mitotic and anti-tubulin activity of new antitumor antibiotics, rhizoxin and its homologues. *J Antibiot* (Tokyo). **1987**, 40 (1), 66-72.
 34. (a) Coura, J. R., Castro, S.L., A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* **2002**, 97 (1), 3-24; (b) Pepin, J., Combination Therapy for Sleeping Sickness: A Wake-Up Call. *The Journal of Infectious Diseases* **2007**, 195 (3), 311-313.
 35. (a) Hoffmann-La Roche: Benzidazole (Rochagan)-Patients information **2006**; (b) Patterson, S., Wyllie, S., Nitro drugs for the treatment of trypanosomatid diseases: past, present, and future prospects. *Trends Parasitol.* **2014**, 30, 289-298.
 36. Kelly, J. M., Miles, M.A., Skinner, A.C. , The Anti-Influenza Virus Drug Rimantadine Has Trypanocidal Activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, 43, 985-987.
 37. Kelly, J. M., Quack, G., Miles, M.M. , In Vitro and In Vivo Activities of Aminoadamantane and Aminoalkylcyclohexane Derivatives against *Trypanosoma brucei*. *Antimicrob Agents Chemother.* **2001**, 45, 1360-1366.
 38. Zoidis, G., Tsotinis, A., Kolocouris, N., Kelly, J.M., Prathalingam, S.R., Naesens, L., De Clercq, E. Design and synthesis of bioactive 1,2-annulated adamantane derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3177-3185.
 39. Kolocouris, N., Zoidis, G., Foscolos, G.B., Fytas, G., Prathalingam, S.R., Kelly, J.M., Naesens, L., De Clercq, E. Design and synthesis of bioactive adamantane spiroheterocycles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4358-4362.
 40. Χρήστος Φυτάς: Σύνθεση Σπειρανικών Αδαμαντανικών 2,6-Δικετοπιπεραζινικών και 1-(2-Αρυλο-αδαμαντυλο) πιπεραζινών. Αξιολόγηση της Αντικαρκινικής και Αντιρυπανοσωμιακής Δράσης. Διδακτορική Διατριβή. Αθήνα **2009**.
 41. Fytas, C., Zoidis, G., Fytas, G. A facile and effective synthesis of lipophilic 2,6-diketopiperazine analogues. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6749-6754.
 42. Barlaam, B., Koza, P., Berriot, J., Solid-phase synthesis of hydroxamic acid based TNF- α convertase inhibitors. *Tetrahedron* **1999**, 55 (23), 7221-7232.

43. Miller, M. J., Syntheses and therapeutic potential of hydroxamic acid based siderophores and analogs. *Chemical Reviews* **1989**, 89, 1563-1579.
44. Stewart, A. O., Martin, J.G., Synthesis of (1-aryl-1-alkylethyl)alkoxyamines. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1221-1223.
45. (a) Raymond, K. N., Biomimetic metal encapsulation, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, 105, 135-153.; (b) Chemistry and Biology of the Hydroxamic Acids.; Kehl, H. Ed; Karger: Basel, Switzerland, **1982**.
46. Whittaker, M., Floyd, C., D., Brown, P., Gearing, A. J. H. Design and therapeutic application of matrix metalloproteinase inhibitors. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2735-2776.
47. Marks, P. A., Richon, V. M., Rifkind, R. A. Histone deacetylase inhibitors: inducers of differentiation or apoptosis of transformed cells. *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, 92, 1210-1216.
48. Summers, J. B., Mazdiyasni, H., Holms, J. H., Ratajczyk, J. D., Dyer, R. D., Carter, G. W. Hydroxamic acid inhibitors of 5-lipoxygenase. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 574-580.
49. Muri, E. M. F., Nieto, M. J., Sindelar, R. D., Leal, J. M., Williamson, J. S. Hydroxamic Acids as Pharmacological Agents, *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 1631-1653.
50. Fytas, C., Zoidis, G., Tzoutzas, N., Taylor, M. C., Fytas, G., Kelly, J. M. Novel lipophilic acetohydroxamic acid derivatives based on conformationally constrained spiro carbocyclic 2,6-diketopiperazine scaffolds with potent trypanocidal activity. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5250-5254.
51. Νικόλαος Τζουτζάς: « Σχεδιασμός και Σύνθεση Νέων Σπειρανικών 2,6-Δικετοπιπεραζινο-1-Ακετοϋδροξαμικών Οξέων με ισχυρή *in vitro* Αντιτρυπανοσωμιακή Δράση.» *Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης*. Αθήνα **2010**.
52. Staab, A., New Methods of Preparative Organic Chemistry IV. Syntheses Using Heterocyclic Amides (Azolides). *Angw. Chem. Int. Ed.* **1962**, 1, 351-367.
53. Malik, G., Guinchard, X., Crich, D., Asymmetric Synthesis of Polyhydroxylated N-Alkoxypiperidines by Ring-Closing Double Reductive Amination: Facile Preparation of Isofagomine and Analogues. *Org. Lett.* **2012**, 14, (2), 596-599.
54. Leonetti, F., Muncipinto, G., Stefanachi, A., Nicolotti, O., Cellamare, S., Catto, M., Pisani, L., Pellegrino, G., Carotti, A., Toward a fragment-based approach to MMPs inhibitors: an expedite and efficient synthesis of N-hydroxylactams. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4114-4116.
55. Williams, A., Ibrahim, T. I., Carbodiimide chemistry – recent advances. *Chem. Rev.* **1981**, 81, 589-636.
56. Garcia, B., Ibeas, S., Munoz, A., Leal, J. M., Ghinami, C., Secco, F., Venturini, M., NMR Studies of Phenylbenzohydroxamic Acid and Kinetics of Complex Formation with Nickel (II). *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 5434-5441.

57. Senent, M. L., Nino, A., Munoz-Caro, A., Ibeas, S., Garcia, B., Leal, J. M., Secco, F., Venturini, M., Deprotonation Sites of Acetohydroxamic Acid Isomers. A Theoretical and Experimental Study. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6535-6542.
58. Bagno, A., Comuzzi, C., Scorrano, G., Site of ionization of hydroxamic acids probed by heteronuclear NMR relaxation rate and NOE measurements. An experimental and theoretical study. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 916-924.
59. Garcia, B., Ibeas, S., Leal, J. M., Secco, F., Venturini, M., Senent, M. L., Nino, A., Munoz, C., Conformations, protonation sites, and metal complexation of benzohydroxamic acid. A theoretical and experimental study. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 2908-2919.
60. Tsatsaroni, A., Zoidis, G., Zoumpoulakis, P., Tsotinis, A., Taylor, M. C., Kelly, J. M., Fytas, G., An E/Z conformational behaviour study on the trypanocidal action of lipophilic spiro carbocyclic 2,6-diketopiperazine-1-acetohydroxamic acids. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3238-3240.

VI. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

VI.1. ΦΑΣΜΑΤΑ ^1H ΚΑΙ ^{13}C NMR ΤΩΝ ΤΕΛΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ 1-29

