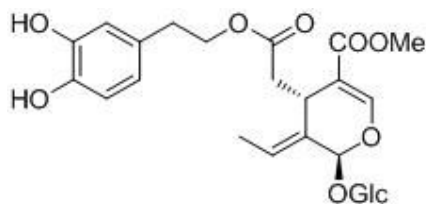
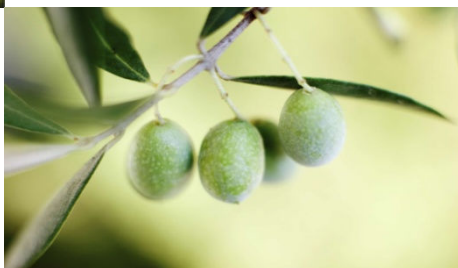




ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ Μ.Δ.Ε.

ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΛΑΙΟΕΥΡΩΠΕΪΝΗ ΣΕ ΦΥΣΙΚΑ  
ΚΑΙ ΜΗ ΦΥΣΙΚΑ ΣΕΚΟΪΡΙΔΟΕΙΔΗ  
ΤΗΣ *OLEA EUROPAEA*

ΝΙΚΟΛΕΤΑ ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΙΔΟΥ  
ΧΗΜΙΚΟΣ



ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ

Καθηγητής Αλέξιος-Λέανδρος Σκαλτσούνης

ΑΘΗΝΑ 2013

## Ευχαριστίες

☞ Θα ήθελα, εν πρώτοις, να ευχαριστήσω την Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή: τον Καθηγητή Αλέξιο-Λέανδρο Σκαλτσούνη τον Καθηγητή Βασίλειο Ρούσση και τον Επίκουρο Καθηγητή Νεκτάριο Αληγιάννη, οι οποίοι δέχτηκαν να κρίνουν την παρούσα διπλωματική εργασία.

☞ Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Καθηγητή Αλέξιο-Λέανδρο Σκαλτσούνη για την επιλογή και ανάθεση του θέματος αυτού, την καθοδήγηση, τη βοήθεια και τη στήριξή του, κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

☞ Επίσης, ευχαριστώ ιδιαίτερος την επιβλέπουσά μου, Dr Christelle Lémus, που ήταν δίπλα μου σε κάθε βήμα της παρούσας εργασίας, για την άψογη συνεργασία μας και την οργάνωση της δουλειάς μας, την καθοδήγησή της, την κατανόηση, το ενδιαφέρον και την αγάπη που μου έδειξε.

☞ Ακόμη, ένα μεγάλο ευχαριστώ στο Dr. Nicolas Gaboriaud-Kolar, για την πολύτιμη βοήθεια και το ενδιαφέρον του, κατά τη διάρκεια εκτέλεσης του πειραματικού σκέλους της εργασίας.

☞ Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερος τη Δρ. Κωνσταντίνα Βουγογιαννοπούλου για την καθοδήγησή της και τις χρήσιμες συμβουλές της, κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

☞ Ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στην Καθηγήτρια κα. Ουρανία Τσιτσιλώνη, καθώς και τις Υποψήφιες Διδάκτορες Πηνελόπη Σαμαρά και Κυριακή Ιωάννου, του Τμήματος Βιολογίας του ΕΚΠΑ, για την πραγματοποίηση των βιολογικών ελέγχων στα συντιθέμενα προϊόντα.

☞ Ευχαριστώ την Ομάδα Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων του Τομέα Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων του ΕΚΠΑ και όλους τους συντελεστές του Ευρωπαϊκού προγράμματος OLITEC.

☞ Επίσης, ευχαριστώ τη Δρ. Γεωργία-Κωνσταντίνα Σταθοπούλου για την προετοιμασία των δειγμάτων για τη φαρμακολογική τους αξιολόγηση.

☞ Ευχαριστώ ακόμη την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Σοφία Μητάκου, για τη βοήθειά της στην τελική διαμόρφωση της παρούσας εργασίας.

☞ Ευχαριστώ πολύ τους Μεταδιδάκτορες και Υποψήφιους Διδάκτορες του Orbitrap, για τη λήψη φασμάτων μάζας.

☞ Ακόμα ευχαριστώ πολύ την Υποψήφια Διδάκτορα Νικητία Μέξια για την πολύτιμη βοήθειά της, κατά τη διάρκεια της παρουσίας μου στο εργαστήριο, καθώς και τη

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια Άννα Λάζαρη, για τη συνεργασία και την προσφορά της βοήθειάς της, όποτε της τη ζήτησα.

☺ Ευχαριστώ θερμά όλους τους συναδέλφους του Τομέα Φαρμακογνωσίας για τις ευχάριστες και δημιουργικές στιγμές που περάσαμε στο εργαστήριο, για την κατανόηση και τη βοήθειά τους.

☺ Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τον κ. Αλέξανδρο Λουκά που με στηρίζουν, με συμβουλεύουν, με αγαπούν και με ενισχύουν με κάθε τρόπο στην πραγματοποίηση των στόχων μου.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b> .....	3
Σκοπός – Γενική Εισαγωγή.....	5
<b>Κεφάλαιο Πρώτο: Γενικό Μέρος</b> .....	6
1. <i>Ελαιευρωπεΐνη, μια πρώτη ύλη για σύνθεση και φαρμακολογία</i> .....	7
1.1. <i>Εισαγωγή</i> .....	7
1.2. <i>Παρουσίαση της Ελαιευρωπεΐνης</i> .....	8
1.2.a. <i>Εισαγωγή</i> .....	8
<i>Λίγα λόγια για τα ιριδοειδή</i> .....	9
1.2.b. <i>Ιστορική Αναδρομή</i> .....	10
1.2.c. <i>Δομή και περιγραφή</i> .....	11
1.2.d. <i>Πηγές Ελαιευρωπεΐνης</i> .....	11
1.2.e. <i>Το είδος <i>Olea europaea</i>: κύρια πηγή Ελαιευρωπεΐνης</i> .....	14
1.3. <i>Βιολογικές και Φαρμακολογικές Δράσεις της Ελαιευρωπεΐνης</i> .....	18
1.3.a. <i>Αντιοξειδωτική δράση</i> .....	19
1.3.a.1. <i>Δράση ανασταλτική της οξείδωσης της LDL λιποπρωτεΐνης</i> .....	19
1.3.a.2. <i>Αντι-αθηρωγόνος δράση</i> .....	20
1.3.a.3. <i>Δράση ως δεσμευτές ελευθέρων ριζών</i> .....	20
1.3.a.4. <i>Δράση έναντι της υπερϊώδους ακτινοβολίας UV-B</i> .....	20
1.3.b. <i>Αντιμικροβιακή δράση</i> .....	20
1.3.c. <i>Αντιφλεγμονώδης δράση</i> .....	21
1.3.c.1. <i>Ρευματοειδής Αρθρίτιδα</i> .....	21
1.3.c.2. <i>Επούλωση πληγών</i> .....	21
1.3.d. <i>Αντιϊκή δράση</i> .....	21
1.3.e. <i>Αντικαρκινική δράση</i> .....	22
1.3.e.1. <i>Καρκίνος του παχέος εντέρου</i> .....	22
1.3.e.2. <i>Καρκίνος του μαστού</i> .....	22
1.3.e.3. <i>Καρκίνος του προστάτη</i> .....	22
1.3.e.4. <i>Κυτταροτοξική δράση</i> .....	22
1.3.f. <i>Αντιθρομβωτική ή αντισυσσωματική δράση</i> .....	23
1.3.g. <i>Δράση έναντι της στεφανιαίας καρδιακής νόσου</i> .....	23
1.3.h. <i>Αντιδιαβητική δράση</i> .....	23
1.3.i. <i>Αντι-νευροεκφυλιστική – Νευροπροστατευτική δράση</i> .....	23
1.3.j. <i>Άλλες βιολογικές δράσεις</i> .....	23
<i>Οργανοληπτικά χαρακτηριστικά του ελαιολάδου</i> .....	24
<i>Προστασία ελαιολάδου από οξείδωση</i> .....	24
<b>Κεφάλαιο Δεύτερο: Προσωπικά Αποτελέσματα</b> .....	25
II. <i>Αντιδράσεις σύνθεσης φυσικών και συνθετικών αναλόγων της ελαιευρωπεΐνης</i> .....	26
II.1. <i>Εισαγωγή</i> .....	26
II.2. <i>Σαπωνοποίηση ελαιευρωπεΐνης – Σχηματισμός ολεοσιδών</i> .....	28
II.2.a. <i>Κλασική Μέθοδος</i> .....	29
II.2.b. <i>Μέθοδος Μικροκυμάτων</i> .....	29
II.2.c. <i>Μελέτη Δομής</i> .....	31
II.3. <i>Ακετυλίωση γλυκόζης ολεοσιδών</i> .....	33
II.4. <i>Σχηματισμός νέων παραγώγων ελαιευρωπεΐνης</i> .....	35
II.4.a. <i>Με αντίδραση με μηχανισμό υποκατάστασης SN<sub>2</sub> με βρωμίδια</i> .....	36
II.4.b. <i>Με εστεροποίηση με αλκοόλες</i> .....	38
II.4.b.1. <i>Αλκυλο εστέρες</i> .....	40

II.4.b.2. <i>Αμύδια</i> .....	46
II.4.b.3. <i>Αρυλο εστέρες</i> .....	46
II.4.b.3.1. <i>Αναγωγή οξέων σε αλκοόλες</i> .....	47
II.4.b.3.2. <i>Εστεροποίηση</i> .....	48
II.5. <i>Αποπροστασία</i> .....	56
<b>Κεφάλαιο Τρίτο: III. Αξιολόγηση κυτταροτοξικής δράσης</b> .....	60
<i>Συμπεράσματα - Προοπτικές</i> .....	67
<b>Κεφάλαιο Τέταρτο: IV. Πειραματικό Μέρος</b> .....	68
<i>Όργανα-Τεχνικές</i> .....	69
IV.1 <i>Περιγραφή προϊόντων</i> .....	75
<b>Περίληψη</b> .....	113
<b>Βιβλιογραφία</b> .....	115
<b>Συνομογραφίες</b> .....	122

## Σκοπός – Γενική Εισαγωγή

Κατά παράδοση, στον τομέα των φυσικών προϊόντων, η ανακάλυψη και ταυτοποίηση βιοδραστικών μορίων είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη διαδικασία διαλογής των απομονωθέντων –από μικροοργανισμούς, ανώτερους φυτικούς οργανισμούς και ζώα– ενώσεων.

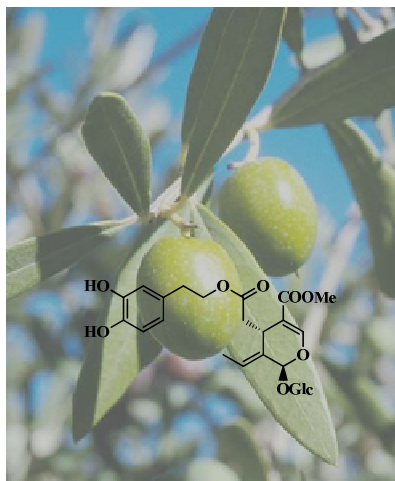
Μία αποτελεσματική, συνήθως, μέθοδος για τη μελέτη της σχέσης δομής – δράσης, είναι η χρήση ενός φυσικού προϊόντος, δραστικού σε συγκεκριμένο βιολογικό στόχο, όταν αυτό μπορεί να ληφθεί σε μεγάλες ποσότητες, και η πραγματοποίηση ενός εύρους χημικών μετατροπών, με στόχο τη βελτίωση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων και των βιολογικών δράσεων των παραγώγων του (ημισύνθεση).

Στα πλαίσια αυτά, η παρούσα διπλωματική εργασία είχε ως στόχο τη σύνθεση ημισυνθετικών παραγώγων της Ελαιευρωπεΐνης (**1**), ενός σεκοϊριδοειδούς γλυκοζίτη, χαρακτηριστικού των Ολεασών (Oleaceae) και κύριου πολυφαινολικού συστατικού της ελιάς (*Olea europaea*). Απώτερος σκοπός μας ήταν η μελέτη των φαρμακολογικών δράσεων που τα διάφορα παράγωγα εμφανίζουν *in vitro* και *in vivo*, και η βελτίωση αυτών των δράσεων με τροποποίηση της δομής των μορίων.

Στο πρώτο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας, παρουσιάζονται κάποια εισαγωγικά στοιχεία για την ελαιευρωπεΐνη (**1**) και αναφέρονται μερικές από τις φαρμακολογικές της ιδιότητες.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, περιγράφεται η ημισυνθετική παρασκευή παραγώγων της ελαιευρωπεΐνης, ενώ στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μελέτης της κυτταροτοξικότητας των παραγώγων αυτών.

Στο τέταρτο, και τελευταίο, κεφάλαιο περιγράφεται αναλυτικά η πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε, για την εκπόνηση αυτής της εργασίας.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

## I. Ελαιοευρωπεΐνη, μια πρώτη ύλη για σύνθεση και φαρμακολογία

### I.1. Εισαγωγή

Ο όρος «Μεσογειακή Διατροφή» φαίνεται να διαφέρει ανάλογα με τη χώρα, αλλά πάντα συνδέεται με την καλή υγεία και το μεγάλο προσδόκιμο ζωής. Η Μεσογειακή Διατροφή μπορεί να οριστεί ως το διατροφικό πρότυπο των ελαιοκομικών περιοχών της Μεσογείου, στα τέλη της δεκαετίας του 1950 και στις αρχές της δεκαετίας του 1960 [1].

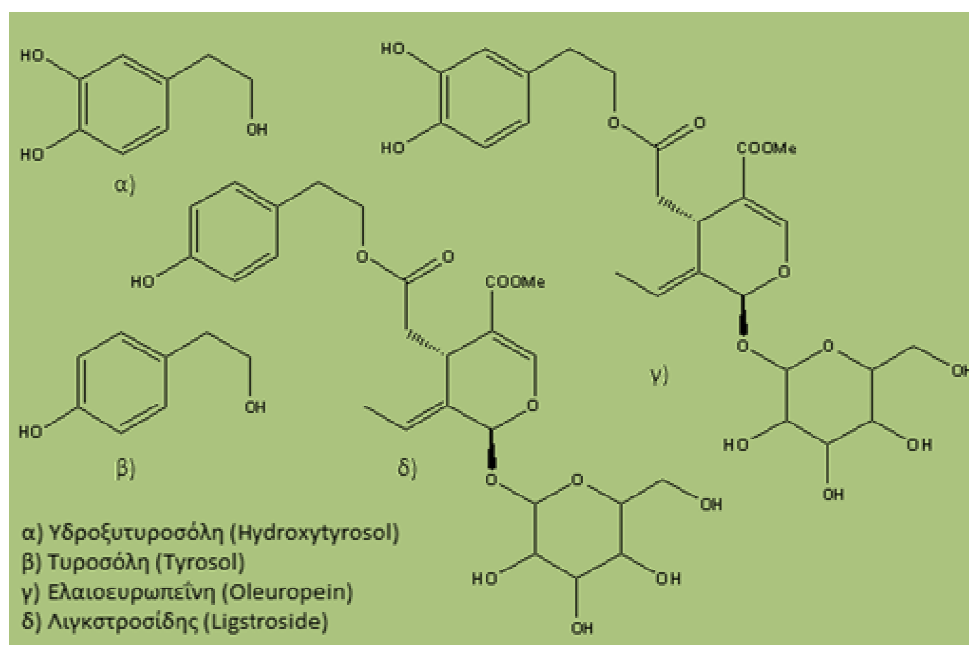
Αν και υπάρχουν διάφορες παραλλαγές της Μεσογειακής Διατροφής, ορισμένα κοινά στοιχεία μπορούν να εντοπιστούν: χαμηλή κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών και υψηλή μονοακόρεστων, μέτρια πρόσληψη αλκοόλ (κυρίως με τη μορφή του κρασιού με το γεύμα), υψηλή κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, οσπρίων και δημητριακών και μέτρια κατανάλωση ψαριού, γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων (κυρίως τυριού) [1].

Τις τελευταίες δεκαετίες, πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μια ελάττωση στη συχνότητα εμφάνισης της καρδιαγγειακής και της νευροεκφυλιστικής νόσου, της παχυσαρκίας, του διαβήτη, καθώς και των διαφόρων μορφών καρκίνου, στις χώρες όπου ακολουθείται αυτό το διατροφικό πρότυπο. Η Μεσογειακή Διατροφή χαρακτηρίζεται από την υψηλή κατανάλωση παρθένου ελαιολάδου, που είναι και το κύριο συστατικό της διατροφής της Νότιας Ευρώπης και η κύρια πηγή λιπαρών οξέων (κυρίως μονοακόρεστων). Μια διατροφή με βάση το ελαιόλαδο, λόγω της ύπαρξης σ' αυτό, μεταξύ άλλων, ενός ακόρεστου λιπαρού οξέος, του ελαϊκού, έχει σημαντική επίδραση στην πρόληψη κακοηθειών, όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του μαστού [2], καθώς και η στεφανιαία καρδιακή νόσος, ενώ ταυτόχρονα, οδηγεί σε μείωση της «κακής χοληστερόλης», LDL<sup>1</sup> και της αρτηριακής πίεσης [2], [3].





Το παρθένο ελαιόλαδο είναι ένα τυπικό παράδειγμα ενός «φυσικού» λειτουργικού τροφίμου [4]. Η θετική του επίδραση στην υγεία αποδίδεται στην περιεκτικότητά του σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (80%) και στην παρουσία βιοδραστικών συστατικών. Το «φαινολικό προφίλ» διαφόρων δειγμάτων ελαιολάδου διαφέρει, ανάλογα με τη γεωγραφική προέλευση και την ποικιλία της ελιάς [5]. Στα κύρια ενεργά συστατικά του ελαιολάδου συγκαταλέγονται το ελαϊκό οξύ, τα φαινολικά συστατικά, και το σκουαλένιο. Πιο συγκεκριμένα, στα φαινολικά συστατικά (Σχήμα 1) περιλαμβάνονται η υδροξυτυροσόλη, η τυροσόλη, η ελαιουρωπεΐνη (**1**), καθώς και ο λιγκστροσίδης (**30**), τα οποία εμφανίζονται σε υψηλότερα επίπεδα στο παρθένο ελαιόλαδο και έχουν καταδείξει αντιοξειδωτική δράση [2]. Τα ανωτέρω αντιοξειδωτικά πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνα για έναν αριθμό βιολογικών δράσεων του ελαιολάδου, μερικές εκ των οποίων αναφέρθηκαν προηγούμενα και θα αναλυθούν στη συνέχεια.



Σχήμα 1. Μερικά φαινολικά συστατικά του ελαιολάδου

## 1.2. Παρουσίαση της Ελαιουρωπεΐνης

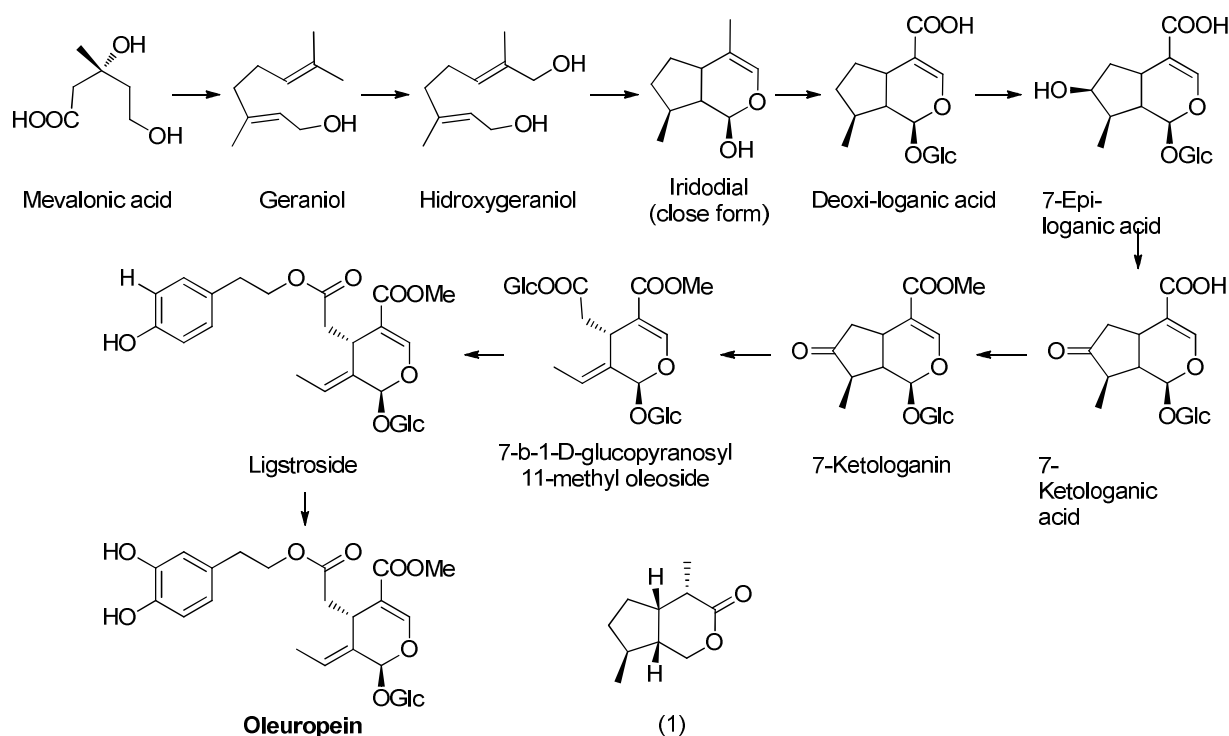
### 1.2.a. Εισαγωγή

Η ελαιουρωπεΐνη (**1**) (oleuropein, άλλες ελληνικές αποδόσεις: ελευρωπαΐνη, ελαιουρωπαΐνη, ολευρωπαΐνη, ολευρωπεΐνη) είναι ένας σεκοϊριδοειδής γλυκοζίτης, χαρακτηριστικός της οικογένειας των Ολεασών (*Oleaceae*) και αποτελεί το κύριο φαινολικό συστατικό της ελιάς (*Olea europaea*), από την οποία και ονομάστηκε.

Η ελαιοευρωπεΐνη (**1**) βρίσκεται στα φύλλα της ελιάς και στον ελαιόκαρπο. Η περιεκτικότητα σε ελαιοευρωπεΐνη (**1**) είναι μεγαλύτερη στους ανώριμους ελαιόκαρπους και στην ουσία σ' αυτή οφείλεται κυρίως η έντονα πικρή γεύση τους. Τα τελευταία χρόνια, η ελαιοευρωπεΐνη (**1**) και ορισμένες άλλες φαινόλες, όπως και διάφορα παράγωγά τους, έχουν μελετηθεί ως προς τη φαρμακολογική και προστατευτική τους δράση.

### ☞ Λίγα λόγια για τα ιριδοειδή

Ο όρος «ιριδοειδή» αναφέρεται σε μια κατηγορία δευτερογενών μεταβολιτών, που έχουν απομονωθεί από ένα ευρύ φάσμα φυτών και από ορισμένα ζώα. Είναι μονοτερπένια που βιοσυντίθενται από ισοπρένιο και συχνά είναι ενδιάμεσα μόρια στη βιοσύνθεση των αλκαλοειδών. Χημικά, τα ιριδοειδή αποτελούνται συνήθως από ένα δακτύλιο κυκλοπεντανίου, συγχωνευμένο με έναν εξαμελή οξυγονωμένο, ετεροκυκλικό δακτύλιο. Η κύρια δομή των ιριδοειδών παρουσιάζεται μέσω της δομής της ιριδομυρμηγκίνης (*iridomyrmecin*) (Σχήμα 2-(1)), μιας αμυντικής χημικής ουσίας που παράγεται και απομονώνεται από τα μυρμηγκια του γένους *Iridomyrmex*, από το οποίο τα ιριδοειδή πήραν την ονομασία τους [6]. Η βιοσυνθετική πορεία της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) [7] ξεκινάει από το μεβαλονικό οξύ και δίνεται στο Σχήμα 2.



Σχήμα 2. Βιοσύνθεση της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) και βασική δομή ιριδοειδών (Damtoft et al. [7])

## I.2.b. Ιστορική Αναδρομή

Η ελαιοευρωπεΐνη (**1**), ως ξεχωριστή ουσία, ανακαλύφθηκε το 1908 από τους Bourquelot και Vintilescu [8], [9], οι οποίοι απομόνωσαν το πικρό αυτό συστατικό από τους καρπούς της ελιάς, καθώς και από το φλοιό και τα φύλλα, ενώ του έδωσαν και τη χαρακτηριστική του ονομασία. Το περιέγραψαν ως ένα πικρό [10], μη κρυσταλλικό γλυκοζίτη, ευδιάλυτο σε αλκοόλη, αρκετά διαλυτό στο νερό και πρακτικώς αδιάλυτο σε αιθέρα.

Οι Hiltz και Hollingsheada [11] πρότειναν ότι η ελαιοευρωπεΐνη (**1**) είναι μια ουσία που μοιάζει δομικά με ταννίνη, ενώ οι Cruess και Alsberg [12] επιβεβαίωσαν ορισμένα κοινά, με τις ταννίνες, χαρακτηριστικά. Επίσης, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ελαιοευρωπεΐνη (**1**) περιέχει στη δομή της ένα διπλό δεσμό και φαινολικές ομάδες και άρα ότι πρόκειται για γλυκοζίτη, ενώ περιέγραψαν το καφεϊκό οξύ ως ένα συστατικό του άγλυκου.

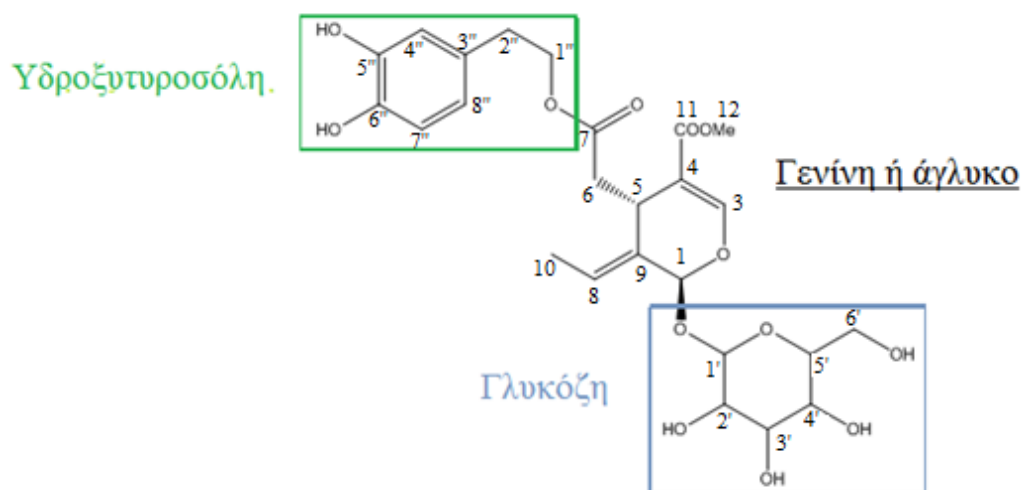
Σύμφωνα με τους τελευταίους, η ελαιοευρωπεΐνη (**1**) μπορεί να εξαχθεί από πράσινες ελιές, κατά τους καλοκαιρινούς μήνες και από τα φύλλα, τους μίσχους και τις ρίζες του ελαιόδεντρου καθ' όλη τη διάρκεια του έτους, ενώ βρέθηκε ότι αποτελεί το 0,6% της ξηρής μάζας της σάρκας του πράσινου καρπού και μέχρι το 6% του φλοιού των ριζών. Η ταύτιση του πικρού συστατικού της ελιάς με την ουσία ελαιοευρωπεΐνη (**1**) προκύπτει ως συμπέρασμα από το γεγονός ότι η τελευταία μπορεί να βρεθεί μόνο στις πικρές πράσινες ελιές και όχι στις μαύρες, οι οποίες στερούνται της χαρακτηριστικής πικρής γεύσης.

Πολύ αργότερα, το 1960, οι Panizzi, Scarpati και Oriente [13] υπέδειξαν ότι το μόριο της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) περιέχει γλυκόζη, β-3,4-διυδροξυ-φαινυλαιθανόλη (υδροξυτυροσόλη) και ένα οξύ το οποίο είναι γνωστό ως ελενολικό οξύ. Το οξύ αυτό ήταν ήδη γνωστό (παρασκευαζόταν με υδρόλυση εκχυλίσματος των ελαιοκάρπων με φωσφορικό οξύ) και είχε προταθεί από το 1960, ως αντιϊκό και από το 1962, ως φάρμακο κατά της υπέρτασης [14]. Επιπλέον, μια σειρά από εργαστηριακά πειράματα με ελενολικό ασβέστιο, ένα άλας του ελενολικού οξέος, έδειξε μια ισχυρή επίδραση έναντι όχι μόνο ιών, αλλά και βακτηρίων και παρασιτικών πρωτοζώων.

Το 1973, οι Walter, Fleming και Etchells [15], σε μια μελέτη της αντιμικροβιακής δράσης των ενώσεων που προκύπτουν με υδρόλυση της ελαιοευρωπεΐνης (**1**), επιβεβαίωσαν το χημικό της τύπο. Ακόμη, στην ίδια εργασία περιγράφηκε μια μέθοδος απομόνωσης της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) από τις ελιές, με την τεχνική της εκχύλισης κατ' αντιρροή (*counter-current extraction*).

### 1.2.c. Δομή και περιγραφή

Σε δομικό επίπεδο, η ελαιοευρωπεΐνη (**1**) είναι ένας φαινολικός σεκοϊριδοειδής γλυκοσίδης, με σημαντική βιολογική δράση, που έχει την ακόλουθη δομή (Σχήμα 3):



Σχήμα 3. Δομή της Ελαιοευρωπεΐνης (**1**)

Τρία διαφορετικά μέρη συνθέτουν αυτή τη δομή:

- ✓ μία φυσική φαινόλη, η 3,4-διδροξυ-φαινυλαιθανόλη, με κοινή ονομασία υδροξυτυροσόλη
- ✓ μία γενίνη (ονομάζεται επίσης άγλυκο), το ελενολικό οξύ, που αποτελείται από δύο ασύμμετρα κέντρα C (C1, C5), 2 ακόρεστους διπλούς δεσμούς (Δ3-4, Δ8-9), μαζί με έναν μεθυλο εστερα στη θέση 4 και μια ομάδα οξέος στη θέση 7, εστεροποιημένη με την ομάδα της υδροξυτυροσόλης και τέλος,
- ✓ ένα μονοσακχαρίτη, τη γλυκόζη

### 1.2.d. Πηγές Ελαιοευρωπεΐνης

Η ελαιοευρωπεΐνη (**1**) δεν απαντάται μόνο στο γένος *Olea* [16], αλλά συχνά και σε πολλά άλλα γένη της οικογένειας Oleaceae [17] και πιο συγκεκριμένα, στα γένη *Fraxinus*, [7], [18], [19], [20] *Syringa*, [7] και *Ligustrum* [7]. Παρόλα αυτά, η ελαιοευρωπεΐνη (**1**) ταυτοποιήθηκε επίσης στις οικογένειες Amaranthaceae (*Gomphrena serrata*) [21], Simaroubaceae (*Brucea amarissima*) [22], Apocynaceae (*Carissa edulis*) [23], Aquifoliaceae (*Ilex pubescens*) [24] (Πίνακες 1, 2).

**Πίνακας 1.** Οικογένειες και είδη όπου απαντάται η Ελαιοευρωπεΐνη (1)

<i>Ιριδοειδές: Ελαιοευρωπεΐνη</i>	
<i>Οικογένειες</i>	<i>Είδη</i>
Oleaceae	<i>Olea europaea</i> <i>Olea capensis</i> <i>Olea africana</i> <i>Fraxinus chinensis</i> Roxb <i>Fraxinus rhynchophylla</i> <i>Fraxinus velutina</i> Torr <i>Fraxinus americana</i> <i>Fraxinus ornus</i> <i>Fraxinus oxycarpa</i> Wild <i>Fraxinus excelsior</i> <i>Fraxinus chinensis</i> <i>Fraxinus mandshurica japonica</i> <i>Fraxinus japonica</i> <i>Jasminum officinale</i> f. var. <i>grandiflorum</i> <i>Jasminium grandiflorum</i> L. <i>Jasminum polyanthum</i>  <i>Syringa oblata</i> <i>Syringa pubescens</i> <i>Syringa reticulata</i> <i>Syringa velutina</i> Kom <i>Syringa vulgaris</i> <i>Ligustrum vulgare</i> <i>Ligustrum lucidum</i> <i>Ligustrum ovalifolium</i> <i>Ligustrum sinense</i> <i>Ligustrum obtusifolium</i> <i>Ligustrum japonicum</i> <i>Osmanthus asiaticus</i> <i>Osmanthus cymosus</i> <i>Osmanthus ilicifolius</i> <i>Chionanthus retusus</i> <i>Chionanthus virginicus</i> <i>Phillyrea angustifolia</i>
Amaranthaceae	<i>Gomphrena serrata</i>
Simaroubaceae	<i>Brucea amarissima</i>
Apocynaceae	<i>Carissa edulis</i>
Aquifoliaceae	<i>Ilex pubescens</i>



*Olea europaea*



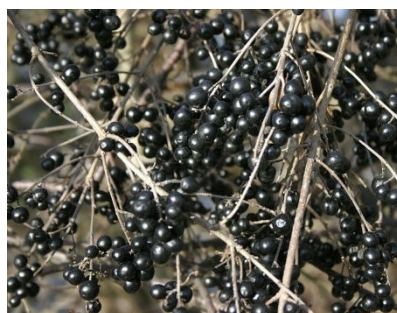
*Fraxinus excelsior*



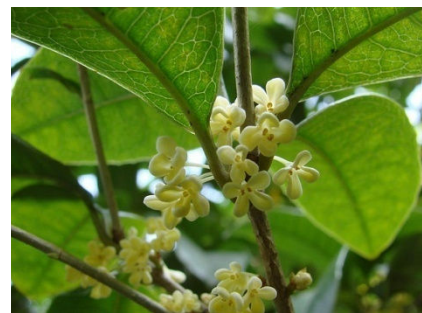
*Jasminum polyanthum*



*Syringa vulgaris*



*Ligustrum vulgare*



*Osmanthus asiaticus*

**Εικόνα 1.** Μερικά είδη όπου απαντάται η Ελαιοευρωπεΐνη (1)

Πίνακας 2. Μερικά γένη και είδη της οικογένειας Oleaceae, στα οποία απαντάται, μεταξύ άλλων φαινολικών συστατικών, η ελαιοευρωπεΐνη (1)

Οικογένεια	Υποοικογένεια	Γένος	Είδος	Φαινολικά Συστατικά
Oleaceae	Jasminoideae	<i>Jasminum</i>	<i>J. polyanthum</i>	Jaspolyside, oleoside dimethyl ester, 10-hydroxyoleoside dimethyl ester, oleoside <i>t</i> 1-methyl ester, methyl-glucooleoside, 8-epikingiside, ligustroside, angustifolioside B, <b>oleuropein</b> , oleoacetoside, jaspolyanthoside, many other formulations
	Oleoideae	<i>Fraxinus</i>	<i>F. excelsior</i>	Main: 7-β-1-D-glucopyranosyl 11-methyl oleoside, oleoside dimethyl ester, excelsioside, ligustroside Minor: <b>oleuropein</b> , 10-hydroxyligustroside, oleoside 11-methyl ester
			<i>F. angustifolia</i>	Ligustroside, <b>oleuropein</b> , ligstral, angustifolioside A, (6''-O(β-D-glucopyranosyl)-oleuropein), angustifolioside B, (6''-O(β-D-glucopyranosyl)-ligustroside
			<i>F. chinensis</i>	<b>Oleuropein</b> , neooleuropein, cichoriin, frachinoside
			<i>F. mandshurica</i> var <i>japonica</i>	Ligustroside, <b>oleuropein</b>
		<i>Syringa</i>	<i>S. josikaea</i>	Main: <b>oleuropein</b> Minor: 11-methyl oleoside, ligustroside
			<i>S. vulgaris</i>	Ligustroside, <b>oleuropein</b>
		<i>Ligustrum</i>	<i>L. ovalifolium</i>	
	<i>L. vulgare</i>			Ligustroside, <b>oleuropein</b>
	<i>Olea</i>		<i>O. europaea</i>	Verbascoside, <b>oleuropein</b> , demethyl oleuropein, ligustroside, cornoside, halleridone, tyrosol, hydroxytyrosol glucoside, nuzhenide
	<i>Osmanthus</i>		<i>O. asiaticus</i>	Secologanoside 7-methyl ester, 8-epikingiside, <b>oleuropein</b> , 10-hydroxyoleuropein, 10-acetoxyoleuropein, ligustroside, 10-hydroxyligustroside, 10-acetoligustroside, oleoside dimethyl ester, 10-hydroxyoleoside dimethyl ester, 10-hydroxyoleoside 11-methyl ester
	<i>Phillyrea</i>		<i>P. latifolia</i>	Main: <b>oleuropein</b> Minor: ligustroside, secologanoside, secoxyloganin, 8-epikingisidic acid

Η φαινολική σύσταση των ειδών της οικογένειας Oleaceae ποικίλει και εξαρτάται από το στάδιο ωρίμανσης, το τμήμα του φυτού που χρησιμοποιείται ως δείγμα, την ποικιλία, καθώς επίσης και την εποχή της συγκομιδής. Η ελαιοευρωπεΐνη (1) και ο λιγκστροσίδης (30) είναι οι συνηθέστερα απαντώμενες ενώσεις στα είδη αυτά. Οι συγκεντρώσεις αυτών των δύο

ενώσεων, αλλά και των παραγώγων τους, στη δρόγη, εξαρτώνται επίσης από την εποχή [20], [25], [26].

Η ελαιοευρωπεΐνη (**1**) είναι γενικά το επικρατέστερο φαινολικό συστατικό στις διάφορες ποικιλίες του είδους *Olea europaea*. Η περιεκτικότητα του καρπού σε ελαιοευρωπεΐνη (**1**) ελαττώνεται [27], ενώ των φύλλων αυξάνεται [28], καθώς η ελιά ωριμάζει και μπορεί να φτάσει σε συγκεντρώσεις έως και 140 mg/g ξηρής μάζας, σε νεαρούς ελαιόκαρπους [29] και έως 60-90 mg/g ξηρής μάζας, στα φύλλα [30].

### 1.2.e. Το είδος *Olea europaea*: κύρια πηγή Ελαιοευρωπεΐνης

Η ελιά ή ελαιόδενδρο είναι γένος καρποφόρων δέντρων της οικογένειας των Ελαιοειδών (*Oleaceae*), το οποίο συναντάται πολύ συχνά στις χώρες της Μεσογείου και κυρίως στην Ελλάδα. Η οικογένεια των *Oleaceae* περιλαμβάνει πολλά γένη, ένα από τα οποία είναι το γένος *Olea*, το οποίο με τη σειρά του περιλαμβάνει 20 είδη που φύονται σε διάφορες περιοχές της γης. Απ' αυτά, η Έλαια η Ευρωπαϊκή (*Olea europaea*, δηλαδή “oil from/of Europe”), είναι ένα φυτό ευρύτατα διαδεδομένο στην περιοχή της ανατολικής Μεσογείου, ήδη από τα αρχαία χρόνια, όπως δείχνουν πολυάριθμα ιστορικά δεδομένα. Σύμφωνα με την αρχαία ελληνική παράδοση, πατρίδα της ελιάς είναι η Αθήνα και η πρώτη ελιά φυτεύτηκε από τη θεά Αθηνά στην Ακρόπολη.



Η ελιά είναι δέντρο αειθαλές ή θάμνος, ενδημικό στη Μεσόγειο, την Ασία και την Αφρική. Είναι κοντή, ξεπερνώντας σπάνια τα 8-15 μέτρα (26-49 πόδια). Ο κορμός της ελιάς είναι συνήθως οζώδης και στριμμένος και καλύπτεται από τεφρόφαιο φλοιό.

Έχει φύλλα αντίθετα, λογχοειδή και επιμήκη, με μήκος 4-10 εκατοστά (1,6 έως 3,9 ίντσες) και πλάτος 1-3 εκατοστά (0,39 έως 1,2 ίντσες), τα οποία είναι δερματώδη, σκουροπράσινα στην άνω επιφάνεια και αργυρόχραα στην κάτω (*Εικόνα 3*). Τα άνθη της είναι πολύ μικρά, φτεροειδή, λευκωπά και μονοπέταλα, με δεκάσχιμο κάλυκα και στεφάνη, δύο στήμονες και δίλοβο στίγμα (*Εικόνα 2*). Επίσης, τα άνθη φύονται στις μασχάλες των φύλλων σε βοτρυώδεις ταξιανθίες (τσαμπιά), και εμφανίζονται προς το τέλος Μαΐου, στο φλοιό του προηγούμενου έτους. Ο καρπός είναι μία μικρή δρύπη, μήκους 1-2,5 εκατοστών, λεπτότερα διογκωμένη και μικρότερη σε άγρια φυτά, απ' ό, τι σε ποικιλίες οπωρώνα. Οι καρποί ωριμάζουν και

συλλέγονται κατά τα τέλη του φθινοπώρου και τις αρχές του χειμώνα, στο στάδιο όπου έχουν αποκτήσει πράσινο-μωβ χρώμα (Εικόνα 3).



Εικόνα 2. Καρπός, άνθη και φύλλα της *Olea europaea*



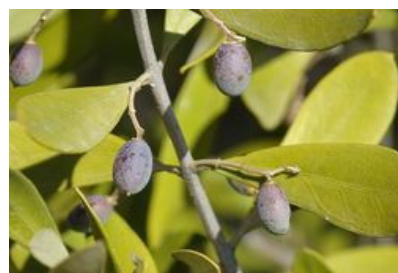
Εικόνα 3. Καρποί έτοιμοι για συγκομιδή

Το είδος συναντάται στις εξής δύο ποικιλίες:

**α. Ελαία η ήμερη ή εδώδιμη:** (*Olea europaea* L. var. *europaea* ή var. *communis* ή var. *sativa*). Πρόκειται για τη γνωστή «ήμερη» ή «καλλιεργούμενη ελιά», φυτό πολύ σημαντικό για την οικονομία της Ελλάδας. Έχει μεγαλύτερα φύλλα και καρπούς από τη δεύτερη ποικιλία, ενώ ο καρπός της είναι μαλακός, με μεγάλη ποσότητα ελαιώδους σάρκας, απ' όπου εξάγεται το ελαιόλαδο, με σύνθλιψη. Καλλιεργείται κυρίως στις Μεσογειακές χώρες, στην Καλιφόρνια και στην Αργεντινή. Φτάνει μέχρι 12 μέτρα ύψος. Σήμερα υπάρχουν περισσότερες από 300 καλλιεργούμενες ποικιλίες (cultivars), που διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το σχήμα φύλλων και καρπών, το χρώμα και το μέγεθος των καρπών, καθώς και την περιεκτικότητα σε λάδι.



**β. Ελαία η άγρια ή δασική:** (*Olea europaea* L. var. *sylvestris* Brot. ή var. *oleaster*). Πρόκειται για τη γνωστή «αγριελιά». Έχει μικρότερα και πιο στρογγυλοποιημένα φύλλα από την ήμερη ποικιλία, οι καρποί της είναι μικρότεροι και σκληρότεροι, ενώ τα κλωνάρια της είναι επίσης σκληρότερα. Εμφανίζεται σε ακαλλιέργητες περιοχές και είναι εξαπλωμένη κοντά στις ακτές της Μεσογείου και της Ν. Μαύρης Θάλασσας. Απαντάται κυρίως σε βραχώδεις πλαγιές και πετρώδεις λόφους ή λαγκάδια, ή ακόμη και ανάμεσα σε ασβεστολιθικά πετρώματα. Φυτρώνει σε περιοχές με υψόμετρο 50-750 μέτρα από την επιφάνεια της θάλασσας. Στην Ελλάδα, τη συναντούμε σε εκτεθειμένους, στον ήλιο, λόφους όλης της χώρας.





Εκτός από τις δύο παραπάνω, στη φύση απαντώνται και ενδιάμεσες μορφές (υβρίδια), λόγω γονιμοποίησης μεταξύ φυτών των δύο ποικιλιών. Οι διαφορές των δύο ποικιλιών ελαττώνονται κατά την ανάπτυξη του φυτού.

Συστηματική ταξινόμηση της *Olea europaea*:



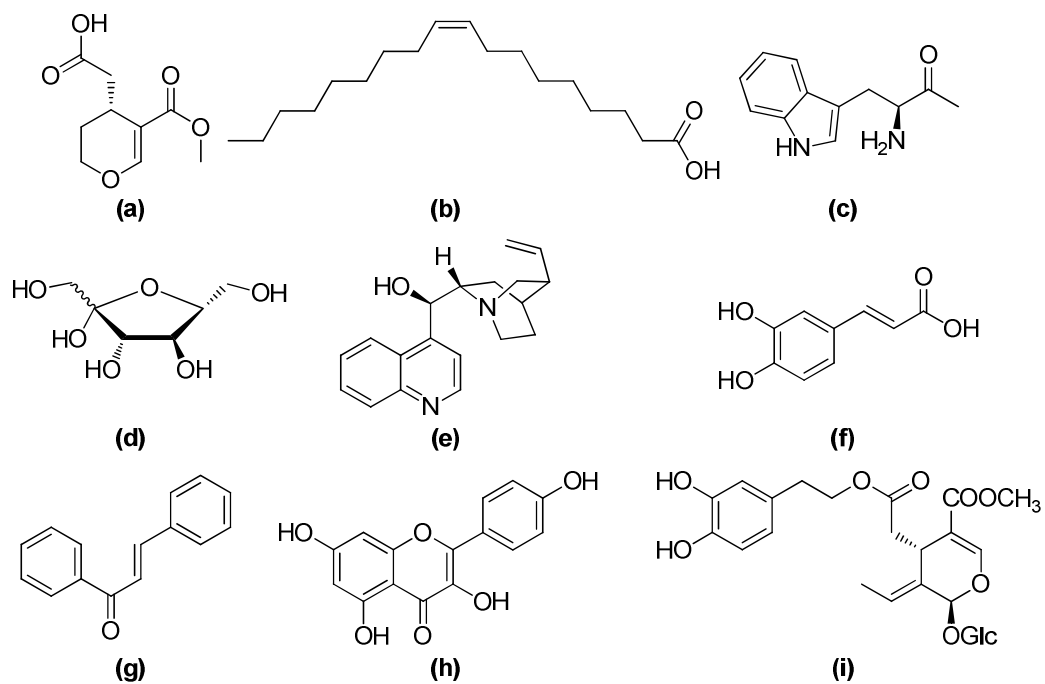
Βασίλειο: Plantae  
Συνομοταξία: Magnoliophyta  
Ομοταξία: Magnoliopsida  
Τάξη: Lamiales  
Οικογένεια: Oleaceae  
Γένος: Olea  
Είδος: ***O. europaea***

Χημική σύσταση της *Olea europaea*:

Στην *Olea europaea* απαντώνται, εκτός από την ελαιοευρωπεΐνη (**1**), και άλλα συστατικά, [31] όπως ο σεκολογανοσίδης (σεκοϊριδοειδές), η διμεθυλελαιοευρωπεΐνη (σεκοϊριδοειδές), η 7-γλυκόσιδο-λουτεολίνη (φλαβονοειδές), η ρουτίνη (φλαβονοειδές), ο ολεουροσίδης, η κερκετίνη (βιοφλαβονοειδές), ο λιγκστροσίδης (**30**) (σεκοϊριδοειδές), ο βερμπασκοσίδης (φλαβονοειδές), η 3,4-διυδροξυ-φαινυλαιθανόλη (υδροξυτυροσόλη) (φλαβονοειδές), η τυροσόλη (φαινολικό συστατικό), το σκουαλένιο (τριτερπένιο) κ.ά.

Γενικά, οι κατηγορίες ενώσεων που έχουν ταυτοποιηθεί στην *Olea europaea* είναι:

*i*) τερπενοειδή (π.χ. ελεανολικό οξύ, στα ξηρά φύλλα της ελιάς, [32] και β-σιτοστερόλη, στην άγρια ποικιλία), *ii*) λίπη και οργανικά οξέα (π.χ. ελαϊκό οξύ, παλμιτικό οξύ κ.ά.), *iii*) πρωτεΐνες-αμινοξέα (τρυπτοφάνη, λυσίνη, ιστιδίνη, [33] κ.ά.), *iv*) σάκχαρα-σακχαροαλκοόλες (σουκρόζη, φρουκτόζη, γλυκόζη [34] κ.ά.), *v*) σαπωνίνες, *vi*) αλκαλοειδή (κιγchonίνη, κιγchonιδίνη [35] κ.ά.), *vii*) φαινολοξέα (π.χ. η β-3,4-διυδροξυ-φαινυλαιθυλαλκοόλη [15], το καφεϊκό οξύ [33]), *viii*) φλαβονοειδή (π.χ. χαλκόνη [36], γλυκοζίτες κυανιδίνης [37], ρουτίνη [38], κερκετίνη, καιμπερόλη [39] κ.ά.), *ix*) ελαιοευρωπεΐνη (**1**) και παράγωγά της, *x*) άλλες φαινολικές ενώσεις π.χ. κουμαρίνες, λιγνάνια, *xi*) κινόνες (Εικόνα 4).



**Εικόνα 4.** Μερικές ενώσεις που έχουν ταυτοποιηθεί στο είδος *Olea europaea*:  
**(a)** ελεανολικό οξύ, **(b)** ελαϊκό οξύ, **(c)** τρυπτοφάνη (Τρρ), **(d)** D-φρουκτόζη, **(e)** κυγχοινιδίνη, **(f)** καφεϊκό οξύ,  
**(g)** χαλκόνη, **(h)** καμπφερόλη, **(i)** ελαιευρωπεΐνη

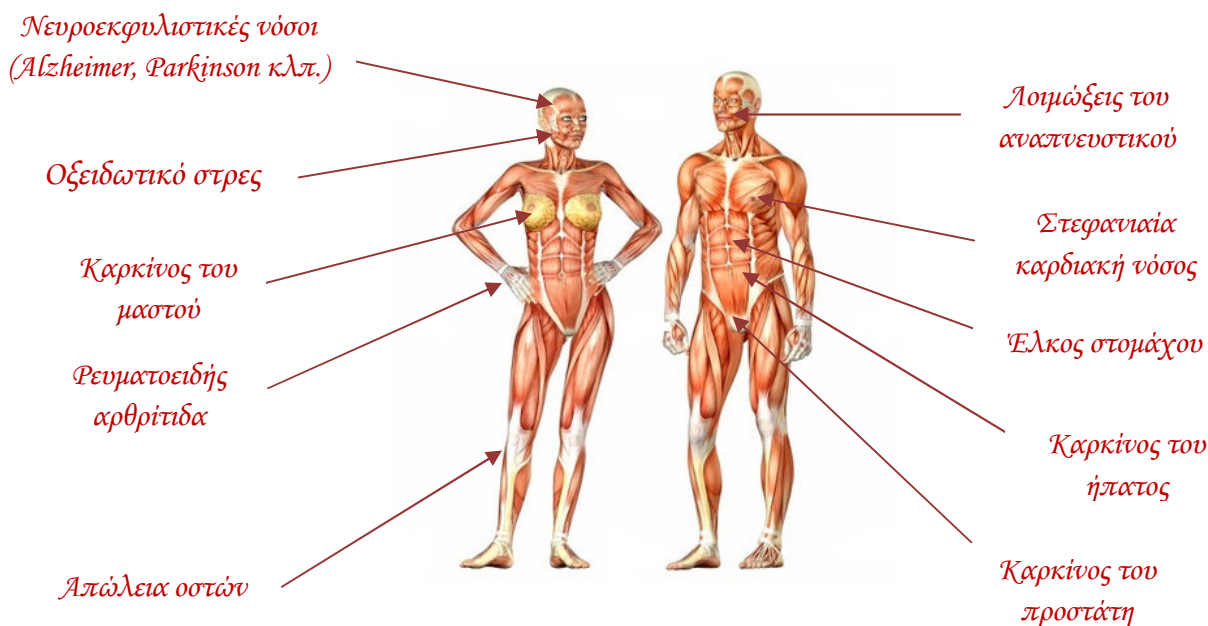
### I.3. Βιολογικές και Φαρμακολογικές Δράσεις της Ελαιοευρωπεΐνης

Η πηγή των ωφελειών του ελαιολάδου στην υγεία είναι, μεταξύ άλλων, το ελαϊκό οξύ (ένα μονοακόρεστο λιπαρό οξύ), τα φαινολικά συστατικά και το σκουαλένιο. Στα κύρια φαινολικά συστατικά περιλαμβάνονται η ελεοκανθάλη (ή ολεοκανθάλη), η τυροσόλη, η υδροξυτυροσόλη και η ελαιοευρωπεΐνη (**1**), που παρέχουν εξαιρετική αντιοξειδωτική δράση, καθώς συμβάλλουν στην εξουδετέρωση επιβλαβών, οξειδωτικών ριζών. Οι οξειδωτικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση πολλών ασθενειών και παθήσεων, όπως οι καρδιαγγειακές διαταραχές, ο καρκίνος, η οστεοπόρωση, η νόσος Alzheimer, και το προεμμηνορροϊκό σύνδρομο. Επίσης, τα φαινολικά συστατικά του ελαιολάδου αναστέλλουν την οξείδωση της λιποπρωτεΐνης LDL<sup>1</sup>, μιας πρωτεΐνης που παίζει μεγάλο ρόλο στην ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για την αντιμικροβιακή δράση αυτών των συστατικών, σύμφωνα με τις οποίες, τα φαινολικά καταστρέφουν αποικίες ή στελέχη μικροοργανισμών που εμπλέκονται σε εντερικές δυσλειτουργίες, καθώς και σε λοιμώξεις του αναπνευστικού ή του γενετικού συστήματος. Αν και η πλειοψηφία των ερευνών έχει διεξαχθεί επί του ελαίου, η κατανάλωση ολόκληρων των ελαιόκαρπων θα μπορούσε επίσης να παρέχει οφέλη για την υγεία [3].

Ένας μεγάλος αριθμός βιβλιογραφικών αναφορών, παρέχει πληροφορίες για το ευρύ φάσμα φαρμακολογικών δράσεων που εμφανίζουν τα φαινολικά συστατικά του ελαιολάδου και κυρίως η ελαιοευρωπεΐνη (**1**) και η υδροξυτυροσόλη, κατόπιν *in vitro* αλλά και *in vivo* μελέτης, σε πειραματόζωα και εθελοντές, ασθενείς ή υγιείς.

Μεταξύ των δράσεων αυτών συγκαταλέγονται οι:

- ⊗ Αντιοξειδωτική δράση
- ⊗ Αντιμικροβιακή δράση
- ⊗ Αντιφλεγμονώδης δράση
- ⊗ Αντιϊκή δράση
- ⊗ Αντικαρκινική δράση
- ⊗ Αντιθρομβωτική ή αντισυσσωματική δράση
- ⊗ Δράση έναντι της στεφανιαίας καρδιακής νόσου
- ⊗ Αντιδιαβητική
- ⊗ Αντι-νευροεκφυλιστική – Νευροπροστατευτική
- ⊗ Άλλες βιολογικές δράσεις



Σχήμα 4. Μερικές από τις παθήσεις στις οποίες δρα ευεργετικά η ελαιοευρωπεΐνη (1)

### I.3.a. Αντιοξειδωτική δράση

Τα αποτελέσματα μελετών πάνω στον προσδιορισμό της *in vitro* και *in vivo* αντιοξειδωτικής δράσης του παρθένου ελαιολάδου [40], έδειξαν ότι αυτή εξαρτάται από τη συγκέντρωση των φαινολικών συστατικών [41] και την πολικότητα τους [42].

Υψηλότερη αντιοξειδωτική δράση παρουσιάζουν, σύμφωνα με πληθώρα μελετών, οι ενώσεις με μία ο-διφαινολική ομάδα στη δομή τους, όπως η υδροξυτυροσόλη και η ελαιοευρωπεΐνη (1) [40], με την πρώτη να αποδεικνύεται ισχυρότερη της δεύτερης [43].

Οι ευεργετικές ιδιότητες του εξαιρετικά παρθένου ελαιολάδου, λόγω αντιοξειδωτικής δράσης, μπορούν να διατηρηθούν καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος. Ακόμη, μετά από μελέτες πάνω στην ανθεκτικότητα των φαινολικών σε συνθήκες όπως το τηγάνισμα, η ελαιοευρωπεΐνη (1) και το άγλυκό της έδειξαν αξιοσημείωτη αντοχή, ενώ η υδροξυτυροσόλη διασπάστηκε ταχύτερα [44].

#### I.3.a.1. Δράση ανασταλτική της οξείδωσης της LDL λιποπρωτεΐνης

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι τα φαινολικά συστατικά του ελαιολάδου είναι ισχυροί αναστολείς της οξείδωσης της LDL *in vitro* [45], [46], αλλά και *in vivo*, σε κουνέλια [47] και απομονωμένες καρδιές αρουραίου [48]. Ακόμη, δίαιτα εμπλουτισμένη με ελαιοευρωπεΐνη (1) αυξάνει την ικανότητα της LDL να ανθίσταται στην οξείδωση και μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης στο πλάσμα [43].

### I.3.a.2. Αντι-αθηρωγόνος δράση

Οι Visioli et al. ανέφεραν ότι η ελαιοευρωπεΐνη **(1)** παρουσιάζει αντιαθηρωγόνο/ αντιαθηρωματική δράση [49], ενώ η υδροξυτυροσόλη και το άγλυκο της ελαιοευρωπεΐνης, μπορούν να παίζουν, *in vivo*, ένα σημαντικό ρόλο σε φλεγμονώδεις παθολογίες όπως η αθηροσκλήρωση/ αθηρωμάτωση [50], [51].

### I.3.a.3. Δράση ως δεσμευτές ελευθέρων ριζών

Μελέτες έδειξαν ότι η υδροξυτυροσόλη και η ελαιοευρωπεΐνη **(1)** είναι ισχυροί δεσμευτές ελευθέρων ριζών [52], [53], ενώ η ικανότητα των συστατικών του εκχυλίσματος των φύλλων της *Olea europaea* να δεσμεύουν ελεύθερες ρίζες, διαφοροποιείται από παραμέτρους, όπως η ποικιλία, η ηλικία των φύλλων, και η ημερομηνία δειγματοληψίας [54].

Ένα φαινόμενο που σχετίζεται με τη δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS<sup>2</sup>) και τη γήρανση των κυττάρων είναι το *Οξειδωτικό Στρες*. Σε καλλιέργειες όπου χορηγήθηκε ελαιοευρωπεΐνη **(1)**, παρουσιάστηκε καθυστέρηση στην εμφάνιση μορφολογικής γήρανσης και η διάρκεια ζωής τους παρατάθηκε κατά περίπου 15% [55], [56].

### I.3.a.4. Δράση έναντι της υπερϊώδους ακτινοβολίας UV-B

Το μεσογειακό κλίμα χαρακτηρίζεται από υψηλές θερμοκρασίες, και από ισχυρή υπερϊώδη B (UV-B) ακτινοβολία, που προκαλεί γήρανση και πάχυνση του δέρματος, αύξηση της ρυτίδωσης, μελάγχρωση, ακόμα και καρκίνο. *In vivo* μελέτες σε ποντίκια [57], έδειξαν ότι τα εκχυλίσματα φύλλων ελιάς και η ελαιοευρωπεΐνη **(1)** ανέστειλαν την αύξηση του πάχους του δέρματος, που προκαλείται από την ακτινοβολία. Άλλοι ερευνητές [58] απέδειξαν ότι τα σκευάσματα της ελαιοευρωπεΐνης **(1)** εμφανίζουν προστατευτικές/μαλακτικές/καλλυντικές ιδιότητες, μειώνοντας το, επαγόμενο από UV-B, ερύθημα, την επιδερμική απώλεια νερού και τη ροή του αίματος [59].

### I.3.b. Αντιμικροβιακή δράση

Μεγάλος αριθμός φυτών, βοτάνων και μπαχαρικών χρησιμοποιούνται στη λαϊκή ιατρική, στη συντήρηση τροφίμων, στην παρασκευή καλλυντικών, και σε άλλες εφαρμογές, από την αρχαιότητα, λόγω της αντιμικροβιακής τους δράσης, ενώ σήμερα, υπάρχει ανανεωμένο ενδιαφέρον για τα φυσικά αντιμικροβιακά [60], [61].

Μελέτες [62] έδειξαν ότι η ελαιοευρωπεΐνη **(1)** μπορεί να αναστείλει την πρωτεϊνική έκκριση από το *Staphylococcus aureus* και την ανάπτυξή του. Η υδροξυτυροσόλη και η

ελαιοευρωπεΐνη **(1)** εμφανίζουν δράση έναντι βακτηριακών στελεχών της ATCC<sup>3</sup> και κλινικών βακτηριακών στελεχών. Έχει προταθεί ότι αυτή η δράση οφείλεται στις δύο οφαινολικές ομάδες στη δομή τους [63]. Αργότερα, διεξήχθησαν μελέτες [64] που κατέδειξαν την *in vitro* και *in vivo* αντι-τοξοπλασματική δράση της ελαιοευρωπεΐνης **(1)**.

### I.3.c. Αντιφλεγμονώδης δράση

Η ελαιοευρωπεΐνη **(1)** αποκτά αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αναστέλλοντας τη δράση της λιποξυγενάσης, τη παραγωγή του λευκοτριενίου B<sub>4</sub>, [65] και τη βιοσύνθεσης προφλεγμονωδών κυτοκινών [66], [67] ή ρυθμίζοντας φλεγμονώδεις παραμέτρους [68]. Μελέτες [69] για τον καθορισμό της δράσης της σε τραύματα του νωτιαίου μυελού, έδειξαν ότι η χορήγησή της περιόρισε σημαντικά τη φλεγμονή, ενώ άλλες μελέτες [70] δείχνουν ότι εμφανίζει ευεργετικές ιδιότητες, ως προς το πεπτικό έλκος, *in vivo*.

#### I.3.c.1. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Το αντιοξειδωτικό αποτέλεσμα κατανάλωσης ελαιολάδου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη φλεγμονή που παρατηρείται στις αρθρώσεις λόγω των υψηλών επιπέδων ROS [71]. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση του πόνου και της πρωινής δυσκαμψίας και βελτιωμένη αξιολόγηση των ασθενών της νόσου παγκοσμίως [72]. Η κατανάλωση ελαιολάδου περιορίζει τον κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας, δρώντας και προληπτικά, εκτός από θεραπευτικά [73].

#### I.3.c.2. Επούλωση πληγών

Τα φύλλα (και το υδατικό εκχύλισμα αυτών) και οι καρποί της *Olea europaea L.* έχουν χρησιμοποιηθεί για εξωτερική χρήση, σαν μαλακτικό για τα έλκη του δέρματος και την επούλωση φλεγμονωδών τραυμάτων [74].

### I.3.d. Αντιϊκή δράση

Μελέτες έχουν δείξει ότι η ελαιοευρωπεΐνη **(1)** εμφανίζει ισχυρή αντιϊκή δράση έναντι ιών του αναπνευστικού (αναπνευστικού συγκυτιακού ιού RSV<sup>4</sup> και *parainfluenza* τύπου 3 ιού hPIV-3<sup>5</sup> [75], της οικογένειας Paramyxoviridae), έναντι της λοιμώδους μονοπυρήνωσης ΙΜ<sup>6</sup> από τον Epstein-Barr ιό (EBV), καθώς και έναντι του ιού της ηπατίτιδας, του ροταϊού, του ρινοϊού των βοοειδών και του ιού της λευχαιμίας των αιλουροειδών [76]. Εκχυλίσματα των φύλλων έδειξαν ανασταλτική *in vitro* δράση, έναντι της προσβολής από τον HIV-1, της μετάδοσης και της αντιγραφής του [77], [78].

### I.3.e. Αντικαρκινική δράση

Πρόσφατα δημοσιευμένες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μια ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ελαιόλαδου και του μειωμένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου διαφόρων τύπων, όπως μαστού [79], [80], [81], προστάτη [82], πνευμόνων [83], λάρυγγα [84], ωοθηκών [84] και παχέος εντέρου [85]. Ακόμη, εκλεκτικές αντικαρκινικές δράσεις της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) και άλλων φαινολικών του ελαιολάδου, έναντι συγκεκριμένων κυττάρων-στόχων αναλύθηκαν σε μεγάλο αριθμό μελετών [86], [87], [88].

#### I.3.e.1. Καρκίνος του παχέος εντέρου

Μελέτες [89] έδειξαν ότι, ακόμα και όταν τηγανιστεί, το ελαιόλαδο έχει προστατευτική επίδραση κατά του καρκίνου παχέος εντέρου, ενώ εκχύλισμα με υδροξυτυροσόλη, τυροσόλη και σεκοϊριδοειδή παράγωγα, συμπεριλαμβανομένης της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) ασκεί ισχυρή ανασταλτική (χημειοπροστατευτική) δράση επί του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, σε ανθρώπινα κύτταρα αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου [90].

#### I.3.e.2. Καρκίνος του μαστού

Μελέτες που διεξήχθησαν και εξέτασαν τις γυναίκες σε πολλές χώρες της Μεσογείου υποδεικνύουν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ελαιολάδου και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού [91], [92], ενώ πρόσφατες μελέτες, [93] κατέδειξαν την αντιπολλαπλασιαστική δράση της ελαιοευρωπεΐνης (**1**).

#### I.3.e.3. Καρκίνος του προστάτη

Μελέτη πάνω στην επίδραση της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) στις κυτταρικές σειρές, LNCaP<sup>7</sup> (Lymph Node Carcinoma of the Prostate) και DU145<sup>8</sup> του καρκίνου του προστάτη και σε επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη BPH-1<sup>9</sup> (Benign Prostatic Hyperplasia) [94], έδειξε ότι με έκθεση των κυτταρικών καλλιιεργειών στην ελαιοευρωπεΐνη (**1**), επάγεται μία αντιοξειδωτική επίδραση επί των BPH-1 κυττάρων και μία προ-οξειδωτική επί των καρκινικών, αποτελέσματα που την καθιστούν κατάλληλη ως ανοσοενισχυτικό μέσο στη θεραπεία της προστατίτιδας.

#### I.3.e.4. Κυτταροτοξική δράση

Όσον αφορά στην κυτταροτοξικότητα που εμφανίζουν τα φαινολικά συστατικά του ελαιολάδου, σε *in vitro* δοκιμασία ελέγχου, [95] χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα κύτταρα από

ιστούς της στοματικής κοιλότητας. Για όλους τους τύπους κυττάρων, η φθίνουσα σειρά κυτταροτοξικότητας ήταν: ελενολικό οξύ> ελαιοευρωπεΐνη (**1**), καφεϊκό οξύ> ο-κουμαρικό οξύ> κινναμωμικό οξύ>> τυροσόλη, συριγγικό οξύ, βανιλικό οξύ.

#### I.3.f. Αντιθρομβωτική ή αντισυσσωματική δράση

Τα αποτελέσματα μελέτης [96] της αντισυσσωματικής (anti-PAF<sup>10</sup>) δράσης της ελαιοευρωπεΐνης (**1**), υποδεικνύουν ότι αναστέλλει τη θρομβίνη και μειώνει την ικανότητά της να διεγείρει τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων.

#### I.3.g. Δράση έναντι της στεφανιαίας καρδιακής νόσου

Αρκετές μελέτες έχουν υποστηρίξει τις αντιυπερτασικές ιδιότητες του ελαιολάδου [97], [98, 99], [100], [101]. Άλλοι ερευνητές [102] έδειξαν ότι χορήγηση ελαιοευρωπεΐνης (**1**) για 3 ή 6 εβδομάδες σε κουνέλια που υποβλήθηκαν σε ισχαιμία, μείωσε την έκταση του εμφράγματος και την οξειδωτική βλάβη.

Τέλος, η ελαιοευρωπεΐνη (**1**) έχει αποδειχθεί [103] ότι ασκεί προστατευτική επίδραση, έναντι της *in vivo*, επαγόμενης από την Δοξορουβικίνη (DXR), καρδιοτοξικότητας.

#### I.3.h. Αντιδιαβητική δράση

Αποδεικτικά στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν μία προστατευτική επίδραση της μεσογειακής διατροφής, έναντι της πρόσληψης βάρους και της ανάπτυξης του διαβήτη τύπου 2 [104], [105], [106], [107].

#### I.3.i. Αντι-νευροεκφυλιστική – Νευροπροστατευτική δράση

*In vitro* [108] και επιδημιολογικές [109] μελέτες έχουν επισημάνει το θετικό αντίκτυπο των φαινολών, στην περίπτωση συσχετιζόμενων, με την ηλικία, διαταραχών, όπως η άνοια και το Alzheimer.

Μία άλλη πάθηση, που σχετίζεται με το νευρικό σύστημα και επηρεάζεται ευεργετικά από την ελαιοευρωπεΐνη (**1**) και γενικά από τα φαινολικά συστατικά της ελιάς [110], είναι η εγκεφαλική ανοξία, κατά την οποία ο εγκέφαλος πάσχει από την έλλειψη οξυγόνου.

#### I.3.j. Άλλες βιολογικές δράσεις

Στις περαιτέρω φαρμακολογικές δράσεις της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) περιλαμβάνονται οι: αγγειοδιασταλτική [89], υποτασική [91, 92], διουρητική [91] αντιπυρετική [93],



υπογλυκαιμική [111], [112] υπολιπιδαιμική [113], οστεοπροστατευτική [114], [115], ηπατοπροστατευτική [116], ανασταλτική της παραγωγής φλεγμονωδών ενζύμων, όπως των λιποξυγενασών [65] και επαγωγική της παραγωγής άλλων, όπως της λιπάσης, μέσω ζυμών [117], μυοχαλαρωτική του στομάχου [118], καθώς και ως παράγοντας κατά της παχυσαρκίας [119] και του πεπτικού έλκους [120]. Επιπλέον, ενώ στον άνθρωπο και στα ζώα, η πρόσληψη ελαιοευρωπεΐνης (**1**) προάγει την όρεξη [121], στα φυτά της οικογένειας *Oleaceae* δρα ως αμυντικός μηχανισμός, μέσω του οποίου προστατεύονται από τους παθογόνους μικροοργανισμούς–εισβολείς [122].

### Οργανοληπτικά χαρακτηριστικά του ελαιολάδου

Τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά του παρθένου ελαιολάδου, επηρεάζονται σημαντικά από τη φαινολική του σύσταση. Η απόδοση από τα διάφορα φαινολικά κλάσματα, πικρής γεύσης στο ελαιόλαδο, δριμύτητας και οξύτητας έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες [123]. Γενικά, οι υπεύθυνοι για την "πικάντικη" και "πικρή" γεύση του ελαιολάδου, θεωρούνται ότι είναι η τυροσόλη, η υδροξυτυροσόλη, και τα διάφορα παράγωγά τους.

Από την άλλη, οι περισσότερες από τις μελέτες, ανέφεραν στατιστικούς συσχετισμούς μεταξύ της απόδοσης στο παρθένο ελαιόλαδο των εννοιών «*στυπτικότητα*» και «*πικράδα*», για την περιγραφή της γεύσης του, και της συνολικής συγκέντρωσης των σεκοϊριδοειδών, ενώ πολύ λίγοι ήταν οι συγγραφείς που παρήγαγαν δεδομένα για να εξηγήσουν κάποια σχέση μεταξύ σεκοϊριδοειδικών χημικών δομών και γευστικών ιδιοτήτων. Στο πλαίσιο αυτό, αρκετοί συγγραφείς πρότειναν ότι τα σεκοϊριδοειδικά παράγωγα της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) και της διμεθυλο ελαιοευρωπεΐνης, είναι οι κύριοι συνεισφέροντες πικρία στο παρθένο ελαιόλαδο. [124], [125].

### Προστασία ελαιολάδου από οξείδωση

Όλα τα παραπάνω δεδομένα, επιβεβαίωσαν το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν οι πολικές φαινολικές ενώσεις και τα σεκοϊριδοειδικά παράγωγα, στην προστασία του εξαιρετικά παρθένου ελαιολάδου από οξειδωτική υποβάθμιση της σταθερότητάς του. Μια συνεχής αύξηση των πρωτογενών και δευτερογενών προϊόντων οξείδωσης (ιδιαίτερα σε δείγματα με χαμηλότερη περιεκτικότητα σε φαινολικά), καθώς και μια σημαντική αποικοδόμηση των σεκοϊριδοειδών και μια αύξηση της ισομερούς δομής του δικαρβοξυμεθυλο- μορφής του άγλυκου της ελαιοευρωπεΐνης, παρατηρήθηκαν κατά την αποθήκευση.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ: ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

---

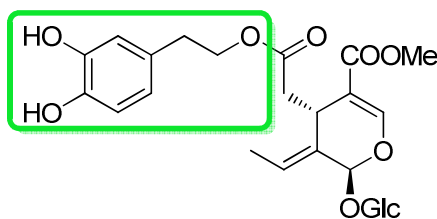
## II. Αντιδράσεις σύνθεσης φυσικών και συνθετικών αναλόγων της ελαιοευρωπεΐνης

### II.1. Εισαγωγή

Σε πολύ λίγες δημοσιευμένες εργασίες έχει χρησιμοποιηθεί η ελαιοευρωπεΐνη (**1**), ως αρχικό υλικό για την ημισύνθεση.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία ακολουθήθηκε η ημισυνθετική πορεία, μέσω της υποκατάστασης του φαινολικού τμήματος της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) (Εικόνα 5), από διάφορες ομάδες. Οι ενώσεις που σχηματίζονται προσφέρουν πολλές προοπτικές για τη μελέτη του βιολογικού ρόλου, καθώς και για την εξακρίβωση του μηχανισμού δράσης της ελαιοευρωπεΐνης (**1**), ο οποίος παραμένει αρκετά ασαφής.

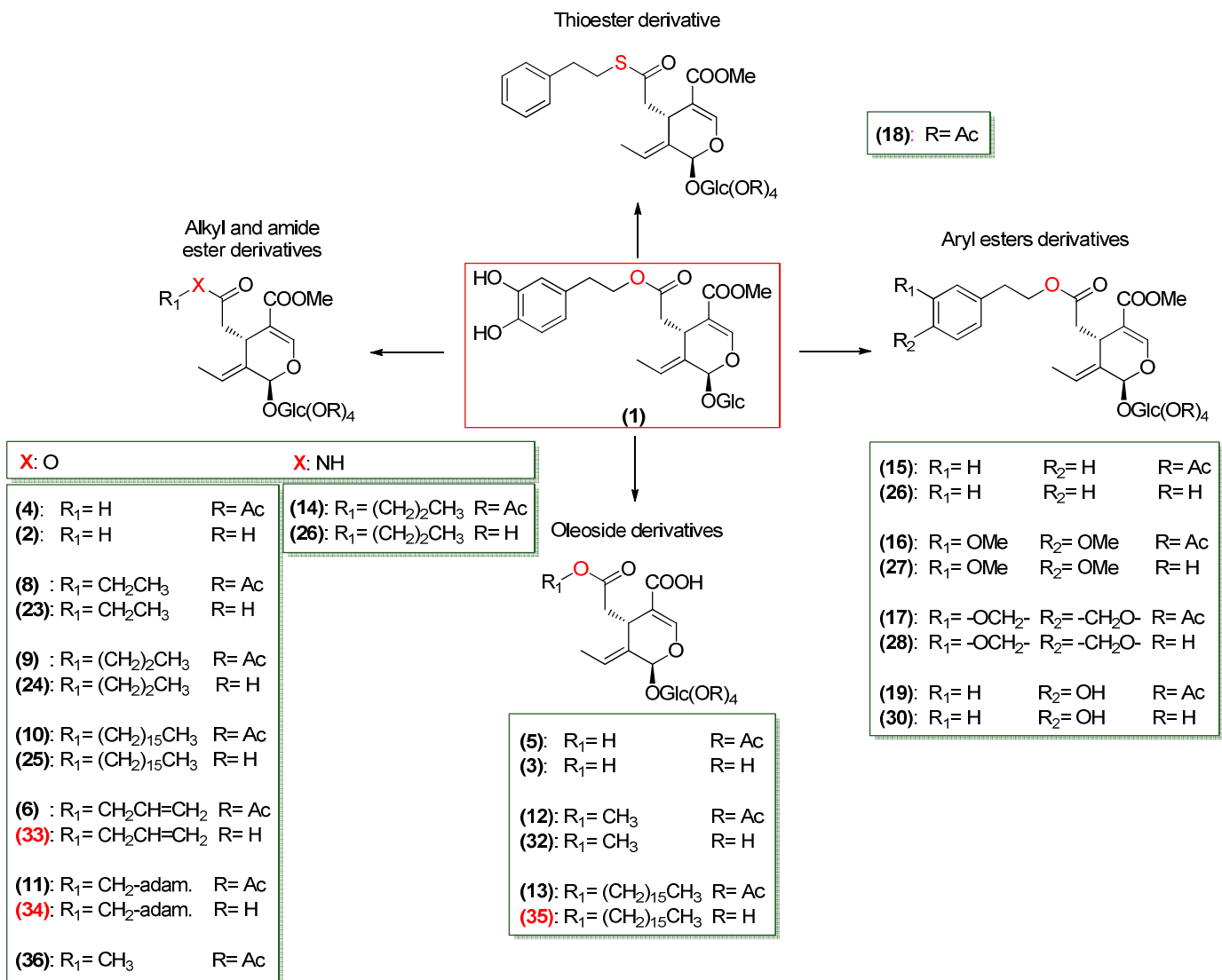
Αρχικά, τροποποίησαμε το βαθμό υδροξυλίωσης του αρωματικού δακτυλίου. Επιπλέον, καθώς η βιολογική δραστηριότητα της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) συχνά αποδίδεται στην παρουσία του αντιοξειδωτικού τμήματος υδροξυτυροσόλης, πραγματοποιήσαμε την αντικατάσταση της υδροξυτυροσόλης από αλκυλο και αρυλο ομάδες, προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή να εγκαταλειφθεί αυτή η υπόθεση.



Εικόνα 5. Φαινολικό τμήμα της ελαιοευρωπεΐνης (**1**)

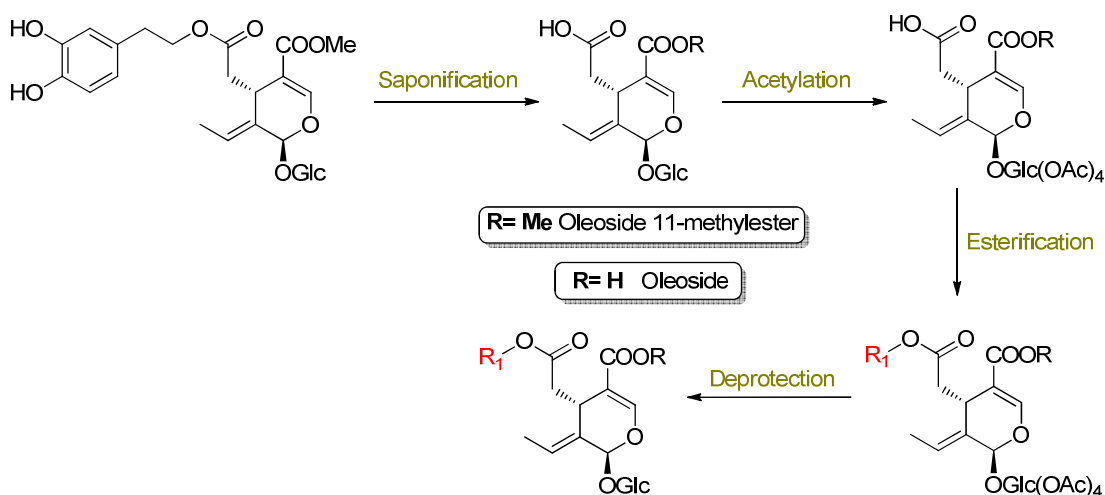
Η μέθοδος απαιτεί το σχηματισμό του φυσικού σεκοϊριδοειδούς 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**2**), ως βασικού ενδιάμεσου. Αυτό προκύπτει με εκλεκτική διάσπαση του τμήματος της υδροξυτυροσόλης. Μετά την προστασία των ομάδων υδροξυλίου της γλυκόζης, ακολουθεί εστεροποίηση, μέσω σύζευξης με διάφορες αλκοόλες/ αμίνες, προς σχηματισμό των αντίστοιχων τετραοξικών εστέρων/ αμιδίων. Ακολουθεί η αποπροστασία των υδροξυλίων της γλυκόζης για να προκύψουν τα εκάστοτε τελικά προϊόντα.

Στα σχήματα που ακολουθούν περιλαμβάνονται όλες οι χημικές τροποποιήσεις της ελαιοευρωπεΐνης (**1**), που πραγματοποιήθηκαν, καθώς και η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε.



Σχήμα 5. Χημικές τροποποιήσεις της ελαιοευρωπείνης

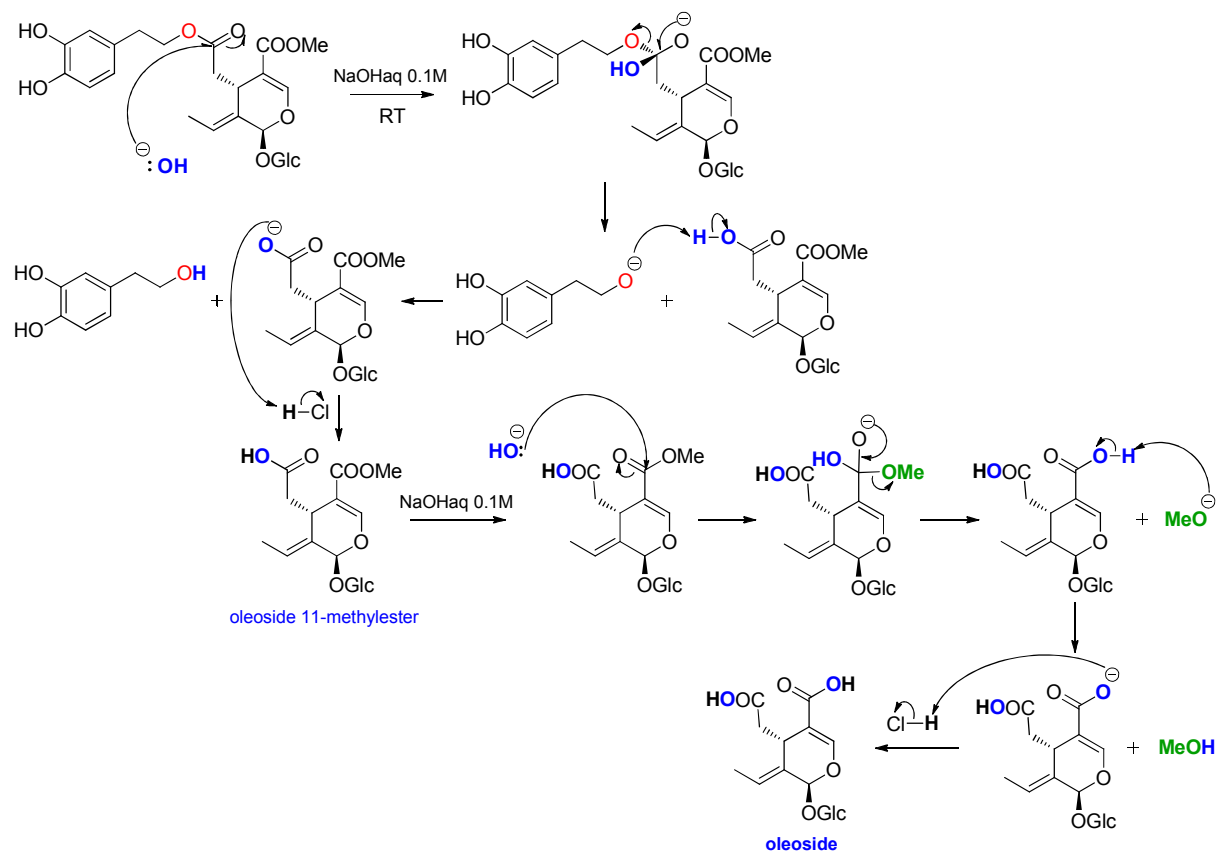
\*Τα κόκκινα επισημασμένα, αποπροστατευμένα προϊόντα, δεν συντέθηκαν, καθώς δεν υπήρχε η επαρκής ποσότητα ακετυλιωμένου προϊόντος



Σχήμα 6. Συνθετική πορεία για το σχηματισμό αναλόγων της ελαιοευρωπείνης (1)

## Π.2. Σαπωνοποίηση ελαιοευρωπείνης – Σχηματισμός ολεοσιδών

Σύμφωνα με πολυάριθμες δημοσιευμένες μελέτες, η σαπωνοποίηση της ελαιοευρωπείνης **(1)** επιτρέπει την εκλεκτική διάσπαση του εστερικού δεσμού στη θέση 7, δίνοντας ένα μίγμα του 11-μεθυλεστέρα του ολεοσιδίου **(2)** με την υδροξυτυροσόλη, δύο φυσικές ενώσεις, χημικού και φαρμακολογικού ενδιαφέροντος



Σχήμα 7. Μηχανισμός βασικής υδρόλυσης - σαπωνοποίησης ελαιοευρωπείνης **(1)** [126]

Ακολουθήθηκαν δύο μέθοδοι σαπωνοποίησης της ελαιοευρωπείνης **(1)**:

- ☞ Η κλασική μέθοδος
- ☞ Η μέθοδος μικροκυμάτων (MW)

## II.2.a. Κλασσική Μέθοδος

Η σαπωνοποίηση αποτελεί τη βασική υδρόλυση ενός εστέρα, η οποία αποδίδει δύο μόρια, ένα οξύ και μία αλκοόλη. Αποτελεί ιδιαίτερα σημαντική αντίδραση, καθώς, μέσω της σαπωνοποίησης ανακυκλώνονται, ουσιαστικά, σημαντικά προϊόντα, τα οποία μπορούν να επαναχρησιμοποιηθούν εργαστηριακά για περαιτέρω αντιδράσεις.

Εφαρμόζοντας την αντίδραση στην ελαιοευρωπεΐνη (**1**), ακολουθώντας την κλασσική, απλή μέθοδο, οι συνθήκες αντίδρασης περιελάμβαναν τη χρήση υδατικού διαλύματος καυστικού νατρίου (NaOHaq), σε θερμοκρασία δωματίου, για 5 ώρες. Το προκύπτον ανιονικό ενδιάμεσο κατεργάστηκε με υδατικό διάλυμα υδροχλωρίου, (HCl 1M) μέχρι pH 4-5, ώστε να πρωτονιωθεί και να παραληφθεί το όξινο παράγωγο της ελαιοευρωπεΐνης (**1**), ο 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (**2**), σε μίγμα με την υδροξυτυροσόλη (Σχήμα 7 [126]) [127]. Με τον τρόπο αυτό «ανακυκλώνεται», όπως προαναφέρθηκε, η υδροξυτυροσόλη, ώστε να επαναχρησιμοποιηθεί. Αυτά τα δύο παράγωγα αποτελούν φυσικά μόρια, τα οποία απαντώνται στο γένος *Olea europaea*.

## II.2.b. Μέθοδος Μικροκυμάτων

Για την ολοκλήρωση της αντίδρασης σε σημαντικά λιγότερο χρόνο, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των μικροκυμάτων (Εικόνα 6).

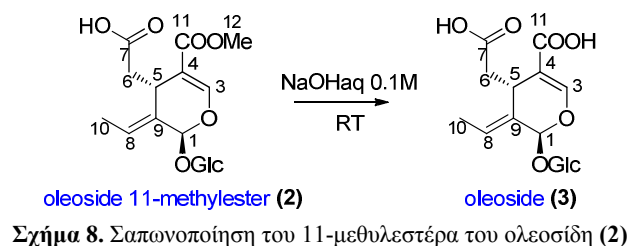
Σε μια χημική αντίδραση, η συσκευή των μικροκυμάτων προκαλεί άμεση ενεργοποίηση των ιόντων, καθώς και των περισσότερων από τα μόρια που εμφανίζουν διπολική ροπή. Δεδομένου ότι η μεταφορά ενέργειας μεταξύ των μικροκυμάτων και των μορίων είναι εξαιρετικά γρήγορη (της τάξης των νανοδευτερολέπτων), τα μόρια του αντιδραστήριου ή του διαλύτη δεν είναι σε θέση να χαλαρώσουν εντελώς, ώστε να επιτευχθεί θερμική ισορροπία. Δημιουργείται, έτσι, μία κατάσταση μη ισορροπίας για το αντιδρόν μίγμα, η οποία χαρακτηρίζεται από μία στιγμιαία θερμοκρασία (Ti). Η υποβοηθούμενη, από μικροκύματα, σύνθεση βρήκε, για πρώτη φορά, εφαρμογή στην οργανική χημεία, όπου ορισμένες αντιδράσεις επιτυγχάνονται έως και 1000 φορές πιο γρήγορα με θέρμανση μέσω μικροκυμάτων, απ' ό,τι με την κλασσική μέθοδο θέρμανσης.

Σε αυτές τις συνθήκες, ο 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (**2**) παραλήφθηκε, σε 10 λεπτά, με απόδοση 68%.

Κατά την οξίνιση του αντιδρόντος μίγματος, μετά την πάροδο 5 ωρών (με την κλασσική μέθοδο) ή 10 λεπτών (με τη μέθοδο μικροκυμάτων), η προσθήκη του υδατικού διαλύματος HCl θα πρέπει να γίνεται σταδιακά και κατά σταγόνες, ώστε το pH να μην γίνει μικρότερο

του 5, καθώς σε αντίθετη περίπτωση, υπάρχει κίνδυνος διάσπασης του σακχάρου του ολεοσίδου (3).

Περαιτέρω σαπωνοποίηση του 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδου (2), προκαλεί διάσπαση της μεθυλεστερικής ομάδας στη θέση 4, σχηματίζοντας το φυσικό ολεοσίδου (3) (Σχήματα 7 και 8). Ο τελευταίος, αποτελεί ένα ακόμα ενδιάμεσο, ώστε να προκύψουν παράγωγα της ελαιοευρωπείνης (1), με ποικιλία στη δομή.



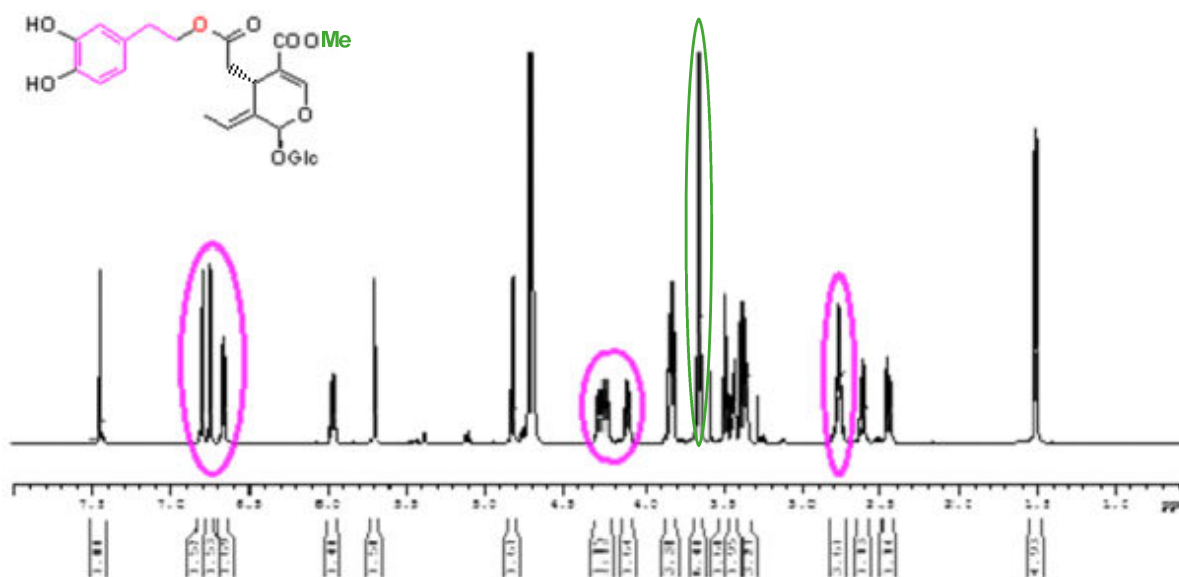
Με τις δύο μεθόδους σαπωνοποίησης, την κλασσική και των μικροκυμάτων, επιτυγχάνουμε παραλαβή του προϊόντος, με παρόμοια απόδοση αντίδρασης, αλλά στη δεύτερη μέθοδο σε υποτετραπλάσιο χρόνο, γι' αυτό και η μέθοδος αυτή προτιμάται, όταν υπάρχει ο κατάλληλος εξοπλισμός.



**Εικόνα 6.** Συσκευή μικροκυμάτων, MW

## II.2.c. Μελέτη Δομής

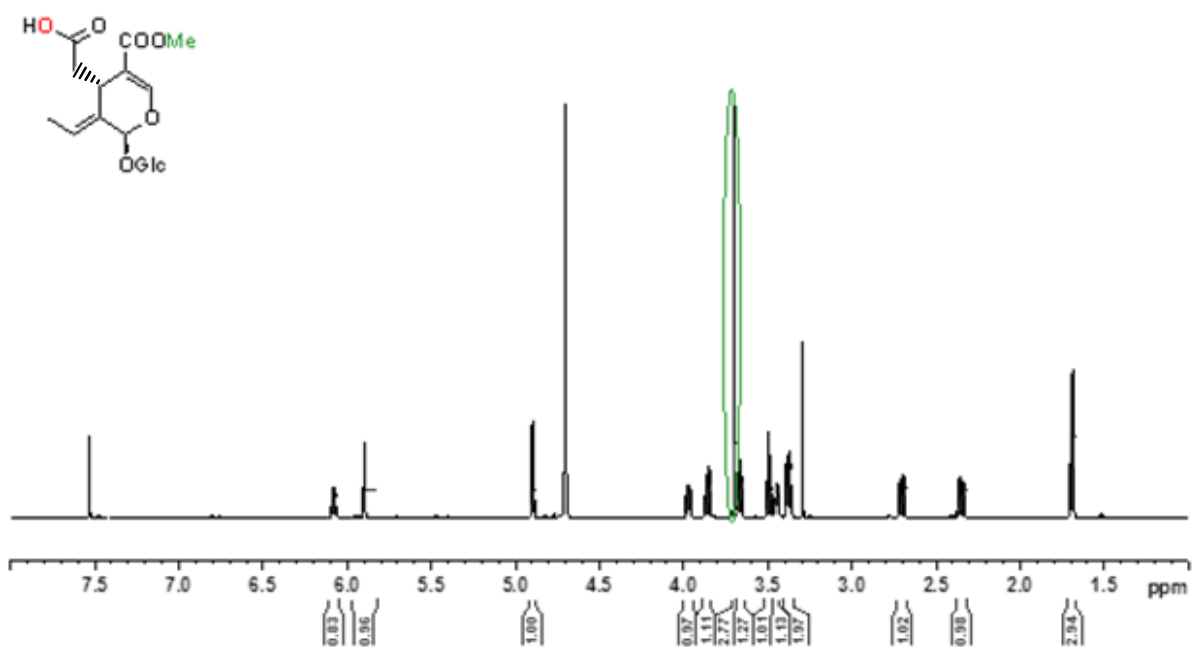
Η δομή των δύο προϊόντων σαπωνοποίησης, ταυτοποιείται με φασματοσκοπία NMR, και διαφοροποιείται από την ελαιοευρωπεΐνη (**1**) (Σχήμα 9), η οποία εμφανίζει τρεις χαρακτηριστικές κορυφές στην αρωματική περιοχή, που αντιστοιχούν στα 3H του φαινολικού δακτυλίου του τμήματος της υδροξυτυροσόλης καθώς και δύο πολλαπλές κορυφές στα 4 ppm και μία στα 2.7 ppm, που αντιστοιχούν στα H της αίθυλο ομάδας, που βρίσκεται μεταξύ του εστερικού οξυγόνου και του φαινολικού δακτυλίου της υδροξυτυροσόλης.



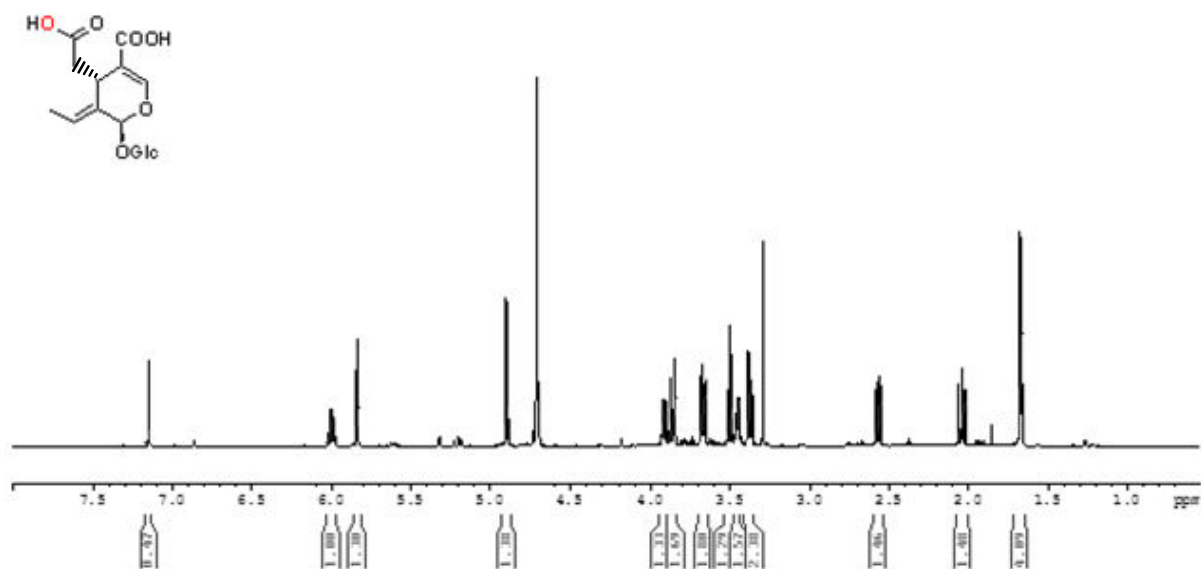
Σχήμα 9. Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz) της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) σε  $\text{D}_2\text{O}$

Στα Σχήματα 10 και 11 φαίνεται ότι δεν υπάρχουν, αντίστοιχα, στο φάσμα του 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**2**) και του ολεοσίδη (**3**), οι χαρακτηριστικές κορυφές των υδρογόνων της υδροξυτυροσόλης, κάτι που αποδεικνύει την απουσία της ομάδας αυτής στα δύο προϊόντα, κατόπιν της μερικής και ολικής σαπωνοποίησης της ελαιοευρωπεΐνης (**1**).





Σχήμα 10. Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz) του 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (2) σε  $\text{D}_2\text{O}$

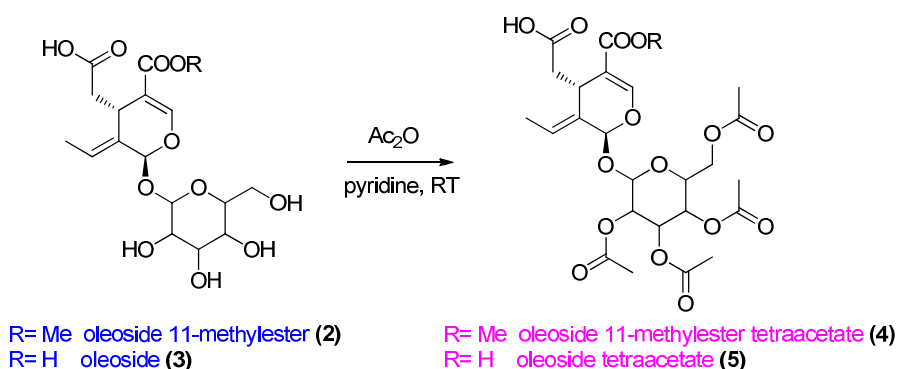


Σχήμα 11. Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz) του ολεοσίδη (3) σε  $\text{D}_2\text{O}$

### Π.3. Ακετυλίωση γλυκόζης ολεοσιδών

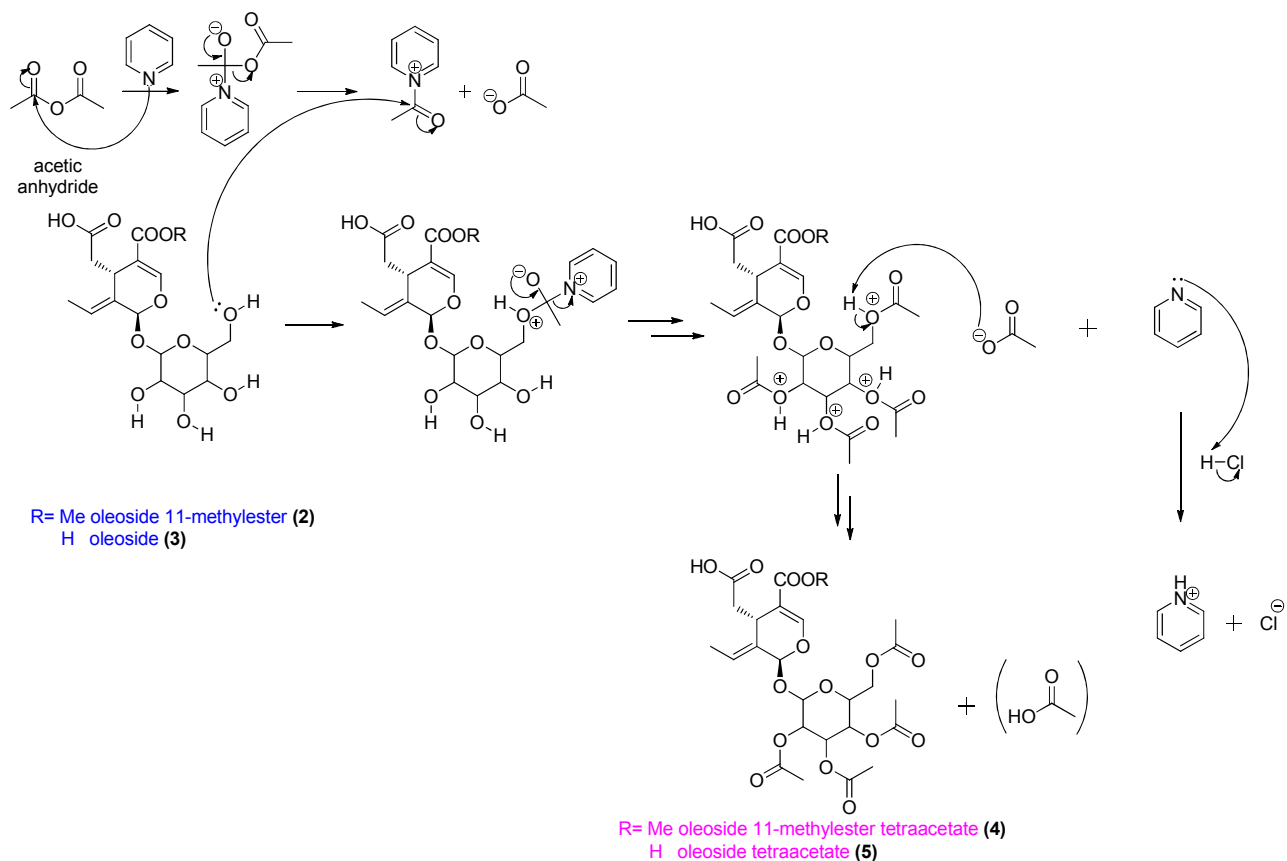
Τη σαπωνοποίηση της ελαιοευρωπείνης (**1**), ακολουθεί η ακετυλίωση των υδροξυλίων της γλυκόζης, η οποία επιτυγχάνεται με οξικό ανυδρίτη, σε βασικό περιβάλλον [128], [129]. Η ακετυλίωση αποτελεί μια αντίδραση προστασίας, εν προκειμένω, των ελεύθερων ομάδων υδροξυλίου της γλυκόζης, εν όψει μίας επιχειρούμενης αντίδρασης, όπως είναι η εστεροποίηση, που αναλύεται στο επόμενο υποκεφάλαιο.

Με εκτέλεση της αντίδρασης στα δύο τελικά προϊόντα σαπωνοποίησης της ελαιοευρωπείνης (**1**), τον 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**2**) και το φυσικό ολεοσίδη (**3**), προκύπτουν αντίστοιχα, ο τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (**4**) και ο τετραοξικός ολεοσίδη (**5**) (Σχήμα 12).



Σχήμα 12. Αντιδράσεις ακετυλίωσης των (**2**) και (**3**)

Στο μηχανισμό αυτής της αντίδρασης, σημαντικό ρόλο παίζει η πυριδίνη, το αντιδραστήριο που χρησιμοποιείται για την εξασφάλιση αλκαλικών συνθηκών, κατά την ακετυλίωση (Σχήμα 13).



Σχήμα 13. Μηχανισμός της ακετυλίωσης σε βασικό περιβάλλον

Πρώτο βήμα της ακετυλίωσης αποτελεί η προσθήκη στο αντιδρόν, πυριδίνης, υπό ταυτόχρονη ψύξη στους 0°C και υπό ατμόσφαιρα αργού, ώστε να εξασφαλιστεί αλκαλικό και άνυδρο περιβάλλον, πριν την ακόλουθη προσθήκη του οξικού ανυδρίτη. Η ταυτόχρονη ψύξη, έχει ως στόχο την αποφυγή απότομης αύξησης της θερμοκρασίας, καθώς η αντίδραση προσθήκης της πυριδίνης είναι εξώθερμη. Αντίστοιχα, οι άνυδρες συνθήκες εξασφαλίζονται ώστε να προστατευτεί η πυριδίνη από πιθανή πρωτονίωση, και να είναι ικανή να δράσει ως πυρηνόφιλο, κατά την προσθήκη, στο επόμενο βήμα, του οξικού ανυδρίτη. Η προσθήκη αυτή γίνεται και πάλι στους 0°C και κατά σταγόνες. Η αλληλεπίδραση της πυριδίνης με τον οξικό ανυδρίτη, απεικονίζεται στο Σχήμα 13, όπως επίσης η ακόλουθη πυρηνόφιλη προσβολή του προκύπτοντος κατιόντος, από τα οξυγόνα των ελεύθερων υδροξυλίων της γλυκόζης.

Κατόπιν μιας περίπου ώρας ανάδευσης, το αντιδρόν διάλυμα κατεργάζεται με μίγμα υδατικού διαλύματος HCl 1M και πάγου, μέχρι το pH να φτάσει στο 5. Η προσθήκη του διαλύματος υδροχλωρίου έχει ως στόχο την πρωτονίωση της πυριδίνης, ώστε αυτή, κατόπιν εκχύλισης του μίγματος με διχλωρομεθάνιο (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), να αποβληθεί στην υδατική στιβάδα. Η προσεκτική προσθήκη του υδροχλωρίου, σ' αυτή τη φάση, έχει μεγάλη σημασία, καθώς το pH

δεν πρέπει να γίνει μικρότερο του 5, διότι τα παράγωγα **(4)** και **(5)** (Σχήματα 12, 13) είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα, λόγω των «εύθραυστων» υδροξυλίων της γλυκόζης.

Η αντίδραση ακετυλίωσης του 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη **(2)**, παρόλο που έχει χαμηλή απόδοση, της τάξης του 30%, αποτελεί, ίσως, το σημαντικότερο βήμα, για την παραγωγή ημισυνθετικών αναλόγων της ελαιοευρωπεΐνης **(1)**, καθώς εξασφαλίζει, όπως προαναφέρθηκε, την αδρανοποίηση των υδροξυλίων της γλυκόζης, ενόψει της αντίδρασης εστεροποίησης που ακολουθεί.

#### Π.4. Σχηματισμός νέων παραγώγων ελαιοευρωπεΐνης

Γενικά, για την παραγωγή εστέρων υπάρχουν ποικίλες χρησιμοποιούμενες μέθοδοι, άλλες λιγότερο και άλλες περισσότερο αποτελεσματικές, άλλες περισσότερο και άλλες λιγότερο ήπιες (πιο όξινο περιβάλλον αντίδρασης κ.λ.π).

Μεταξύ των διαθέσιμων μεθόδων, για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικές μέθοδοι εστεροποίησης, που έχουν όμως ως κοινό χαρακτηριστικό τις ήπιες συνθήκες αντίδρασης (ελεγχόμενο pH και χαμηλή θερμοκρασία). Αυτή η προϋπόθεση πρέπει να πληρείται, άλλωστε, καθώς τα ολεοσιδικά παράγωγα περιέχουν την ιδιαίτερα ευαίσθητη, σε χαμηλό pH και υψηλή θερμοκρασία (λόγω εξώθερμης αντίδρασης), γλυκόζη.

Οι δύο, λοιπόν, μέθοδοι εστεροποίησης που χρησιμοποιήθηκαν, είναι:

- ☞ η αντίδραση με μηχανισμό πυρηνόφιλης υποκατάστασης  $S_N2$ , με βρωμίδια
- ☞ η εστεροποίηση με αλκοόλες, αμίνες ή θειόλες (αλκυλο και αρυλο εστέρες, αμίδια ή θειοεστέρες, ως παράγωγα)

#### Π.4.a. Με αντίδραση με μηχανισμό πυρηνόφιλης υποκατάστασης S<sub>N</sub>2, με βρωμίδια

Η αντίδραση υποκατάστασης S<sub>N</sub>2 πραγματοποιείται σε ένα μόνο στάδιο που συμπεριλαμβάνει και το αλκυλαλογονίδιο και το πυρηνόφιλο. Στο στάδιο, του οποίου η ταχύτητα μετριέται, συμμετέχουν δύο μόρια.

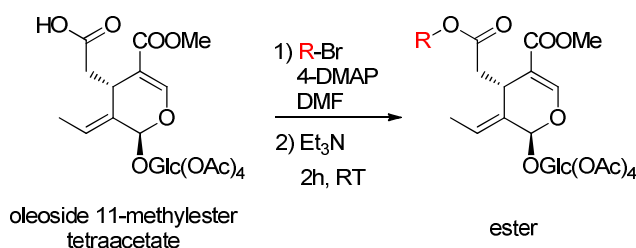
Είναι γνωστό ότι για την πραγματοποίηση της αντίδρασης υποκατάστασης με μηχανισμό S<sub>N</sub>2, απαιτούνται ορισμένες προϋποθέσεις, που σχετίζονται με το είδος και τη στεreoχημεία του υποστρώματος, την ισχύ της χρησιμοποιούμενης βάσης, την πολικότητα του διαλύτη, καθώς επίσης και τη σταθεροποίηση ή όχι του ενδιάμεσα σχηματιζόμενου καρβοκατιόντος.

Οι αντιδράσεις S<sub>N</sub>2 ευνοούνται από πρωτοταγή υποστρώματα, με τη στεreoχημική παρεμπόδιση να αποτελεί το βασικό εμπόδιο σε περιπτώσεις δευτεροταγών ή τριτοταγών υποστρωμάτων, παρεμποδίζοντας την «εκ των όπισθεν» προσβολή από το πυρηνόφιλο αντιδραστήριο. Επιπρόσθετα, οι καλές αποχωρούσες ομάδες, δηλαδή τα σταθερότερα ανιόντα, είναι ένας ακόμα ευνοϊκός παράγοντας, για το μηχανισμό S<sub>N</sub>2.

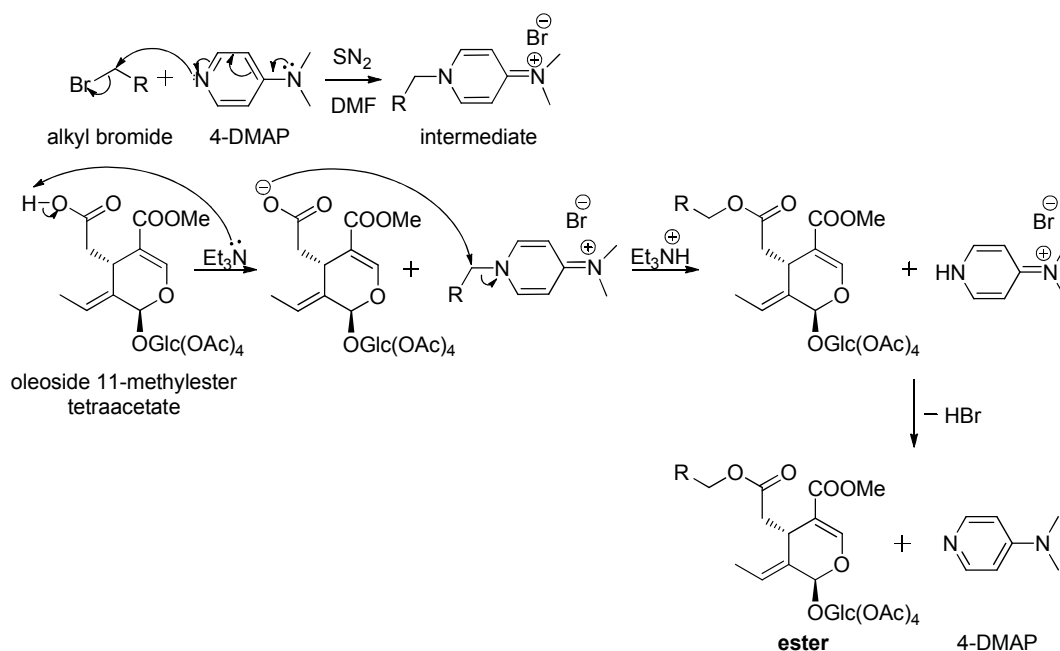
Τέλος, δύο άλλοι παράγοντες που ευνοούν το μηχανισμό S<sub>N</sub>2 έναντι του S<sub>N</sub>1, είναι η ύπαρξη πολικού απρωτικού διαλύτη (π.χ. DMSO, DMF), καθώς και ισχυρής βάσης (π.χ. Et<sub>3</sub>N), στο αντιδρόν σύστημα.

Για την εστεροποίηση του τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**4**), με αλκυλοβρωμίδια, προστίθεται αρχικά σ' αυτόν, μίγμα του επιλεγμένου αλκυλοβρωμιδίου, με το 4-DMAP<sup>11</sup> και το διαλύτη DMF<sup>12</sup>, στους 0°C (σε παγόλουτρο) και υπό ταυτόχρονη ανάδευση. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη τριαιθυλαμίνης (Et<sub>3</sub>N), σε θερμοκρασία δωματίου και το διάλυμα αφήνεται να αντιδράσει για 1,5-2 ώρες. Κατόπιν ελέγχου της πορείας της αντίδρασης με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC<sup>13</sup>), το μίγμα κατεργάζεται με υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (NH<sub>4</sub>Cl(aq)) και ακολουθεί εκχύλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, για την παραλαβή, κατόπιν ξήρανσης και εξάτμισης της οργανικής στιβάδας, του, προς καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης, εστερικού προϊόντος. Στην υδατική στιβάδα αποβάλλεται η εναπομείνουσα ποσότητα Et<sub>3</sub>N και ένα μεγάλο ποσοστό του DMF [130].

Η αντίδραση εστεροποίησης με αλκυλοβρωμίδια δίνεται στο Σχήμα 14, ενώ ο μηχανισμός της αντίδρασης στο Σχήμα 15.



Σχήμα 14. Αντίδραση εστεροποίησης με αλκυλοβρωμίδια



Σχήμα 15. Καταλυτικός μηχανισμός υποκατάστασης  $\text{S}_{\text{N}}2$  [130]

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα εστερικά προϊόντα που παρασκευάστηκαν με τη χρήση αλκυλοβρωμιδίων.

Πίνακας 3. Προϊόντα από αντίδραση εστεροποίησης με αλκυλοβρωμίδια

N° εισαγ.	R-Br	Προϊόν	MB ( $\text{g mol}^{-1}$ )	Μάζα (g)	Απόδοση (%)
1	R <sub>1</sub> -Br:	 Τετραοξικός 7-αλλυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσιδή (6) C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> O <sub>15</sub>	612.2054	0.022	42
2	R <sub>2</sub> -Br: Bz:	 Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-(τετραβενζυόλο γλυκοκυρανόζυλο)εστέρας του ολεοσιδή (7) C <sub>59</sub> H <sub>58</sub> O <sub>24</sub>	1150.33	0.008	8

Ως προς τα κριτήρια που το καθένα από τα αλκυλοβρωμίδια αυτά πληρούν, συνοπτικά αναφέρουμε τα παρακάτω:

∞ Η R<sub>1</sub>, πρωτοταγής αλκυλο ομάδα, αποτελεί ένα υπόστρωμα που ευνοεί το μηχανισμό  $\text{S}_{\text{N}}2$ , στις συνθήκες υπό τις οποίες συντελείται η αντίδραση.

⊗ Η R<sub>2</sub>, δευτεροταγής αλκυλο ομάδα, αποτελεί ένα σχετικώς ακατάλληλο υπόστρωμα για το μηχανισμό S<sub>N</sub>2, καθώς είναι ιδιαίτερα παρεμποδισμένη στερεοχημικά, εκτός των άλλων και εξαιτίας των ογκωδών βενζούλο ομάδων. Έτσι, το ενδιάμεσο κατιόν που θεωρητικά θα έπρεπε να σχηματίζεται, δεν σχηματίζεται, καθώς είναι ιδιαίτερα ασταθές. Με τον τρόπο αυτό, η αντίδραση μεταξύ του τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (4) και του αντίστοιχου αλκυλοβρωμιδίου, καθίσταται εξαιρετικά δύσκολη, γεγονός που δικαιολογεί εξάλλου, τη χαμηλή απόδοση της εν λόγω αντίδρασης.

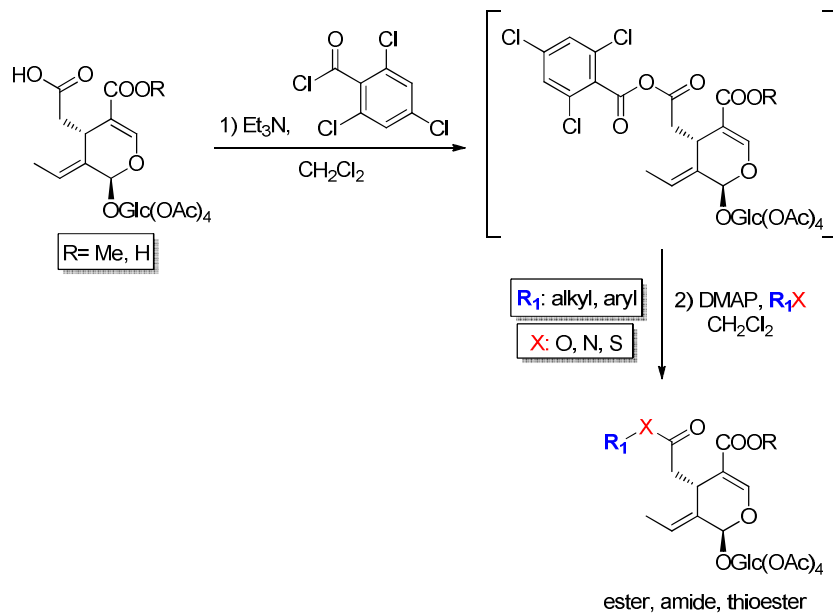
Όλα τα παραπάνω δείχνουν ότι η χρήση των αλκυλοβρωμιδίων για την παρασκευή εστερικών προϊόντων, είναι μια μέθοδος με μικρή γενικά απόδοση και ως εκ τούτου δεν συνιστάται, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν άλλες, πιο αποτελεσματικές, διαθέσιμες μέθοδοι.

#### II.4.b. Με εστεροποίηση με αλκοόλες

Καθώς, όπως είδαμε στην προηγούμενη ενότητα, η εστεροποίηση του τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (4) με αλκυλαλογονίδια, δεν έδωσε σε ικανοποιητική απόδοση τα επιθυμητά αποτελέσματα, χρησιμοποιήσαμε μία ακόμα γνωστή μέθοδο, αυτή της εστεροποίησης με αλκοόλες. Η μέθοδος αυτή είναι γνωστή ως εστεροποίηση Yamaguchi και προτάθηκε για πρώτη φορά από τους Masaru Yamaguchi et al. το 1979 [131].

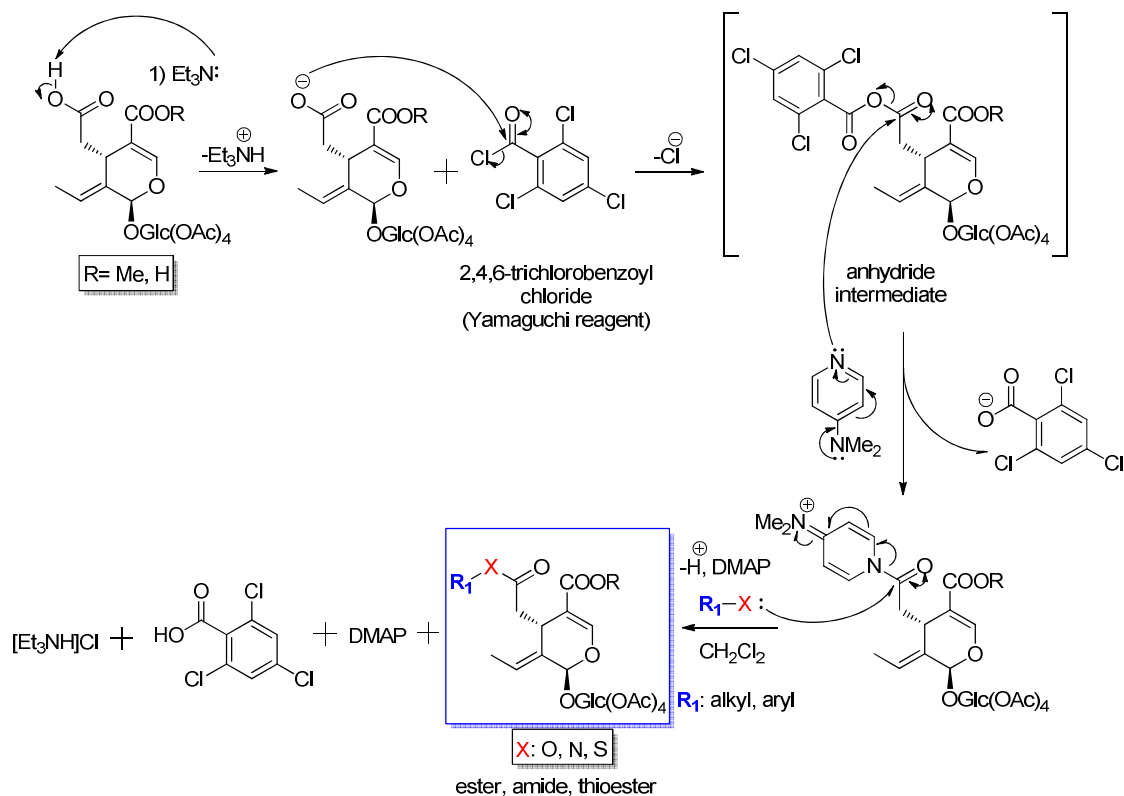
Η εστεροποίηση, λοιπόν, με αλκοόλες, ακολουθεί το πρωτόκολλο Yamaguchi, σύμφωνα με το οποίο χρησιμοποιούνται ήπιες, μη όξινες συνθήκες αντίδρασης. Έτσι, η εστεροποίηση Yamaguchi αποτελεί μία χημική αντίδραση, μεταξύ ενός καρβοξυλικού οξέος (εδώ, του τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (4)) και του αντιδραστηρίου Yamaguchi, 2,4,6-τριχλωροβενζούλο χλωρίδιο. Από την αντίδραση αυτή προκύπτει ένας μικτός ανυδρίτης, ο οποίος, αντιδρώντας περαιτέρω με ένα πυρηνόφιλο (αλκοόλη, αμίνη, θειόλη), παρουσία στοιχειομετρικής ποσότητας 4-DMAP (4-διμεθυλάμινο-πυριδίνης), δίνει τον επιθυμητό εστέρα (Σχήμα 16). Η παρουσία του 4-DMAP, ουσιαστικά ως καταλύτη της αντίδρασης, καθιστά δυνατή την ταχύτερη αλληλεπίδραση του ενδιάμεσα σχηματιζόμενου ανυδρίτη, με μία ποικιλία πυρηνόφιλων.

Η απόδοση της εστεροποίησης με τη μέθοδο αυτή, κυμαίνεται από 30 έως 90%, κάτι που την καθιστά μία ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο παρασκευής ημισυνθετικών αναλόγων της ελαιοευρωπείνης (1) και ποικίλων άλλων πρώτων υλών. Στην παρούσα διπλωματική μελέτη, η εστεροποίηση κατά Yamaguchi αντικατέστησε επάξια τη μέθοδο των αλκυλοβρωμιδίων (II.4.a).



Σχήμα 16. Αντίδραση εστεροποίησης κατά Yamaguchi

Στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 17), υποδεικνύεται ο μηχανισμός της αντίδρασης εστεροποίησης κατά Yamaguchi. Η αντίδραση εφαρμόστηκε και στον τετραοξικό 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (4), αλλά και στον τετραοξικό ολεοσίδη (5), με σκοπό τη δημιουργία –κατόπιν και της αποπροστασίας των υδροξυλίων της γλυκόζης– μιας βιβλιοθήκης ημισυνθετικών παραγώγων της ελαιοευρωπείνης (1), με βιοχημικό και φαρμακευτικό ενδιαφέρον.



Σχήμα 17. Μηχανισμός εστεροποίησης κατά Yamaguchi



Ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο πυρηνόφιλο αντιδραστήριο, έχουμε τρία είδη προϊόντων εστεροποίησης, με την εστεροποίηση Yamaguchi:

- ⊗ Αλκυλο εστερες
- ⊗ Αμίδια
- ⊗ Αρυλο εστέρες

#### II.4.b.1. Αλκυλο εστέρες

Στην πρώτη κατηγορία των παραγόμενων εστέρων ανήκουν οι *αλκυλο εστέρες*. Για τη σύνθεση τους χρησιμοποιήθηκαν διάφορες εμπορικές αλκοόλες ( $R_1-X$ ), σε στοιχειομετρική αναλογία με το αντιδρόν.

Στο πρώτο στάδιο της αντίδρασης, όπως προαναφέρθηκε, γίνεται η προσθήκη, στο διάλυμα –του ολεοσιδικού αντιδρόντος, με διχλωρομεθάνιο– ( $CH_2Cl_2$ ), της βάσης ( $Et_3N$ ) και του αντιδραστήριου του Yamaguchi, κατά σταγόνες και στους  $0^\circ C$  και κατόπιν το διάλυμα αφήνεται προς ανάδευση για 2 περίπου ώρες, σε συνθήκες περιβάλλοντος (RT). Μετά την πάροδο των 2 ωρών, παρατηρείται ότι το αντιδρόν σύστημα έχει γίνει πορτοκαλί. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη μίγματος 4-DMAP και της επιλεγόμενης αλκοόλης, με εκ νέου διατήρηση της θερμοκρασίας στους  $0^\circ C$ . Μετά το τέλος της προσθήκης, το σύστημα αφήνεται να αντιδράσει για δυόμιση ακόμη ώρες, μέχρις ότου να επιβεβαιωθεί με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) το τέλος της αντίδρασης. Ακολουθεί κατεργασία του αντιδρόντος μίγματος με υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου ( $NH_4Cl(aq)$ ), έως ότου το pH να γίνει 5-6, ενώ μέσω εκχύλισης στη συνέχεια, με διχλωρομεθάνιο, παραλαμβάνεται το προϊόν στην οργανική στιβάδα.

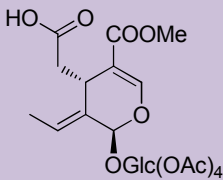

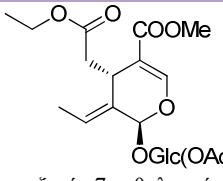
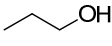
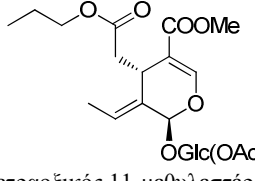

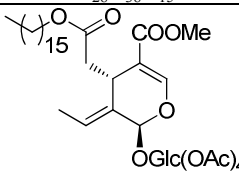
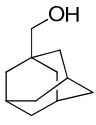
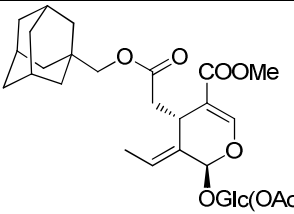
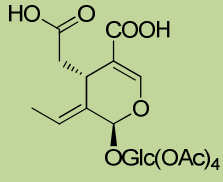
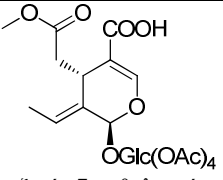

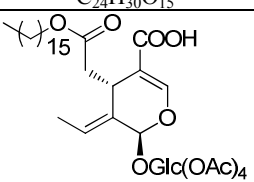
Η διαρκής παρακολούθηση της θερμοκρασίας, ώστε αυτή να μην υπερβεί τους  $0^\circ C$ , είναι καίριας σημασίας, καθώς οι αντιδράσεις προσθήκης των χρησιμοποιούμενων αντιδραστηρίων είναι εξώθερμες και τα ολεοσιδικά παράγωγα ιδιαίτερα ευάλωτα σε έντονες συνθήκες.

Επιπρόσθετα, η κατεργασία του αντιδρόντος μίγματος με υδατικό διάλυμα  $NH_4Cl$ , εξασφαλίζει την επαναφορά του pH σε φυσιολογικά επίπεδα (5-6), ώστε να μην μένει το προϊόν εκτεθειμένο στο αλκαλικό περιβάλλον που έχει δημιουργήσει η προσθήκη της  $Et_3N$ . Το ανιόν του χλωρίου ( $Cl^-$ ) του άλατος  $NH_4Cl$  δεσμεύει την ελεύθερη  $[Et_2NH]^+$ , ώστε να αποβληθεί μαζί της στην υδατική στιβάδα, απαλλάσσοντας το προϊόν από αυτή. Στην οργανική στιβάδα, εκτός από τον επιθυμητό εστέρα, υπάρχει και το 2,4,6-τριχλωροβενζοϊκό οξύ, το οποίο παραλαμβάνεται πρώτο κατά τον καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης του

προϊόντος μίγματος, και μπορεί ενδεχομένως να επαναχρησιμοποιηθεί εργαστηριακά για περαιτέρω αντιδράσεις. Έτσι, η εστεροποίηση, αποτελεί, στην περίπτωση αυτή, όπως η σαπωνοποίηση, ακόμα μια αντίδραση «ανακύκλωσης» σημαντικών και εν δυνάμει επαναχρησιμοποιούμενων συστατικών.

Οι αλκυλο εστέρες που παρασκευάστηκαν, από τον τετραοξικό 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (4), καθώς και από τον τετραοξικό ολεοσίδη (5), παρουσιάζονται στον Πίνακα 4, ενώ ταυτόχρονα σημειώνονται οι βαθμοί απόδοσης, καθώς και οι ποσότητες των παραλαμβανόμενων προϊόντων.

Πίνακας 4. Συγκεντρωτικός πίνακας αλκυλο εστέρων ,από εστεροποίηση κατά Yamaguchi

Ν° εισαγ.	Αντιδρόν	Αλκοόλη	Προϊόν	MB	Μάζα (g)	Απόδοση (%)
1	 <p>Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (4) C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>15</sub></p>	 Αιθανόλη	 Τετραοξικός 7-αιθυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (8) C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> O <sub>15</sub>	600.2054	0.016	31
2		 Προπανόλη	 Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-προπυλεστέρας του ολεοσίδη (9) C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> O <sub>15</sub>	614.2211	0.018	34
3		 Κετυλική αλκοόλη	 Τετραοξικός 7-κετυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (10) C <sub>41</sub> H <sub>64</sub> O <sub>15</sub>	796.4245	0.020	30
4		 Αδαμαντανο μεθανόλη	 Τετραοξικός 7-(μεθυλ-αδαμαντο)εστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (11) C <sub>36</sub> H <sub>48</sub> O <sub>15</sub>	720.2993	0.029	23
5	 <p>Τετραοξικός ολεοσίδη (5) C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>15</sub></p>	<p>MeOH Μεθανόλη</p>	 Τετραοξικός 7-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (12) C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	558.1585	0.285	17
6		 Κετυλική αλκοόλη	 Τετραοξικός 7-κετυλεστέρας του ολεοσίδη (13) C <sub>40</sub> H <sub>62</sub> O <sub>15</sub>	782.4089	0.006	30

Από τα στοιχεία των Πινάκων 3 και 4, συμπεραίνουμε ότι, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η απόδοση της αντίδρασης εστεροποίησης, με τη μέθοδο Yamaguchi, είναι ικανοποιητικότερη από εκείνη, όπου χρησιμοποιήθηκαν αλκυλοβρωμίδια.

Κατόπιν επιλογής, ως εκ τούτου, της μεθόδου εστεροποίησης με αλκοόλες, παρασκευάστηκαν 10 συνολικά αλκυλο εστερικά παράγωγα της ελαιευρωπείνης (**1**) –6 ακετυλιωμένα και 4 φυσικά, μετά από αποπροστασία (βλ. Κεφ. II.5)– με απόδοση μέτρια έως πολύ καλή. Η εκάστοτε απόδοση είναι συνάρτηση της χρησιμοποιούμενης αλκοόλης και εξαρτάται από παράγοντες, όπως η στερεοχημική παρεμπόδιση (π.χ. στην περίπτωση της αδαμαντανο μεθανόλης, μικρότερη απόδοση) κ.ά.

Η σύνθεση αλκυλο εστέρων κατά Yamaguchi, αποτελεί μία αρκετά απλή και επαναλήψιμη μέθοδο, καθώς, ουσιαστικά, η μόνη χημική τροποποίηση που υφίσταται το μόριο είναι η αντικατάσταση του τμήματος της υδροξυτυροσόλης από μία αλκυλο ομάδα. Έτσι, είναι αρκετά εύκολη η ταυτοποίηση της δομής φασματοσκοπικά (NMR), καθώς οι χαρακτηριστικές κορυφές -των αρωματικών υδρογόνων του φαινολικού δακτυλίου και των δύο μεθυλενικών ομάδων- της υδροξυτυροσόλης, δεν υπάρχουν στο φάσμα του προκύπτοντος επιθυμητού αλκυλο εστέρα. Αντίθετα, υπάρχουν οι χαρακτηριστικές κορυφές των υδρογόνων της αλκυλο ομάδας, στην αλειφατική και οξειδωτική, συνήθως, περιοχή.

Οι δομές των αλκυλο εστέρων που προέκυψαν από αυτή τη σειρά αντιδράσεων, με αρχικό προϊόν τον τετραοξικό 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**4**) ή τον τετραοξικό ολεοσίδη (**5**), ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία μαγνητικού πυρηνικού συντονισμού (NMR)  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ , καθώς και με φασματοσκοπία μάζας (MS).

Στην περίπτωση του τετραοξικού 7-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**12**) (Πίνακας 4-5), η δομή του προϊόντος επιβεβαιώθηκε από τη λήψη φασμάτων δύο διαστάσεων και συγκεκριμένα, HMBC<sup>14</sup>, COSY-LR<sup>15</sup>, NOESY<sup>16</sup>. Κατόπιν αξιολόγησης των φασμάτων αυτών, ο παραγόμενος, με τη μέθοδο της εστεροποίησης με MeOH, εστέρας, διαφοροποιήθηκε ως προς τη δομή του, από τον τετραοξικό 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**4**), δηλαδή επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη στο προϊόν, της μεθοξυ ομάδας στη θέση 7 και όχι στη θέση 11 του ολεοσιδικού σκελετού.

#### II.4.b.1.1. Μελέτη δομής

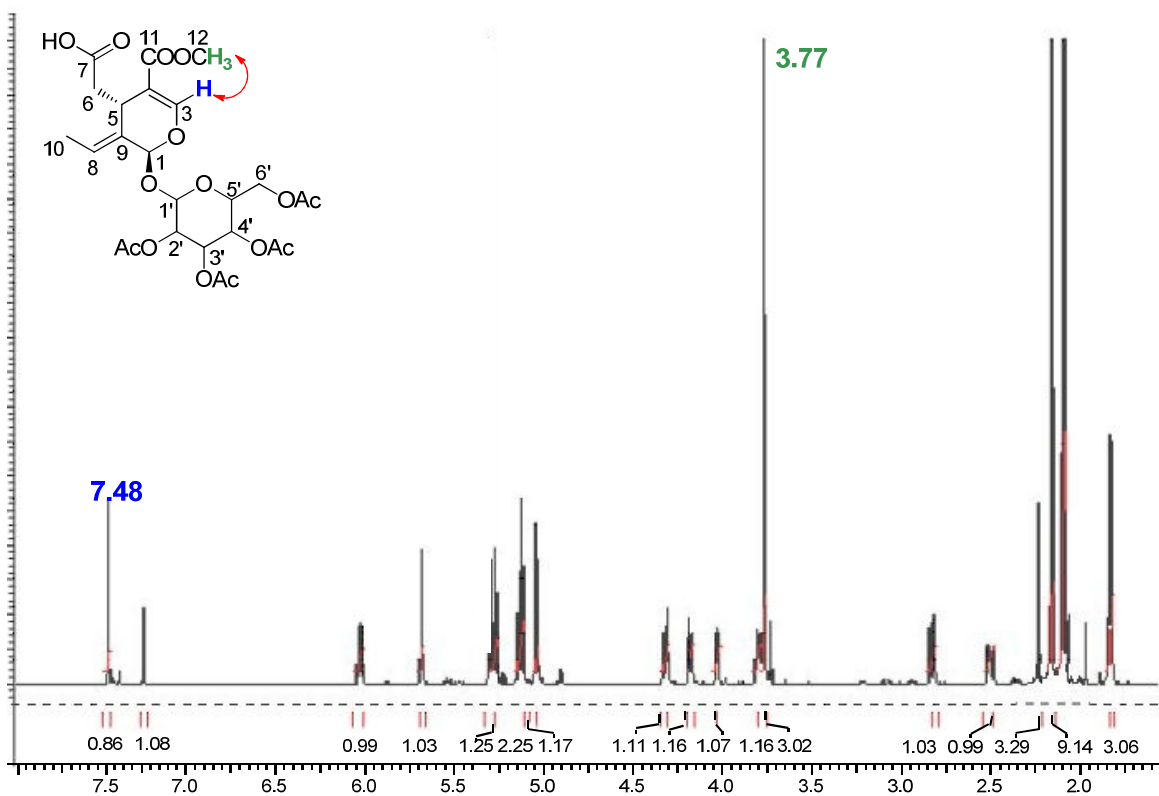
Η λήψη του φάσματος δύο διαστάσεων COSY-LR κατέστησε δυνατή, στην περίπτωση των δύο αυτών ισομερών προϊόντων, –του τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**4**) και του τετραοξικού 7-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**12**)–, την επιβεβαίωση της θέσης του

μεθοξυλίου (-OMe ομάδα), στη θέση 11 ή 7. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε η αλληλεπίδραση του υδρογόνου της θέσης 3 με τα υδρογόνα της μεθυλο ομάδας του μεθοξυλίου, στις δύο ενώσεις. Η απόσταση, σε δεσμούς, του H<sub>3</sub> από τα υδρογόνα του μεθυλίου, στον τετραοξικό 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**4**), είναι 6 δεσμοί. Αντίστοιχα, η απόσταση αυτή στην περίπτωση του τετραοξικού 7-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**12**) είναι 8 δεσμοί, δηλαδή πολύ μεγάλη, με αποτέλεσμα τη μη εμφάνιση αλληλεπίδρασης στο φάσμα COSY-LR του τετραοξικού 7-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**12**).

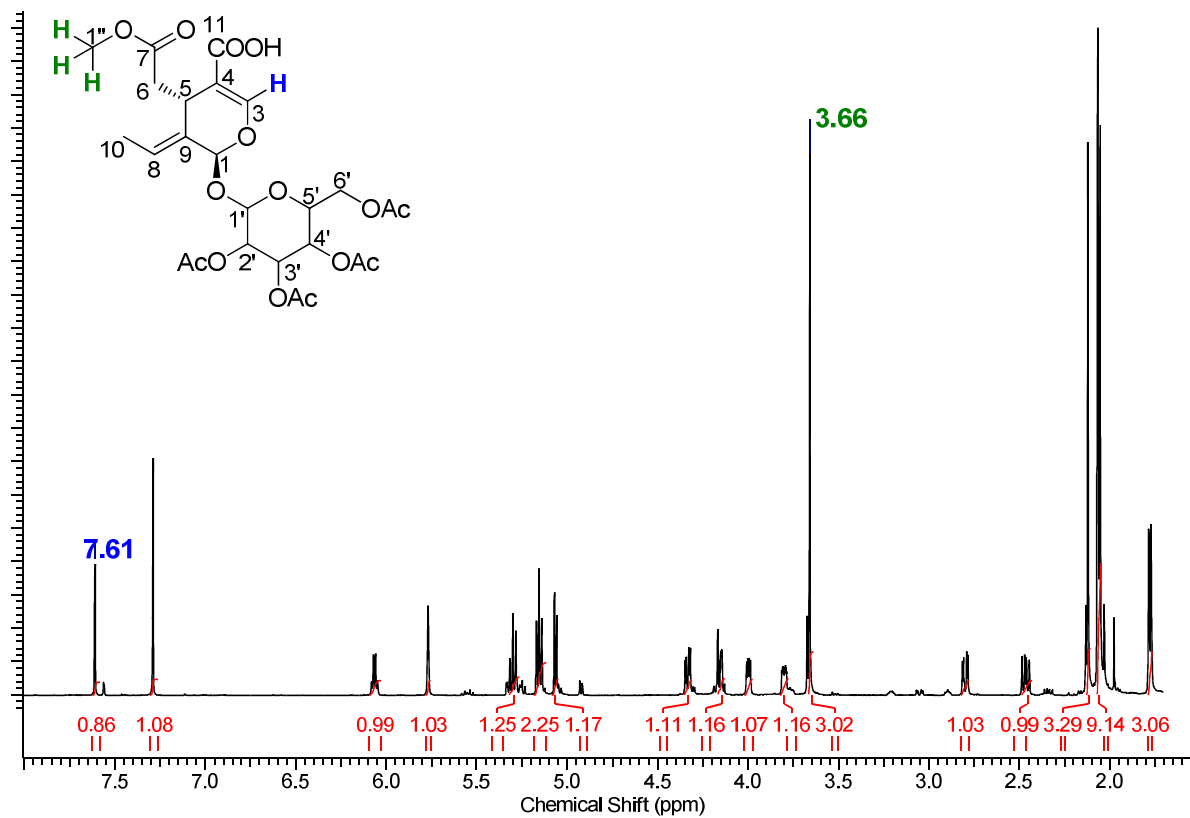
Όσον αφορά στον τετραοξικό 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**4**), η χημική μετατόπιση των υδρογόνων του μεθυλίου (**Me**) είναι στα **3.77 ppm**, αντιπαραβολικά με αυτή των **3.66 ppm**, για τον τετραοξικό 7-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**12**). Αυτή η διαφορά στη μετατόπιση είναι, εξάλλου, αναμενόμενη, καθώς στην περίπτωση του τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**4**), υπάρχει αλληλεπίδραση του μεθοξυλίου με το υδρογόνο της θέσης 3 (αλληλεπίδραση που δεν υφίσταται στον τετραοξικό 7-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**12**)), γεγονός που αποθωρακίζει τα υδρογόνα του μεθυλίου, σε χαμηλότερες τιμές πεδίου.

Επίσης, η χημική μετατόπιση του H<sub>3</sub> για τον τετραοξικό 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**4**) και τον τετραοξικό 7-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**12**), είναι στα **7.48 ppm** και **7.61 ppm**, αντίστοιχα. Αιτία αυτής της διαφοροποίησης είναι η δημιουργία δεσμού υδρογόνου μεταξύ του H<sub>3</sub> και του υδρογόνου του υδροξυλίου της θέσης 11, στην περίπτωση του τετραοξικού 7-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**12**).

Οι διαφοροποιήσεις της τάξης των 0,1 ppm, παρότι φαινομενικά αμελητέες, στην πραγματικότητα είναι καίριας σημασίας, σε περιπτώσεις όπου επιδιώκεται η εξακρίβωση της δομής ενώσεων ίδιου ή παρόμοιου, κατά τα άλλα, φασματοσκοπικού προφίλ (π.χ. ισομερείς ενώσεις) (Σχήματα 18, 19).



Σχήμα 18. Φάσμα  $^1\text{H}$ NMR τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδι (4)



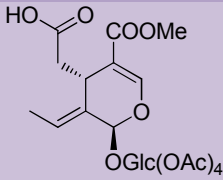
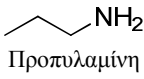
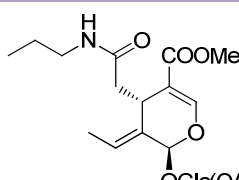
Σχήμα 19. Φάσμα  $^1\text{H}$ NMR τετραοξικού 7-μεθυλεστέρα του ολεοσίδι (12)

### II.4.b.2. Αμίδια

Η δεύτερη κατηγορία των συντιθέμενων, με τη μέθοδο Yamaguchi, προϊόντων, είναι τα αμίδια. Συντέθηκε, λοιπόν, το αμίδιο (**14**), με χρήση της εμπορικής αμίνης (*R*<sub>1</sub>-X), προπυλαμίνης, σε στοιχειομετρική αναλογία με το ολεοσιδικό αντιδρόν (**4**).

Ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία με αυτή της σύνθεσης των αλκυλο εστέρων και στον Πίνακα 5 παρουσιάζεται ο βαθμός απόδοσης, καθώς και η ποσότητα του ληφθέντος προϊόντος.

Πίνακας 5. Πίνακας αμιδίου, από εστεροποίηση κατά Yamaguchi

Ν° εισαγ.	Αντιδρόν	Αλκοόλη	Προϊόν	MB	Μάζα (g)	Απόδοση (%)
1	 Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας του ολεοσιδίου ( <b>4</b> ) $C_{25}H_{32}O_{15}$	 Προπυλαμίνη	 Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-προπυλαμίδιο του ολεοσιδίου ( <b>14</b> ) $C_{28}H_{39}NO_{14}$	613.2371	0.045	90

Από τα στοιχεία του Πίνακα 5, συμπεραίνουμε ότι η απόδοση της αντίδρασης εστεροποίησης, με τη μέθοδο Yamaguchi, όσον αφορά στο αμίδιο (**14**), είναι ιδιαίτερα ικανοποιητική και η αντίδραση σχεδόν ποσοτική.

### II.4.b.3. Αρυλο εστέρες

Η τρίτη κατηγορία των παραγόμενων, με τη μέθοδο Yamaguchi, εστέρων, είναι οι αρυλο εστέρες. Για τη σύνθεσή τους, χρησιμοποιήθηκαν μη εμπορικές φαινόλες, δηλαδή φαινόλες που συντέθηκαν στο εργαστήριο, ενώ τα βήματα που ακολουθήθηκαν ήταν τα εξής:

- ⊗ Αναγωγή των οξέων σε αλκοόλες, με το ανάλογο αναγωγικό αντιδραστήριο (NaBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub>, BMe<sub>2</sub>S)
- ⊗ Εστεροποίηση με την προκύπτουσα αλκοόλη/ φαινόλη, προς σχηματισμό αρυλο εστέρα.

Για τη σύνθεση, επομένως αρυλο εστέρων, από τετραοξικό 11-μεθυλεστέρα του ολεοσιδίου (**4**) απαιτείται ένα επιπλέον στάδιο, πριν το στάδιο της εστεροποίησης: αυτό της παρασκευής των αλκοολών/ φαινολών από, διαθέσιμα εργαστηριακά, οργανικά οξέα.

Παρόλα αυτά, εκτός από τους αρυλο εστέρες που προέκυψαν από εστεροποίηση με τις συντιθέμενες, από επιλεγμένα οξέα, αλκοόλες, συντέθηκε και ένας θειοεστέρας, (**18**), για την

παρασκευή του οποίου χρησιμοποιήθηκε εμπορική θειόλη και επομένως, δεν απαιτήθηκε προγενέστερο στάδιο αναγωγής οξέος προς αλκοόλη.

#### II.4.b.3.1. Αναγωγή οξέων σε αλκοόλες

Για την αναγωγή καρβοξυλικών οξέων σε αλκοόλες, διάφορα αναγωγικά αντιδραστήρια είναι διαθέσιμα στο εμπόριο. Μερικά από αυτά είναι το νάτριο βοροϋδρίδιο ( $\text{NaBH}_4$ ), το υδρίδιο του αλουμινίου του λιθίου ( $\text{LiAlH}_4$ ), το σύμπλοκο βορανίου τετραϋδροφουρανίου ( $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ) και το σύμπλοκο βορανίου διμεθυλο σουλφιδίου ( $\text{BMe}_2\text{S}$ , ή  $\text{Me}_2\text{BH}_3$  ή  $\text{BMS}$ ).

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, η αναγωγή των οργανικών οξέων προς αλκοόλες, επιχειρήθηκε με τρεις διαφορετικές μεθόδους:

- ☞ με υδρίδιο του λιθίου ( $\text{LiAlH}_4$ ), σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο ( $\text{THF}$ ), σε άνυδρες συνθήκες και θερμοκρασία περιβάλλοντος
- ☞ με χρήση του συμπλόκου  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , σε διαλύτη  $\text{THF}$ , στις ίδιες συνθήκες
- ☞ με χρήση του συμπλόκου  $\text{BMS}$ <sup>17</sup>, σε διαλύτη  $\text{THF}$ , στις ίδιες συνθήκες

Αρχικά, δοκιμάσαμε την αναγωγή των οξέων με  $\text{LiAlH}_4$  στους  $0^\circ\text{C}$  και διαλύτη  $\text{THF}$  [132], μέθοδος όμως που δεν απέδωσε την επιθυμητή αλκοόλη, πιθανόν λόγω ακαταλληλότητας του αναγωγικού αντιδραστήριου. Για το λόγο αυτό, η αντίδραση αναγωγής επιχειρήθηκε με το δεύτερο, διαθέσιμο ως αναγωγικό, αντιδραστήριο, το σύμπλοκο  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , σε διάλυμα  $\text{THF}$  και θερμοκρασία περιβάλλοντος και άνυδρες συνθήκες [133].

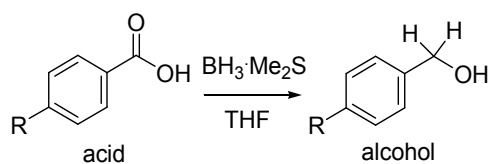
Το βοράνιο είναι ένα αντιδραστήριο ιδιαίτερα χρήσιμο, για την εκλεκτική αναγωγή καρβοξυλικών οξέων προς αλκοόλες, παρουσία εστέρων, καθώς είναι αδρανές έναντι εστέρων. Δυστυχώς, ούτε η δεύτερη αυτή μέθοδος αποδείχθηκε αποτελεσματική στην αναγωγή του καρβοξυλικού οξέος που χρησιμοποιήθηκε, προς την επιθυμητή αλκοόλη, ίσως λόγω ευαισθησίας του αντιδραστήριου και πιθανής υδρόλυσης αυτού. Για το λόγο αυτό, καταφύγαμε στην τρίτη μέθοδο αναγωγής καρβοξυλικών οξέων προς αλκοόλες, αυτή όπου ως αναγωγικό αντιδραστήριο χρησιμοποιείται διάλυμα του συμπλόκου του βορανίου με διμεθυλο σουλφίδιο,  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ , σε  $\text{THF}$ .

Η τρίτη μέθοδος, λοιπόν, αναγωγής καρβοξυλικών οξέων που ακολουθήθηκε, περιλαμβάνει την κατεργασία παραγώγων του βενζοϊκού οξέος, με διάλυμα του συμπλόκου  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  ( $\text{DMSB}$ <sup>18</sup>) σε  $\text{THF}$ . Χρησιμοποιήθηκε η συσκευή Sincore (Εικόνα 9.ζ), για ταυτόχρονη διεξαγωγή περισσότερων της μιας, αντιδράσεων, ενώ η προσθήκη του αναγωγικού αντιδραστήριου έγινε και πάλι στους  $0^\circ\text{C}$ , κατά σταγόνες, καθώς η αντίδραση προσθήκης είναι εξώθερμη. Ακολούθησε ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες



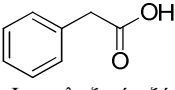

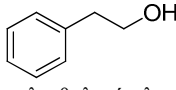
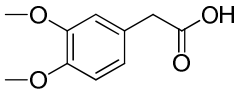
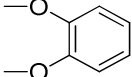
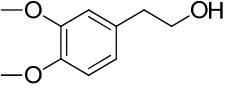
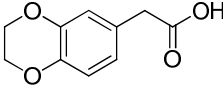
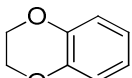
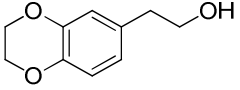
και, κατόπιν χρωματογραφίας TLC για έλεγχο της πορείας της αντίδρασης, στο αντιδρόν σύστημα προστέθηκε μίγμα πάγου και HCl 0,5N. Η προσθήκη αυτή στοχεύει στην οξίνιση του μίγματος, ώστε να εξουδετερωθεί το πλεονάζον  $BH_3$ . Με εκχύλιση, έπειτα, με οξικό αιθυλεστέρα, η υδατική στιβάδα αποβλήθηκε, ενώ από την οργανική παραλήφθηκε, μετά από ξήρανση με  $Na_2SO_4$  και εξάτμιση του διαλύτη, η επιθυμητή αλκοόλη.

Στο Σχήμα 20 δίνεται η γενική αντίδραση της αναγωγής με DMSB, ενώ ο μηχανισμός που ακολουθείται είναι παρόμοιος με αυτόν της αναγωγής με το σύμπλοκο  $BH_3 \cdot THF$ . Επιπλέον, στον Πίνακα 6 συνοψίζονται τα παραληφθέντα, με τη μέθοδο αυτή, προϊόντα.



Σχήμα 20. Αντίδραση αναγωγής οργανικών οξέων σε αλκοόλες/ φαινόλες

Πίνακας 6. Συγκεντρωτικός πίνακας αλκοολών, από αναγωγή με  $BH_3 \cdot Me_2S$

N° εισαγ.	Οξύ	R	Προϊόν (αλκοόλη)	MB	Μάζα (g)	Απόδοση (%)
1	 Φαινυλοξικό οξύ $C_8H_8O_2$		 Φαινυλαιθυλική αλκοόλη $C_8H_{10}O$	122.0732	0.125	70
2	 3, 4-διμεθοξυ-φαινυλοξικό οξύ $C_{10}H_{12}O_4$		 3, 4-διμεθοξυ-φαινυλαιθυλική αλκοόλη/ Homoveratryl alcohol $C_{10}H_{14}O_3$	182.0943	0.148	80
3	 3, 4-(αιθυλενοδιοξυ)φαινυλοξικό οξύ $C_{10}H_{10}O_4$		 3, 4-(αιθυλενοδιοξυ)φαινυλαιθυλική αλκοόλη $C_{10}H_{12}O_3$	180.0786	0.139	75

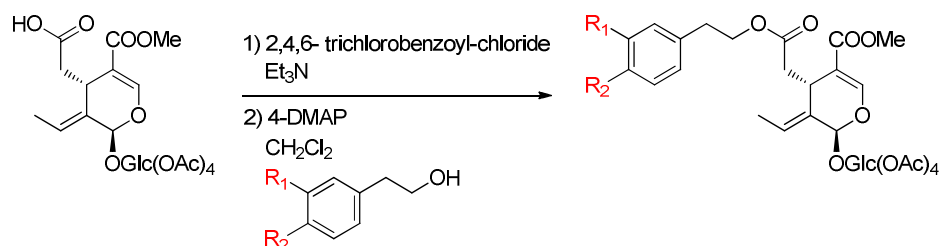
Από τον παραπάνω πίνακα, συμπεραίνουμε ότι η αναγωγή των καρβοξυλικών οξέων με το σύμπλοκο DMSB ήταν η μόνη αποτελεσματική μέθοδος –μεταξύ των μεθόδων που εφαρμόσαμε στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας– για την παραλαβή των επιθυμητών αλκοολών.

#### II.4.b.3.2. Εστεροποίηση

Με τις μεθόδους που περιγράφηκαν στην προηγούμενη ενότητα, συντίθενται, άλλοτε σε περισσότερο και άλλοτε σε λιγότερο ικανοποιητικό βαθμό, καθαρές αλκοόλες, που δεν χρειάζονται περαιτέρω διαδικασία καθαρισμού (με στήλη, preparative TLC, κ.λ.π). Οι

αλκοόλες αυτές, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια απ' ευθείας, ως αντιδραστήρια, στην αντίδραση εστεροποίησης κατά Yamaguchi (όπως αυτή περιγράφηκε στην ενότητα Π.4.b), για τη σύνθεση αρυλο εστερικών ημισυνθετικών αναλόγων της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) και συγκεκριμένα του τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**4**).

Στο Σχήμα 21 δίνεται η εν λόγω αντίδραση εστεροποίησης, για τη σύνθεση αρυλο εστερικών αναλόγων.



**Σχήμα 21.** Αντίδραση παρασκευής αρυλο εστέρων κατά Yamaguchi

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά, οι αρυλο εστέρες που συντέθηκαν, με την αντίδραση εστεροποίησης κατά Yamaguchi, χρησιμοποιώντας, ως πυρηνόφιλα αντιδραστήρια, εμπορικές αλκοόλες ή θειόλες, ή αλκοόλες που παρασκευάστηκαν εργαστηριακά από τα αντίστοιχα εμπορικά καρβοξυλικά οξέα.

Πίνακας 7. Συγκεντρωτικός πίνακας αρυλο εστέρων, από εστεροποίηση κατά Yamaguchi

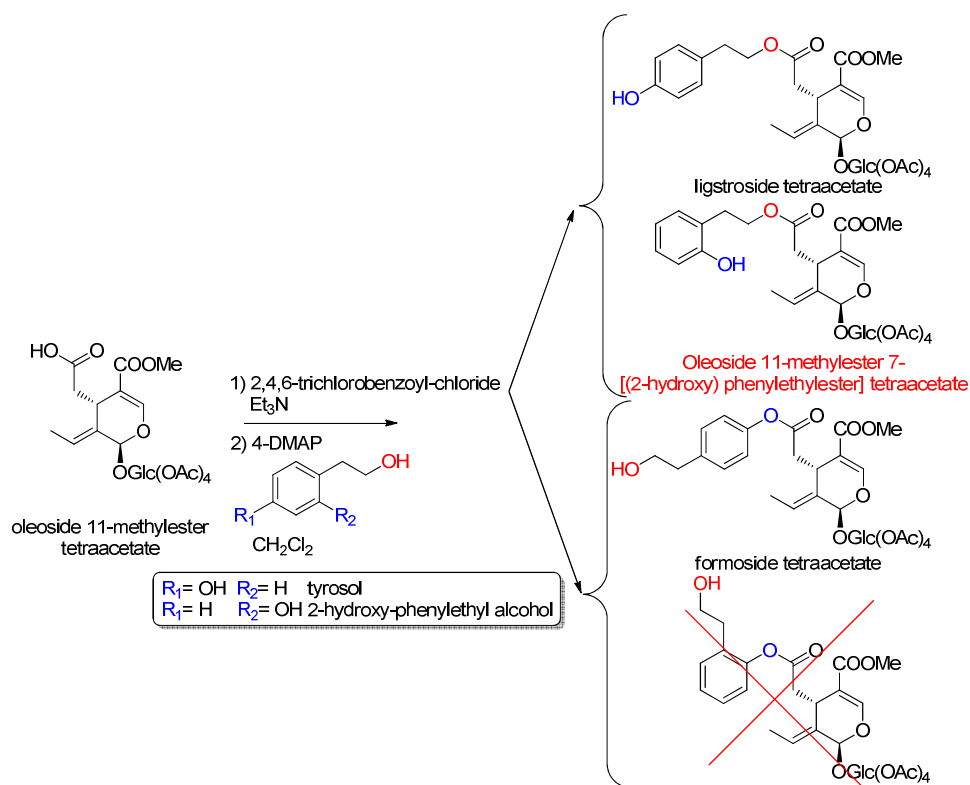
Ν° εισαγ.	Αντιδρόν	Αλκοόλη	Προϊόν	MB	Μάζα (g)	Απόδοση (%)
1	<p>Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (4) C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>15</sub></p>	<p>Φαινυλαιθυλική αλκοόλη C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O</p>	<p>Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-φαινυλαιθυλεστέρας του ολεοσίδη (15) C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>O<sub>15</sub></p>	676.2367	0.041	50
2		<p>3, 4-διμεθοξυφαινυλαιθυλική αλκοόλη C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub></p>	<p>Τετραοξικός λουσιδονμοσίδη D (16) C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>O<sub>15</sub></p>	736.2578	0.052	58
3		<p>3, 4-(αιθυλενοδιοξυ)-φαινυλαιθυλική αλκοόλη C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub></p>	<p>Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-(1,4-βενζοδιοξυ) αιθυλεστέρας του ολεοσίδη (17) C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>O<sub>17</sub></p>	734.2422	0.042	46
4		<p>2-φαινυλαιθανοθειόλη C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>S</p>	<p>Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-φαινυλαιθυλ θειοεστέρας του ολεοσίδη (18) C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>O<sub>14</sub>S</p>	692.2139	0.042	70

Όπως υποδεικνύουν και τα δεδομένα του πίνακα, η σύνθεση αρυλο εστέρων, με τη μέθοδο εστεροποίησης κατά Yamaguchi, δίνει τα επιθυμητά προϊόντα, σε ικανοποιητικότερες αποδόσεις από τους αλκυλο εστέρες.

#### II.4.b.3.2.1. Ειδικές περιπτώσεις σύνθεσης αρυλο εστέρων, από ελεύθερες φαινόλες

Μία παράμετρος που θα πρέπει να συζητηθεί στο σημείο αυτό, είναι η προστασία ή όχι του ενός εκ των δύο ελεύθερων υδροξυλίων της χρησιμοποιούμενης αλκοόλης.

Στην περίπτωση μη εκλεκτικής προστασίας κάποιου εκ των υδροξυλίων της χρησιμοποιούμενης αλκοόλης, κατά την εστεροποίηση, στη συνέχεια, του καρβοξυλικού οξέος, παραλαμβάνονται συνήθως δύο αρυλο εστερικά προϊόντα, κάτι που ελαττώνει, αναπόφευκτα, την απόδοση της αντίδρασης, ως προς το επιθυμητό προϊόν (Σχήμα 22).



Σχήμα 22. Εστεροποίηση κατά Yamaguchi, με μη προστατευμένη αλκοόλη, ως πυρηνόφιλο

Η αντίδραση εστεροποίησης με μη εκλεκτικά προστατευμένη αλκοόλη, ως πυρηνόφιλο, επιχειρήθηκε στον τετραοξικό 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (4), για δύο διαφορετικές αλκοόλες, και τα προϊόντα των αντιδράσεων αυτών παρατίθενται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Προϊόντα από εστεροποίηση Yamaguchi, με μη εκλεκτικά προστατευμένες αλκοόλες

Ν° εισαγ.	Αντιδρόν	Αλκοόλη	Προϊόντα	MB	Μάζα (g)	Απόδοση (%)
1	<p>Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (4) <math>\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_{15}</math></p>	<p>Τυροσόλη</p>	<p>Τετραοξικός λιγκστροσίδης (19) <math>\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_{16}</math></p>	692.2316	0.014	23
2			<p>Τετραοξικός φορμοσίδης (20) <math>\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_{16}</math></p>	692.2316	0.025	20
3		<p>2-υδροξυ-φαινυλαιθυλική αλκοόλη</p>	<p>Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-[(2-υδροξυ)-φαινυλαιθυλεστέρας] του ολεοσίδη (21) <math>\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_{16}</math></p>	692.2316	0.027	22

Κατά την εστεροποίηση με τη 2-υδροξυ-φαινυλαιθυλική αλκοόλη, αντίθετα με την περίπτωση της τυροσόλης, παραλήφθηκε ένας και μόνο αρυλο εστέρας, ο **(21)** (Πίνακας 8-3). Η αντίδραση μόνο του αλκοολικού υδροξυλίου και όχι του φαινολικού, της αλκοόλης, για το σχηματισμό του εστερικού προϊόντος, οφείλεται ίσως στη στερεοχημική παρεμπόδιση που προκαλείται, λόγω της ύπαρξης του φαινολικού υδροξυλίου, σε ορθο- θέση, ως προς την αιθανολική ομάδα. Έτσι, καθίσταται δύσκολη, έως και αδύνατη, η προσέγγιση της αλκοόλης στο οξύ, από την πλευρά του φαινολικού υδροξυλίου, γεγονός που οδηγεί την αντίδραση εστεροποίησης προς ένα μόνο προϊόν, το **(21)**.

Στην περίπτωση που, εξ' αρχής, δεν επιθυμούμε να παραλάβουμε δύο αρυλο εστερικά προϊόντα, θα πρέπει να προηγηθεί του σταδίου της εστεροποίησης, η εκλεκτική προστασία της μιας εκ των δύο ομάδων υδροξυλίου. Με τον τρόπο αυτόν, η αντίδραση Yamaguchi δίνει έναν και μόνο αρυλο εστέρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, προστατεύεται εκλεκτικά το φαινολικό υδροξύλιο, με προσθήκη οξικού ανυδρίτη ((Ac)<sub>2</sub>O) σε αλκαλικό περιβάλλον καυστικού νατρίου (6M) στους 0°C, καθώς η αντίδραση θεωρείται εξώθερμη και η θερμοκρασία δεν πρέπει να ξεπεράσει τους 10°C. Η προσθήκη του οξικού ανυδρίτη γίνεται με προσοχή και σταδιακά, σε διάστημα μίας ώρας, σε παγόλουτρο και υπό ισχυρή ανάδευση, με το pH να διατηρείται στα 7-8. Σε αυτές τις συνθήκες ασθενούς αλκαλικού περιβάλλοντος, το φαινολικό υδροξύλιο είναι σε θέση να ιονιστεί, αντίθετα με το αλκοολικό υδροξύλιο. Κατά τη διεξαγωγή της αντίδρασης, ενδεχομένως να παρατηρηθεί η σταδιακή μετάβαση του αντιδρόντος μίγματος, από τη μορφή διαλύματος, σε ένα ιξώδες μίγμα (εξαιτίας της συσσώρευσης NaOAc στο μίγμα –αντιμετωπίζεται με προσθήκη κρύο νερού ή πάγου στο αντιδρόν διάλυμα–), γεγονός που καθιστά δύσκολη την ανάδευση, και, αν δεν τηρηθούν οι προαναφερθείσες προφυλάξεις, είναι υπαρκτός ο κίνδυνος παραλαβής του διακετυλιωμένου προϊόντος.

Μετά από αντίδραση μίας ώρας από το τέλος της προσθήκης του ανυδρίτη, παραλαμβάνεται, κατόπιν εκχύλισης με οξικό αιθυλεστέρα (EtOAc), πλύσης με υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξήρανσης και εξάτμισης του διαλύτη, το επιθυμητό άχρωμο και ελαιώδες προϊόν (Σχήμα 23) [134]. Αυτό είναι εκλεκτικά προστατευμένο και έτοιμο να χρησιμοποιηθεί στην αντίδραση εστεροποίησης, κατά την οποία το φαινολικό υδροξύλιο παραμένει ακετυλιωμένο και αδρανές, ενώ το αλκοολικό δρα ως πυρηνόφιλο, δίνοντας τον ένα και μοναδικό αρυλο εστέρα, με απόδοση της τάξης του 80%. Στο Σχήμα 23 δίνεται η αντίδραση εκλεκτικής προστασίας του φαινολικού υδροξυλίου της τυροσόλης, από την οποία

προκύπτει η αλκοόλη που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση του πενταοξικού λιγκστροσίδη (22) (Πίνακας 9-1).



Σχήμα 23. Εκλεκτική ακετυλίωση φαινολικού υδροξυλίου τυροσόλης

Πίνακας 9. Προϊόν εστεροποίησης, με εκλεκτικά προστατευμένη, ως προς στο φαινολικό υδροξύλιο, τυροσόλη

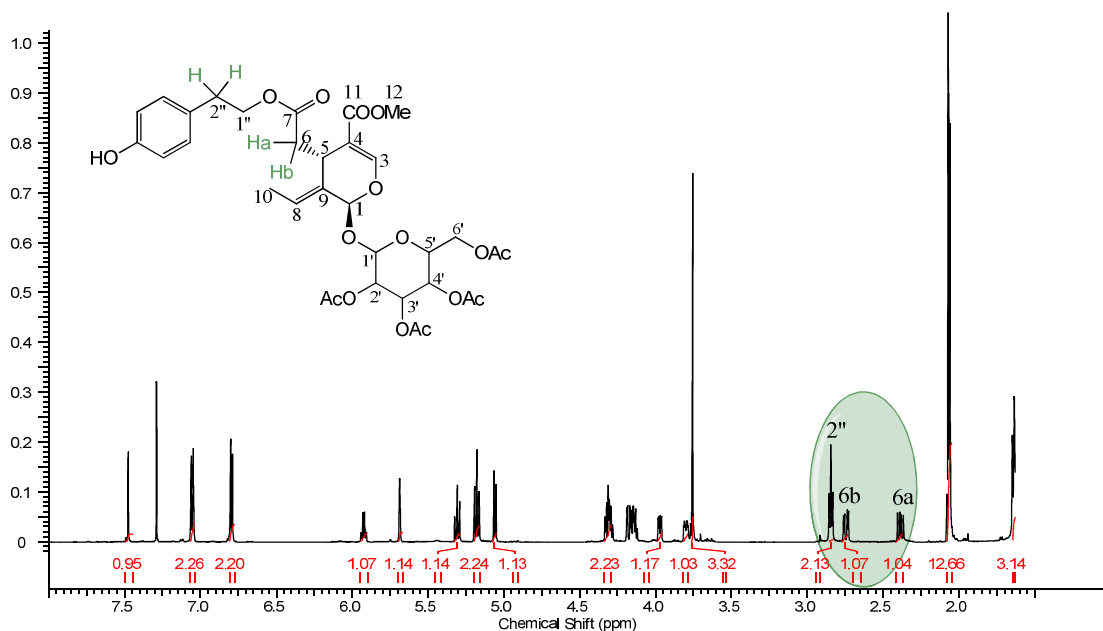
N° εισαγ.	Αντιδρόν	Εκλεκτικά προστατευμένη αλκοόλη	Προϊόν	MB	Μάζα (g)	Απόδοση (%)
1	<p>Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (4) C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>15</sub></p>	<p>4-(2-υδροξυ αιθυλο) ακετοξυ βενζόλιο C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub></p>	<p>Πενταοξικός λιγκστροσίδη (22) C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>O<sub>16</sub></p>	692.2316	0.014	20

Το προϊόν εστεροποίησης του τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (4), με την εκλεκτικά προστατευμένη αλκοόλη, αποπροστατεύεται στη συνέχεια μερικώς, για να δώσει το επιθυμητό εστερικό προϊόν, τον τετραοξικό λιγκστροσίδη (19).

#### II.4.b.3.2.2. Μελέτη Δομής

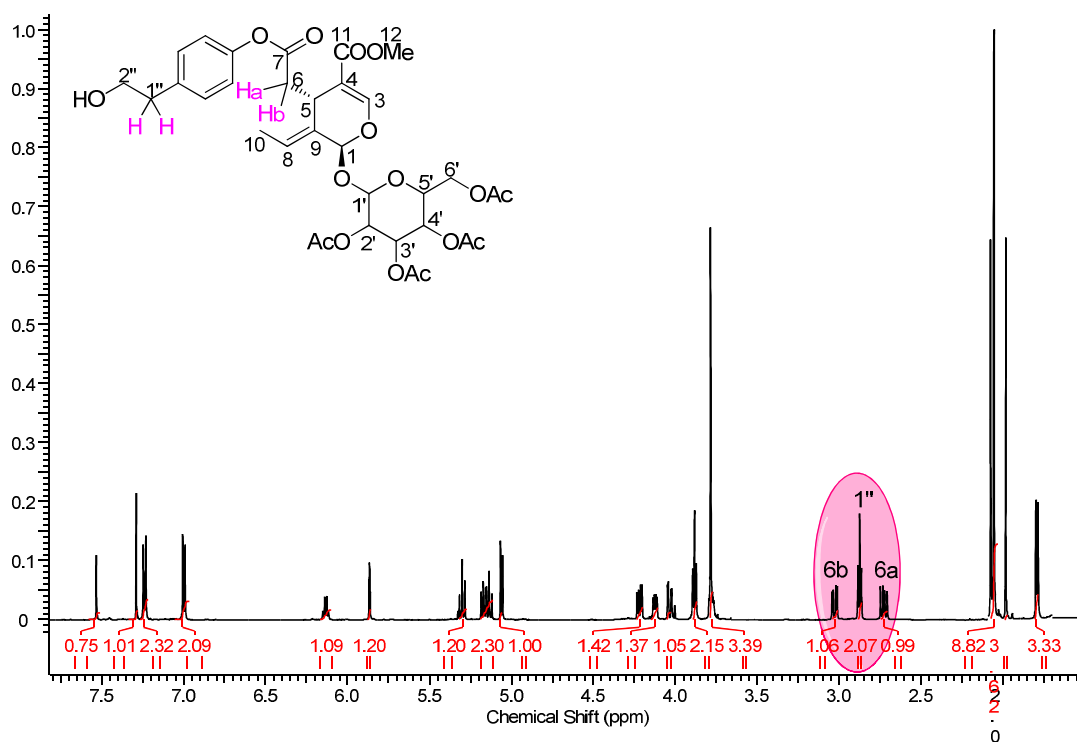
Τα ισομερή προϊόντα που προκύπτουν από την εστεροποίηση, χωρίς προηγηθείσα εκλεκτική προστασία ενός εκ των υδροξυλίων της αλκοόλης, ταυτοποιούνται και διαφοροποιούνται συνήθως εύκολα μεταξύ τους, με φασματοσκοπία <sup>1</sup>H NMR.

Ενδεικτικά, παρατίθενται παρακάτω (Σχήματα 24, 25) τα φάσματα των δύο αρυλοεστέρων, (19) και (20), που προέκυψαν από την εστεροποίηση του τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (4), με τυροσόλη, μη εκλεκτικά προστατευμένη σε κάποιο από τα δύο υδροξύλια της.



Σχήμα 24. Φάσμα  $^1\text{H}$ NMR τετραοξικού λιγκτροσίδη (19)

Στο φάσμα του τετραοξικού λιγκτροσίδη (19), τα  $\text{H}_{6a}$  και  $\text{H}_{6b}$  δίνουν δύο διπλές διπλών (dd), στα 2.39 και 2.74 ppm, με σταθερές σύζευξης  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , και  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.4\text{Hz}$  αντίστοιχα, ενώ τα 2 υδρογόνα του  $\text{C}_{2''}$  (βενζυλικού) δίνουν μια τριπλή κορυφή στα 2.84 ppm. Η αλληλουχία, λοιπόν, «t-dd-dd» είναι χαρακτηριστική της δομής του τετραοξικού λιγκτροσίδη (19), προϊόν στο οποίο το υδροξύλιο που δρα ως πυρηνόφιλο είναι το αλκοολικό (αλειφατικό).



Σχήμα 25. Φάσμα  $^1\text{H}$ NMR τετραοξικού φορμωσίδη (20)

Στο φάσμα του τετραοξικού φορμωσίδη (**20**), τα H<sub>6a</sub> και H<sub>6b</sub> δίνουν δύο διπλές διπλών (dd), στα 2.73 και 3.02 ppm, με σταθερές σύζευξης  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$  και  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.4\text{Hz}$  αντίστοιχα, ενώ τα 2 υδρογόνα του C<sub>1</sub>' δίνουν μια τριπλή κορυφή στα 2.87 ppm. Η αλληλουχία, λοιπόν, «dd-t-dd» είναι χαρακτηριστική της δομής του τετραοξικού φορμωσίδη (**20**), προϊόν στο οποίο το υδροξύλιο που δρα ως πυρηνόφιλο είναι το φαινολικό.



Τα παράγωγα που συντέθηκαν με τις μεθόδους που προαναφέρθηκαν στην ενότητα αυτή, αποπροστατεύτηκαν, στο τελευταίο στάδιο της πειραματικής εργασίας, για να δώσουν τα τελικά φυσικά προϊόντα. Η μέθοδος αποπροστασίας αναλύεται στην επόμενη ενότητα.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, τα ημισυνθετικά ανάλογα που προέκυψαν με εστεροποίηση του τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**4**) αλλά και του τετραοξικού ολεοσίδη (**5**) (στις περιπτώσεις των αλκυλο εστερων) έχουν ταυτοποιηθεί φασματοσκοπικά (NMR, MS κ.λ.π.), ενώ έχουν επίσης ελεγχθεί για την απόδοση ή όχι σε αυτά, βιολογικής και φαρμακολογικής δράσης (κυρίως κυτταροτοξικής).

Στο Κεφάλαιο 3 αναλύονται οι φαρμακολογικές δράσεις που αρκετά από τα παράγωγα αυτά παρουσίασαν, στην ακετυλιωμένη αλλά και στη μη ακετυλιωμένη τους μορφή.



## Π.5. Αποπροστασία

Το τελευταίο στάδιο της παρασκευής ημισυνθετικών αναλόγων της ελαιοευρωπείνης (**1**) είναι η αποπροστασία των υδροξυλίων της γλυκόζης, του εστεροποιημένου πια προϊόντος (αλκυλο, αρυλο εστέρα) αμιδίου ή θειοεστέρα.

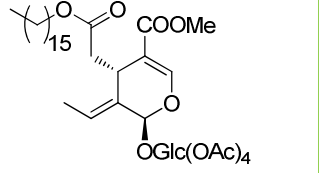
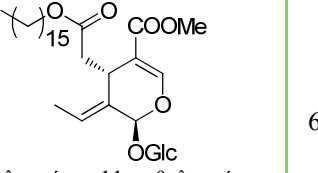
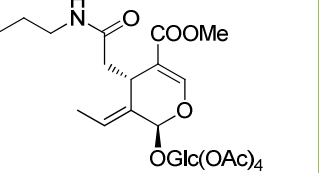
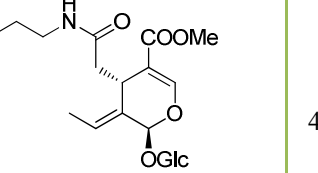
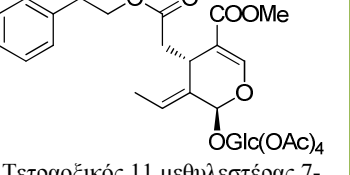
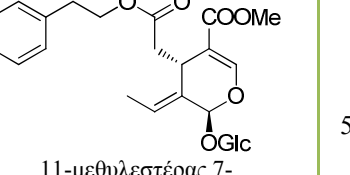
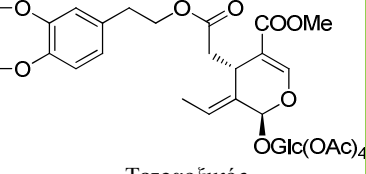
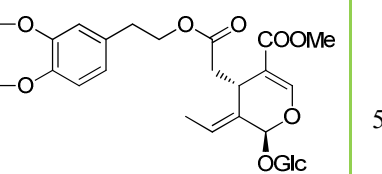
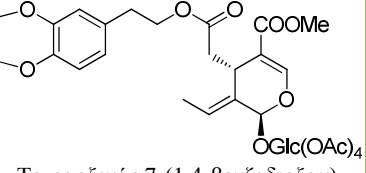
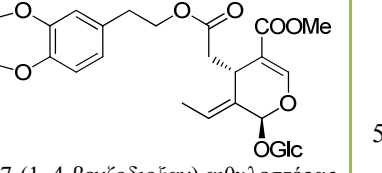
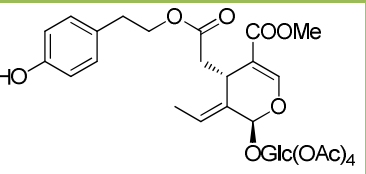
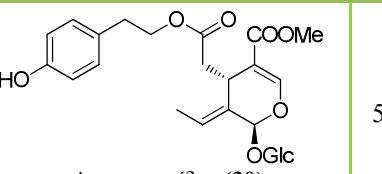
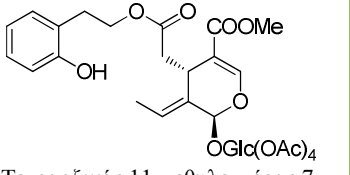
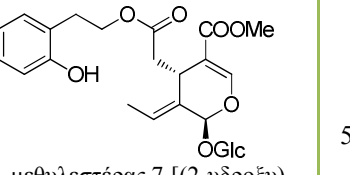
Η αντίδραση αποπροστασίας γίνεται με περίσσεια διαιθυλαμίνης ( $\text{Et}_2\text{NH}$ ), σε διαλύτη μεθανόλη ( $\text{MeOH}$ ) και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, για 3-6 ώρες. Το αντιδρόν μίγμα δεν απαιτεί κατεργασία, παρά μόνο προσθήκη μιας μικρής ποσότητας οξειδίου του πυριτίου ( $\text{SiO}_2$ ), το οποίο, λόγω της οξύτητάς του, εξουδετερώνει την εναπομείνουσα ποσότητα  $\text{Et}_2\text{NH}$ . Μετά από εξάτμιση της μεθανόλης, ακολουθεί απ' ευθείας καθαρισμός του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης [129].

Η αντίδραση αποπροστασίας είναι μια απλή διαδικασία, καθώς δεν απαιτεί ιδιαίτερες προφυλάξεις, λαμβάνοντας χώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ως μοναδικό, ίσως, σημείο προσοχής θεωρείται η προσθήκη της διαιθυλαμίνης, κατά σταγόνες, στο μεθανολικό διάλυμα του εστέρα ή αμιδίου.

Στον Πίνακα 10 παρουσιάζονται τα τελικά, αποπροστατευμένα προϊόντα, με πηγές έναρξης της ημισυνθετικής πορείας, τον τετραοξικό 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**4**) και τον τετραοξικό ολεοσίδη (**5**).

Πίνακας 10. Συγκενρωτικός πίνακας τελικών αποπροστατευμένων προϊόντων, ημισυνθετικών αναλόγων ελαιοευρωπείνης (**1**)

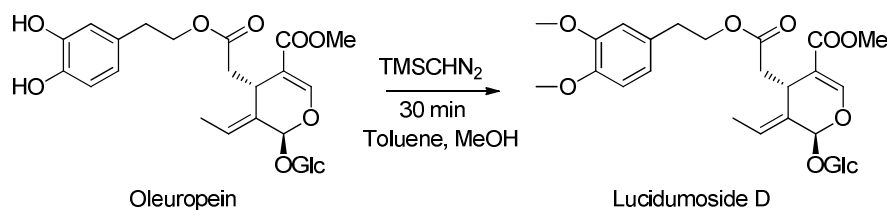
N° εισαγ.	Αρχικό προϊόν	Ακετυλιωμένος εστέρας	Προϊόν	MB	Μάζα (g)	Απόδοση (%)
1			 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη ( <b>2</b> ) $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$	404.1319	1.300	86
2	 Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη ( <b>4</b> ) $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$	 Τετραοξικός 7-αιθυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη ( <b>8</b> ) $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$	 7-αιθυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη ( <b>23</b> ) $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_{11}$	432.1632	0.004	45
3		 Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-προπυλεστέρας του ολεοσίδη ( <b>9</b> ) $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_{15}$	 11-μεθυλεστέρας 7-προπυλεστέρας του ολεοσίδη ( <b>24</b> ) $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$	446.1788	0.009	85

4	 <p>Τετραοξικός 7-κετυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (10) C<sub>41</sub>H<sub>64</sub>O<sub>15</sub></p>	 <p>7-κετυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (25) C<sub>33</sub>H<sub>56</sub>O<sub>11</sub></p>	628.3823	0.004	28
5	 <p>Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-προπυλαμίδιο του ολεοσίδη (14) C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>14</sub></p>	 <p>11-μεθυλεστέρας 7-προπυλαμίδιο του ολεοσίδη (26) C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>10</sub></p>	445.1948	0.017	52
6	 <p>Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-φαινυλαιθυλεστέρας του ολεοσίδη (15) C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>O<sub>15</sub></p>	 <p>11-μεθυλεστέρας 7-φαινυλαιθυλεστέρας του ολεοσίδη (27) C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>11</sub></p>	508.1945	0.009	30
7	 <p>Τετραοξικός λουσιδουμοσίδη D (16) C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>O<sub>17</sub></p>	 <p>Λουσιδουμοσίδη D (28) C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>13</sub></p>	568.2156	0.023	60
8	 <p>Τετραοξικός 7-(1,4-βενζοδιοξαν) αιθυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (17) C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>O<sub>17</sub></p>	 <p>7-(1,4-βενζοδιοξαν) αιθυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (29) C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>13</sub></p>	566.1999	0.0196	68
9	 <p>Τετραοξικός λιγκστροσίδη (19) C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>O<sub>16</sub></p>	 <p>Λιγκστροσίδη (30) C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>12</sub></p>	524.1894	0.045	71
10	 <p>Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-[(2-υδροξύ)-φαινυλαιθυλεστέρας] του ολεοσίδη (21) C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>O<sub>16</sub></p>	 <p>11-μεθυλεστέρας 7-[(2-υδροξύ)-φαινυλαιθυλεστέρας] του ολεοσίδη (31) C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>12</sub></p>	524.1894	0.0083	55

11			 Ολεοσίδης (3) C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	390.1162	0.140	90
12	 Τετραοξικός ολεοσίδης (5) C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	 Τετραοξικός 7-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (12) C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>15</sub>	 7-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (32) C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>11</sub>	404.1319	0.0076	54

Για την παραλαβή του Λουσιδουμοσίδη D (28) (Πίνακας 10-7), φυσικό προϊόν που έχει απομονωθεί από το γένος *Ligustrum lucidum* [135], εφαρμόσαμε επιτυχώς και για πρώτη φορά, μία άλλη μέθοδο παρασκευής (πέραν της αποπροστασίας του προϊόντος εστεροποίησης), ενός μόνο σταδίου, με πρώτη ύλη την ελαιοευρωπεΐνη (1). Η μέθοδος αυτή συνίσταται στην αντίδραση της τελευταίας, για 30-50 λεπτά, με τριμεθυλο-σιλυλο-διαζωμεθάνιο (TMSCHN<sub>2</sub> ή (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCHN<sub>2</sub>), σε θερμοκρασία δωματίου, για την παραλαβή της διμεθοξυ-ελαιοευρωπεΐνης. Σε διάλυμα της καθαρής ελαιοευρωπεΐνης (1) με τολουόλιο και μεθανόλη, προστίθεται υπό ανάδευση και κατά σταγόνες, το TMSCHN<sub>2</sub>. Η προσθήκη αυτή θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή, και τηρώντας όλα τα απαραίτητα μέτρα ασφαλείας, καθώς το συγκεκριμένο αντιδραστήριο είναι ήπιο εκρηκτικό, που αντικαθιστά το ισχυρό εκρηκτικό διαζωμεθάνιο. Κατόπιν ελέγχου της πορείας της αντίδρασης με TLC χρωματογραφία, οι διαλύτες του αντιδρόντος μίγματος εξατμίζονται και το προϊόν οδηγείται προς καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης.

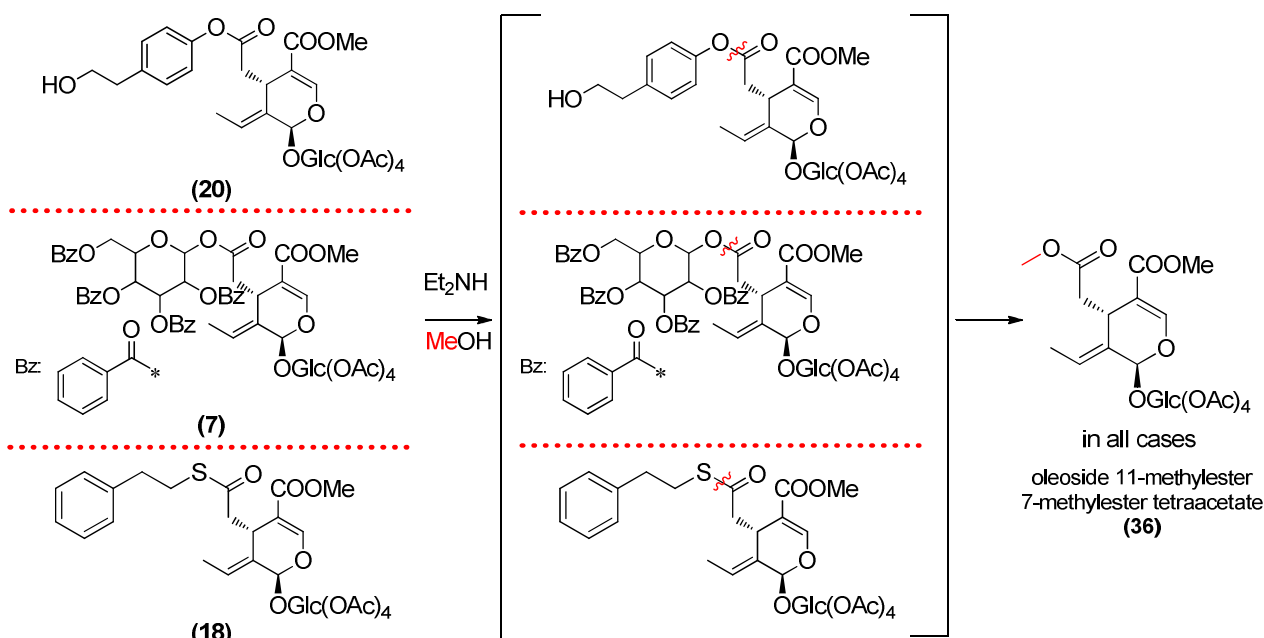
Στο Σχήμα 26 δίνεται η αντίδραση μεθυλίωσης της ελαιοευρωπεΐνης (1).



Σχήμα 26. Αντίδραση μεθυλίωσης της ελαιοευρωπεΐνης (1)

Κατά την αποπροστασία κάποιων εκ των εστέρων που συντέθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία, δεν παραλάβαμε τα επιθυμητά απακετυλιωμένα προϊόντα. Τρία εξ αυτών είναι τα προϊόντα 2 των Πινάκων 3 και 8 και το προϊόν 4 του Πίνακα 7, για τα οποία, η διεργασία αποπροστασίας με διαθυλαμίνη, σε διαλύτη MeOH, για 3-6 ώρες, οδήγησε στο

σχηματισμό του τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα 7-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**36**), μετά από διάσπαση του εστερικού δεσμού της θέσης 7, σύμφωνα με τις ακόλουθες αντιδράσεις (Σχήμα 27). Το σάκχαρο, η αλκοόλη και η θειόλη καθιστούν το C7 πιο ηλεκτροθετικό, ευνοώντας την προσβολή από τη MeOH, με αποτέλεσμα τη διάσπαση του εστερικού δεσμού.



**Σχήμα 27.** Αντιδράσεις διάσπασης εστερικού δεσμού θέσης 7, στα ευπαθή εστερικά προϊόντα, (**20**), (**7**) και (**18**), προς σχηματισμό του (**36**)

Όπως φαίνεται στο σχήμα, τη διάσπαση του εστερικού δεσμού διαδέχθηκε η μεθοξυλίωση του αντίστοιχου οξέος, γεγονός που επιβεβαιώθηκε με φασματοσκοπία NMR και MS.

Πολλά από τα ημισυνθετικά παράγωγα που παρασκευάστηκαν (ακετυλιωμένα ή μη), εμφάνισαν, μετά από βιολογικό έλεγχο, αξιοσημείωτη κυτταροτοξική δράση. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη βιολογική τους μελέτη, παρατίθενται και αναλύονται στο Κεφάλαιο που ακολουθεί.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ**



### III. Αξιολόγηση κυτταροτοξικής δράσης ημισυνθετικών παραγώγων της ελαιοευρωπεΐνης

Τα συντιθέμενα παράγωγα αξιολογήθηκαν βιολογικά, σε συνεργασία με το Τμήμα Βιολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

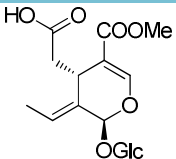
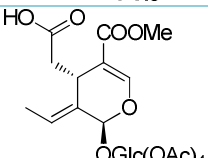
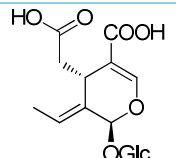
Το κυτταροτοξικό δυναμικό των ημισυνθετικών παραγώγων της ελαιοευρωπεΐνης (**1**), που παρασκευάστηκαν, εξετάστηκε έναντι διαφόρων καρκινικών κυτταρικών σειρών, ώστε να μελετηθεί η σχέση δομής–δραστικότητας.

Στο πρώτο στάδιο της μελέτης, όλα τα ανάλογα (ακετυλιωμένα και μη) μελετήθηκαν ως προς τη δράση τους στη μη ορμονοεξαρτώμενη κυτταρική σειρά SKBR3<sup>19</sup> αδενοκαρκινώματος μαστού ανθρώπινης προέλευσης. Η ικανότητα των παραγώγων να επάγουν τον κυτταρικό θάνατο (κυτταροτοξική δράση) προσδιορίστηκε στη συνέχεια με την αναγωγική δοκιμασία χρώσης του MTT<sup>20</sup> [3 - (4,5-διμεθυλ-2-θειαζυλο) -2,5-διφαινυλο-2H-βρωμιδίου τετραζολίου)].

Η εξέταση της κυτταροτοξικής δράσης των αναλόγων αφορά, μεταξύ άλλων, την εύρεση της IC<sub>50</sub>, δηλαδή της ποσότητας της ουσίας, που απαιτείται για την αναστολή μιας συγκεκριμένης βιολογικής διεργασίας (ή ενζύμου, ή κυττάρου ή μικροοργανισμού κ.λ.π) κατά το ήμισυ και αποτελεί μέτρο της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου. Σύμφωνα με την ετυμολογία της, η IC<sub>50</sub> μιας ουσίας, είναι το μισό (50%) της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (IC-inhibitory concentration) της ουσίας (50% IC, ή IC<sub>50</sub>).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όλα τα ανάλογα εμφανίζουν IC<sub>50</sub> χαμηλότερη της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) και ορισμένα απ' αυτά κατέχουν πολλά υποσχόμενες δράσεις (Πίνακας 11).

**Πίνακας 11.** *In vitro* κυτταροτοξικότητα παραγώγων της ελαιοευρωπεΐνης (**1**), σε καρκινικές σειρές SKBR3

N <sup>ο</sup> εισαγ.	Προϊόν	IC <sub>50</sub> 1 (μM) <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> 2 (μM) <sup>a</sup>
<b>1</b>		<b>(2)</b> >10	<b>20</b>
<b>2</b>		<b>(4)</b> >10	<b>17</b>
<b>3</b>		<b>(3)</b> >10	<b>&gt;50</b>

4		(5)	>10	34
5		(15)	~10	11,5
6		(27)	~10	11
7		(16)	>10	18
8		(28)	>10	17
9		(17)	>10	15
10		(29)	>10	18
11		(19)	>10	23
12		(30)	>10	21
13		(8)	>10	13
14		(23)	>10	24

15		(9)	6.2	7
16		(24)	>10	21,5
17		(10)	3.4	4.2
18		(25)	1.3	1.9
19		(6)	>10	35.5
20		(33)	nd <sup>c</sup>	nd <sup>c</sup>
21		(12)	>10	35
22		(32)	>10	33
23		(13)	>10	36
24		(35)	nd <sup>c</sup>	nd <sup>c</sup>
25	<b>Oleuropein</b>	(1)	137.04	148.15
26	<b>Doxorubicin<sup>b</sup></b>		0.21 μM	0.19 μM

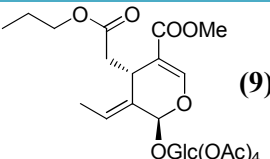
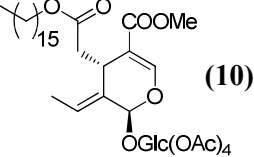
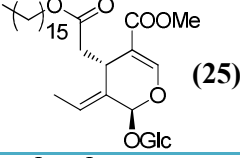
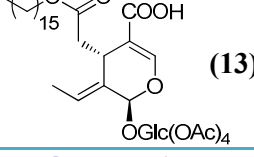
<sup>a</sup>Οι τιμές IC<sub>50</sub> προσδιορίστηκαν μετά από 72 ώρες έκθεσης σε κάθε ένωση. <sup>b</sup>Η Doxorubicin χρησιμοποιήθηκε ως θετικός έλεγχος. <sup>c</sup>nd: Δεν καθορίστηκε



Οι δραστηριότητες κάτω των 10μM αντιστοιχούν στις δραστικότερες ενώσεις, τρεις από τις οποίες εμφάνισαν ενδιαφέρον προφίλ. Ικανοποιητικότερες κυτταροτοξικές δράσεις ελήφθησαν για τα ανάλογα **(9)**, **(10)** και **(25)**, τα οποία παρουσίασαν τις χαμηλότερες τιμές IC<sub>50</sub>, μεταξύ των ουσιών που ελέγχθηκαν.

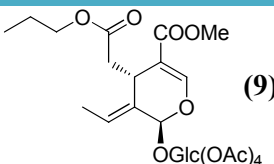
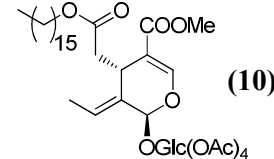
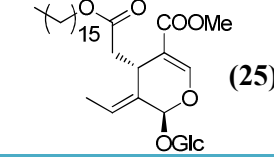
Ο βιολογικός έλεγχος συνεχίστηκε περαιτέρω με τη μελέτη των ενώσεων **(9)**, **(10)** και **(25)** έναντι τεσσάρων ακόμη καρκινικών κυτταρικών σειρών ανθρώπινης προέλευσης, συμπεριλαμβανομένων της MCF-7<sup>21</sup> (ορμονοεξαρτώμενης κυτταρικής σειράς του μαστού) (Πίνακας 13), της HCT-116<sup>22</sup> (μη ορμονοεξαρτώμενης κυτταρικής σειράς του παχέος εντέρου) (Πίνακας 14), της FM3<sup>23</sup> (κυτταρικής σειράς του μελανώματος) (Πίνακας 15) και της HL-60<sup>24</sup> (λευχαιμικής κυτταρικής σειράς) (Πίνακας 16).

**Πίνακας 12.** Η IC<sub>50</sub> (μM) σε κυτταρική σειρά SKBR3 αδenoκαρκινώματος μαστού ανθρώπινης προέλευσης

Ν <sup>ο</sup> εισαγ.	Προϊόν	IC <sub>50</sub> 1	IC <sub>50</sub> 2	IC <sub>50</sub> 3	M.O.	SD <sup>a</sup>
1	 <b>(9)</b>	6.2	7	9.3	7.5	1.609
2	 <b>(10)</b>	3.4	4.2	5.5	4.37	1.060
3	 <b>(25)</b>	1.3	1.9	2	<b>1.73</b>	0.378
4	 <b>(13)</b>	>30	>30	>30	>30	0
5	<b>Oleuropein (1)</b>	<b>137.04</b>	<b>148.15</b>	<b>142.59</b>	<b>142.59</b>	<b>3.0</b>
6	<b>Doxorubicin</b>	<b>0.210</b>	<b>0.195</b>	<b>0.20</b>	<b>0.2017</b>	<b>0.007</b>

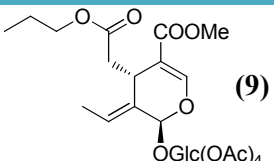
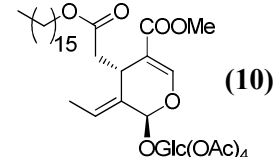
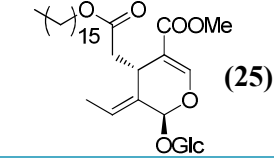
<sup>a</sup>H SD αντιπροσωπεύει την τυπική απόκλιση τριών ανεξάρτητων πειραμάτων που εκτελέστηκαν

**Πίνακας 13.** Η IC<sub>50</sub> (μm) στην MCF-7 ορμονοεξαρτώμενη κυτταρική σειρά μαστού ανθρώπινης προέλευσης

N <sup>ο</sup> εισαγ.	Προϊόν	IC <sub>50</sub> 1	IC <sub>50</sub> 2	IC <sub>50</sub> 3	M.O.	SD <sup>a</sup>
1	 <b>(9)</b>	17	13	15	15	2.000
2	 <b>(10)</b>	10	9	10	9.66	0.577
3	 <b>(25)</b>	2	2	2	<b>2</b>	0
4	<b>Oleuropein (1)</b>	<b>157.41</b>	<b>162.96</b>	<b>164.81</b>	<b>161.72</b>	<b>2.082</b>
5	<b>Doxorubicin</b>	<b>0.216</b>	<b>0.225</b>	<b>0.219</b>	<b>0.220</b>	<b>0.004</b>

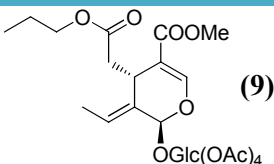
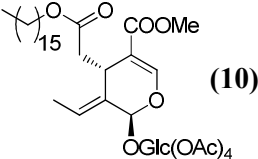
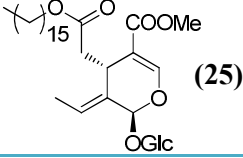
<sup>a</sup>H SD αντιπροσωπεύει την τυπική απόκλιση τριών ανεξάρτητων πειραμάτων που εκτελέστηκαν

**Πίνακας 14.** Η IC<sub>50</sub> (μm) στην HCT-116 μη ορμονοεξαρτώμενη κυτταρική σειρά παχέος εντέρου ανθρώπινης προέλευσης

N <sup>ο</sup> εισαγ.	Προϊόν	IC <sub>50</sub> 1	IC <sub>50</sub> 2	IC <sub>50</sub> 3	M.O.	SD <sup>a</sup>
1	 <b>(9)</b>	24	27	26	25.67	1.528
2	 <b>(10)</b>	22	21	20	21	1
3	 <b>(25)</b>	10	12	15	<b>12.33</b>	2.517
4	<b>Oleuropein (1)</b>	<b>185.19</b>	<b>175.93</b>	<b>185.19</b>	<b>182.04</b>	<b>2.887</b>
5	<b>Doxorubicin</b>	<b>0.1</b>	<b>0.099</b>	<b>0.102</b>	<b>0.1003</b>	<b>0.001</b>

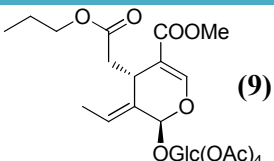
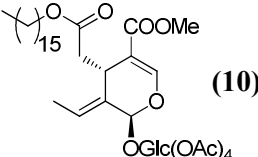
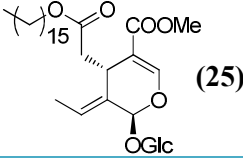
<sup>a</sup>H SD αντιπροσωπεύει την τυπική απόκλιση τριών ανεξάρτητων πειραμάτων που εκτελέστηκαν

Πίνακας 15. Η IC<sub>50</sub> (μm) στην FM3 κυτταρική σειρά μελανώματος ανθρώπινης προέλευσης

N <sup>ο</sup> εισαγ.	Προϊόν	IC <sub>50</sub> 1	IC <sub>50</sub> 2	IC <sub>50</sub> 3	M.O.	SD <sup>a</sup>
1	 (9)	30	29	28	29	1.000
2	 (10)	28	26	27	27	1.000
3	 (25)	10	9.5	7	<b>8.83</b>	1.607
4	<b>Oleuropein (1)</b>	<b>262.96</b>	<b>275.93</b>	<b>268.52</b>	<b>269.07</b>	<b>3.512</b>
5	<b>Doxorubicin</b>	<b>0.219</b>	<b>0.215</b>	<b>0.218</b>	<b>0.2173</b>	<b>0.002</b>

<sup>a</sup>H SD αντιπροσωπεύει την τυπική απόκλιση τριών ανεξάρτητων πειραμάτων που εκτελέστηκαν

Πίνακας 16. Η IC<sub>50</sub> (μm) στην HL-60 λευχαιμική κυτταρική σειρά ανθρώπινης προέλευσης

N <sup>ο</sup> εισαγ.	Προϊόν	IC <sub>50</sub> 1	IC <sub>50</sub> 2	IC <sub>50</sub> 3	M.O.	SD <sup>a</sup>
1	 (9)	10	11	11	10.67	0.577
2	 (10)	7	9	8	8	1.000
3	 (25)	<0.5	0.4	0.35	<b>0.375</b>	0.035
4	<b>Oleuropein (1)</b>	<b>46.30</b>	<b>55.56</b>	<b>61.11</b>	<b>54.31</b>	<b>4.041</b>
5	<b>Doxorubicin</b>	<b>0.017</b>	<b>0.0179</b>	<b>0.0175</b>	<b>0.0174</b>	<b>0.0004</b>

<sup>a</sup>H SD αντιπροσωπεύει την τυπική απόκλιση τριών ανεξάρτητων πειραμάτων που εκτελέστηκαν

## ● ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Όπως προαναφέρθηκε, οι ενώσεις **(9)**, **(10)** και **(25)**, είναι εκείνες που έδειξαν, στο πρώτο στάδιο της μελέτης (έναντι της κυτταρικής σειράς SKBR3 του αδενοκαρκινώματος του ανθρώπινου μαστού), την ικανοποιητικότερη κυτταροτοξική δράση (*Πίνακας 12*), παρουσιάζοντας τις χαμηλότερες τιμές IC<sub>50</sub>.

Σε όλες τις κυτταρικές σειρές, η πιο πολλά υποσχόμενη από τις ελεγχθείσες ενώσεις, είναι το παράγωγο **(25)**, έχοντας μια κετυλική ομάδα (δεκαέξι άνθρακες) στη θέση 7. Επιπλέον, η δράση του παραγώγου αυτού ήταν πιο έντονη στη λευχαιμική κυτταρική σειρά HL-60 (*Πίνακας 16*).

Από τα βιολογικά αυτά αποτελέσματα, συμπεραίνεται ότι:

- ☞ Η εισαγωγή μίας αλκυλο ομάδας στη θέση της υδροξυτυροσόλης, προκαλεί μία σημαντική μείωση της IC<sub>50</sub>.
- ☞ Η ανασταλτική δράση εξαρτάται, σε μεγάλο βαθμό, από την ομάδα που βρίσκεται στη θέση 4. Πράγματι, η καρβοξυλική ομάδα στο παράγωγο **(13)** προκάλεσε απώλεια της δραστηριότητας, ενώ ο μεθυλεστέρας στο παράγωγο **(10)** οδήγησε σε μια πολύ δραστική ένωση.
- ☞ Το ιδανικότερο φαρμακοφόρο για μια καλή ανασταλτική δράση, θα πρέπει να διαθέτει μια αρκετά μακριά αλυσίδα αλκυλίου, στη θέση 7. Η παρουσία μίας τέτοιας ομάδας στη δομή καθιστά την ένωση λιποφιλή και άρα πιο ευέλικτη, κατά τη διέλευσή της μέσω της κυτταρικής μεμβράνης (π.χ. των καρκινικών κυττάρων).
- ☞ Τέλος, η παρουσία ελεύθερων υδροξυλικών ομάδων στο τμήμα της γλυκόζης, καθιστά υδρόφιλο (πολικότερο) το μόριο και επομένως, καλύτερα προσαρμόσιμο στο ενδοκυτταρικό περιβάλλον. Αυτό εξηγεί και την ισχυρότερη αντικαρκινική δράση που έδειξε *in vitro* το παράγωγο **(25)** σε σχέση με το **(10)**, στο οποίο τα υδροξύλια της γλυκόζης είναι ακετυλιωμένα.

Για την ολοκλήρωση της μελέτης, μελέτες τοξικότητας, σε φυσιολογικά κύτταρα, βρίσκονται σε εξέλιξη.

Με δεδομένο το μικρό αριθμό μελετών πάνω στις σχέσεις δομής-δραστηριότητας, όσον αφορά στην ελαιοευρωπεΐνη **(1)**, τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα αποτελούν ένα καλό εναρκτήριο σημείο, για την ανάπτυξη ενός ικανού αντικαρκινικού παράγοντα, με βασική δομή την ελαιοευρωπεΐνη **(1)**.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ: IV. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

## Όργανα-Τεχνικές

Κατά τη διάρκεια της πραγματοποίησης του πειραματικού μέρους της παρούσας διπλωματικής εργασίας, χρησιμοποιήθηκαν, σε περισσότερα του ενός στάδια, τα ακόλουθα υλικά, όργανα και τεχνικές.

Συμπυκνώσεις: Η συμπύκνωση των διαλυμάτων, όπου χρειάστηκε, έγινε υπό μειωμένη πίεση σε Rotavapor R-114 Buchi (*Εικόνα 9.α*).

Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας (TLC): Χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της πορείας των αντιδράσεων και των χρωματογραφιών στήλης και για τον έλεγχο της ταυτότητας των προϊόντων. Έγινε σε πλάκες αλουμινίου κανονικής φάσης (Silica gel 60 F254).

Η παρατήρηση των χρωματογραφημάτων έγινε σε λάμπα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis), σε μήκη κύματος 254nm και 366nm (*Εικόνα 9.β*). Για την εμφάνισή τους, ψεκάστηκαν στη συνέχεια με μεθανολικό διάλυμα θειικής βανιλίνης, παρασκευασμένου με τα ακόλουθα αντιδραστήρια:

Διάλυμα A: βανιλίνη 5% σε μεθανόλη

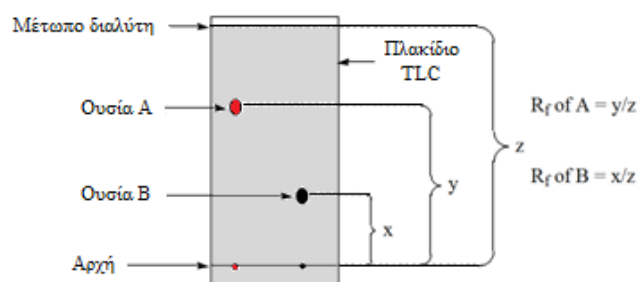
Διάλυμα B: π. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5% σε μεθανόλη

Ίσοι όγκοι των δύο διαλυμάτων αναμιγνύονται αμέσως πριν το ψεκάσμο και το χρωματογράφημα θερμαίνεται για 5min στους 105°C.

Η ταυτοποίηση των προϊόντων των αντιδράσεων μπορεί να γίνει με μέτρηση του R<sub>f</sub> (συντελεστής επιβραδύνσεως) τους (*Εικόνα 7*) στα χρωματογραφήματα και σύγκριση της τιμής αυτής με την αναφερόμενη στη βιβλιογραφία.

Ο R<sub>f</sub> μιας ουσίας προσδιορίζεται από τον ακόλουθο τύπο:

$$R_f = \frac{\text{Απόσταση που διένυσε η ουσία}}{\text{Απόσταση που διένυσε το μέτωπο του διαλύτη}}$$



**Εικόνα 7.** Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC)

### Παρασκευαστική Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας (Preparative TLC):

Χρησιμοποιήθηκε για το διαχωρισμό των επιθυμητών προϊόντων από τα παραπροϊόντα των αντιδράσεων (για ποσότητες ουσίας μέχρι 50mg). Πραγματοποιήθηκε σε υάλινες πλάκες επιστρωμένες με silica κανονικής φάσης (Silica gel 60 F254) και η παρατήρηση των χρωματογραφημάτων έγινε σε λάμπα υπεριώδους – ορατού (UV-Vis), σε μήκη κύματος 254nm και 366nm (*Εικόνα 9.β*).

Χρωματογραφία Στήλης: Χρησιμοποιήθηκε για το διαχωρισμό των επιθυμητών προϊόντων από τα παραπροϊόντα των αντιδράσεων. Ο διαχωρισμός αυτός γίνεται με τη βοήθεια διαλυτών έκλουσης αυξανόμενης πολικότητας και τα προϊόντα συλλέγονται σε κλάσματα, ανάλογα με την πολικότητα τους.

Η στατική φάση που χρησιμοποιήθηκε είναι διοξείδιο του πυριτίου, SiO<sub>2</sub> (Silica gel 40-63μm/ Silica flash, είτε 20-40μm ή 6-20μm) και κάθε φορά προστίθεται στη διαχωριστική στήλη, ως εναιώρημα στον πρώτο διαλύτη έκλουσης.

Ακόμη, εφαρμόστηκε η τεχνική της ξηρής εναπόθεσης («ξηρό ντεπώ») για την προετοιμασία του στερεού μείγματος των ουσιών που θα διαχωρίζονταν. Στην τεχνική αυτή, προστίθεται αρχικά στο στερεό, ποσότητα SiO<sub>2</sub> (silica gel 70-200μm) περίπου διπλάσια από το βάρος του στερεού. Κατόπιν, το μίγμα αυτό διαλύεται στο επιλεγμένο σύστημα διαλυτών, το οποίο εξατμίζεται, στη συνέχεια, υπό μειωμένη πίεση. Ως αποτέλεσμα, το στερεό παραλαμβάνεται σε μορφή σκόνης, με καλές ρεολογικές ιδιότητες.

Τέλος, για να διαπιστωθεί σε ποια από τα κλάσματα που έχουν παραληφθεί από τη στήλη περιέχονται κοινά συστατικά –όποτε και τα κλάσματα αυτά θα πρέπει να συνενωθούν–, πραγματοποιούνται χρωματογραφήματα TLC κανονικής φάσης.

*Για την ταυτοποίηση της δομής των ενώσεων που συντέθηκαν και για τον ποιοτικό και ποσοτικό έλεγχο αυτών, χρησιμοποιήθηκαν οι εξής τεχνικές:*

### ☞ Ποιοτικός Έλεγχος:

### Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR):

Ελήφθησαν φάσματα <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR και, σε κάποιες περιπτώσεις, δύο διαστάσεων φάσματα. Η λήψη των φασμάτων πρωτονίου <sup>1</sup>H NMR έγινε σε φασματογράφο πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού NMR Bruker Ultrashield™ Plus 600 (600MHz) ή Bruker DRX400, <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz), ενώ τα φάσματα <sup>13</sup>C-NMR, καθώς και τα φάσματα δυο διαστάσεων: COSY (Correlation spectroscopy), COSY-LR (Long Range Correlation spectroscopy),

HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence) και HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence) καταγράφηκαν σε φασματογράφο Bruker Ultrashield™ Plus 600 (600MHz) (Εικόνα 9.γ).

Οι χημικές μετατοπίσεις εκφράζονται σε τιμές δ (ppm), με εσωτερικό πρότυπο TMS και οι σταθερές σύζευξης (J), σε Hz. Η πολλαπλότητα των κορυφών εκφράζεται ως s=απλή, d=διπλή, t=τριπλή, q=τετραπλή, dd=διπλή-διπλών, m=πολλαπλή, br=ευρεία.

Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν στη λήψη των φασμάτων, ήταν: δευτεριωμένο χλωροφόρμιο, CDCl<sub>3</sub> (7.26 ppm για το <sup>1</sup>H-NMR και 77.0 ppm για το <sup>13</sup>C-NMR) και δευτεριωμένο νερό, D<sub>2</sub>O (4.79 ppm για το <sup>1</sup>H-NMR).

#### Φασματομετρία Μάζας (MS):

Τα φάσματα μάζας ελήφθησαν με τη χρήση υβριδικού φασματογράφου μάζας που αποτελείται από γραμμική παγίδα ιόντων (LTQ), σε σειρά με κυκλοτρονιακού τύπου αναλυτή μαζών μετασχηματισμού Fourier (Orbitrap) – (LTQ-Orbitrap Discovery -ThermoFinnigan, San Jose, USA). (Εικόνα 9.δ).

#### Προσδιορισμός Στροφικής Ικανότητας, $[\alpha]_D^t$ :

Για τον υπολογισμό της στροφικής ικανότητας,  $[\alpha]_D^t$  ή  $[\alpha]_\lambda^t$ , χρησιμοποιήθηκε πολωσίμετρο (Εικόνα 9.ε), αποτελούμενο από τα εξής:

- α. λυχνία νατρίου που παράγει μονοχρωματικό φως σε μήκος κύματος 521 nm
- β. πολωτή του φωτός (πρίσμα Nicol)
- γ. κυκλικό διάφραγμα από ειδική ύαλο
- δ. ειδικό υποδοχέα (κυψελίδα) του υγρού ή του διαλύματος της προς μελέτη ουσίας
- ε. αναλυτή του πολωμένου φωτός (πρίσμα Nicol)
- στ. σύστημα μέτρησης της γωνίας στροφής

Το μέγεθος της οπτικής στροφής που προκαλείται από μια ουσία εξαρτάται από το μήκος κύματος του χρησιμοποιούμενου φωτός (λ), τη διαδρομή που διανύει το φως (μήκος κυψέλης, μ, σε dm), τη θερμοκρασία (t), τη φύση του διαλύτη και τη συγκέντρωση της διαλυμένης ουσίας (c).

Η  $[\alpha]_D^t$  υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$[\alpha]_D^t = \beta \frac{100}{\mu d}$$

όπου β: η γωνία στροφής του επιπέδου πόλωσης του φωτός (deg) (αναγνωσθείσα γωνία στροφής)



$d$ : η συγκέντρωση της οπτικά ενεργής ουσίας (%w/v, δηλαδή g/ 100 mL)

$\mu$ : το μήκος διαδρομής του φωτός (dm)

$[\alpha]_D^t$ : η ειδική στροφική ικανότητα για συγκεκριμένη θερμοκρασία,  $t$  και μήκος κύματος φωτός,  $\lambda$ . Η γωνία στροφής για  $d= 1\text{g}/ 100\text{ mL}$  και  $\mu= 1\text{dm}$ .

Το όργανο παρέχει την τιμή της γωνίας στροφής,  $\beta$ , για μήκος κυβελίδας  $\mu= 1\text{dm}$  και συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας, εκφρασμένη, ως πυκνότητα  $d$ , σε g/ 100 mL.

### ∞ Ποσοτικός έλεγχος:

Η ζύγιση των στερεών αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και των προϊόντων που συντέθηκαν –για τον υπολογισμό της απόδοσης της εκάστοτε αντίδρασης, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια–, έγινε σε ζυγό ακριβείας, τεσσάρων δεκαδικών ψηφίων, της εταιρείας Santorius (Εικόνα 9.στ).

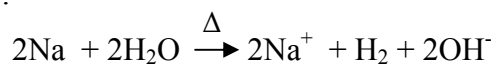
Ακόμη, σε πολλές περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε, για την ταυτόχρονη διεξαγωγή πολλών αντιδράσεων, σε κοινές συνθήκες, η συσκευή Syncore BÜchi (Switzerland) (Εικόνα 9.ζ).



Εκτός από τα παραπάνω, σε αρκετά από τα στάδια της σύνθεσης ήταν απαραίτητη η χρήση άνυδρου THF.

Για την παρασκευή του ακολουθείται η εξής διαδικασία:

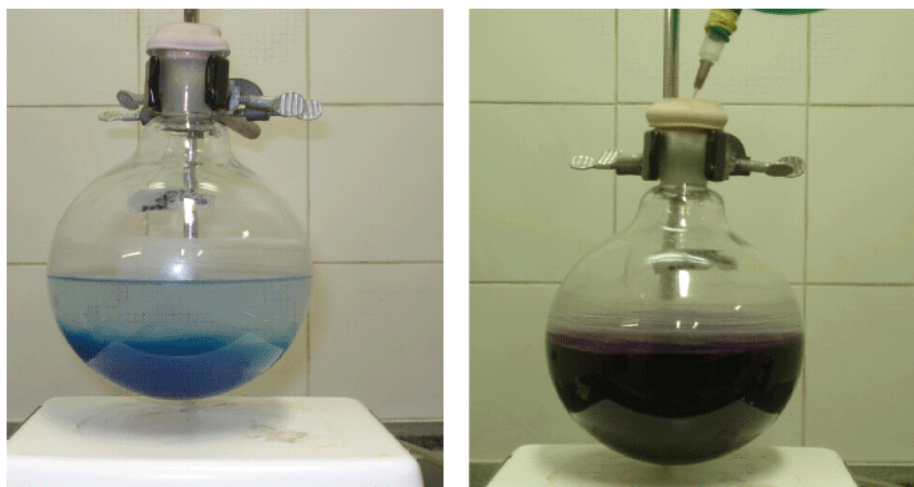
Παρασκευή άνυδρου THF: Σε μεγάλη σφαιρική φιάλη (όγκου ~1000mL) προστίθεται ικανή ποσότητα THF. Η σφαιρική τοποθετείται σε θερμαντικό μανδύα. Προστίθενται στη συνέχεια μικρά τεμάχια μεταλλικού Na, το οποίο φυλάσσεται σε καλά κλεισμένο φιαλίδιο μέσα σε παραφινέλαιο, καθώς και μικρή ποσότητα βενζοφαινόνης, η οποία είναι ο δείκτης. Έπειτα, αφήνεται το μίγμα να θερμανθεί, σε συνθήκες αργού, μέχρι βρασμού, έως ότου το διάλυμα γίνει, μετά το βρασμό, μπλε. Αυτό δείχνει το πέρας της αντίδρασης, δηλαδή ότι το THF έχει απαλλαγεί από κάθε ίχνος H<sub>2</sub>O, (Εικόνα 8) με μετατροπή του σε αέριο υδρογόνο (H<sub>2</sub>), σύμφωνα με την αντίδραση:



Στο τελικό σημείο, λοιπόν, όπου όλη η περιεχόμενη ποσότητα H<sub>2</sub>O έχει μετατραπεί σε H<sub>2</sub>, η πρώτη περίσσεια Na ανάγει τη βενζοφαινόνη προς το αντίστοιχο ενολικό ανιόν, το οποίο εμφανίζεται στο διάλυμα ως μετα νατρίου άλας και του δίνει μπλε χρώμα, σύμφωνα με την αντίδραση:



Πριν χρησιμοποιηθεί, το THF θερμαίνεται ξανά μέχρι να γίνει το διάλυμα μπλε. Τότε, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως, προκειμένου να μην προσροφήσει υγρασία από την ατμόσφαιρα.



**Εικόνα 8.** Αλλαγή χρώματος του THF από άχρωμο σε σκούρο μπλε-μωβ, κατόπιν προσθήκης Na και βενζοφαινόνης (δείκτης): με την έναρξη της ανάδευσης (αριστερά) και κατόπιν συνεχόμενης ανάδευσης, σε συνθήκες αργού (δεξιά)

*Τέλος, σε κάθε στάδιο της σύνθεσης είναι απαραίτητο να υπολογιστεί η απόδοση της αντίδρασης η οποία καταδεικνύει εάν η αντίδραση είχε τα αναμενόμενα, όχι μόνο ποιοτικά, αλλά και ποσοτικά αποτελέσματα.*

Υπολογισμός απόδοσης αντίδρασης: Αρχικά βρίσκεται η θεωρητική απόδοση σε g, από τη στοιχειομετρία της αντίδρασης και μετά η πρακτική απόδοση σε g, από τη μέτρηση της ποσότητας που έχει παραχθεί.

Τότε υπολογίζεται η % απόδοση της αντίδρασης από τον ακόλουθο τύπο:

$$\% \text{ Απόδοση} = \frac{\text{Πρακτική Απόδοση}}{\text{Θεωρητική Απόδοση}} \times 100$$

Η Πρακτική Απόδοση είναι η ποσότητα, σε g, του επιθυμητού προϊόντος που παραλαμβάνεται στο τέλος κάθε αντίδρασης, ενώ η Θεωρητική Απόδοση υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\text{Θεωρητική Απόδοση} = \frac{m_{\text{αρχική}} (g) \times MB_{\text{τελικό}} \left(\frac{g}{\text{mol}}\right)}{MB_{\text{αρχικό}} \left(\frac{g}{\text{mol}}\right)}$$

Η μετατροπή των mol σε g ή αντίστροφα, όπου χρειάζεται για τους παραπάνω υπολογισμούς, γίνεται από τον τύπο:

$$n = \frac{m}{Mr}$$



α)



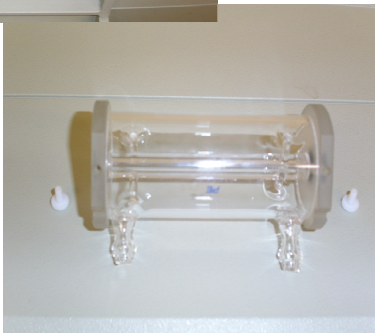
γ)



δ)



ε)



β)

ζ)



στ)

Εικόνα 9. Οργανολογία που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διπλωματική εργασία

## IV. Πειραματικό σκέλος παρασκευής ημισυνθετικών παραγώγων της ελαιοευρωπεΐνης

### IV.1. Περιγραφή προϊόντων

#### IV.1.a. Εισαγωγή

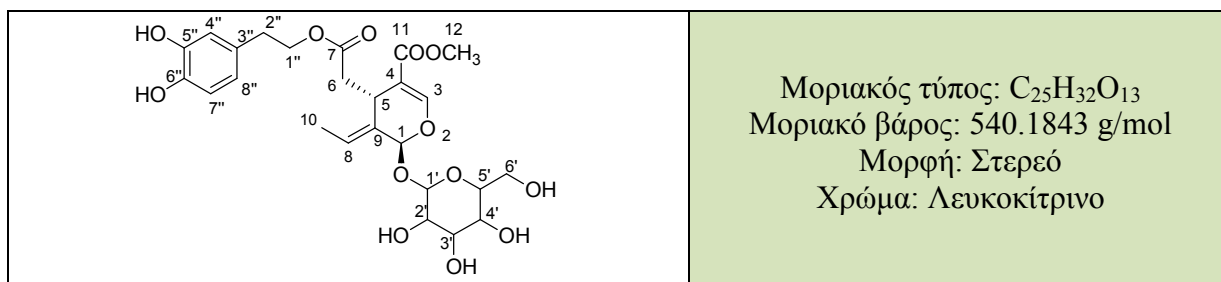
Στο τέταρτο και τελευταίο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας, περιγράφονται οι συνθετικές πορείες των τεσσάρων βασικών αντιδράσεων που εκτελέστηκαν, για την παρασκευή ενός εύρους ημισυνθετικών αναλόγων, με πρώτη ύλη την ελαιοευρωπεΐνη (**1**):

- ☞ σαπωνοποίηση
- ☞ ακετυλίωση
- ☞ εστεροποίηση
- ☞ αποπροστασία

Ακόμη, δίδονται τα φυσικοχημικά (Μοριακός Τύπος, Μοριακό Βάρος (MB), φυσική κατάσταση και χρώμα) και φασματοσκοπικά δεδομένα ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , MS) των παρασκευασθέντων ενώσεων, καθώς επίσης και η στροφική τους ικανότητα,  $[\alpha]_D^t$ .

#### IV.1.b. Ελαιοευρωπεΐνη – προφίλ

##### ⊗ Ελαιοευρωπεΐνη (**1**)



Η ελαιοευρωπεΐνη (**1**) απομονώθηκε από την *Olea europaea*, της οικογένειας Oleaceae. Καθαρισμός της (**1**) μας έδωσε άσπρο κρυσταλλικό στερεό.

Τα φάσματα <sup>1</sup>H NMR και <sup>13</sup>C NMR είναι ταυτόσημα με αυτά που έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία [136].

Το φάσμα της ελαιοευρωπεΐνης (**1**) παρατέθηκε στο κεφάλαιο II – Σχήμα 9.

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 7.42 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.76 (d,  $J_{7'',8''}=8.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>7''</sub>), 6.72 (d,  $J_{4'',8''}=1.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4''</sub>), 6.71 (dd,  $J_{8'',7''}=8.0\text{Hz}$ ,  $J_{8'',4''}=1.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8''</sub>), 5.94 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.66 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.79 (d,  $J_{1',2'}=8.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.23 (m, 1H, H<sub>1'a</sub>), 4.08 (m, 1H, H<sub>1'b</sub>), 3.81 (dd, overlapping with H<sub>5</sub>, 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.80 (dd,  $J_{5,6a}=8.5\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}=5\text{Hz}$ , overlapping with H<sub>6'b</sub>, 1H, H<sub>5</sub>), 3.63 (dd, overlapping with OMe, 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.63 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.45 (t,  $J_{4',3',5'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4'</sub>), 3.42-3.88 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.34 (t,  $J_{3',2',4'}=8.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 3.33 (t,  $J_{2',1',3'}=8.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>2'</sub>), 2.74 (m, 2H, H<sub>2''</sub>), 2.58 (dd,  $J_{6b,6a}=14.0\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.42 (dd,  $J_{6a,6b}=14.0\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=8.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 1.48 (d,  $J_{10,8}=7.0\text{Hz}$ , also COSY with H-1, 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 174.4 (CO, C<sub>7</sub>), 169.30 (CO, C<sub>11</sub>), 154.75 (CH, C<sub>3</sub>), 144.06 (C, C<sub>5''</sub>), 142.62 (C, C<sub>6''</sub>), 131.37 (C, C<sub>9</sub>), 128.41 (C, C<sub>4</sub>), 125.27 (CH, C<sub>8</sub>), 121.47 (CH, C<sub>8''</sub>), 116.90 (CH, C<sub>7''</sub>), 116.49 (CH, C<sub>4''</sub>), 108.18 (C, C<sub>3''</sub>), 99.71 (CH, C<sub>1'</sub>), 95.03 (CH, C<sub>1</sub>), 76.54 (CH, C<sub>5'</sub>), 75.87 (CH, C<sub>3'</sub>), 72.86 (CH, C<sub>2'</sub>), 69.64 (CH, C<sub>4'</sub>), 66.50 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 60.84 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 52.11 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 40.06 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 33.56 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 30.49 (CH, C<sub>5</sub>), 12.75 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -147$  (c 1.00, EtOH)

## IV.1.c. Σαπωνοποίηση

### IV.1.c.1. Γενική μέθοδο σαπωνοποίησης

#### Μέθοδος Α: Κλασική

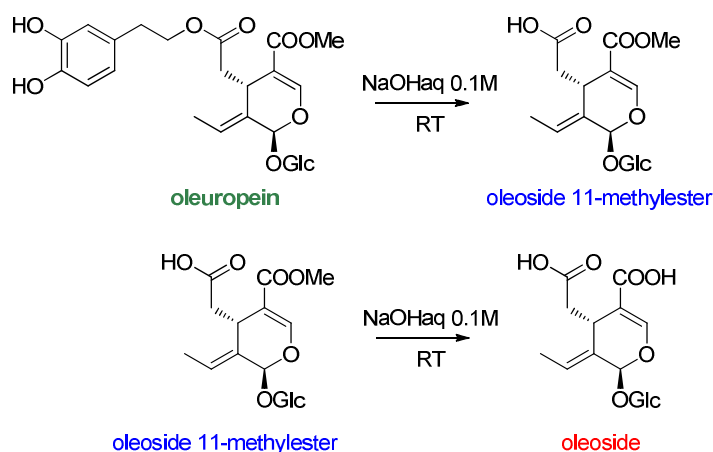
1g του **(1)** και 50mL (περίσσεια) υδατικού διαλύματος καυστικού νατρίου (NaOH) 0,1M αναδεύονται σε θερμοκρασία δωματίου (RT). Μετά από 4 ώρες ανάδευσης, με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC), διαπιστώνεται ότι η αντίδραση έχει τελειώσει. Εξουδετέρωση του μίγματος με προσθήκη υδροχλωρικού οξέος (HCl) 1N, κατά σταγόνες, μέχρι pH= 4-5. Εξάτμιση του διαλύτη και ακολούθως, καθαρισμός του προϊόντος, σε μορφή «ξηρού ντεπώ» (silica 70-200 $\mu$ m), με χρωματογραφία στήλης (silica flash (40-63 $\mu$ m)/ διχλωρομεθάνιο (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)/ μεθανόλη (MeOH): 95/5→50/50) δίνει, κατόπιν λυοφιλοποίησης, το επιθυμητό καρβοξυλικό οξύ [129], [137].

#### Μέθοδος Β: Μικροκυμάτων (MW)

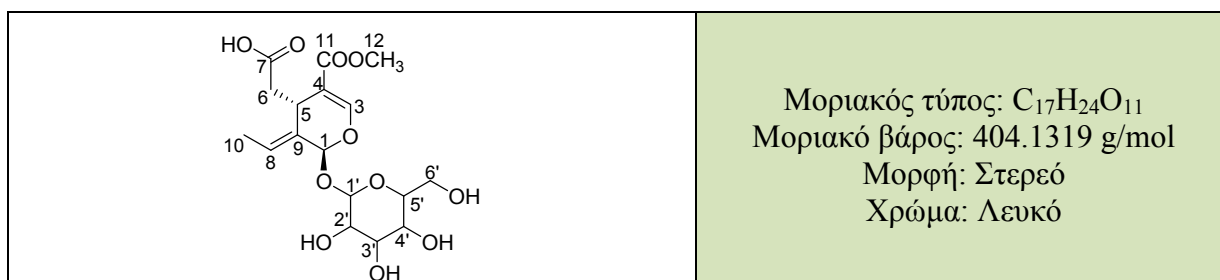
Ίδιες ποσότητες αντιδρώντων συστατικών χρησιμοποιούνται και για τη μέθοδο μικροκυμάτων, με τη διαφορά ότι η σαπωνοποίηση λαμβάνει χώρα μέσα στη συσκευή, ενώ ο απαιτούμενος χρόνος αντίδρασης στην περίπτωση αυτή είναι 6-9 λεπτά. Έλεγχος με TLC χρωματογραφία, υποδεικνύει το τέλος της αντίδρασης και ακολουθεί κατεργασία του αντιδρόντος μίγματος, όπως περιγράφηκε στην κλασική μέθοδο σαπωνοποίησης. Κατόπιν καθαρισμού, παραλαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν.

Με τη μέθοδο της σαπωνοποίησης παρασκευάστηκαν δύο προϊόντα, ξεκινώντας από την ελαιοευρωπείνη **(1)**:

- ο 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη **(2)** και
- ο ολεοσίδης **(3)**



## ω 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (2)



Σύμφωνα με τη κλασσική μέθοδο σαπωνοποίησης, 0.483g του (2) (απόδοση 65%), σε μορφή λευκού στερεού, παραλήφθηκαν από 1g του (1), κατόπιν καθαρισμού με χρωματογραφία στήλης (silica flash (40-63μm)/ διχλωρομεθάνιο (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)/ μεθανόλη (MeOH): 95/5→50/50, R<sub>f</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 8/2)= 0.22).

Η μέθοδος μικροκυμάτων έδωσε 0.365g του (2) (απόδοση 48%), σε μορφή λευκού στερεού. [127]

Το φάσμα του 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (2) παρατέθηκε στο Κεφάλαιο II–Σχήμα 10.

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 7.50 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.08 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.85 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.87 (d,  $J_{1',2'}=8.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 3.92 (dd,  $J_{5,6b}=9.3\text{Hz}$ ,  $J_{5,6a}=4.8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.84 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.5\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.68 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.66 (dd,  $J_{6'a,5'}=6.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.51 (t,  $J_{3',2',4'}=9.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 3.44 (ddd,  $J_{5',4'}=9.8\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'b}=5.9\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'a}=2.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 3.38 (t,  $J_{2',3',1'}=9.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>2'</sub>), 3.37 (t,  $J_{4',5',3'}=9.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4'</sub>), 2.70 (dd,  $J_{6b,6a}=13.5\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.32 (dd,  $J_{6a,6b}=13.5\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 1.68 (d,  $J_{10,8}=7.1\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 177.77 (CO, C<sub>7</sub>), 169.64 (CO, C<sub>11</sub>), 154.63 (CH, C<sub>3</sub>), 128.72 (C, C<sub>4</sub>), 125.08 (C, C<sub>9</sub>), 108.97 (CH, C<sub>8</sub>), 99.91 (CH, C<sub>1'</sub>), 95.20 (CH, C<sub>1</sub>), 76.71 (CH, C<sub>5'</sub>), 75.96 (CH, C<sub>3'</sub>), 72.96 (CH, C<sub>2'</sub>), 69.77 (CH, C<sub>4'</sub>), 60.91 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 52.19 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 41.63 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 31.11 (CH, C<sub>5</sub>), 13.15 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z calcd:** 427.1216, found: 427.1204; (M+Na<sup>+</sup>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -241 (c 0.03, MeOH)

ω Ολεοσίδης (3)

	<p>Μοριακός τύπος: C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>  Μοριακό βάρος: 390.1162g/mol  Μορφή: Στερεό  Χρώμα: Λευκό</p>
---	--

Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σαπωνοποίησης, 0.650g του (3) (απόδοση 90%) παραλήφθηκαν από 0.750g του (2) και κατόπιν καθαρισμού και λυοφιλοποίησης, σε μορφή λευκού στερεού [127].

Το φάσμα του ολεοσίδη (3) παρατέθηκε στο Κεφάλαιο II – Σχήμα 11.

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 7.17 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.01 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.85 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.89 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 3.93 (ddd,  $J_{5',4'}=9.7\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'a}=4.6\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'b}=1.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 3.86 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=1.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b'</sub>), 3.67 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.6\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.51 (t,  $J_{2',1',3'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 3.46 (dd,  $J_{5,6b}=4.4\text{Hz}$ ,  $J_{5,6a}=8.8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.38-3.40 (2xt,  $J_{2',3',1',4',5',3'}=9.4\text{Hz}$ , 2H, H<sub>2',4'</sub>), 2.58 (dd,  $J_{6b,6a}=14.6\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.06 (dd,  $J_{6a,6b}=14.6\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=8.8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 1.68 (d,  $J_{10,8}=6.9\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 181.44 (CO, C<sub>7</sub>), 169.54 (CO, C<sub>11</sub>), 149.43 (CH, C<sub>3</sub>), 129.96 (C, C<sub>4</sub>), 123.39 (C, C<sub>9</sub>), 115.39 (CH, C<sub>8</sub>), 99.66 (CH, C<sub>1'</sub>), 94.50 (CH, C<sub>1</sub>), 76.43 (CH, C<sub>5'</sub>), 75.71 (CH, C<sub>3'</sub>), 72.76 (CH, C<sub>2'</sub>), 69.55 (CH, C<sub>4'</sub>), 60.65 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 43.65 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 32.55 (CH, C<sub>5</sub>), 12.98 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z calcd:** 413.1060, found: 413.1035; (M+Na<sup>+</sup>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -294 (c 0.017, MeOH)



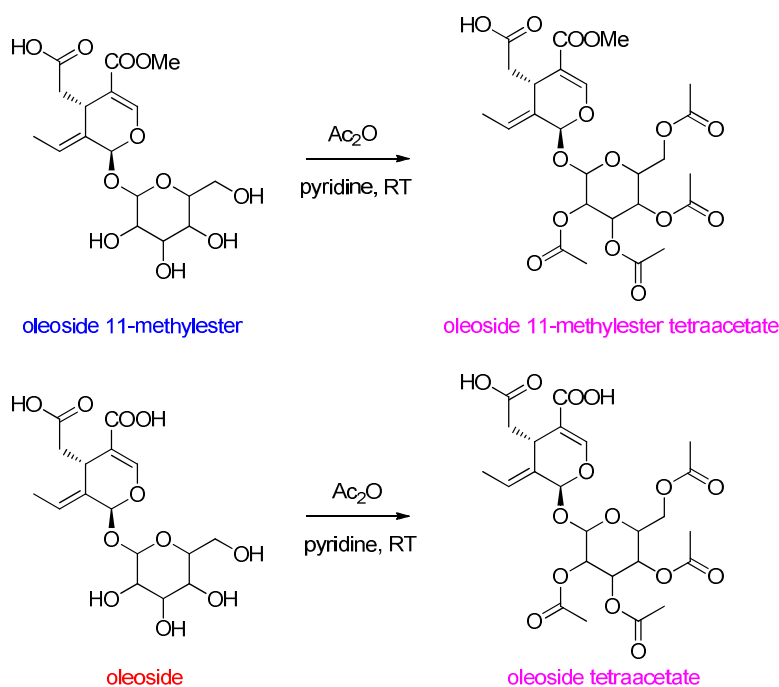
#### IV.1.d. Ακετυλίωση

##### IV.1.d.1. Γενική μέθοδος ακετυλίωσης

Σε 1eq του **(2)** ή του **(3)** προστίθεται πυριδίνη και το μίγμα αναδεύεται, υπό συνθήκες αργού. Στο διάλυμα προστίθενται 35eq οξικού ανυδρίτη, στους 0°C. Μετά από ανάδευση 2 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου, το μίγμα αραιώνεται με χλωροφόρμιο (CHCl<sub>3</sub>), πλένεται με νερό στους 0°C, και εξουδετερώνεται, με υδατικό διάλυμα HCl 1M, κατά σταγόνες, μέχρι pH= 5. Το διάλυμα εκχυλίζεται και οι δύο φάσεις, οργανική και υδατική, διαχωρίζονται. Η υδατική φάση εκχυλίζεται περαιτέρω με οξικό αιθυλεστέρα (EtOAc). Οι οργανικές στιβάδες που συλλέγονται ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) και συμπυκνώνονται, υπό μειωμένη πίεση. Ακολουθεί καθαρισμός του προϊόντος, με χρωματογραφία στήλης, (silica flash (40-63μm)/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 99/1→9/1, R<sub>f</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 9/1)= 0.56) που δίνει το επιθυμητό προϊόν, κατόπιν καθαρισμού και λυοφιλοποίησης, σε μορφή λευκού αφρού. [[129]

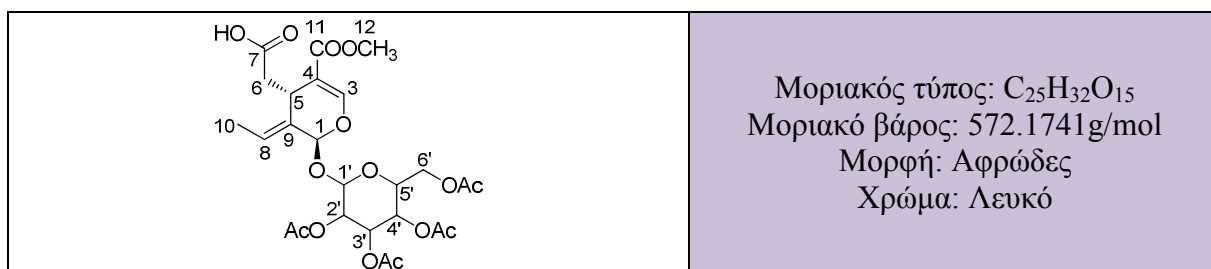
Με τη μέθοδο της ακετυλίωσης παρασκευάστηκαν δύο προϊόντα:

- ο τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη **(4)** και
- ο τετραοξικός ολεοσίδης **(5)**



IV.1.d.2. Προϊόντα ακετυλίωσης – προφίλ

⊗ Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (**4**)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ακετυλίωσης, 0.555g του (**4**) (απόδοση 30%) παραλήφθηκαν, από 1.3g (3,2 mmol) του (**2**), σε μορφή λευκού αφρού.

Το φάσμα του προϊόντος (**4**) παρατέθηκε στο Κεφάλαιο II – Σχήμα 18.

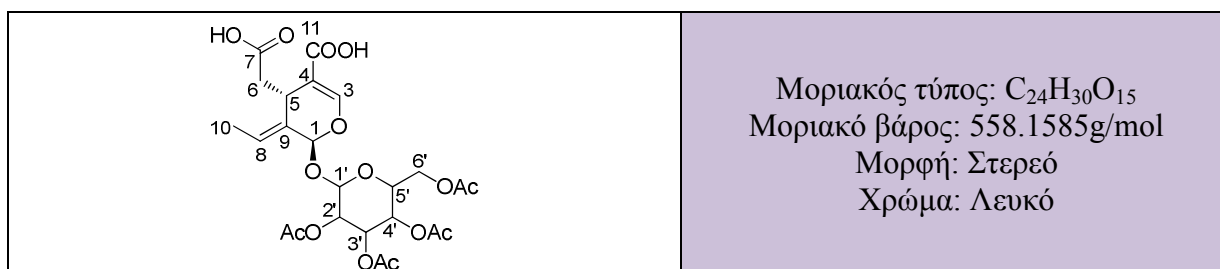
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.43 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.05 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.66 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.26 (t,  $J_{2,1'3'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>2'</sub>), 5.08-5.14 (m, 2H, H<sub>3',4'</sub>), 4.99 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.28 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.6\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.13 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=1.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.99 (dd,  $J_{5,6a}=8.7\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}=4.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.74-3.77 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.72 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.77 (dd,  $J_{6b,6a}=14.6\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.42 (dd,  $J_{6a,6b}=14.6\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=8.8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.08 (s, 3H, Ac), 2.01-2.03 (m, 9H, Ac), 1.74 (d,  $J_{10,8}=6.9\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 176.54 (CO, C<sub>7</sub>), 171.35 (CO, C<sub>11</sub>), 170.67 (CO, Ac), 169.86 (CO, Ac), 169.81 (CO, Ac), 167.25 (CO, Ac), 153.66 (CH, C<sub>3</sub>), 128.24 (C, C<sub>4</sub>), 125.55 (C, C<sub>9</sub>), 108.96 (CH, C<sub>8</sub>), 97.48 (CH, C<sub>1'</sub>), 94.06 (CH, C<sub>1</sub>), 72.92 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.66 (CH, C<sub>3'</sub>), 71.11 (CH, C<sub>2'</sub>), 68.62 (CH, C<sub>4'</sub>), 62.08 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 51.96 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 40.17 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 30.63 (CH, C<sub>5</sub>), 21.18 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.11 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.06 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.03 (CH<sub>3</sub>, Ac), 14.08 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 595.1639, found: 595.1620; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 611.1378, found: 611.1360; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -800$  (c 0.0125, MeOH)

⊗ Τετραοξικός ολεοσίδης (5)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο ακετυλίωσης, 0.020g του **(5)** (απόδοση 10%) παραλήφθηκαν, ξεκινώντας από 0.140g (3 mmol) του **(3)**.

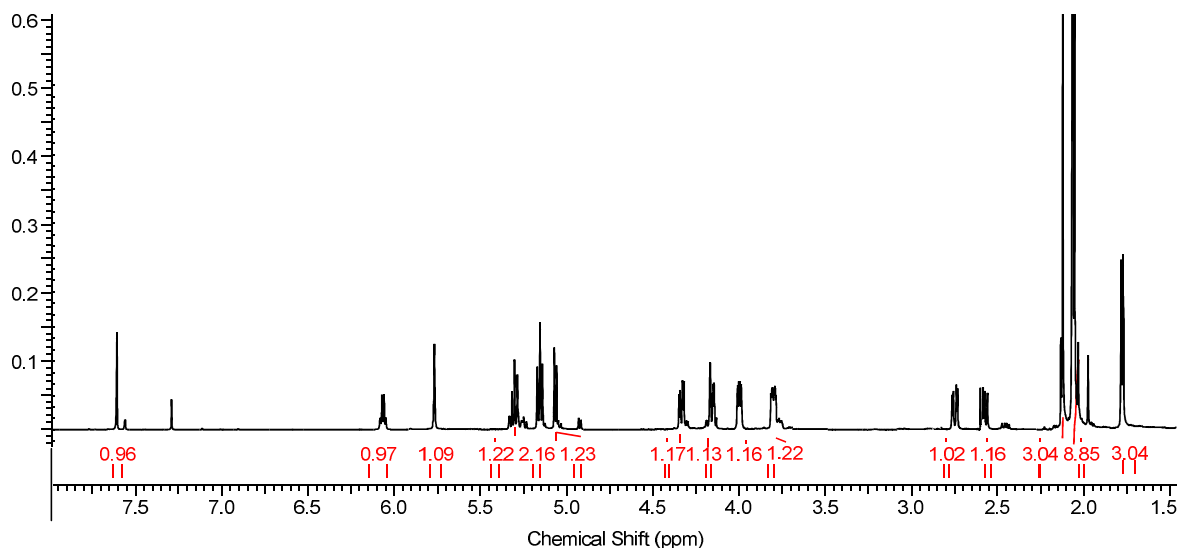
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.60 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.09 (q, *J*<sub>8,10</sub>=7.0Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.74 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.31 (t, *J*<sub>3',4',2'</sub>=9.4Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.15 (t, *J*<sub>2',3',1',4',5',3'</sub>=9.4Hz, 2H, H<sub>2',4'</sub>), 5.06 (d, *J*<sub>1',2'</sub>=7.9Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 4.32 (dd, *J*<sub>6'a,6'b</sub>=12.4Hz, *J*<sub>6'a,5'</sub>=4.6Hz, 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.24 (dd, *J*<sub>6'b,6'a</sub>=12.4Hz, *J*<sub>6'b,5'</sub>=1.9Hz, 1H, H<sub>6'b</sub>), 4.02 (ddd, *J*<sub>5',4'</sub>=9.7Hz, *J*<sub>5',6'a</sub>=4.6Hz, *J*<sub>5',6'b</sub>=1.9Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.78 (dd, *J*<sub>5,6b</sub>=4.4Hz, *J*<sub>5,6a</sub>=8.8Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.76 (dd, *J*<sub>6b,6a</sub>=14.6Hz, *J*<sub>6b,5</sub>=4.4Hz, 1H, H<sub>6b</sub>), 2.52 (dd, *J*<sub>6a,6b</sub>=14.6Hz, *J*<sub>6a,5</sub>=8.8Hz, 1H, H<sub>6a</sub>), 2.12 (s, 3H, Ac), 2.08 (2xs, 9H, Ac), 1.78 (d, *J*<sub>10,8</sub>=6.9Hz, 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 173.91 (CO, C<sub>7</sub>), 170.23 (CO, C<sub>11</sub>), 170.11 (CO, Ac), 169.33 (CO, Ac), 169.29 (CO, Ac), 168.24 (CO, Ac), 154.33 (CH, C<sub>3</sub>), 130.82 (C, C<sub>4</sub>), 124.84 (C, C<sub>9</sub>), 109.56 (CH, C<sub>8</sub>), 107.51 (CH, C<sub>1'</sub>), 104.42 (CH, C<sub>1</sub>), 74.83 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.09 (CH, C<sub>3'</sub>), 71.16 (CH, C<sub>2'</sub>), 69.35 (CH, C<sub>4'</sub>), 62.71 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 43.25 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 25.44 (CH, C<sub>5</sub>), 21.18 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.11 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.06 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.75 (CH<sub>3</sub>, Ac), 13.78 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 581.1482, found: 581.1605; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 597.1222, found: 597.1350; (M+K<sup>+</sup>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -400 (c 0.01, MeOH)

● **<sup>1</sup>H NMR**



#### IV.1.e. Εστεροποίηση

Όπως περιγράφηκε στο Κεφάλαιο Π.4, στην παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιήθηκαν δύο μέθοδοι παραγωγής εστέρων:

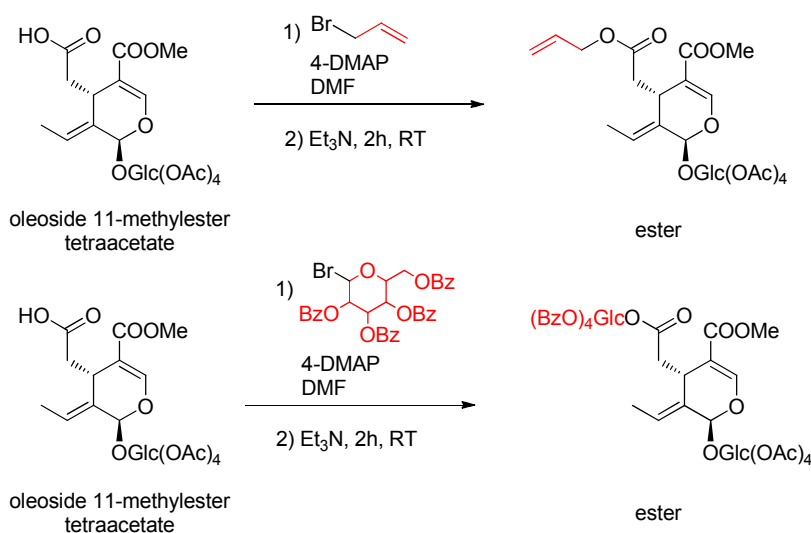
- η αντίδραση με μηχανισμό πυρηνόφιλης υποκατάστασης  $S_N2$ , με βρωμίδια και
- η εστεροποίηση με αλκοόλες και αμίνες ή θειόλες (αλκυλο και αρυλο εστέρες, αμίδια ή θειοεστέρες, ως παράγωγα)

##### IV.1.e.1. Γενική μέθοδος εστεροποίησης με βρωμίδια

Σε 0.050g (1eq, 87 mmol) του **(4)** προστίθεται 1eq του επιλεγμένου βρωμιδίου, μαζί με 0.08eq της διμεθυλαμινο-πυριδίνης (DMAP) και 0.41eq του διμεθυλο φορμαμίδιου (DMF), σε θερμοκρασία 0°C και το διάλυμα αναδεύεται. Κατόπιν, προστίθενται 1.4eq τριαιθυλαμίνης ( $Et_3N$ ), κατά σταγόνες και η ανάδευση συνεχίζεται, σε θερμοκρασία δωματίου, για 1h30min έως 2h30min. Με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) μετά το πέρας 2 περίπου ωρών, διαπιστώνεται ότι η αντίδραση τελείωσε. Ακολουθεί εκχύλιση του αντιδρόντος μίγματος 2 φορές, με χλωριούχο αμμώνιο ( $NH_4Cl$ ) και διχλωρομεθάνιο ( $CH_2Cl_2$ ). Στην υδατική στιβάδα αποβάλλεται το DMF και η  $Et_3N$ , ενώ στην οργανική παραλαμβάνω, κατόπιν ξήρανσης με θειικό νάτριο ( $Na_2SO_4$ ), διήθησης και εξάτμισης, το προϊόν της εστεροποίησης. Καθαρισμός του προϊόντος, με χρωματογραφία στήλης, (silica flash (40-63 $\mu$ m)/ c-Hex/ EtOAc: 70/30), δίνει το επιθυμητό προϊόν, σε μορφή λευκού στερεού και απαλλαγμένο από προσμίξεις [130].

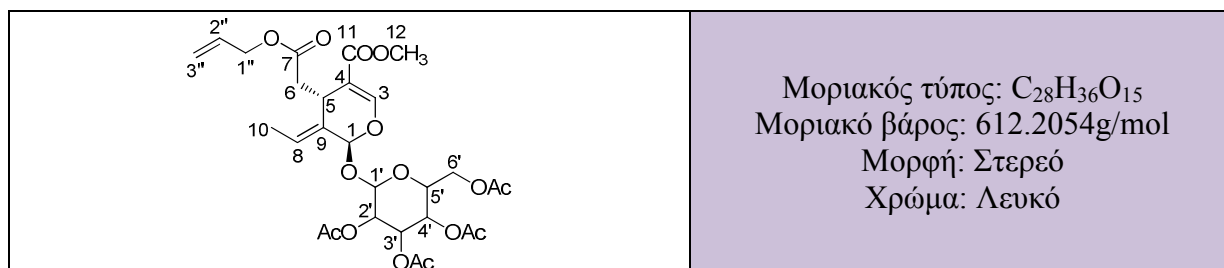
Με τη μέθοδο της εστεροποίησης με βρωμίδια, παρασκευάστηκαν 2 προϊόντα:

- ο τετραοξικός 7-αλλυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη **(6)** και
- ο τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-(τετραβενζοϋλο γλυκοπυρανοϋλο) εστέρας του ολεοσίδη **(7)**



IV.1.e.1.1. Προϊόντα εστεροποίησης με βρωμίδια – προφίλ

ω Τετραοξικός 7-αλλυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (6)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με βρωμίδια, 0.022g (απόδοση 42%) του (6) παραλήφθηκαν από 0.050g του (4), σε μορφή λευκού στερεού.

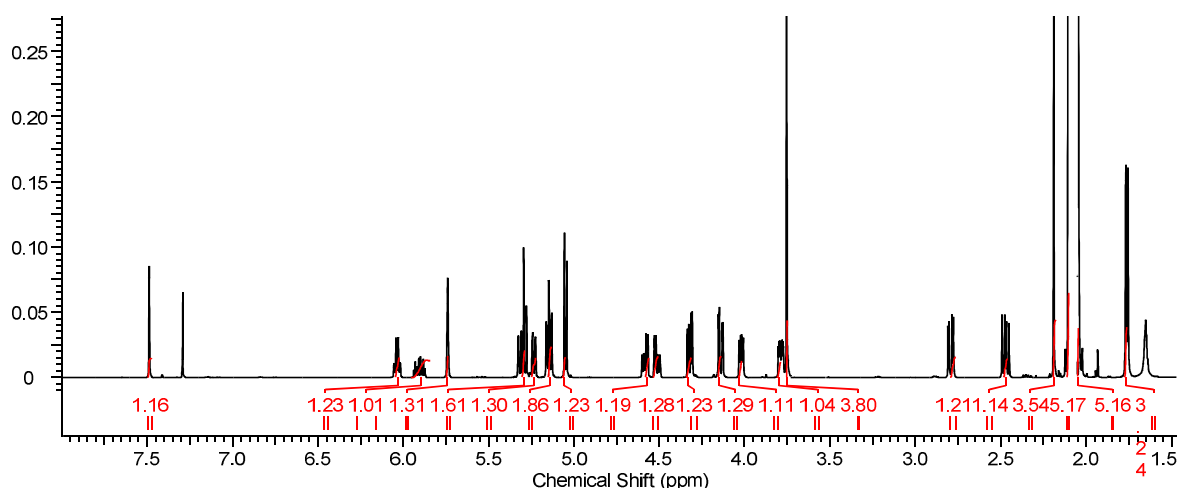
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.49 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.03 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.91 (m, 1H, H<sub>2''</sub>), 5.74 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.29 (t,  $J_{3',4',2''}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 5.23 (dd,  $J_{3'',a,3'',b}=1.2\text{Hz}$ ,  $J_{3'',a,2''}=12.0\text{Hz}$ , 2H, H<sub>3''</sub>), 5.15 (t, 2H, H<sub>2',4'</sub>), 5.05 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.58 (dd, 1H, H<sub>1'',a</sub>), 4.52 (dd, 1H, H<sub>1'',b</sub>), 4.33 (dd,  $J_{6',a,6',b}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6',a,5'}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6',a</sub>), 4.13 (dd,  $J_{6',b,6',a}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6',b,5'}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6',b</sub>), 4.03 (dd,  $J_{5,6a}=9.1\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}=4.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.79 (ddd, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.75 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.79 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.48 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.19 (s, 3H, Ac), 2.11-2.05 (2xs, 9H, Ac), 1.77 (d,  $J_{10,8}=6.9\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 173.10 (CO, C<sub>7</sub>), 170.23 (CO, C<sub>11</sub>), 170.21 (CO, Ac), 170.17 (CO, Ac), 169.98 (CO, Ac), 168.55 (CO, Ac), 155.26 (CH, C<sub>3</sub>), 132.17 (CH, C<sub>2''</sub>), 130.72 (C, C<sub>4</sub>), 128.01 (C, C<sub>9</sub>), 124.83 (CH, C<sub>8</sub>), 118.22 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3''</sub>), 107.52 (CH, C<sub>1'</sub>), 104.32 (CH, C<sub>1</sub>), 74.85 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.11 (CH, C<sub>3'</sub>), 71.17 (CH, C<sub>2'</sub>), 69.35 (CH, C<sub>4'</sub>), 65.90 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 62.71 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 52.35 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 41.46 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 26.05 (CH, C<sub>5</sub>), 21.78 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.67 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.60 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.32 (CH<sub>3</sub>, Ac), 13.74 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

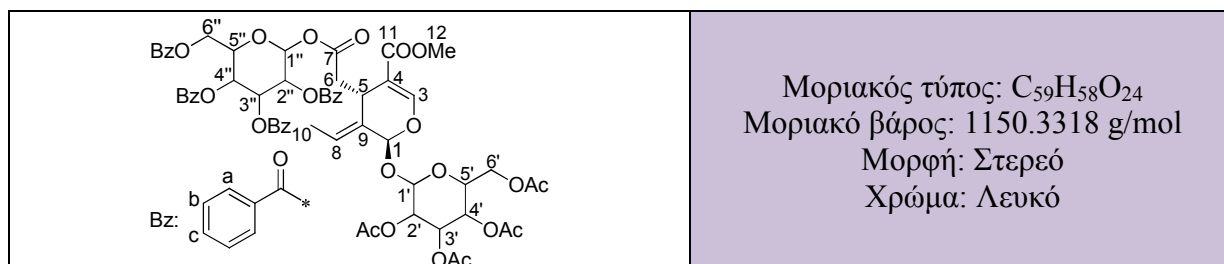
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z calcd:** 635.1952, found: 635.2088; (M+Na<sup>+</sup>)

$[\alpha]_D^{20} = -825$  (c 0.04, MeOH)

**<sup>1</sup>H NMR**



8) Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-(τετραβενζοΐλο γλυκοκυρανόζυλο) εστέρας του ολεοσίδη (7)



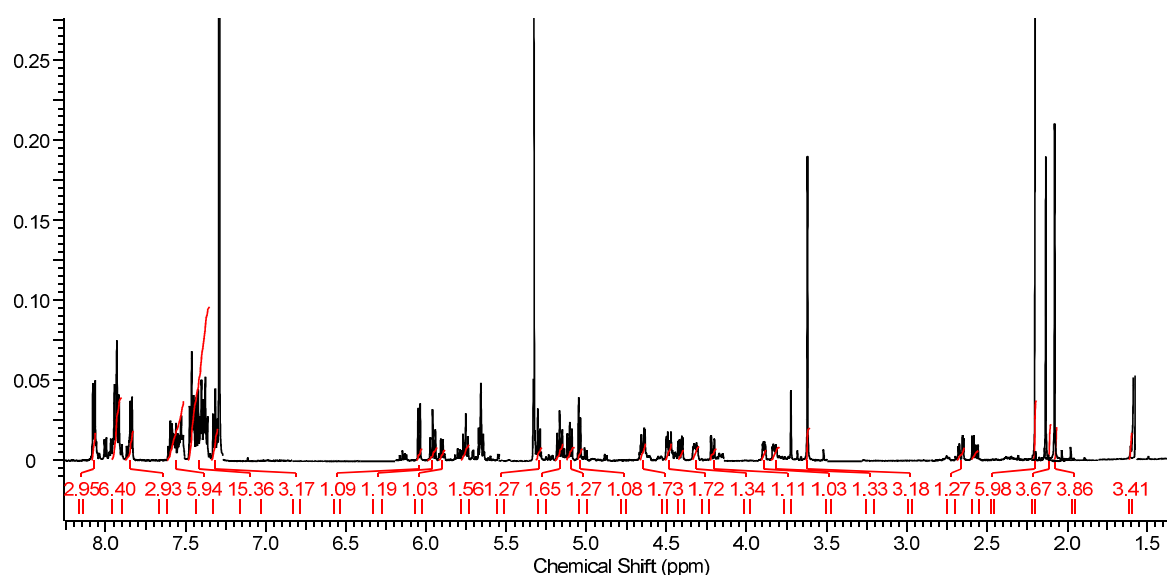
Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με βρωμίδια, 0.008g του (7) (απόδοση 8%) παραλήφθηκαν από 0.050g του (4).

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.08 (d, 2H, H<sub>a</sub>), 7.93 (t, 2H, H<sub>b</sub>), 7.84 (d, 2H, H<sub>a</sub>), 7.62-7.30 (2d, 3t, 4t, 9H, H<sub>a,b,c</sub>), 7.47 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.05 (d,  $J_{1'',2''}=7.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1''</sub>), 5.96 (t, 1H, H<sub>3''</sub>), 5.90 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.76 (t, 1H, H<sub>2''</sub>), 5.66 (m, 2H, H<sub>4'',1</sub>), 5.31 (t,  $J_{3',4',2'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 5.17 (t,  $J_{2',1',3'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>2'</sub>), 5.11 (t,  $J_{4',3',5'}=9.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4'</sub>), 5.04 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.64 (dd,  $J_{6'',b,6''a}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'',b,5''}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6''b</sub>), 4.48 (dd,  $J_{6''a,6''b}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6''a,5''}=4.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6''a</sub>), 4.40 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.33 (ddd,  $J_{5'',4''}=7.7\text{Hz}$ ,  $J_{5'',6''a}=4.5\text{Hz}$ ,  $J_{5'',6''b}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5''</sub>), 4.22 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.89 (ddd,  $J_{5',4'}=9.2\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'b}=4.4\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'a}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 3.82 (dd,  $J_{5,6a}=9.1\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}=4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.62 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.68 (dd,  $J_{6b,6a}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=2.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.58 (dd,  $J_{6a,6b}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=5.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.20-2.07 (3s, 12H, Ac), 1.89 (d,  $J_{10,8}=6.7\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 1173.3216, found: 1173.3228; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 1189.2955, found: 1189.2956; (M+K<sup>+</sup>)

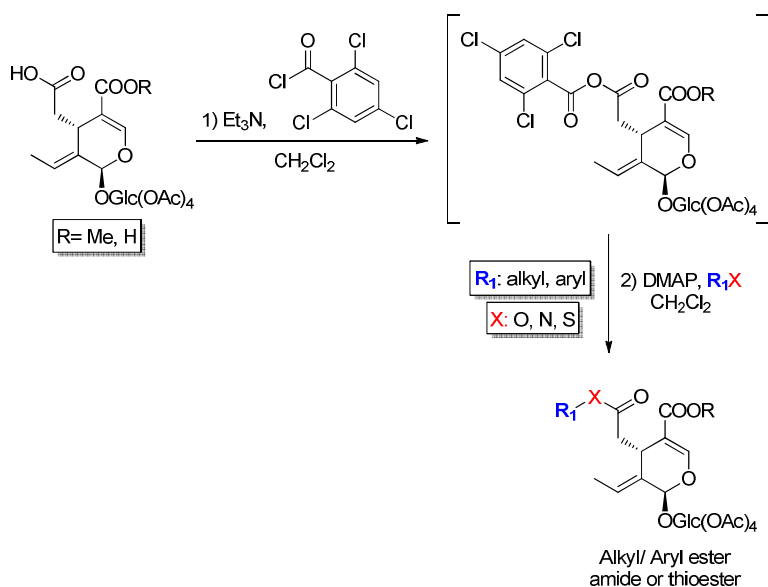
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -366$  (c 0.03, MeOH)

● **<sup>1</sup>H NMR**



#### IV.1.e.2. Γενική μέθοδος εστεροποίησης με αλκοόλες, αμίνες ή θειόλες

0,050g (1eq) του **(4)** ή του **(5)** διαλύονται σε 3mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> υπό συνθήκες αργού. Έπειτα προστίθενται 1.2eq του 2,4,6-τριχλωροβενζόυλο χλωρίδιο και 1.4eq της Et<sub>3</sub>N, στους 0°C, το μίγμα αναδεύεται για 2 ώρες σε συνθήκες περιβάλλοντος (RT) και το διάλυμα γίνεται πορτοκαλί. Μίγμα 1.5eq της επιλεγμένης αλκοόλης με 1.4eq της DMAP και το CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) προστίθεται κατά σταγόνες, στους 0°C. Έπειτα από 2h30min ανάδευσης, στο μίγμα προστίθεται υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (NH<sub>4</sub>Cl), κατά σταγόνες, μέχρι pH= 5-6 και το μίγμα εκχυλίζεται 2 φορές με 30mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Η υδατική στιβάδα εκχυλίζεται εκ νέου 2 φορές με EtOAc, και οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται και ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ακολουθεί διήθηση υπό κενό, πλύση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, εξάτμιση του διαλύτη και καθαρισμός του προϊόντος, με χρωματογραφία στήλης, (silica flash (40-63μm)/ c-Hex/ EtOAc: 8/2→7/3, για προϊόντα που προέκυψαν από το **(4)** και CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH: 98/2→90/10, για προϊόντα που προέκυψαν από το **(5)**), που δίνει τον επιθυμητό εστέρα, σε μορφή λευκού στερεού [129].



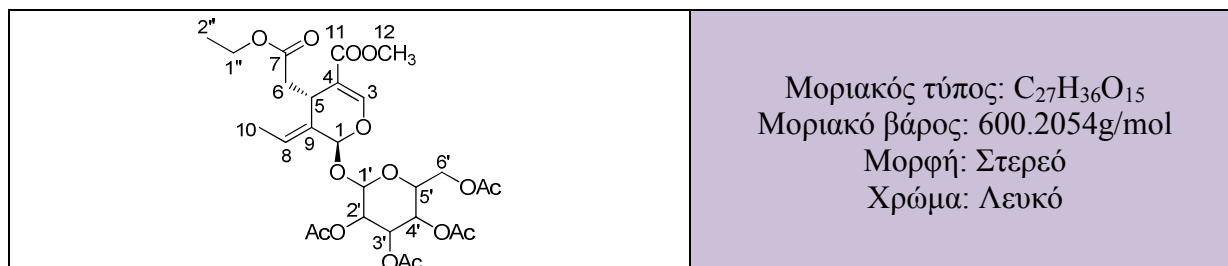
Με τη μέθοδο της εστεροποίησης με αλκοόλες, αμίνες και θειόλες, συντέθηκαν συνολικά **15** ακετυλιωμένα παράγωγα, εκ των οποίων τα **6**, **αλκυλο εστέρες (IV.1.e.2.1)**, **1** **αμίδιο (IV.1.e.2.2)** και τα **8**, **αρυλο εστέρες (IV.1.e.2.3)**. Σε αυτές τις ομάδες ενώσεων, την κύρια διαφορά στη δομή αποτελεί η ομάδα R<sub>1</sub> (αλκυλο, αρυλο, αμινο, ή θειο- ομάδα). Επομένως, εύκολα συμπεραίνεται ότι το φασματοσκοπικό προφίλ των ενώσεων αυτών θα είναι παρόμοιο, ως προς το βασικό ολεοσιδικό σκελετό και θα διαφοροποιείται, ως προς την ομάδα R<sub>1</sub>.

Από τους αλκυλο εστέρες, οι 4 προέρχονται από τον τετραοξικό 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη **(4)**, ενώ οι άλλοι 2 από τον τετραοξικό ολεοσίδη **(5)**. Αυτή η διάκριση αποτελεί ένα ακόμα σημείο ενδιαφέροντος, σε ότι αφορά το φασματοσκοπικό προφίλ του προϊόντος. Οι 6 αλκυλο εστέρες, λοιπόν, διαφοροποιούνται φασματοσκοπικά, όχι μόνο ως προς το είδος της ομάδας R<sub>1</sub>, αλλά και από την ύπαρξη ή όχι μεθυλο ομάδας στη θέση 11. Οι αρυλο εστέρες προέρχονται όλοι από τον τετραοξικό 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη **(4)**.

IV.1.e.2.1. Προϊόντα εστεροποίησης με αλκοόλες - *Αλκυλο εστέρες* – προφίλ

IV.1.e.2.1.1. Αλκυλο εστέρες τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**4**)

∞ Τετραοξικός 7-αιθυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (**8**)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με αλκοόλες, 0.016g (απόδοση 31%) του (**8**) παραλήφθηκαν από 0.050g του (**4**), σε μορφή λευκού στερεού.

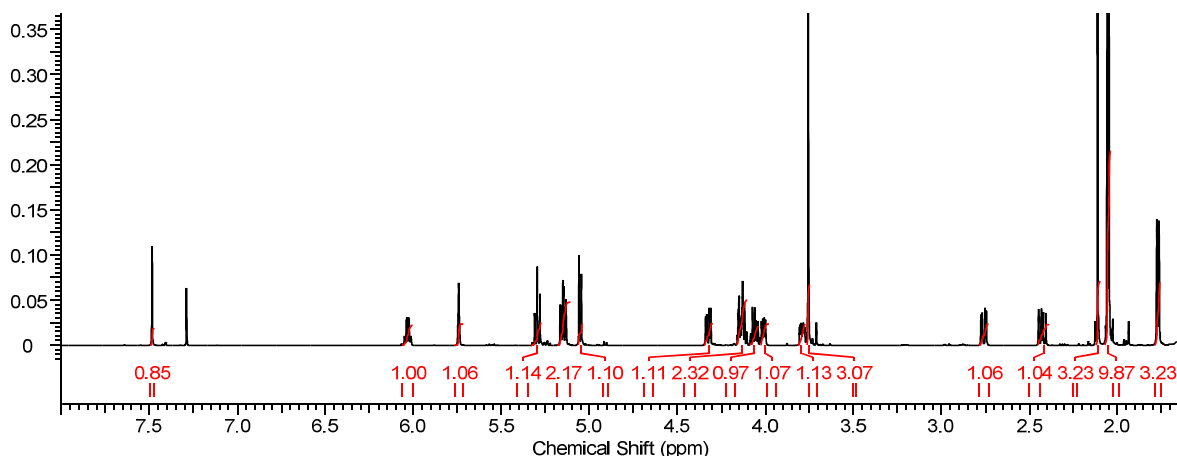
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.48 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.03 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.74 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.28 (t,  $J_{3',2',4'}=9.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 5.08-5.14 (m, 2H, H<sub>2',4'</sub>), 4.99 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.32 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.14 (m, 2H, H<sub>6'b,1''a</sub>), 4.06 (m, 1H, H<sub>1''b</sub>), 3.99 (dd,  $J_{5,6a}=9.0\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.74-3.77 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.72 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.76 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.50\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.43 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.08 (s, 3H, Ac), 2.01-2.03 (m, 9H, Ac), 1.74 (d,  $J_{10,8}=6.5\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>), 1.25 (t, 3H, H<sub>2''</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 171.06 (CO, C<sub>7</sub>), 170.54 (CO, C<sub>11</sub>), 170.22 (CO, Ac), 170.17 (CO, Ac), 170.11 (CO, Ac), 169.29 (CO, Ac), 152.96 (CH, C<sub>3</sub>), 129.01 (C, C<sub>4</sub>), 128.02 (C, C<sub>9</sub>), 108.73 (CH, C<sub>8</sub>), 97.03 (CH, C<sub>1'</sub>), 93.70 (CH, C<sub>1</sub>), 72.45 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.12 (CH, C<sub>3'</sub>), 70.65 (CH, C<sub>2'</sub>), 68.18 (CH, C<sub>4'</sub>), 61.72 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 60.46 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 51.38 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 39.92 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 30.17 (CH, C<sub>5</sub>), 26.84 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.88 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.61 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.52 (CH<sub>3</sub>, Ac), 14.07 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 13.50 (CH<sub>3</sub>, C<sub>2''</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 623.1952, found: 623.1964; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 639.1691 found: 639.1703; (M+K<sup>+</sup>)

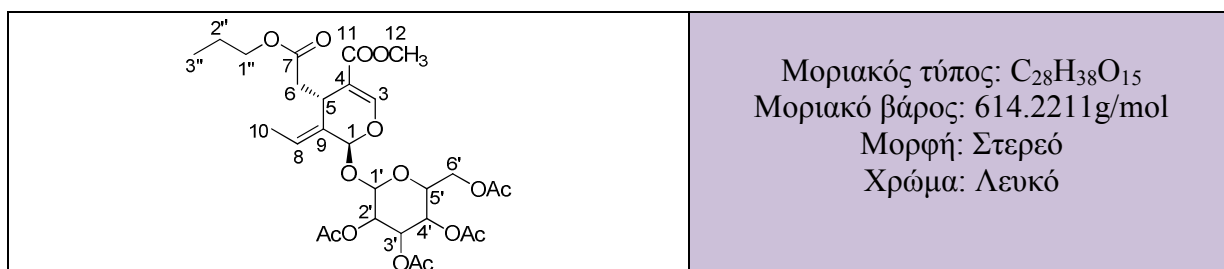
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -375$  (c 0.04, MeOH)

**<sup>1</sup>H NMR**





⊗ Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-προπυλεστέρας του ολεοσιδίου (9)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με αλκοόλες, 0.018g (απόδοση 34%) του (9) παραλήφθηκαν από 0.050g του (4), σε μορφή λευκού στερεού.

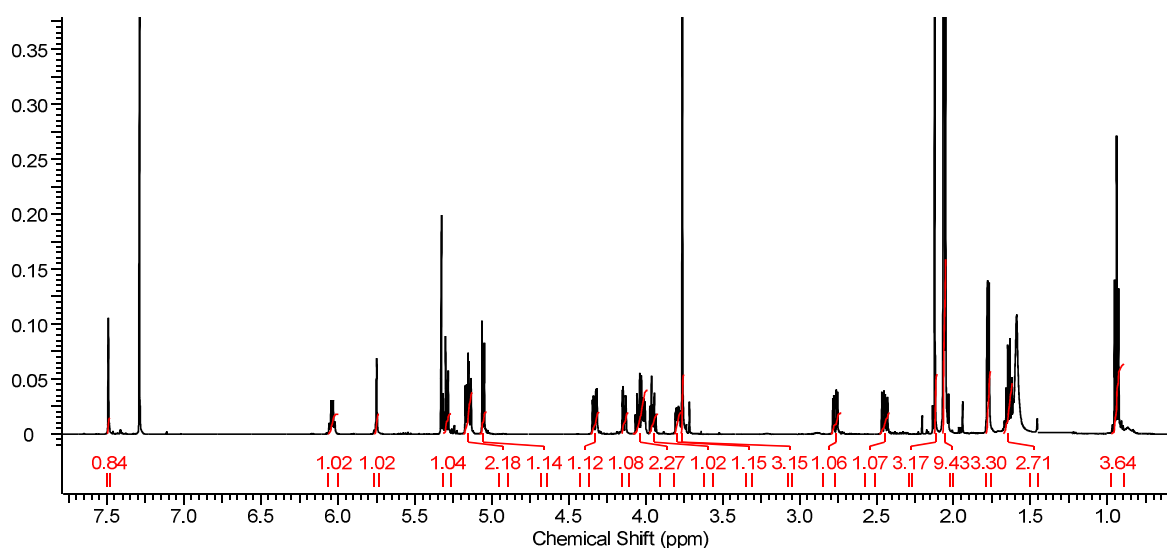
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.48 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.03 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.74 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.30 (t,  $J_{3',4',2'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 5.08-5.14 (m, 2H, H<sub>2',4'</sub>), 5.06 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.31 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.14 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 4.05 (m, 1H, H<sub>1''a</sub>), 4.01 (dd,  $J_{5,6a}=9.1\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}=4.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.95 (m, 1H, H<sub>1''b</sub>), 3.76 (ddd, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.72 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.77 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.45 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.08 (s, 3H, Ac), 2.01-2.03 (m, 9H, Ac), 1.74 (d,  $J_{10,8}=6.5\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>), 1.25 (m, 2H, H<sub>2''</sub>), 0.94 (t, 3H, H<sub>3''</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 173.16 (CO, C<sub>7</sub>), 170.28 (CO, C<sub>11</sub>), 170.23 (CO, Ac), 170.17 (CO, Ac), 169.91 (CO, Ac), 168.53 (CO, Ac), 155.27 (CH, C<sub>3</sub>), 130.72 (C, C<sub>4</sub>), 129.41 (C, C<sub>9</sub>), 124.86 (CH, C<sub>8</sub>), 107.40 (CH, C<sub>1</sub>), 104.50 (CH, C<sub>1'</sub>), 74.80 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.09 (CH, C<sub>3'</sub>), 71.15 (CH, C<sub>2'</sub>), 69.32 (CH, C<sub>4'</sub>), 66.20 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 62.71 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 41.06 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 52.37 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 26.08 (CH, C<sub>5</sub>), 21.93 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 21.19 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.14 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.09 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.02 (CH<sub>3</sub>, Ac), 13.76 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 10.35 (CH<sub>3</sub>, C<sub>3''</sub>)

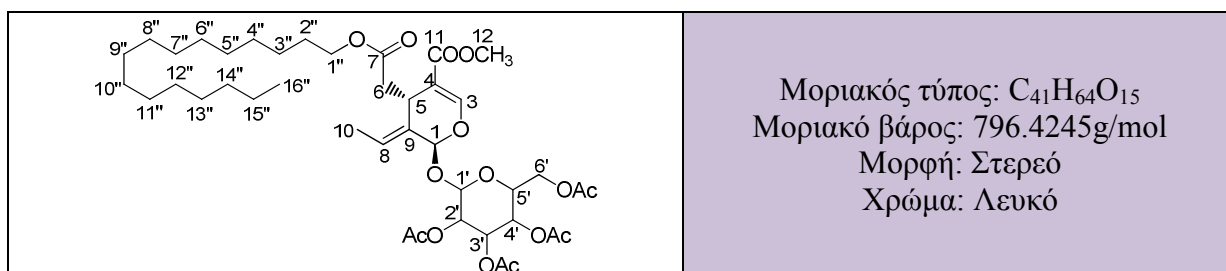
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 637.2108, found: 637.2120; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 653.1848, found: 653.1859; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -633.3$  (c 0.03, MeOH)

● <sup>1</sup>H NMR



∞ Τετραοξικός 7-κετυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (**10**)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με αλκοόλες, 0.020g (απόδοση 30%) του (**10**) παραλήφθηκαν από 0.050g του (**4**), σε μορφή λευκού στερεού.

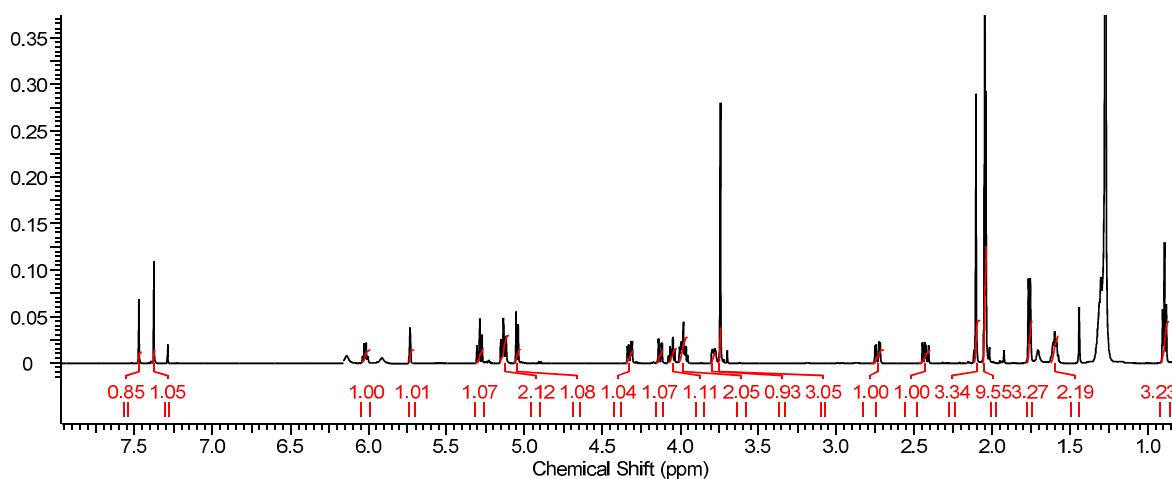
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.47 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.02 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.73 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.29 (t,  $J_{3',4',2'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 5.08-5.14 (m, 2H, H<sub>2',4'</sub>), 5.05 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.33 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.13 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 4.05 (m, 2H, H<sub>1'',a,5</sub>), 3.98 (m, 1H, H<sub>1'',b</sub>), 3.74-3.77 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.72 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.74 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.45 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.08 (s, 3H, Ac), 2.01-2.03 (m, 9H, Ac), 1.76 (d,  $J_{10,8}=6.5\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>), 1.60 (quin, 2H, H<sub>2''</sub>), 1.30 (s, 26H, H<sub>3'',4'',15''</sub>), 0.90 (t, 3H, H<sub>16''</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 171.17 (CO, C<sub>7</sub>), 170.50 (CO, C<sub>11</sub>), 170.10 (CO, Ac), 169.26 (CO, Ac), 169.25 (CO, Ac), 166.71 (CO, Ac), 152.94 (CH, C<sub>3</sub>), 128.12 (C, C<sub>4</sub>), 124.65 (C, C<sub>9</sub>), 108.69 (CH, C<sub>8</sub>), 97.01 (CH, C<sub>1</sub>), 93.71 (CH, C<sub>1'</sub>), 72.46 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.13 (CH, C<sub>3'</sub>), 70.67 (CH, C<sub>2'</sub>), 68.21 (CH, C<sub>4'</sub>), 64.72 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 61.73 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 51.34 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 39.94 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 31.83 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 30.15 (CH, C<sub>5</sub>), 29.60 (6xCH<sub>2</sub>, Cetyl), 29.52 (CH<sub>2</sub>, Cetyl), 29.46 (CH<sub>2</sub>, Cetyl), 29.27 (CH<sub>2</sub>, Cetyl), 29.19, (CH<sub>2</sub>, Cetyl), 28.45 (CH<sub>2</sub>, Cetyl), 26.83 (CH<sub>2</sub>, Cetyl), 25.78 (CH<sub>2</sub>, Cetyl), 22.60 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.60 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.57 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.51 (CH<sub>3</sub>, Ac), 14.02 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 13.47 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16''</sub>)

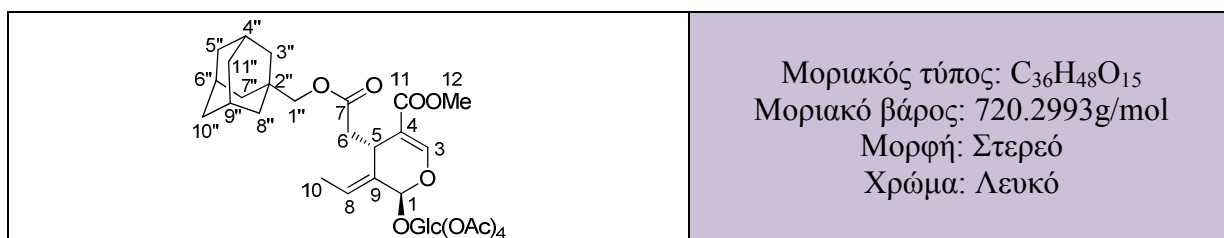
**HRMS (MH<sup>+</sup>),** m/z calcd: 819.4143, found: 819.4131; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 835.3882, found: 835.3865; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -633.3$  (c 0.03, MeOH)

● <sup>1</sup>H NMR



∞ Τετραοξικός 7-(μεθυλ-αδαμαντανο) εστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (**11**)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με αλκοόλες, 0.029g (απόδοση 23%) του (**11**) παραλήφθηκαν από 0.100g του (**4**), σε μορφή λευκού στερεού.

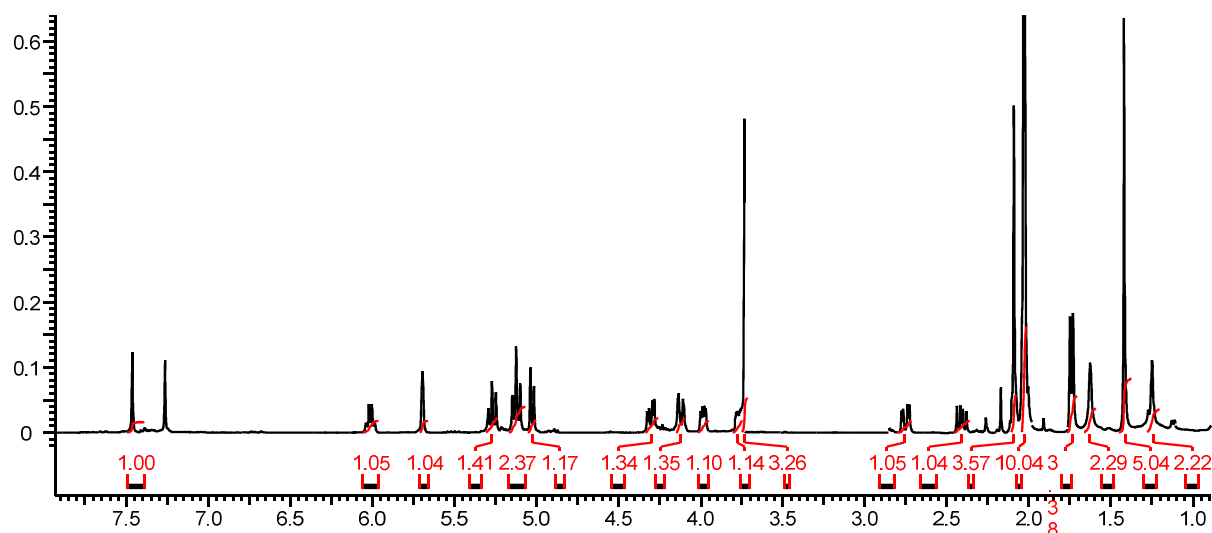
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.46 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.01 (q, *J*<sub>8,10</sub>=6.8Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.70 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.27 (t, *J*<sub>3',4',2'</sub>=9.4Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.12 (t, 2H, H<sub>2',4'</sub>), 5.03 (d, *J*<sub>1',2'</sub>=7.9Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 4.29 (dd, *J*<sub>6'a,6'b</sub>=12.3Hz, *J*<sub>6'a,5'</sub>=4.8Hz, 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.12 (dd, *J*<sub>6'b,6'a</sub>=12.3Hz, *J*<sub>6'b,5'</sub>=2.4Hz, 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.99 (dd, *J*<sub>5,6a</sub>=8.9Hz, *J*<sub>5,6b</sub>=4.4Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.75-3.77 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.75 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.63 (s, 2H, H<sub>1''</sub>), 2.75 (dd, *J*<sub>6b,6a</sub>=14.7Hz, *J*<sub>6b,5'</sub>=4.4Hz, 1H, H<sub>6b</sub>), 2.41 (dd, *J*<sub>6a,6b</sub>=14.7Hz, *J*<sub>6a,5'</sub>=9.0Hz, 1H, H<sub>6a</sub>), 2.10 (m, 6H, H<sub>5'',7'',10''</sub>), 2.02 (s, 12H, Ac), 1.74 (d, *J*<sub>10,8</sub>=6.5Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 1.63 (br.s., 2H, H<sub>11''</sub>), 1.42 (s, 5H, H<sub>3'',8'',6''</sub>), 1.25 (m, 2H, H<sub>4'',9''</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 173.10 (CO, C<sub>7</sub>), 170.29 (CO, C<sub>11</sub>), 170.25 (CO, Ac), 170.18 (CO, Ac), 170.04 (CO, Ac), 169.91 (CO, Ac), 155.26 (CH, C<sub>3</sub>), 130.72 (C, C<sub>4</sub>), 129.05 (C, C<sub>9</sub>), 124.88 (CH, C<sub>8</sub>), 107.49 (CH, C<sub>1</sub>), 104.52 (CH, C<sub>1'</sub>), 74.83 (CH, C<sub>5'</sub>), 73.82 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 72.11 (CH, C<sub>3'</sub>), 71.19 (CH, C<sub>2'</sub>), 69.37 (CH, C<sub>4'</sub>), 62.75 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 52.37 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 41.09 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 39.91 (3xCH<sub>2</sub>, C<sub>3'',8'',7''</sub>), 36.84 (3xCH<sub>2</sub>, C<sub>5'',10'',11''</sub>), 30.49 (CH, C<sub>2''</sub>), 28.19 (3xCH, C<sub>4'',6'',9''</sub>), 26.05 (CH, C<sub>5</sub>), 21.87 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.84 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.60 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.52 (CH<sub>3</sub>, Ac), 13.76 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z calcd:** 743.2891, **found:** 743.2887; (M+Na<sup>+</sup>)

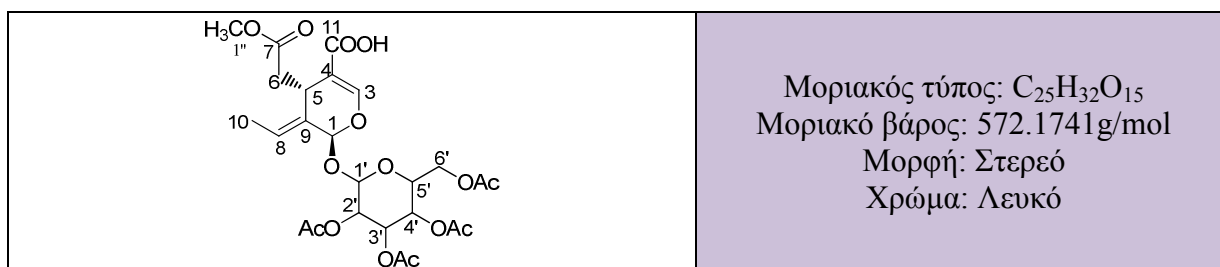
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -833 (c 0.03, MeOH)

● **<sup>1</sup>H NMR**



IV.1.e.2.1.2. Αλκυλο εστέρες του τετραοξικού ολεοσίδη (**5**)

☞ Τετραοξικός 7-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (**12**)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με αλκοόλες, παραλήφθηκαν 0,285g (απόδοση 17%) του (**12**), από 1.11g του (**5**), σε μορφή λευκού στερεού.

Το φάσμα του (**12**) δόθηκε στο Κεφάλαιο II (Σχήμα 19). Η δομή επιβεβαιώθηκε, επίσης, με φάσματα δύο διαστάσεων: NOESY, HMBC και COSY-LR.

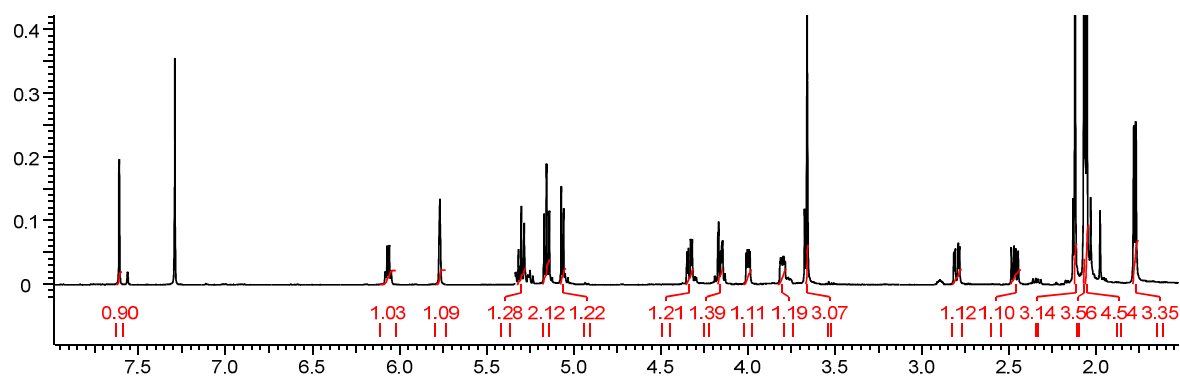
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.60 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.06 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.76 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.30 (t,  $J_{2',3',1'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>2'</sub>), 5.15 (t,  $J_{3',4',2'/4',5',3'}=9.4\text{Hz}$ , 2H, H<sub>3',4'</sub>), 5.06 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.33 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.6\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.14 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=1.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 4.00 (ddd,  $J_{5',4'}=9.7\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'a}=4.6\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'b}=1.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 3.78-3.81 (dd,  $J_{5,6b}=4.4\text{Hz}$ ,  $J_{5,6a}=8.8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.65 (s, 3H, H<sub>1''</sub>), 2.80 (dd,  $J_{6b,6a}=14.6\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.47 (dd,  $J_{6a,6b}=14.6\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=8.8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.13 (s, 3H, Ac), 1.97-2.06 (3xs, 9H, Ac), 1.78 (d,  $J_{10,8}=6.5\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 171.38 (CO, C<sub>7</sub>), 170.21 (CO, C<sub>11</sub>), 170.18 (CO, Ac), 170.14 (CO, Ac), 170.03 (CO, Ac), 169.29 (CO, Ac), 155.03 (CH, C<sub>3</sub>), 130.80 (C, C<sub>4</sub>), 125.16 (C, C<sub>9</sub>), 119.55 (CH, C<sub>8</sub>), 97.03 (CH, C<sub>1</sub>), 93.83 (CH, C<sub>1'</sub>), 77.26 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.44 (CH, C<sub>3'</sub>), 72.18 (CH, C<sub>2'</sub>), 70.65 (CH, C<sub>4'</sub>), 61.72 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 51.55 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1''</sub>), 40.78 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 29.93 (CH, C<sub>5</sub>), 21.12 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.08 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.59 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.51 (CH<sub>3</sub>, Ac), 13.45 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

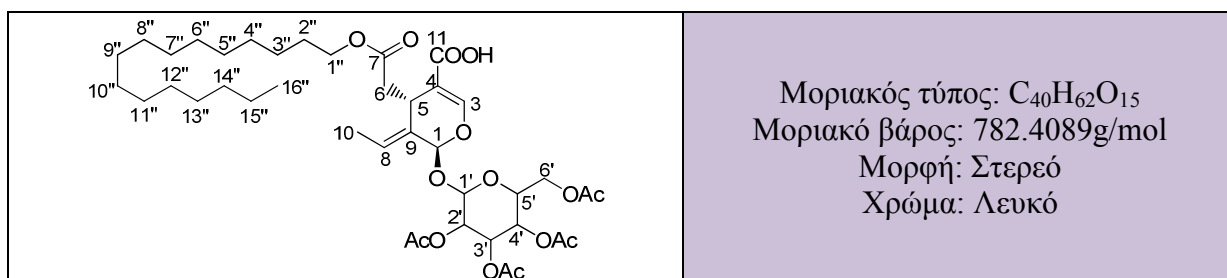
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 595.1639, found: 595.1620; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 611.1378, found: 611.1360; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -850$  (c 0.06, MeOH)

● **<sup>1</sup>H NMR**



⊗ Τετραοξικός 7-κετυλεστέρας του ολεοσίδη (13)



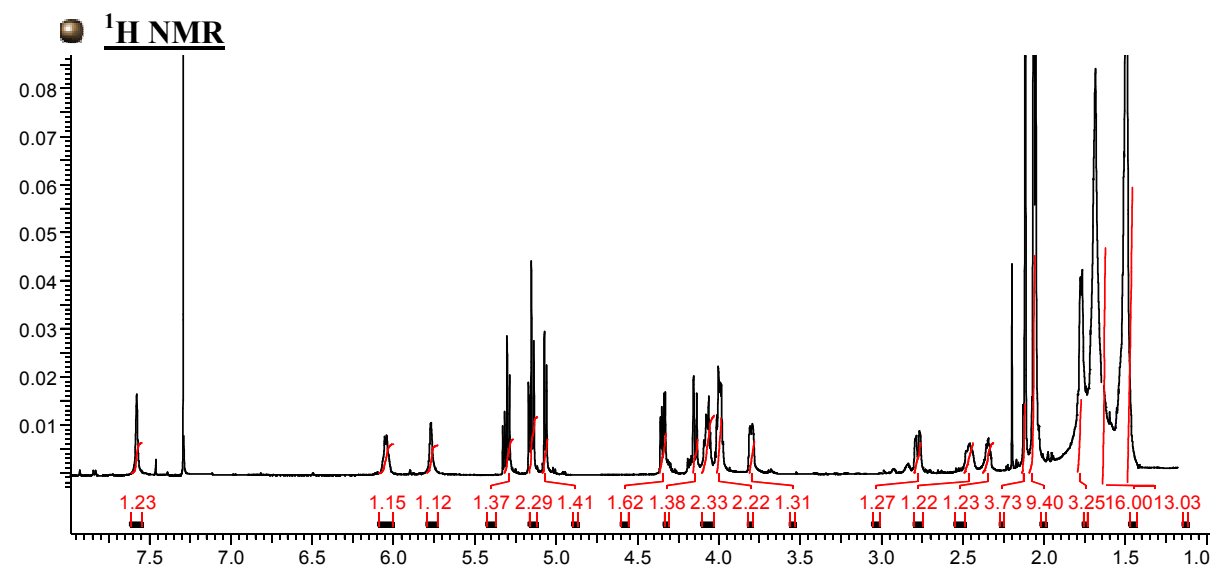
Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με αλκοόλες, παραλήφθηκαν 0,006g (απόδοση 30%) του **(13)**, από 0.014g του **(5)**, σε μορφή λευκού στερεού.

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.57 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.05 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.76 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.31 (t,  $J_{3',4',2'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 5.16 (t,  $J_{2',3',1'/4',5',3'}=9.4\text{Hz}$ , 2H, H<sub>2',4'</sub>), 5.06 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.34 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.14 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 4.07 (m, 2H, H<sub>1'',a,5</sub>), 4.00 (m, 1H, H<sub>1'',b</sub>), 3.80 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 2.77 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.45 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.07 (s, 3H, Ac), 2.06-1.97 (m, 9H, Ac), 1.76 (d,  $J_{10,8}=6.5\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>), 1.62 (quin, 2H, H<sub>2''</sub>), 1.30 (s, 26H, H<sub>3'',4'',15''</sub>), 0.88 (t, 3H, H<sub>16''</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 173.17 (CO, C<sub>7</sub>), 170.50 (CO, C<sub>11</sub>), 170.20 (CO, Ac), 169.86 (CO, Ac), 169.25 (CO, Ac), 168.71 (CO, Ac), 153.94 (CH, C<sub>3</sub>), 129.12 (C, C<sub>4</sub>), 128.69 (C, C<sub>9</sub>), 124.85 (CH, C<sub>8</sub>), 104.51 (CH, C<sub>1</sub>), 101.43 (CH, C<sub>1'</sub>), 74.82 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.13 (CH, C<sub>3'</sub>), 71.17 (CH, C<sub>2'</sub>), 69.31 (CH, C<sub>4'</sub>), 65.24 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 62.72 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 41.73 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 37.85 (CH, C<sub>5</sub>), 29.60 (8xCH<sub>2</sub>, Cetyl), 29.37 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>4'',13''</sub>), 28.93 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 28.45 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14''</sub>), 25.88 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3''</sub>), 22.83 (CH<sub>2</sub>, C<sub>15''</sub>), 21.98 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.64 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.27 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.71 (CH<sub>3</sub>, Ac), 14.17 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16''</sub>), 13.72 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

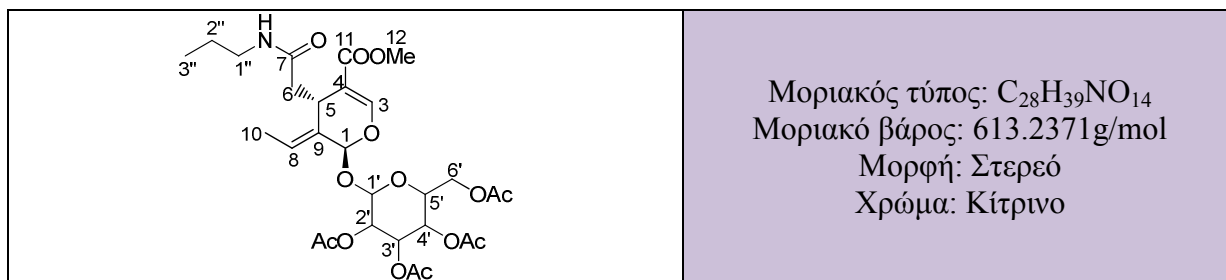
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 805.3986, found: 805.4159; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 821.3726, found: 821.3892; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -250$  (c 0.06, MeOH)



IV.1.e.2.2. Προϊόντα εστεροποίησης με αμίνες - *Αμίδιο* – προφίλ

∞ Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-προπυλαμίδιο του ολεοσίδη (14)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με αμίνες, παραλήφθηκαν 0,045g (απόδοση 90%) του (14), από 0.030g του (4), σε μορφή κίτρινου στερεού.

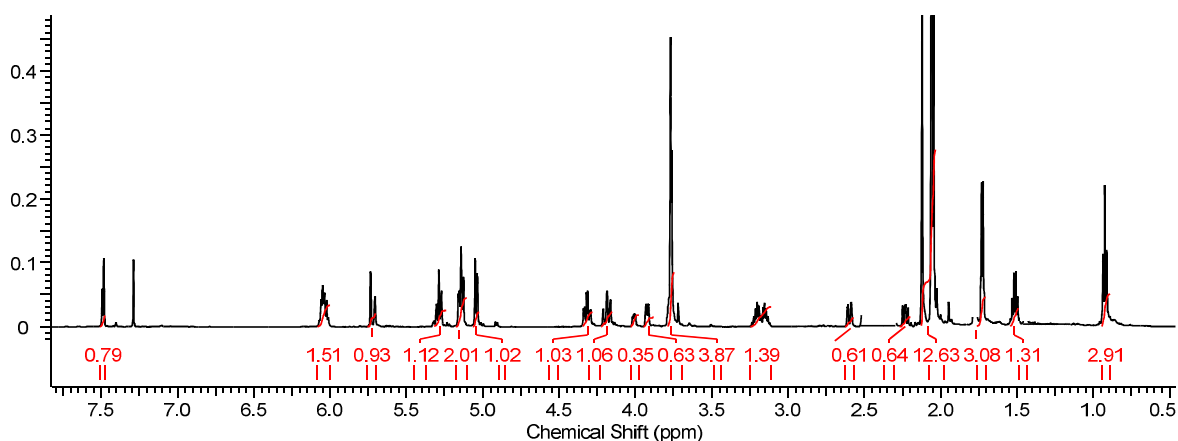
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.49 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.05 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.73 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.29 (t,  $J_{3',4',2'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 5.14 (t,  $J_{2',3',1'/4',5',3'}=9.2\text{Hz}$ , 2H, H<sub>2',4'</sub>), 5.04 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.33 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.18 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 4.01 (ddd,  $J_{5',4'}=9.0\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'a}=4.7\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'b}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 3.92 (dd,  $J_{5,6a}=9.1\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}=4.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.77 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.21 (m, 1H, H<sub>1''a</sub>), 3.15 (m, 1H, H<sub>1''b</sub>), 2.60 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.23 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.12 (s, 3H, Ac), 2.06-2.05 (2xs, 9H, Ac), 1.75 (d,  $J_{10,8}=6.5\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>), 1.51 (m, 2H, H<sub>2''</sub>), 0.93 (t, 3H, H<sub>3''</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 173.36 (CO, C<sub>7</sub>), 170.31 (CO, C<sub>11</sub>), 170.25 (CO, Ac), 170.19 (CO, Ac), 169.93 (CO, Ac), 168.53 (CO, Ac), 155.32 (CH, C<sub>3</sub>), 130.82 (C, C<sub>4</sub>), 124.87 (C, C<sub>9</sub>), 109.42 (CH, C<sub>8</sub>), 107.05 (CH, C<sub>1</sub>), 104.55 (CH, C<sub>1'</sub>), 74.91 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.11 (CH, C<sub>3'</sub>), 71.19 (CH, C<sub>2'</sub>), 69.41 (CH, C<sub>4'</sub>), 62.74 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 52.37 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 42.50 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 39.46 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 26.68 (CH, C<sub>5</sub>), 23.13 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 21.09 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.04 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.07 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.75 (CH<sub>3</sub>, Ac), 13.76 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 11.25 (CH<sub>3</sub>, C<sub>3''</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 636.2268, found: 636.2250; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 652.2008, found: 653.2017; (M+K<sup>+</sup>)

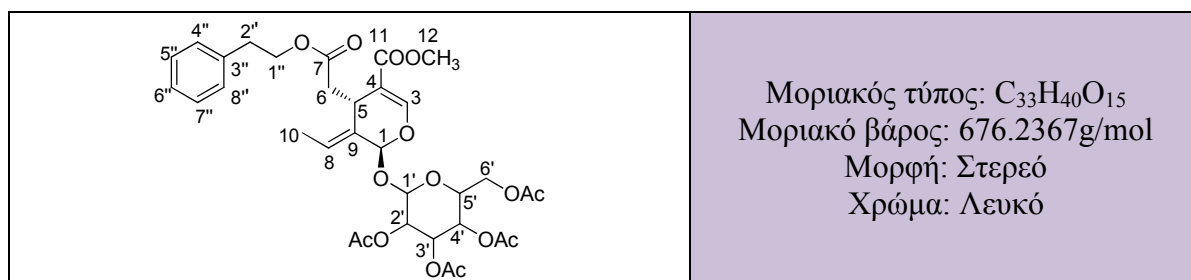
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -630$  (c 0.03, MeOH)

● **<sup>1</sup>H NMR**



IV.1.e.2.3. Προϊόντα εστεροποίησης με αλκοόλες - *Αρυλο εστέρες* – προφίλ

☞ Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-φαινυλαιθυλεστέρας του ολεοσίδη (15)



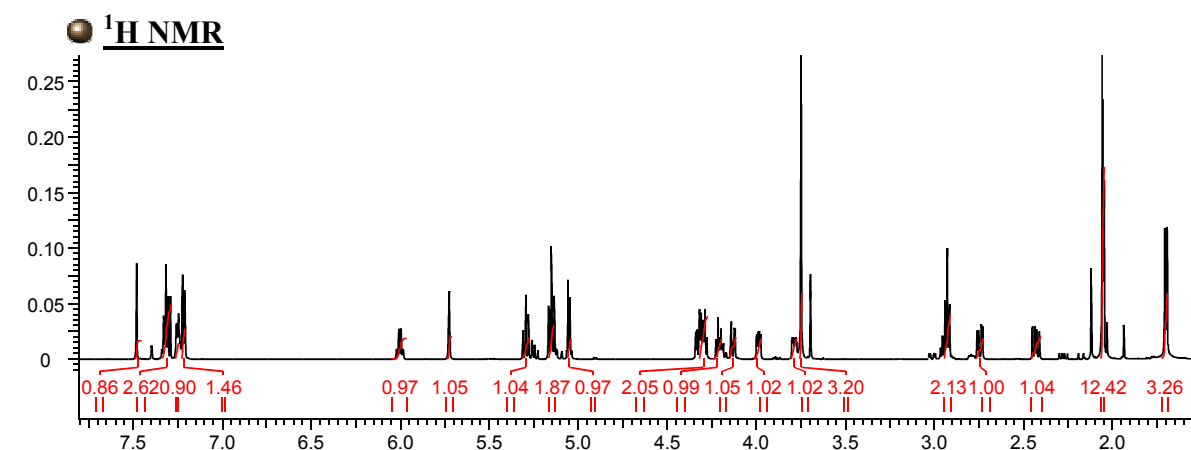
Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με αλκοόλες, 0.041g (απόδοση 50%) του (15) παραλήφθηκαν από 0.070g του (4), σε μορφή λευκού στερεού.

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.48 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.31 (dd,  $J_{4'',5''/8'',7''}=8\text{Hz}$ ,  $J_{4'',6''/8'',6''}=1.5\text{Hz}$ , 2H, H<sub>4'',8''</sub>), 7.26 (t,  $J_{5'',4'',6''/7'',8'',6''}=8\text{Hz}$ , 2H, H<sub>5'',7''</sub>), 7.23 (dd,  $J_{6'',5''}=8\text{Hz}$ ,  $J_{6'',4''}=2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6''</sub>), 6.00 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.72 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.29 (t,  $J_{3',4',2'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>2'</sub>), 5.16 (t, 2H, H<sub>3',4'</sub>), 5.05 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.27-4.34 (m, 1H, H<sub>1'',b</sub>), 4.22 (m, 2H, H<sub>1'',a,5'</sub>), 4.13 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.99 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.79 (dd,  $J_{5,6b}=3.8\text{Hz}$ ,  $J_{5,6a}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.78 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.93 (t, 2H, H<sub>2''</sub>), 2.78 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=3.8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.42 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.08 (s, 3H, Ac), 2.02-2.04 (2xs, 6H, Ac), 1.93 (s, 3H, Ac), 1.70 (d,  $J_{10,8}=6.5\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

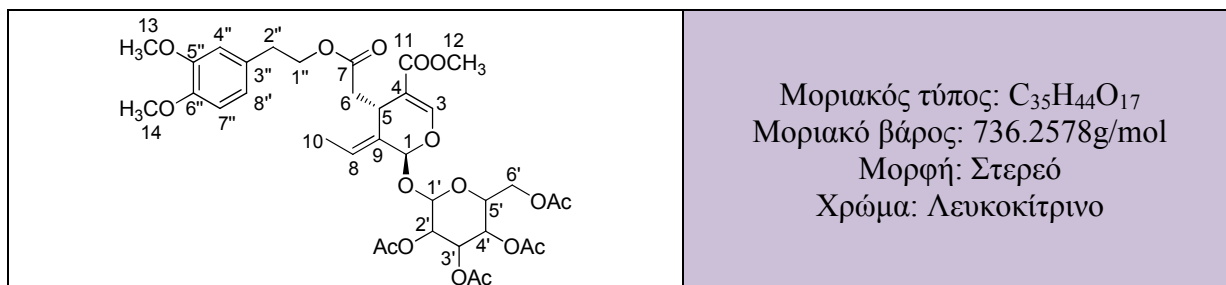
**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 170.97 (CO, C<sub>7</sub>), 170.49 (CO, C<sub>11</sub>), 170.08 (CO, Ac), 169.30 (CO, Ac), 169.25 (CO, Ac), 166.67 (CO, Ac), 152.96 (CH, C<sub>3</sub>), 137.62 (C, C<sub>3''</sub>), 128.80 (2C, C<sub>4'',8''</sub>), 128.44 (2C, C<sub>5'',7''</sub>), 127.98 (C, C<sub>4</sub>), 126.50 (C, C<sub>9</sub>), 124.78 (C, C<sub>6''</sub>), 108.69 (CH, C<sub>8</sub>), 97.00 (CH, C<sub>1</sub>), 93.67 (CH, C<sub>1'</sub>), 72.46 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.16 (CH, C<sub>3'</sub>), 70.67 (CH, C<sub>2'</sub>), 70.53 (CH, C<sub>4'</sub>), 68.16 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 65.04 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 61.65 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 51.35 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 39.87 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 34.96 (CH, C<sub>5</sub>), 30.14 (CH<sub>3</sub>, Ac), 26.83 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.56 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.51 (CH<sub>3</sub>, Ac), 13.40 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>)**, m/z calcd: 699.2265, found: 699.2226; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 715.2004, found: 715.1957; (M+K<sup>+</sup>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -160 (c 0.05, MeOH)



8) Τετραοξικός λουσιδουμοσίδης D (16)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με αλκοόλες, 0.052g (απόδοση 58%) του (16) παραλήφθηκαν από 0.070g του (4), σε μορφή λευκοκίτρινου στερεού.

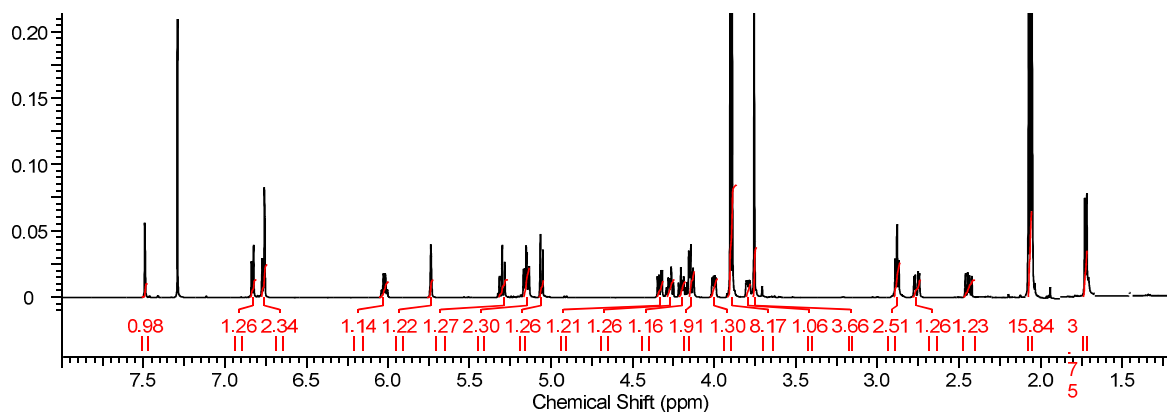
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.48 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.83 (d,  $J_{7'',8''}=8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>7''</sub>), 6.77 (dd,  $J_{8'',7''}=8\text{Hz}$ ,  $J_{8'',4''}=1.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8''</sub>), 6.75 (d,  $J_{4'',8''}=1.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4''</sub>), 6.02 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.73 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.30 (t,  $J_{3',4',2'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>2'</sub>), 5.16 (2xt, 2H, H<sub>3',4'</sub>), 5.13 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.33 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 4.27 (m, 1H, H<sub>1''b</sub>), 4.19 (m, 1H, H<sub>1''a</sub>), 4.15 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.01 (ddd,  $J_{5',4'}=9.7\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'b}=2.4\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'a}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 3.80 (dd,  $J_{5,6b}=4.4\text{Hz}$ ,  $J_{5,6a}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.85 (2xs, 2x3H, H<sub>13,14</sub>), 3.78 (s, 3H, C<sub>12</sub>), 2.88 (t, 2H, H<sub>2''</sub>), 2.78 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.42 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.05-2.07 (3xs, 9H, Ac), 1.71 (d,  $J_{10,8}=6.5\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>), 1.28 (s, 3H, Ac)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 206.80 (CO, C<sub>7</sub>), 170.98 (CO, C<sub>11</sub>), 170.49 (CO, Ac), 170.08 (CO, Ac), 169.25 (CO, Ac), 166.67 (CO, Ac), 152.96 (CH, C<sub>3</sub>), 148.88 (C, C<sub>5''</sub>), 147.73 (C, C<sub>6''</sub>), 130.10 (C, C<sub>3''</sub>), 128.05 (CH, C<sub>4''</sub>), 124.74 (CH, C<sub>8''</sub>), 120.80 (CH, C<sub>7''</sub>), 112.12 (C, C<sub>4</sub>), 111.30 (C, C<sub>9</sub>), 108.68 (CH, C<sub>8</sub>), 97.00 (CH, C<sub>1</sub>), 93.66 (CH, C<sub>1'</sub>), 72.45 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.15 (CH, C<sub>3'</sub>), 70.67 (CH, C<sub>2'</sub>), 70.53 (CH, C<sub>4'</sub>), 68.18 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 65.21 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 61.66 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), 60.30 (CH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 55.80 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 51.35 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 39.92 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 34.57 (CH, C<sub>5</sub>), 30.82 (CH<sub>3</sub>, Ac), 30.15 (CH<sub>3</sub>, Ac), 26.84 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.51 (CH<sub>3</sub>, Ac), 13.41 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 759.2476, found: 759.2435; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 775.2216, found: 775.2170; (M+K<sup>+</sup>)

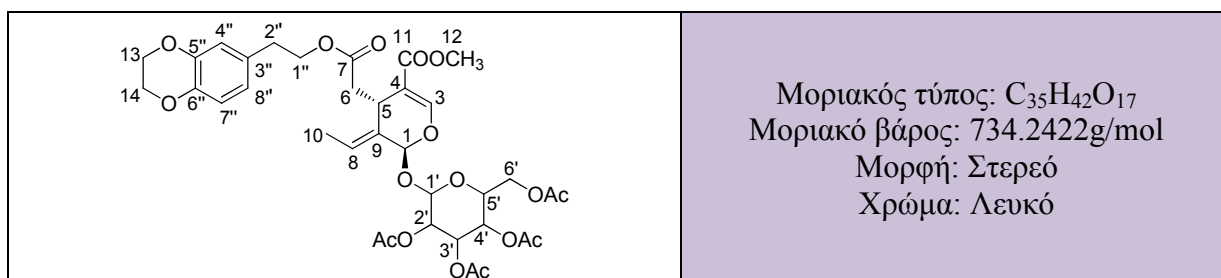
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60$  (c 0.05, MeOH)

● <sup>1</sup>H NMR





☞ Τετραοξικός 7-(1, 4-βενζοδιοξαν) αιθυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (17)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με αλκοόλες, 0.042g (απόδοση 46%) του (17) παραλήφθηκαν από 0.070g του (4), σε μορφή λευκού στερεού.

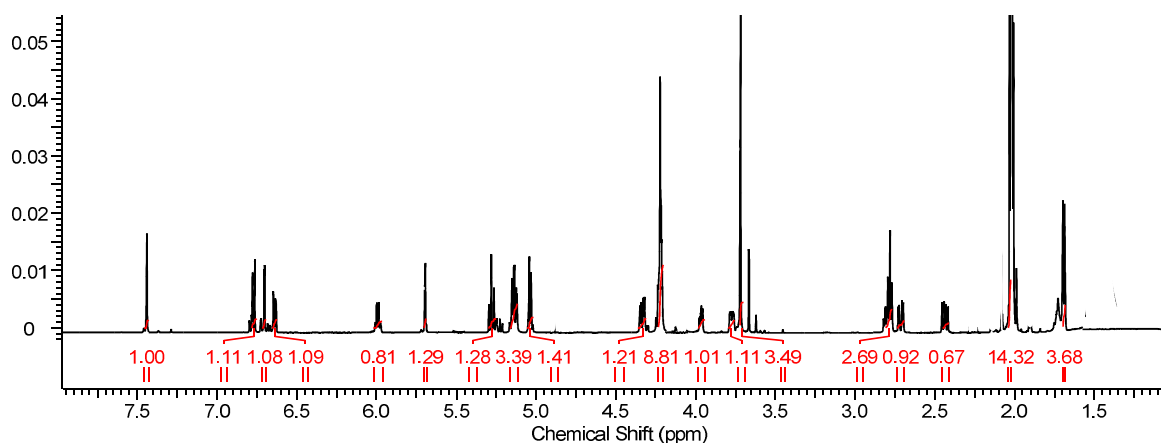
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.44 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.77 (d,  $J_{7'',8''}=8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>7''</sub>), 6.70 (d,  $J_{4'',8''}=1.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4''</sub>), 6.64 (dd,  $J_{8'',7''}=8\text{Hz}$ ,  $J_{8'',4''}=1.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8''</sub>), 5.99 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.69 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.28 (t,  $J_{3',4',2'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 5.13 (2xt, 2H, H<sub>2',4'</sub>), 5.04 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.33 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 4.12-4.10 (2t, 4H, H<sub>13,14</sub>), 4.09 (t, 2H, H<sub>1''</sub>), 3.99 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.1\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=5.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.77 (ddd,  $J_{5',4'}=9.2\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'a}=5.1\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'b}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 3.72 (s, 3H, C<sub>12</sub>), 3.70 (dd,  $J_{5,6b}=4.4\text{Hz}$ ,  $J_{5,6a}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 2.77 (t, 2H, H<sub>2''</sub>), 2.71 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.43 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.03-2.01 (3xs, 9H, Ac), 1.90 (s, 3H, Ac), 1.69 (d,  $J_{10,8}=6.5\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 170.70 (CO, C<sub>7</sub>) 170.25 (CO, C<sub>11</sub>), 169.85 (CO, Ac), 169.09 (CO, Ac), 168.99 (CO, Ac), 166.51 (CO, Ac), 152.88 (CH, C<sub>3</sub>), 143.30 (C, C<sub>5''</sub>), 142.17 (C, C<sub>6''</sub>), 130.79 (C, C<sub>3''</sub>), 128.09 (CH, C<sub>4''</sub>), 124.56 (CH, C<sub>8''</sub>), 121.62 (CH, C<sub>7''</sub>), 117.36 (C, C<sub>4</sub>), 117.05 (C, C<sub>9</sub>), 108.58 (CH, C<sub>8</sub>), 97.04 (CH, C<sub>1</sub>), 93.71 (CH, C<sub>1'</sub>), 72.51 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.17 (CH, C<sub>3'</sub>), 70.69 (CH, C<sub>2'</sub>), 70.52 (CH, C<sub>4'</sub>), 68.13 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 65.08 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 64.18 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 61.53 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 60.10 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 51.04 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 39.68 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 34.20 (CH, C<sub>5</sub>), 30.19 (CH<sub>3</sub>, Ac), 26.84 (2xCH<sub>3</sub>, Ac), 20.56 (CH<sub>3</sub>, Ac), 13.89 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

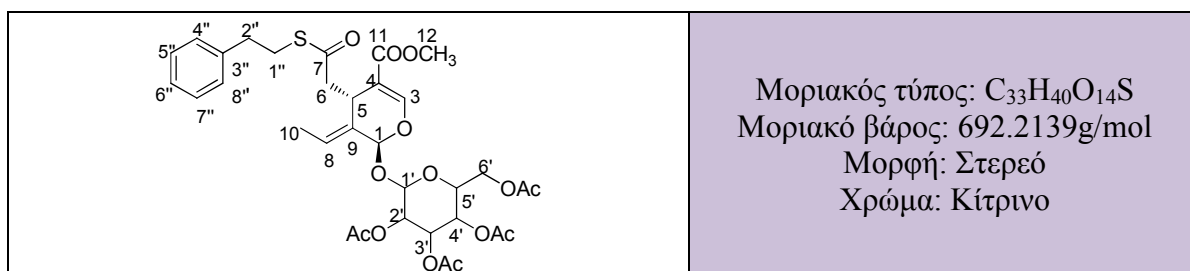
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 757.2320, found: 757.2271; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 773.2059, found: 773.2078; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -140$  (c 0.05, MeOH)

● <sup>1</sup>H NMR



☞ Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-φαιναιθυλο θειοεστέρας του ολεοσίδη (18)



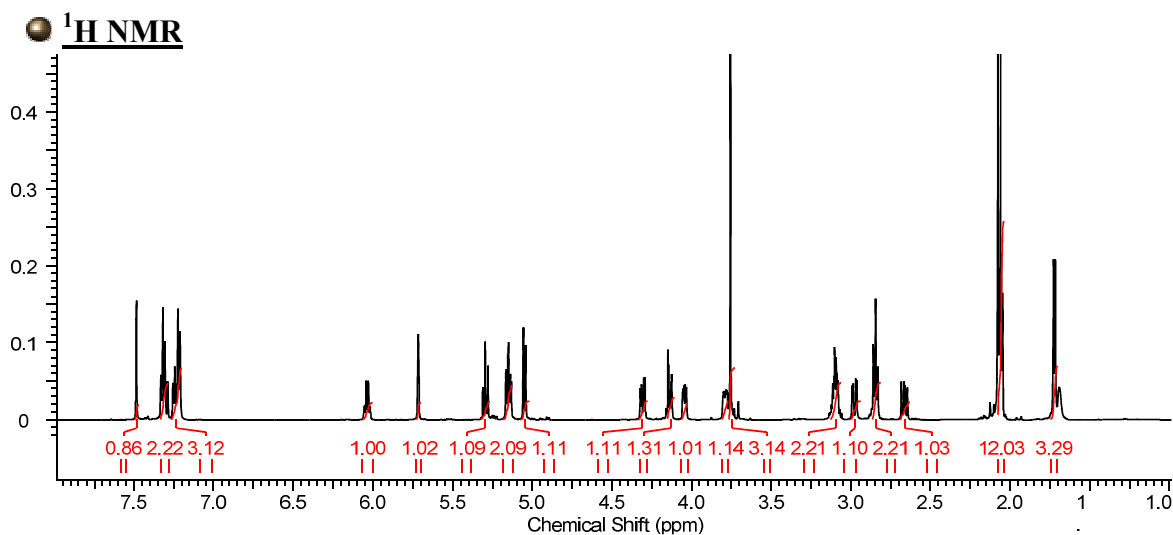
Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με θειόλες, 0.042g (απόδοση 70%) του (18) παραλήφθηκαν από 0.050g του (4), σε μορφή κίτρινου στερεού.

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.49 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.32 (dd,  $J_{4'',5''/8'',7''}=8\text{Hz}$ ,  $J_{4'',6''/8'',6''}=1.5\text{Hz}$ , 2H, H<sub>4'',8''</sub>), 7.24 (m, 3H, H<sub>5'',6'',7''</sub>), 6.03 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.72 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.29 (t,  $J_{3',4',2'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 5.15 (t, 2H, H<sub>2',4'</sub>), 5.05 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.31 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.13 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 4.04 (dd,  $J_{5,6a}=9.1\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}=3.8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.79 (ddd, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.76 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.10 (td, 2H, H<sub>2''</sub>), 2.98 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=3.8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.85 (m, 2H, H<sub>1''</sub>), 2.66 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.08 (s, 3H, Ac), 2.06-2.05 (3xs, 9H, Ac), 1.72 (d,  $J_{10,8}=6.5\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

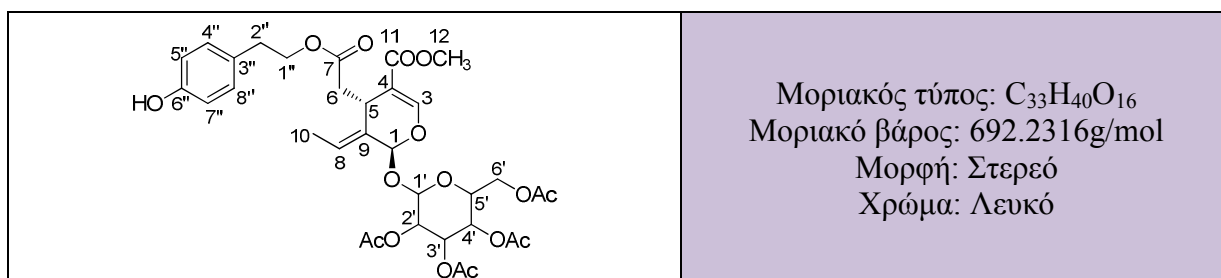
**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 196.37 (CO, C<sub>7</sub>), 170.55 (CO, C<sub>11</sub>), 170.15 (CO, Ac), 169.36 (CO, Ac), 169.30 (CO, Ac), 166.64 (CO, Ac), 153.11 (CH, C<sub>3</sub>), 139.80 (C, C<sub>3''</sub>), 128.49 (2xCH, C<sub>5'',7''</sub>), 128.45 (2xCH, C<sub>4'',8''</sub>), 127.40 (C, C<sub>4</sub>), 126.48 (CH, C<sub>6''</sub>), 125.08 (C, C<sub>9</sub>), 108.53 (CH, C<sub>8</sub>), 97.04 (CH, C<sub>1</sub>), 93.74 (CH, C<sub>1'</sub>), 72.44 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.12 (CH, C<sub>3'</sub>), 70.62 (CH, C<sub>2'</sub>), 68.19 (CH, C<sub>4'</sub>), 61.77 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 51.45 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 48.60 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 35.78 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 35.66 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 30.88 (CH<sub>3</sub>, Ac), 30.52 (CH<sub>3</sub>, Ac), 26.84 (CH, C<sub>5</sub>), 20.62 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.57 (CH<sub>3</sub>, Ac), 13.62 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 715.2036, found: 715.2036; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 731.1776, found: 731.1772; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -116$  (c 0.03, MeOH)



☞ Τετραοξικός λιγκστροσίδης (19)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με αλκοόλες, 0.014g (απόδοση 23%) του (19) παραλήφθηκαν από 0.050g του (4), σε μορφή λευκού στερεού.

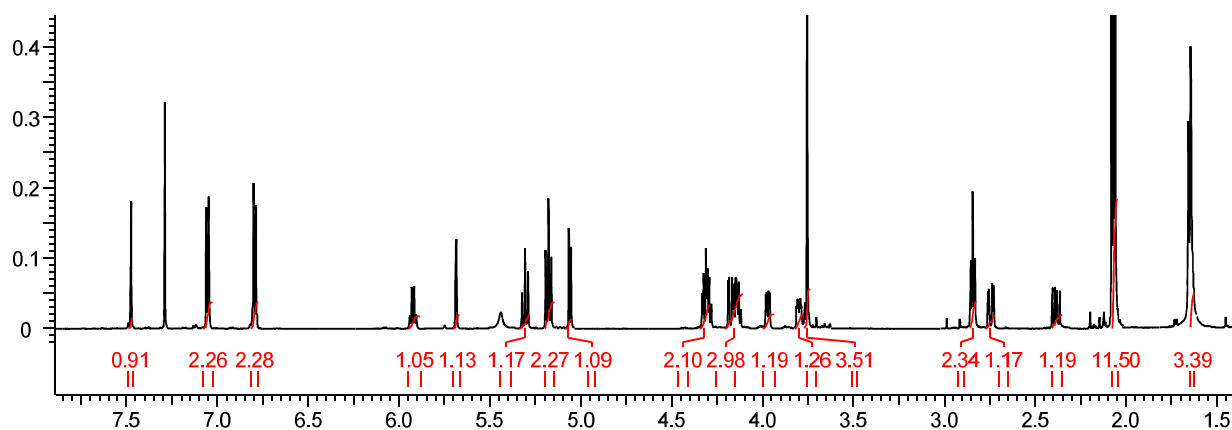
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.47 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.05 (d,  $J_{5'',4''/7'',8''}$  = 8Hz, 2H, H<sub>5'',7''</sub>), 6.80 (d,  $J_{4'',5''/8'',7''}$  = 8Hz, 2H, H<sub>4'',8''</sub>), 5.93 (q,  $J_{8,10}$  = 7.0Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.69 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.31 (t,  $J_{3',4',2'}$  = 9.4Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.18 (t, 2H, H<sub>2',4'</sub>), 5.06 (d,  $J_{1',2'}$  = 7.9Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 4.33-4.29 (m, 2H, H<sub>1'',a,6'b</sub>), 4.19-4.13 (m, 2H, H<sub>1'',b,6'a</sub>), 3.97 (ddd,  $J_{5',4'}$  = 9.2Hz,  $J_{5',6'a}$  = 4.7Hz,  $J_{5',6'b}$  = 2.4Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.80 (dd,  $J_{5,6a}$  = 9.1Hz,  $J_{5,6b}$  = 4.4Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.76 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.84 (t, 2H, H<sub>2''</sub>), 2.74 (dd,  $J_{6b,6a}$  = 14.4Hz,  $J_{6b,5}$  = 4.4Hz, 1H, H<sub>6b</sub>), 2.39 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 14.4Hz,  $J_{6a,5}$  = 9.1Hz, 1H, H<sub>6a</sub>), 2.08 (s, 3H, Ac), 2.07 (2xs, 6H, Ac), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.65 (d,  $J_{10,8}$  = 6.9Hz, 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 171.08 (CO, C<sub>7</sub>), 170.78 (CO, C<sub>11</sub>), 170.20 (CO, Ac), 169.62 (CO, Ac), 169.43 (CO, Ac), 166.76 (CO, Ac), 154.46 (C, C<sub>6''</sub>), 153.04 (CH, C<sub>3</sub>), 130.01 (2xCH, C<sub>5'',7''</sub>), 129.78 (C, C<sub>3''</sub>), 127.69 (C, C<sub>4</sub>), 124.99 (C, C<sub>9</sub>), 115.43 (2xCH, C<sub>4'',8''</sub>), 108.87 (CH, C<sub>8</sub>), 96.84 (CH, C<sub>1</sub>), 93.44 (CH, C<sub>1'</sub>), 72.49 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.22 (CH, C<sub>3'</sub>), 70.78 (CH, C<sub>2'</sub>), 68.30 (CH, C<sub>4'</sub>), 65.32 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 61.77 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 51.47 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 39.84 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 34.16 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 30.25 (CH, C<sub>5</sub>), 20.70 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.68 (2xCH<sub>3</sub>, Ac), 20.61 (CH<sub>3</sub>, Ac), 13.50 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

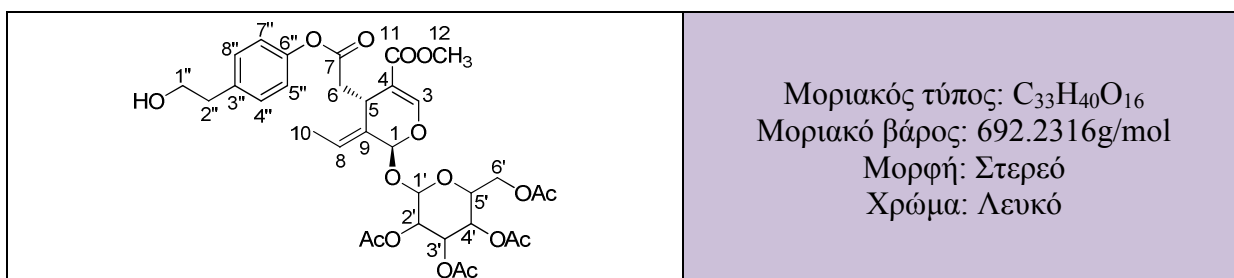
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 715.2214, found: 715.2370; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 731.1953, found: 731.2109; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = -450 (c 0.02, MeOH)

● **<sup>1</sup>H NMR**



☞ Τετραοξικός φορμωσίδης (20)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με αλκοόλες, 0.025g (απόδοση 20%) του (20) παραλήφθηκαν από 0.050g του (4), σε μορφή λευκού στερεού.

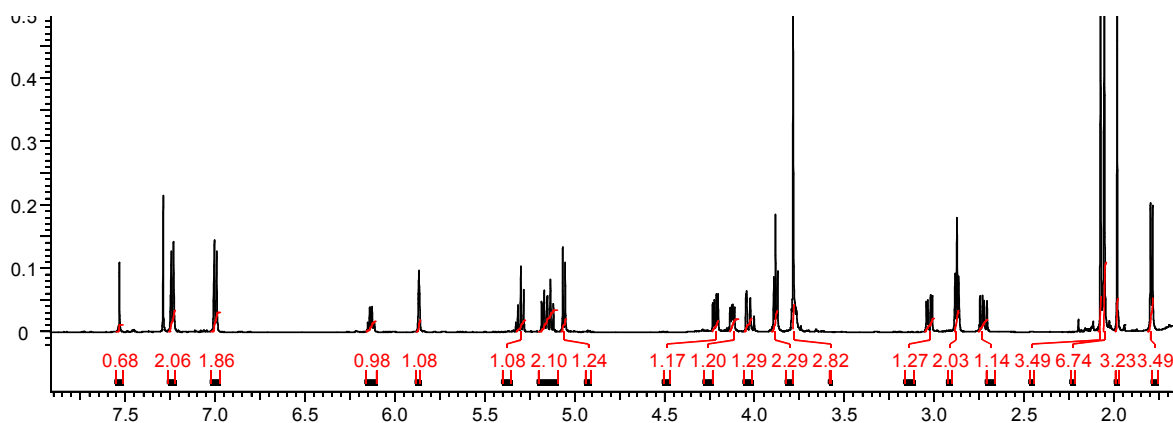
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.53 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.24 (d,  $J_{5'',4''/7'',8''}=8\text{Hz}$ , 2H, H<sub>5'',7''</sub>), 7.00 (d,  $J_{4'',5''/8'',7''}=8\text{Hz}$ , 2H, H<sub>4'',8''</sub>), 6.13 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.86 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.31 (t,  $J_{3',4',2'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 5.18 (t,  $J_{2',3',1'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>2'</sub>), 5.14 (t,  $J_{4',5',3'}=9.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4'</sub>), 5.06 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.22 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.12 (ddd,  $J_{5',4'}=9.2\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'b}=2.4\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'a}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 4.03 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.88 (t, 2H, H<sub>1''</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.77 (dd,  $J_{5,6a}=9.1\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}=4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.02 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.87 (t, 2H, H<sub>2''</sub>), 2.73 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.07 (s, 3H, Ac), 2.06 (2xs, 6H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.79 (d,  $J_{10,8}=6.9\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 171.08 (CO, C<sub>7</sub>), 170.70 (CO, C<sub>11</sub>), 170.18 (CO, Ac), 169.37 (CO, Ac), 169.43 (CO, Ac), 166.77 (CO, Ac), 153.33 (C, C<sub>6''</sub>), 149.11 (CH, C<sub>3</sub>), 137.55 (C, C<sub>4</sub>), 130.00 (2xCH, C<sub>5'',7''</sub>), 127.69 (C, C<sub>9</sub>), 125.30 (C, C<sub>3''</sub>), 121.60 (2xCH, C<sub>4'',8''</sub>), 108.87 (CH, C<sub>8</sub>), 97.47 (CH, C<sub>1</sub>), 94.26 (CH, C<sub>1'</sub>), 72.52 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.16 (CH, C<sub>3'</sub>), 70.74 (CH, C<sub>2'</sub>), 68.33 (CH, C<sub>4'</sub>), 63.46 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 62.01 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 51.52 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 39.78 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 38.61 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 30.25 (CH, C<sub>5</sub>), 20.66 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.60 (2xCH<sub>3</sub>, Ac), 20.53 (CH<sub>3</sub>, Ac), 13.69 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

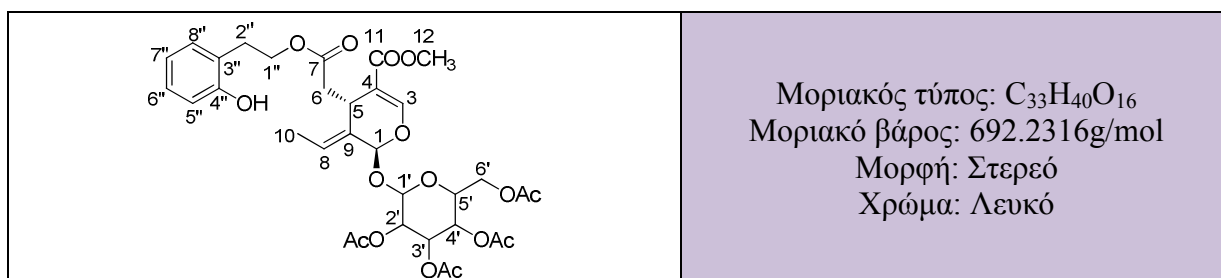
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 715.2214, found: 715.2373; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 731.1953, found: 731.2111; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -600$  (c 0.04, MeOH)

● **<sup>1</sup>H NMR**



☞ Τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας 7-[(2-υδροξυ)-φαινυλαιθυλεστέρας] του ολεοσίδη (21)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με αλκοόλες, 0.048g (απόδοση 40%) του (21) παραλήφθηκαν από 0.100g του (4), σε μορφή λευκού στερεού.

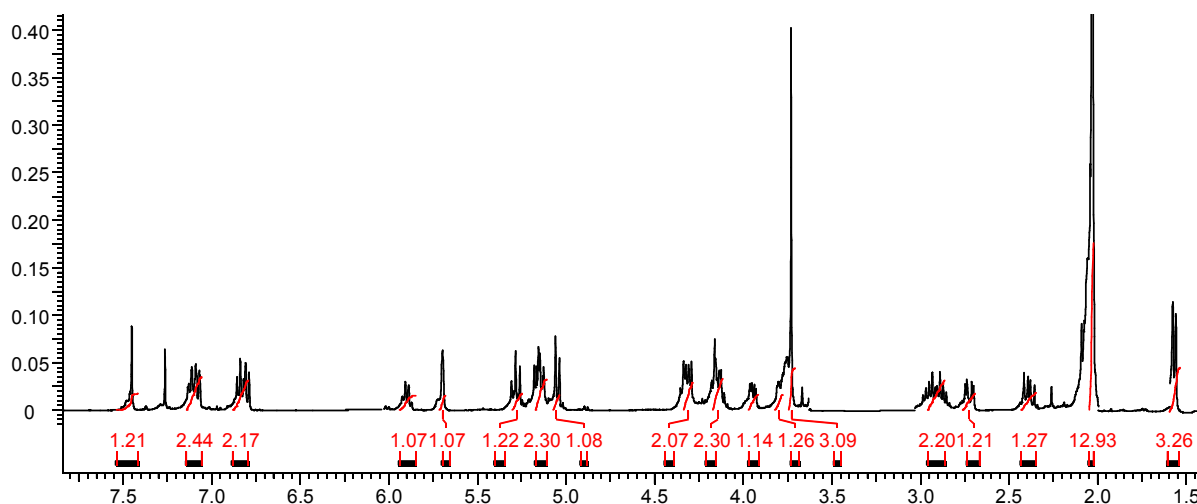
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.45 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.10 (m, 2H, H<sub>6'',8''</sub>), 6.82 (m, 2H, H<sub>5'',7''</sub>), 5.91 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.70 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.29 (t,  $J_{3',4',2'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 5.15 (t, 2H, H<sub>2',4'</sub>), 5.06 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.31 (m, 2H, H<sub>1'',a,6'b</sub>), 4.16 (m, 2H, H<sub>1'',b,6'a</sub>), 3.95 (dd,  $J_{5,6a}=9.1\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}=4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.78 (ddd,  $J_{5',4'}=9.2\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'a}=4.7\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'b}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 3.73 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.92 (m, 2H, H<sub>2''</sub>), 2.71 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.39 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.03 (s, 12H, Ac), 1.58 (d,  $J_{10,8}=6.9\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 173.08 (CO, C<sub>7</sub>), 171.58 (CO, C<sub>11</sub>), 170.20 (CO, Ac), 169.62 (CO, Ac), 169.43 (CO, Ac), 166.76 (CO, Ac), 155.24 (CH, C<sub>3</sub>), 154.86 (C, C<sub>4''</sub>), 130.85 (C, C<sub>4</sub>), 130.61 (CH, C<sub>8''</sub>), 127.76 (C, C<sub>3''</sub>), 127.38 (CH, C<sub>6''</sub>), 126.19 (C, C<sub>9</sub>), 124.89 (CH, C<sub>8</sub>), 121.23 (CH, C<sub>7''</sub>), 115.82 (CH, C<sub>5''</sub>), 104.54 (CH, C<sub>1</sub>), 101.44 (CH, C<sub>1'</sub>), 74.89 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.02 (CH, C<sub>3'</sub>), 71.18 (CH, C<sub>2'</sub>), 69.30 (CH, C<sub>4'</sub>), 65.54 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 62.77 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 52.34 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 41.06 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 32.25 (CH, C<sub>5</sub>), 28.39 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 21.70 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.68 (CH<sub>3</sub>, Ac), 21.01 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.75 (CH<sub>3</sub>, Ac), 13.70 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

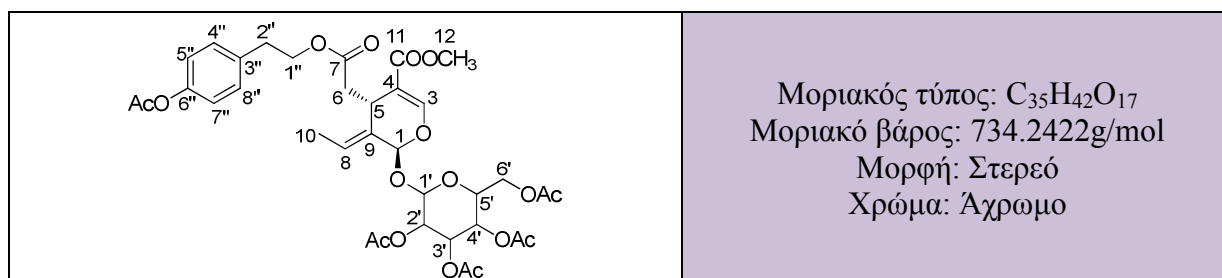
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 715.2214, found: 715.2212; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 731.1953, found: 731.1816; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1000$  (c 0.03, MeOH)

● **<sup>1</sup>H NMR**



⊗ Πενταξικός λιγκτροσίδης (**22**)



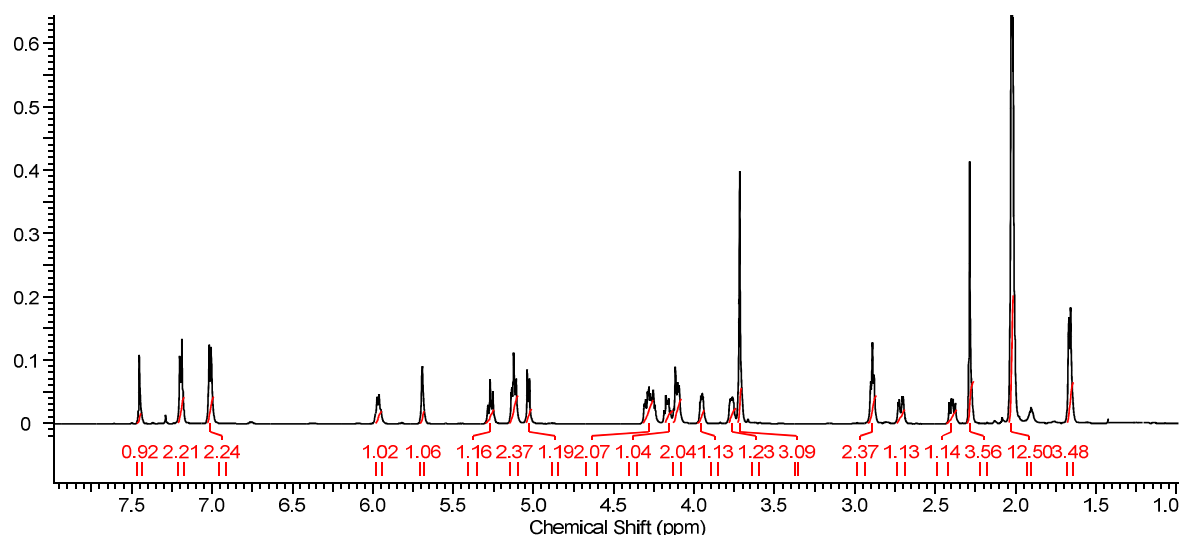
Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο εστεροποίησης με αλκοόλες, 0.014g (απόδοση 20%) του (**22**) παραλήφθηκαν από 0.054g του (**4**), σε μορφή άχρωμου στερεού.

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.45 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.19 (d,  $J_{5'',4''/7'',8''}=8\text{Hz}$ , 2H, H<sub>5'',7''</sub>), 7.00 (d,  $J_{4'',5''/8'',7''}=8\text{Hz}$ , 2H, H<sub>4'',8''</sub>), 5.97 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.69 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.27 (t,  $J_{3',4',2''}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 5.13 (2xt, 2H, H<sub>2',4'</sub>), 5.03 (d,  $J_{1',2''}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.31-4.24 (m, 2H, H<sub>1'',a,6'b</sub>), 4.17-4.15 (m, 1H, H<sub>1''b</sub>), 4.11-4.09 ( $J_{6'a,6'b}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.95 (ddd,  $J_{5',4'}=9.2\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'a}=4.7\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'b}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 3.77 (dd,  $J_{5,6a}=9.1\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}=4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.71 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.89 (t, 2H, H<sub>2''</sub>), 2.71 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.39 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 2.28 (s, 3H, Ac), 2.01 (3xs, 12H, Ac), 1.66 (d,  $J_{10,8}=6.9\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 170.93 (CO, C<sub>7</sub>), 170.46 (CO, C<sub>11</sub>), 170.03 (CO, Ac-Ar), 169.39 (CO, Ac), 169.28 (CO, Ac), 169.21 (CO, Ac), 166.62 (CO, Ac), 152.95 (C, C<sub>6''</sub>), 149.28 (CH, C<sub>3</sub>), 135.21 (2xCH, C<sub>5'',7''</sub>), 129.72 (C, C<sub>3''</sub>), 127.91 (C, C<sub>4</sub>), 124.75 (C, C<sub>9</sub>), 121.51 (2xCH, C<sub>4'',8''</sub>), 108.63 (CH, C<sub>8</sub>), 96.94 (CH, C<sub>1</sub>), 93.59 (CH, C<sub>1'</sub>), 72.44 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.11 (CH, C<sub>3'</sub>), 70.64 (CH, C<sub>2'</sub>), 68.14 (CH, C<sub>4'</sub>), 64.82 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 61.61 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 51.33 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 39.84 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 34.27 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 30.16 (CH, C<sub>5</sub>), 20.98 (CH<sub>3</sub>, Ac-Ar), 20.91 (2xCH<sub>3</sub>, Ac), 20.52 (CH<sub>3</sub>, Ac), 20.48 (CH<sub>3</sub>, Ac), 13.37 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 757.2320, found: 757.2295; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 773.2059, found: 773.2029; (M+K<sup>+</sup>)

🔴 **<sup>1</sup>H NMR**

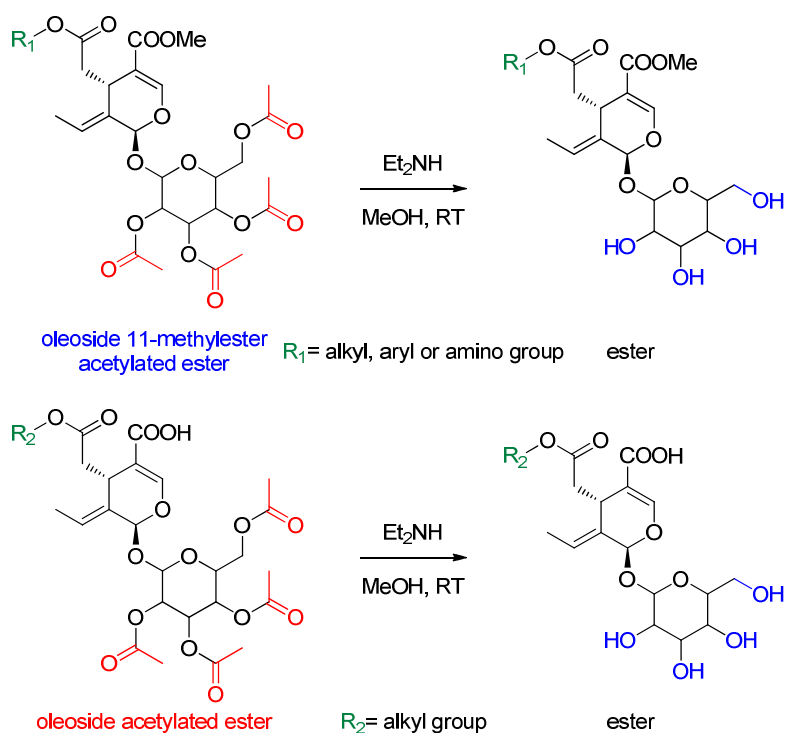


## II.1.a. Αποπροστασία

### II.1.a.1. Γενική μέθοδος αποπροστασίας

Ποσότητα του ακετυλιωμένου προϊόντος διαλύεται σε 4mL MeOH και κατόπιν προστίθενται, κατά σταγόνες, 5-10eq διαιθυλαμίνης (Et<sub>2</sub>NH). Μετά από 6 ώρες ανάδευσης σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, το μίγμα αραιώνεται με MeOH και προστίθεται μικρή ποσότητα silica (70-200μm), ώστε το pH να γίνει 5-6. Ακολουθεί εξάτμιση της MeOH και καθαρισμός του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης (silica 20-40μm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH: 95/5). [129]

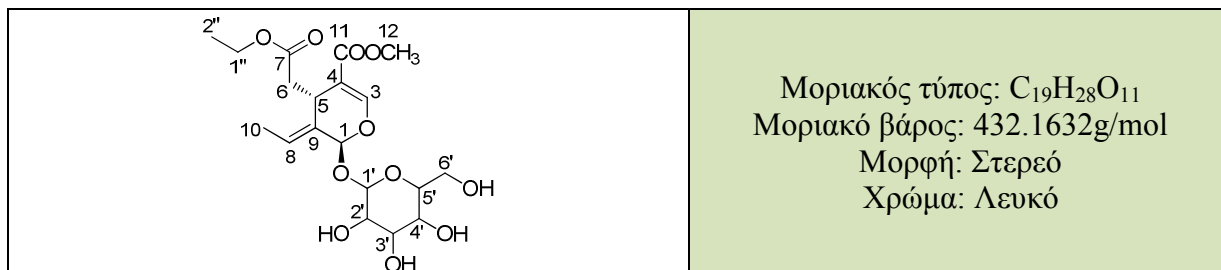
Με τη μέθοδο της αποπροστασίας, παρασκευάστηκαν **10** προϊόντα, μερικά από τα οποία παρασκευάστηκαν για πρώτη φορά και αποτελούν φυσικά προϊόντα. Τα **9** από αυτά είναι προϊόντα του τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (**4**), ενώ **1**, προϊόν του τετραοξικού ολεοσίδη (**5**).



## Π.1.α.2. Προϊόντα αποπροστασίας (τελικά προϊόντα) – προφίλ

### Π.1.α.2.1. Προϊόντα αποπροστασίας τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη (4)

#### ω 7-αιθυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (23)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο αποπροστασίας, παραλήφθηκαν 0.004g του (23) (απόδοση 45%), από 0.011g του (8), σε μορφή λευκού στερεού.

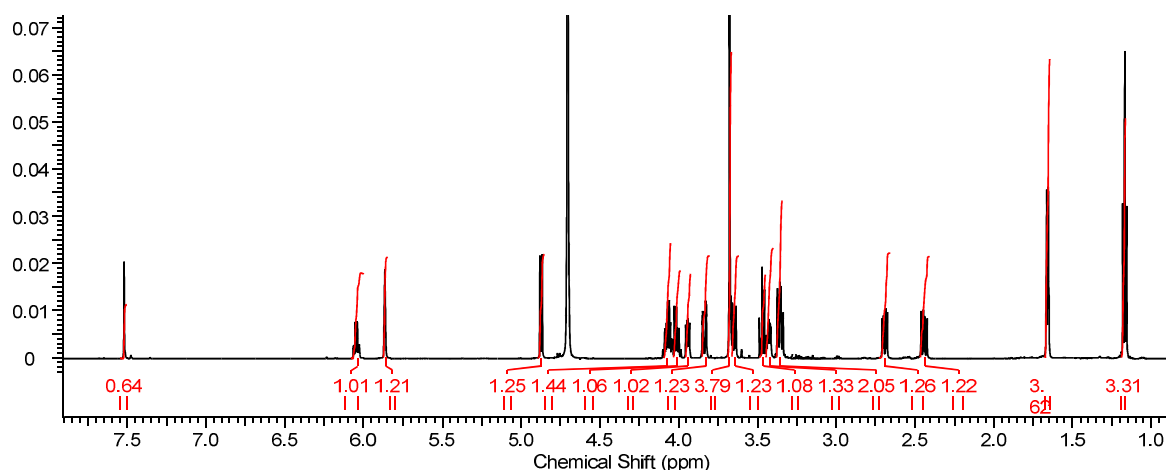
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 7.52 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.04 (q,  $J_{8,10}=7.0$ Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.87 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.87 (d,  $J_{1',2'}=8.0$ Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 4.07 (m, 1H, H<sub>1''a</sub>), 4.02 (m, 1H, H<sub>1''b</sub>), 3.94 (dd,  $J_{5,6a}=8.6$ Hz,  $J_{5,6b}=5.1$ Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.84 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.4$ Hz,  $J_{6'b,5'}=2.2$ Hz, 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.68 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.67 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.5$ Hz,  $J_{6'a,5'}=6.0$ Hz, 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.47 (t,  $J_{3',4',2'}=9.2$ Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.43 (ddd,  $J_{5',4'}=9.8$ Hz,  $J_{5',6'a}=5.9$ Hz,  $J_{5',6'b}=2.1$ Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.35 (dd,  $J_{2',3'}=9.2$ Hz,  $J_{2',1'}=8.0$ Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.37 (dd,  $J_{4',5'}=9.7$ Hz,  $J_{4',3'}=9.2$ Hz, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.70 (dd,  $J_{6b,6a}=13.5$ ,  $J_{6b,5}=4.9$ Hz, 1H, H<sub>6b</sub>), 2.35 (dd,  $J_{6a,6b}=13.5$ ,  $J_{6a,5}=9.4$ Hz, 1H, H<sub>6a</sub>), 1.65 (d,  $J_{10,8}=7.1$ Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 1.17 (t,  $J_{2'',1''}=7.4$ Hz, 3H, H<sub>2''</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 173.17 (CO, C<sub>7</sub>), 168.54 (CO, C<sub>11</sub>), 155.23 (CH, C<sub>3</sub>), 130.82 (C, C<sub>4</sub>), 124.88 (C, C<sub>9</sub>), 109.45 (CH, C<sub>8</sub>), 108.22 (CH, C<sub>1</sub>), 107.70 (CH, C<sub>1'</sub>), 81.51 (CH, C<sub>5'</sub>), 76.86 (CH, C<sub>3'</sub>), 74.26 (CH, C<sub>2'</sub>), 71.57 (CH, C<sub>4'</sub>), 62.21 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 61.35 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 52.37 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 41.03 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 26.01 (CH, C<sub>5</sub>), 14.12 (CH<sub>3</sub>, C<sub>2''</sub>), 13.75 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 455.1529, found: 455.1504; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 471.1269, found: 471.1243; (M+K<sup>+</sup>)

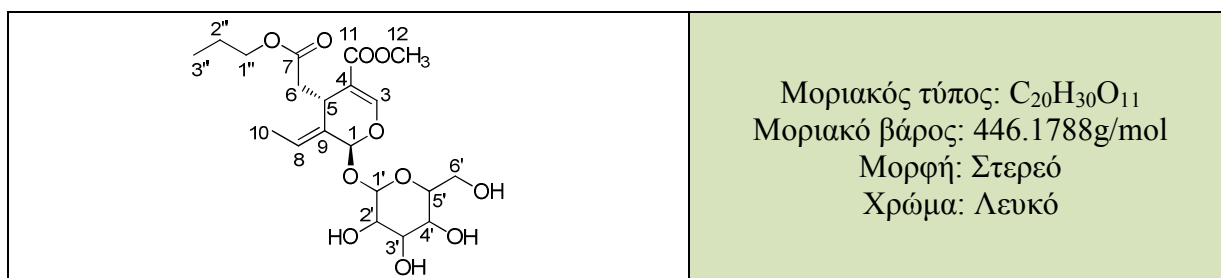
$[\alpha]_D^{20} = -525$  (c 0.04, MeOH)

#### **<sup>1</sup>H NMR**





☞ 11-μεθυλεστέρας 7-προπυλεστέρας του ολεοσίδη (24)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο αποπροστασίας, παραλήφθηκαν 0.009g του **(24)** (απόδοση 85%), από 0.014g του **(9)**, σε μορφή λευκού στερεού.

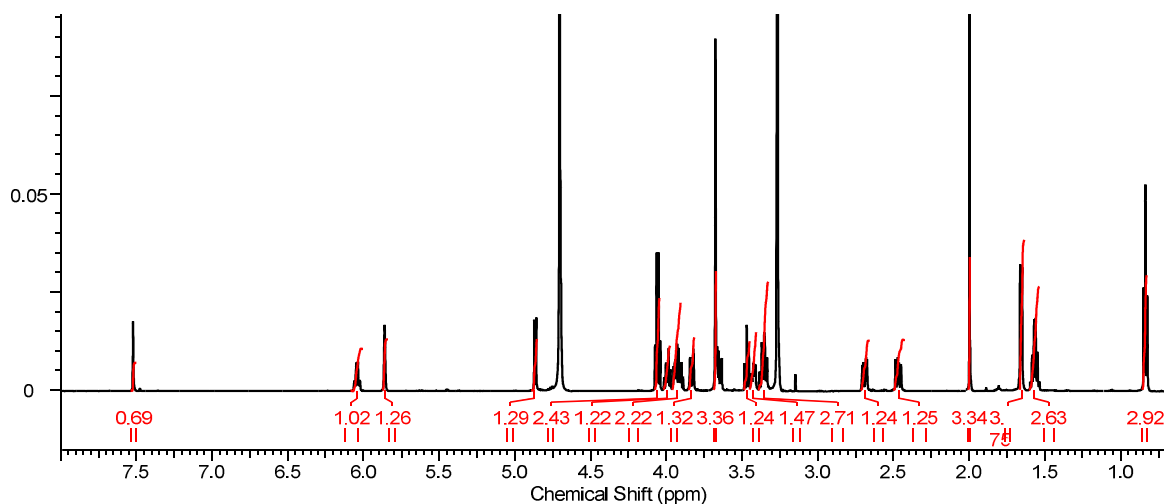
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 7.53 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.04 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.86 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.87 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.06 (m, 1H, H<sub>1'',a</sub>), 3.98 (m, 1H, H<sub>1'',b</sub>), 3.92 (dd,  $J_{5,6a}=8.6\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}=5.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.83 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.69 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.65 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.5\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=6.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.47 (t,  $J_{3',4',2'}=9.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 3.43 (ddd,  $J_{5',4'}=9.7\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'a}=6.0\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'b}=2.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 3.38 (t,  $J_{2',3'}=9.2\text{Hz}$ ,  $J_{2',1'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>2'</sub>), 3.37 (dd,  $J_{4',5'}=9.7\text{Hz}$ ,  $J_{4',3'}=9.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4'</sub>), 2.69 (dd,  $J_{6b,6a}=13.5$ ,  $J_{6b,5}=5.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.47 (dd,  $J_{6a,6b}=13.5$ ,  $J_{6a,5}=8.6\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 1.66 (d,  $J_{10,8}=6.9\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>), 1.57 (sex,  $J_{2'',3'',1''}=7.1\text{Hz}$ , 2H, H<sub>2''</sub>), 0.83 (t,  $J_{3'',2''}=7.4\text{Hz}$ , 3H, H<sub>3''</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 173.16 (CO, C<sub>7</sub>), 168.53 (CO, C<sub>11</sub>), 155.28 (CH, C<sub>3</sub>), 130.81 (C, C<sub>4</sub>), 124.86 (C, C<sub>9</sub>), 109.42 (CH, C<sub>8</sub>), 108.22 (CH, C<sub>1</sub>), 107.70 (CH, C<sub>1'</sub>), 81.55 (CH, C<sub>5'</sub>), 76.81 (CH, C<sub>3'</sub>), 74.25 (CH, C<sub>2'</sub>), 71.57 (CH, C<sub>4'</sub>), 66.22 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 62.28 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 52.37 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 41.46 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 26.05 (CH, C<sub>5</sub>), 21.92 (CH<sub>3</sub>, C<sub>2''</sub>), 13.76 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 10.33 (CH<sub>3</sub>, C<sub>3''</sub>)

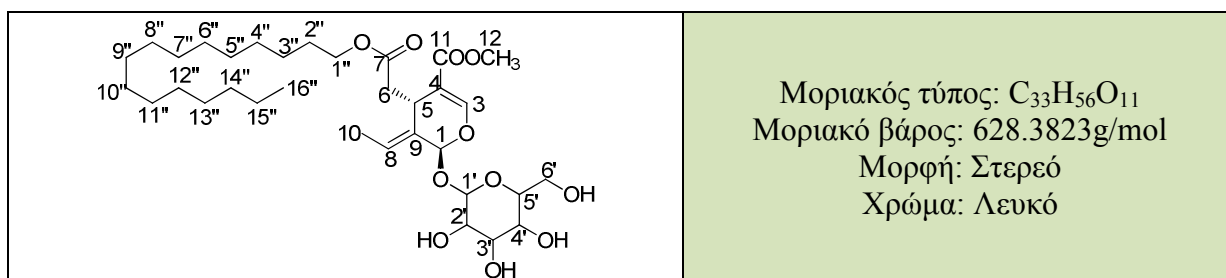
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 469.1686, found: 469.1665; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 485.1425, found: 485.1411; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -784$  (c 0.065, MeOH)

● **<sup>1</sup>H NMR**



8) 7-κετυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (**25**)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο αποπροστασίας, παραλήφθηκαν 0.004g του (**25**) (απόδοση 28%), από 0.021g του (**10**), σε μορφή λευκού στερεού.

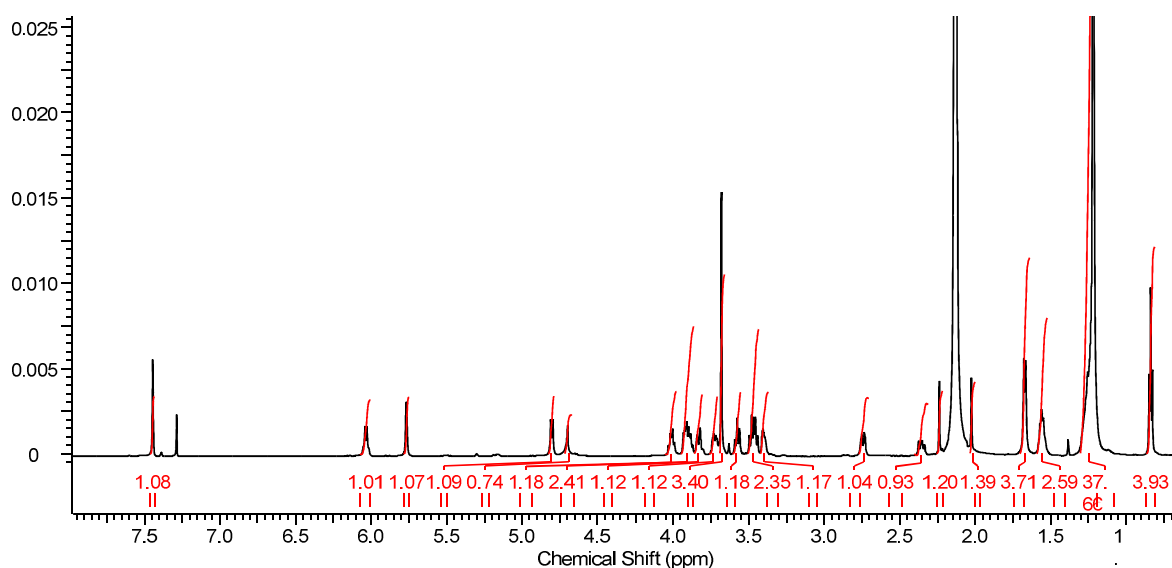
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 7.45 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.03 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.77 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.80 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.01 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.91 (m, 2H, H<sub>1''</sub>), 3.83 (dd,  $J_{6'',6'a}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'',6'b}=2.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6''b</sub>), 3.72 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.68 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.58 (t,  $J_{3',4',2'}=9.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 3.05-3.44 (2xt,  $J_{2',3',1'/4',5',3'}=9.3\text{Hz}$ , 2H, H<sub>2',4'</sub>), 3.40 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 2.74 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.36 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 1.67 (d,  $J_{10,8}=6.9\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>), 1.56 (quin, 2H, H<sub>2''</sub>), 1.25 (s, 26H, H<sub>3'',4''-15''</sub>), 0.84 (t,  $J_{16'',15''}=6.8\text{Hz}$ , 3H, H<sub>16''</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 173.18 (CO, C<sub>7</sub>), 168.57 (CO, C<sub>11</sub>), 155.24 (CH, C<sub>3</sub>), 130.80 (C, C<sub>4</sub>), 124.85 (C, C<sub>9</sub>), 109.46 (CH, C<sub>8</sub>), 108.27 (CH, C<sub>1</sub>), 107.76 (CH, C<sub>1'</sub>), 81.55 (CH, C<sub>5'</sub>), 76.82 (CH, C<sub>3'</sub>), 74.27 (CH, C<sub>2'</sub>), 71.59 (CH, C<sub>4'</sub>), 65.27 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 62.26 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 52.37 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 41.03 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 31.95 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14''</sub>), 29.62 (8xCH<sub>2</sub>, Cetyl), 29.33 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>4''</sub>, C<sub>13''</sub>), 28.96 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 26.05 (CH, C<sub>5</sub>), 25.88 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3''</sub>), 22.74 (CH<sub>2</sub>, C<sub>15''</sub>), 14.16 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16''</sub>), 13.75 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

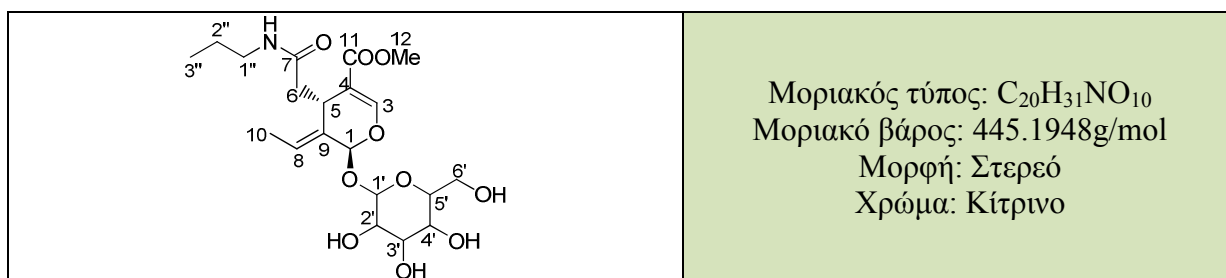
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 651.3720, found: 651.3693; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 667.3460, found: 667.3430; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -790$  (c 0.04, MeOH)

● **<sup>1</sup>H NMR**



80 11-μεθυλεστέρας 7-προπυλαμίδιο του ολεοσίδη (**26**)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο αποπροστασίας, παραλήφθηκαν 0.017g του (**26**) (απόδοση 52%), από 0.045g του (**14**), σε μορφή κίτρινου στερεού.

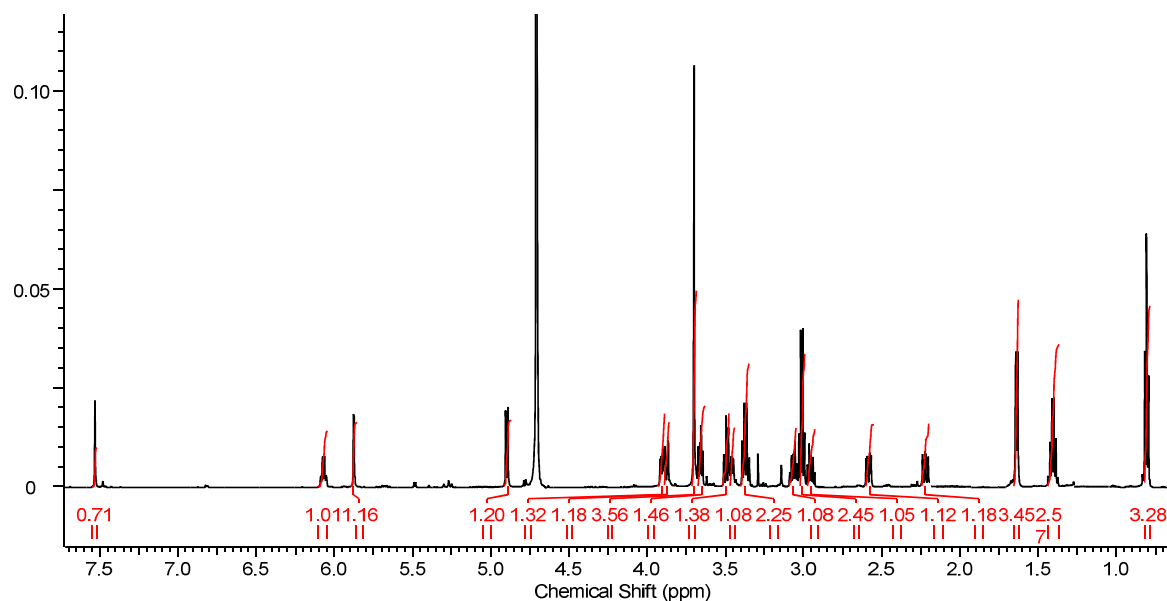
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 7.53 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.07 (q,  $J_{8,10}=6.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.88 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 3.91 (ddd,  $J_{5',4'}=9.7\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'a}=6.0\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'b}=2.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 3.88 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.70 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.66 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.5\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=6.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.49 (t,  $J_{3',4',2'}=9.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 3.45 (dd,  $J_{5,6a}=6.0\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}=2.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.38-3.36 (2xt,  $J_{2',3',1'/4',5',3'}=9.2\text{Hz}$ , 2H, H<sub>2',4'</sub>), 3.07 (m, 2H, H<sub>1''</sub>), 2.58 (dd,  $J_{6b,6a}=13.5$ ,  $J_{6b,5}=2.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.22 (dd,  $J_{6a,6b}=13.5$ ,  $J_{6a,5}=6.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 1.64 (d,  $J_{10,8}=6.5\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>), 1.40 (sex,  $J_{2'',3'',1''}=7.1\text{Hz}$ , 2H, H<sub>2''</sub>), 0.81 (t,  $J_{3'',2''}=7.4\text{Hz}$ , 3H, H<sub>3''</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 173.13 (CO, C<sub>7</sub>), 169.11 (CO, C<sub>11</sub>), 154.35 (CH, C<sub>3</sub>), 127.88 (C, C<sub>4</sub>), 124.97 (C, C<sub>9</sub>), 108.43 (CH, C<sub>8</sub>), 99.54 (CH, C<sub>1</sub>), 94.63 (CH, C<sub>1'</sub>), 76.41 (CH, C<sub>5'</sub>), 75.57 (CH, C<sub>3'</sub>), 72.58 (CH, C<sub>2'</sub>), 69.43 (CH, C<sub>4'</sub>), 60.69 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 51.86 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 42.18 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 41.33 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 30.88 (CH, C<sub>5</sub>), 21.64 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 12.79 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 10.45 (CH<sub>3</sub>, C<sub>3''</sub>)

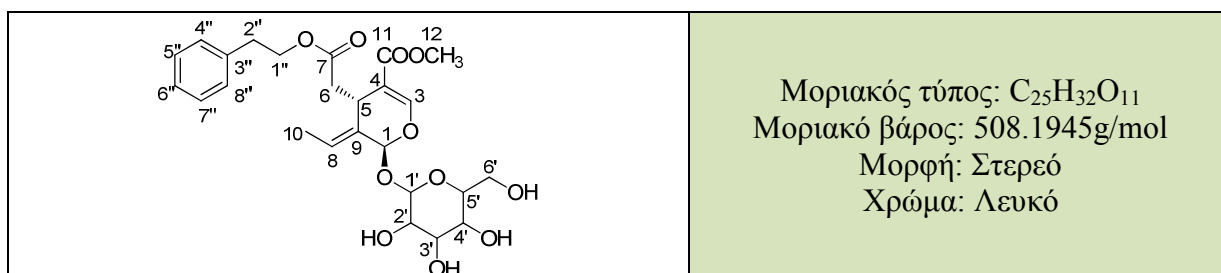
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 468.1846, found: 468.1827; (M+Na<sup>+</sup>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -784 (c 0.065, MeOH)

**<sup>1</sup>H NMR**



☞ 11-μεθυλεστέρας 7-φαινυλαιθυλεστέρας του ολεοσίδη (**27**)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο αποπροστασίας, παραλήφθηκαν 0.009g του (**27**) (απόδοση 30%), από 0.040g του (**15**), σε μορφή λευκού στερεού.

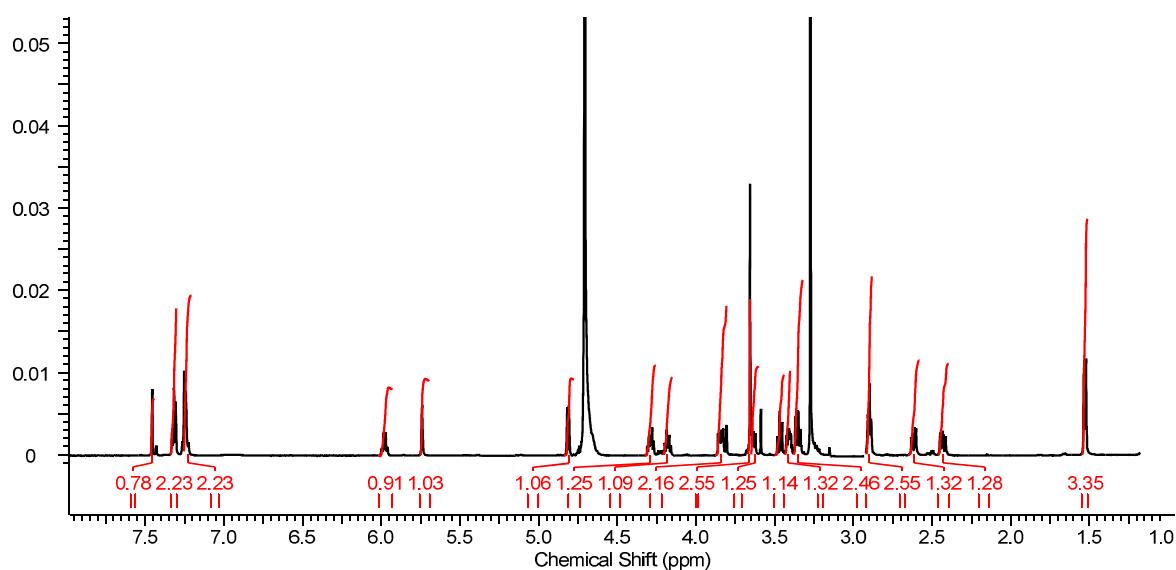
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** 7.45 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.31 (dd,  $J_{4'',5''/8'',7''}= 8\text{Hz}$ ,  $J_{4'',6''/8'',6''}= 1.5\text{Hz}$ , 2H, H<sub>4'',8''</sub>), 7.26 (t,  $J_{5'',4'',6''/7'',8'',6''}= 8\text{Hz}$ , 2H, H<sub>5'',7''</sub>), 7.24 (dd,  $J_{6'',5''}= 8\text{Hz}$ ,  $J_{6'',4''}= 2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6''</sub>), 5.98 (q,  $J_{8,10}= 7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.73 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.81 (d,  $J_{1',2'}= 7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.28 (ddd,  $J_{5',4'}= 9.5\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'a}= 4.7\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'b}= 2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 4.17 (dd,  $J_{5,6a}= 9.1\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}= 4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.85 (dd,  $J_{6'b,6'a}= 12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}= 2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.64 (dd,  $J_{6'a,6'b}= 12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}= 4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.47 (t,  $J_{3',4',2'}= 9.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 3.41 (m, 2H, H<sub>1'',a,3'</sub>), 3.39 (m, 2H, H<sub>1'',b,4'</sub>), 3.23 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.89 (t, 2H, H<sub>2''</sub>), 2.62 (dd,  $J_{6b,6a}= 14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}= 4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.43 (dd,  $J_{6a,6b}= 14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}= 9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 1.53 (d,  $J_{10,8}= 6.9\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 173.17 (CO, C<sub>7</sub>), 168.59 (CO, C<sub>11</sub>), 155.26 (CH, C<sub>3</sub>), 138.24 (C, C<sub>3''</sub>), 127.75 (2xCH, C<sub>4'',8''</sub>), 128.64 (2xCH, C<sub>5'',7''</sub>), 130.84 (C, C<sub>4</sub>), 125.98 (C, C<sub>6''</sub>), 124.81 (C, C<sub>9</sub>), 109.49 (CH, C<sub>8</sub>), 108.26 (CH, C<sub>1</sub>), 107.77 (CH, C<sub>1'</sub>), 81.56 (CH, C<sub>5'</sub>), 76.86 (CH, C<sub>3'</sub>), 74.27 (CH, C<sub>2'</sub>), 71.53 (CH, C<sub>4'</sub>), 65.26 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 62.24 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 52.35 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 41.05 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 34.57 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 26.06 (CH, C<sub>5</sub>), 13.70 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

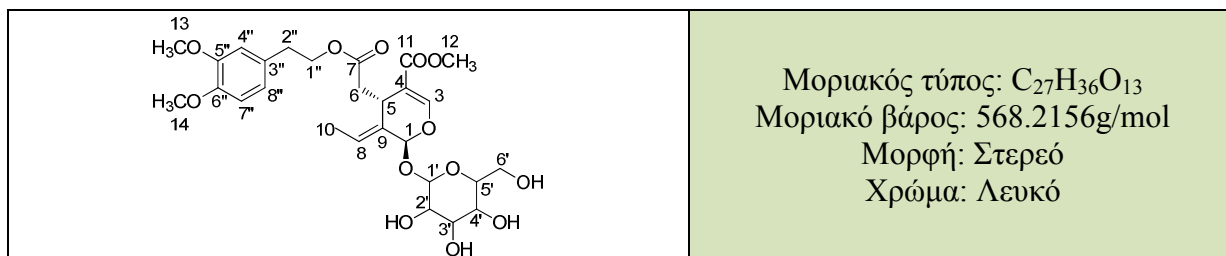
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 531.1842, found: 531.1838; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 547.1582, found: 547.1776; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -350$  (c 0.06, MeOH)

● **<sup>1</sup>H NMR**



8 Λουσιδουμοσίδης D (**28**)



**Μέθοδος A:** Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο αποπροστασίας, παραλήφθηκαν 0.023g του (**28**) (απόδοση 60%), από 0.050g του (**16**), σε μορφή λευκού στερεού.

**Μέθοδος B:** Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο Π.5, μία άλλη μέθοδος παρασκευής του Λουσιδουμοσίδης D (**28**) χρησιμοποιεί σαν πρώτη ύλη την ελαιοευρωπεΐνη (**1**).

0.200g καθαρής ελαιοευρωπεΐνης (**1**), λοιπόν, διαλύονται σε 6mL τολουολίου και 4mL MeOH. Έπειτα προστίθενται προσεκτικά, υπό ανάδευση και κατά σταγόνες, 2mL TMSCHN<sub>2</sub> και το αντιδρόν μίγμα αφήνεται προς ανάδευση για 30-50 λεπτά, σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα από καθαρισμό του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης, παραλήφθηκαν 0.085g του (**28**) (απόδοση 40%), από 0.200g του (**1**), σε μορφή λευκού στερεού.

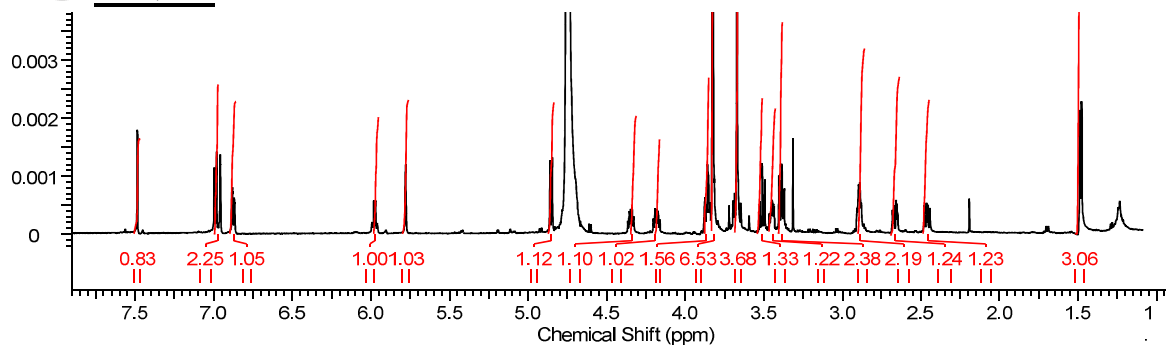
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** 7.49 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.83 (d,  $J_{7'',8''}= 8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>7''</sub>), 6.78 (dd,  $J_{8'',7''}= 8\text{Hz}$ ,  $J_{8'',4''}= 1.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8''</sub>), 6.77 (d,  $J_{4'',8''}= 1.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4''</sub>), 6.08 (q,  $J_{8,10}= 7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.79 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.83 (d,  $J_{1',2'}= 7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.30 (ddd, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.17 (t, 2H, H<sub>1''</sub>), 4.00 (dd,  $J_{5,6a}= 9.1\text{Hz}$ ,  $J_{5,6b}= 4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.96 (dd,  $J_{6'b,6'a}= 12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}= 2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.92 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 3.90 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 3.80 (dd,  $J_{6'a,6'b}= 12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}= 4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.64 (t,  $J_{3',4',2'}= 9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 3.59 (t,  $J_{2',3',1'}= 8.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>2'</sub>), 2.88 (t,  $J_{4',5',3'}= 9.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4'</sub>), 2.82 (dd,  $J_{6b,6a}= 14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}= 4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.48 (dd,  $J_{6a,6b}= 14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}= 9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 1.71 (d,  $J_{10,8}= 6.9\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>), 1.28 (t, 2H, H<sub>2''</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 173.10 (CO, C<sub>7</sub>), 168.58 (CO, C<sub>11</sub>), 155.26 (CH, C<sub>3</sub>), 149.78 (C, C<sub>5''</sub>), 147.03 (C, C<sub>6''</sub>), 137.42 (C, C<sub>3''</sub>), 122.14 (CH, C<sub>8''</sub>), 112.85 (CH, C<sub>4''</sub>), 112.33 (CH, C<sub>7''</sub>), 130.82 (C, C<sub>4</sub>), 124.88 (C, C<sub>9</sub>), 108.20 (CH, C<sub>1</sub>), 109.42 (CH, C<sub>8</sub>), 107.76 (CH, C<sub>1'</sub>), 81.54 (CH, C<sub>5'</sub>), 76.85 (CH, C<sub>3'</sub>), 74.27 (CH, C<sub>2'</sub>), 71.53 (CH, C<sub>4'</sub>), 65.28 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 62.21 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 56.11 (2xCH<sub>3</sub>, C<sub>13,14</sub>), 41.06 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 52.35 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 34.82 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 26.07 (CH, C<sub>5</sub>), 13.71 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

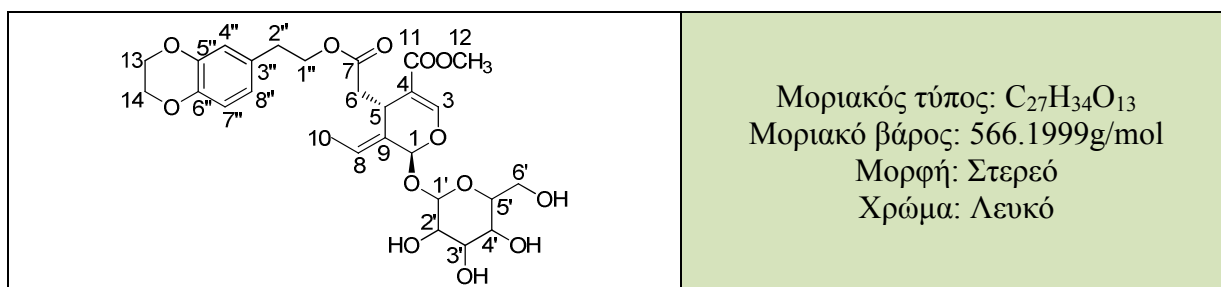
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 591.2054, found: 591.2044; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 607.1793, found: 607.1804; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80$  (c 0.05, MeOH)

**<sup>1</sup>H NMR**



8) 7-(1, 4-βενζοδιοξαν) αιθυλεστέρας 11-μεθυλεστέρας του ολεοσιδίου (29)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο αποπροστασίας, παραλήφθηκαν 0.0196g του (29) (απόδοση 68%), από 0.037g του (17), σε μορφή λευκού στερεού.

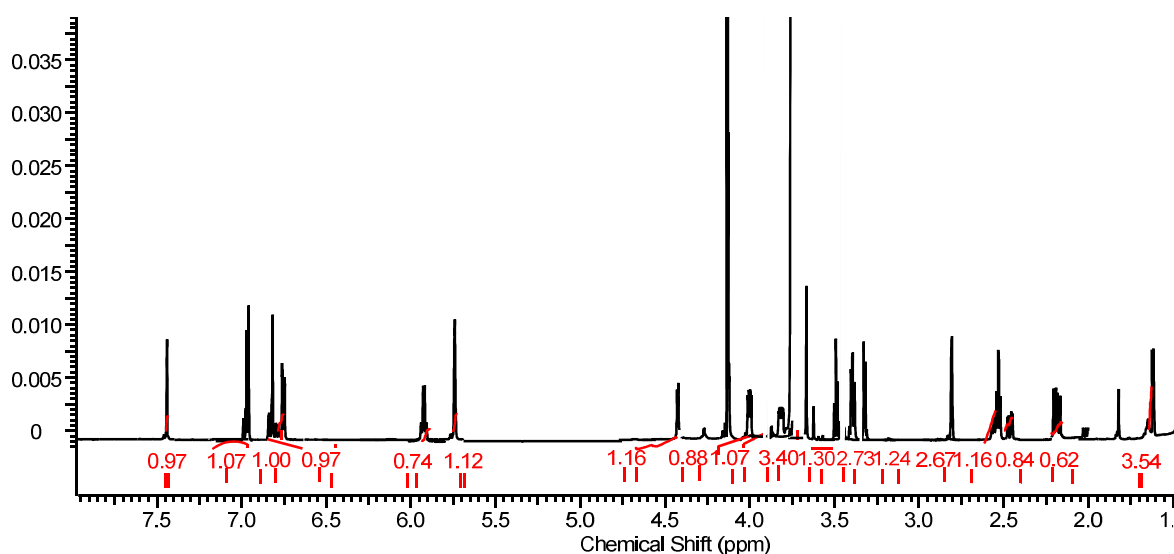
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** 7.42 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.88 (d,  $J_{7'',8''}=8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>7''</sub>), 6.79 (d,  $J_{4'',8''}=1.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4''</sub>), 6.74 (dd,  $J_{8'',7''}=8\text{Hz}$ ,  $J_{8'',4''}=1.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8''</sub>), 5.95 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.74 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.15 (2t, 4H, H<sub>13,14</sub>), 4.12 (t, 2H, H<sub>1''</sub>), 4.02 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.82 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.79 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.65 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.54 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.1\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=5.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.51 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 3.42 (2xt, 2H, H<sub>2',4'</sub>), 3.38 (t,  $J_{3',4',2'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 2.82 (t, 2H, H<sub>2''</sub>), 2.56 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.22 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 1.66 (d,  $J_{10,8}=6.9\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** 173.11 (CO, C<sub>7</sub>), 168.55 (CO, C<sub>11</sub>), 155.28 (CH, C<sub>3</sub>), 148.60 (C, C<sub>5''</sub>), 147.97 (C, C<sub>6''</sub>), 136.39 (C, C<sub>3''</sub>), 130.86 (C, C<sub>4</sub>), 124.86 (C, C<sub>9</sub>), 121.05 (CH, C<sub>8''</sub>), 114.64 (CH, C<sub>7''</sub>), 112.58 (CH, C<sub>4''</sub>), 109.42 (CH, C<sub>8</sub>), 108.24 (CH, C<sub>1</sub>), 107.71 (CH, C<sub>1'</sub>), 81.51 (CH, C<sub>5'</sub>), 76.89 (CH, C<sub>3'</sub>), 74.22 (CH, C<sub>2'</sub>), 71.53 (CH, C<sub>4'</sub>), 65.28 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 64.23 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>13,14</sub>), 62.27 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 52.38 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 41.04 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 34.88 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 26.05 (CH, C<sub>5</sub>), 13.79 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

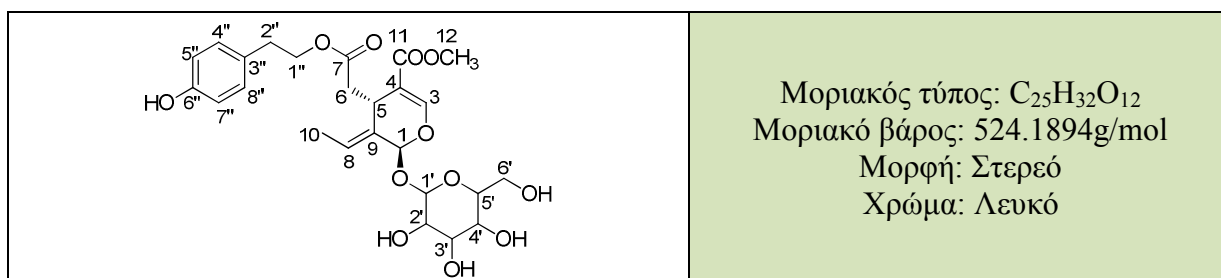
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 589.1897, found: 589.1896; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 605.1636, found: 605.1655; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -866$  (c 0.03, MeOH)

**<sup>1</sup>H NMR**



☞ Διγκστροσίδης (30)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο αποπροστασίας, παραλήφθηκαν 0.045g του **(30)** (απόδοση 71%), από 0.090g του **(19)**, σε μορφή λευκού στερεού.

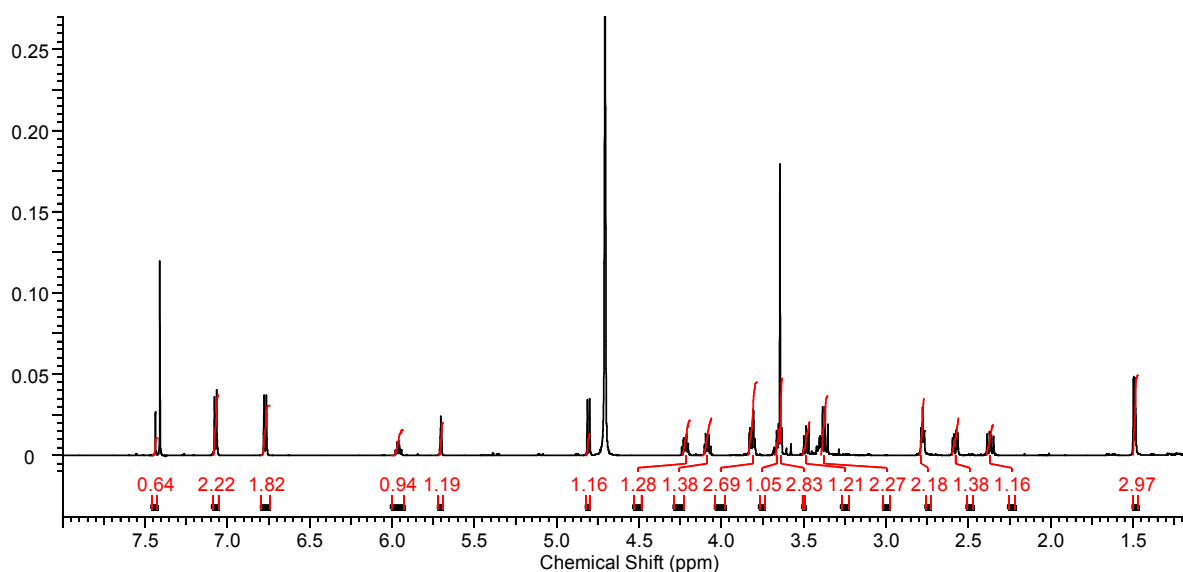
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** 7.46 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.10 (d,  $J_{5'',4''/7'',8''}=8\text{Hz}$ , 2H, H<sub>5'',7''</sub>), 6.79 (d,  $J_{4'',5''/8'',7''}=8\text{Hz}$ , 2H, H<sub>4'',8''</sub>), 5.98 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.72 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.82 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.24 (m, 2H, H<sub>1'',a,5'</sub>), 4.12 (m, 2H, H<sub>1'',b,5</sub>), 3.83 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.65 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.63 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.48 (t,  $J_{3',4',2'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 3.36-3.39 (2xt,  $J_{4',5',3/2',3',1'}=9.4\text{Hz}$ , 2H, H<sub>4',2'</sub>), 2.80 (t, 2H, H<sub>2''</sub>), 2.60 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.40 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 1.51 (d,  $J_{10,8}=6.9\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 174.00 (CO, C<sub>7</sub>), 168.94 (CO, C<sub>11</sub>), 154.47 (C, C<sub>6''</sub>), 154.11 (CH, C<sub>3</sub>), 130.22 (2xCH, C<sub>5'',7''</sub>), 130.09 (C, C<sub>3''</sub>), 128.14 (C, C<sub>4</sub>), 124.96 (C, C<sub>9</sub>), 115.39 (2xCH, C<sub>4'',8''</sub>), 107.97 (CH, C<sub>8</sub>), 99.41 (CH, C<sub>1</sub>), 94.68 (CH, C<sub>1'</sub>), 75.61 (CH, C<sub>5'</sub>), 72.61 (CH, C<sub>3'</sub>), 69.39 (CH, C<sub>2'</sub>), 69.26 (CH, C<sub>4'</sub>), 66.26 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 60.61 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 51.83 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 39.80 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 33.16 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 30.21 (CH, C<sub>5</sub>), 12.55 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

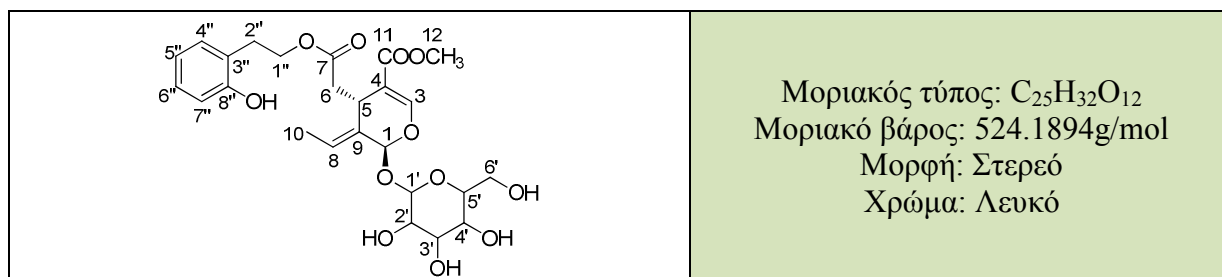
**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 547.1791, found: 547.1813; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 563.1531, found: 563.1447; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -162$  (c 0.06, MeOH)

● **<sup>1</sup>H NMR**



89 11-μεθυλεστέρας 7-[(2-υδροξυ)-φαινυλαιθυλεστέρας] του ολεοσίδη (31)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο αποπροστασίας, παραλήφθηκαν 0.020g του (31) (απόδοση 75%), από 0.035g του (21), σε μορφή λευκού στερεού.

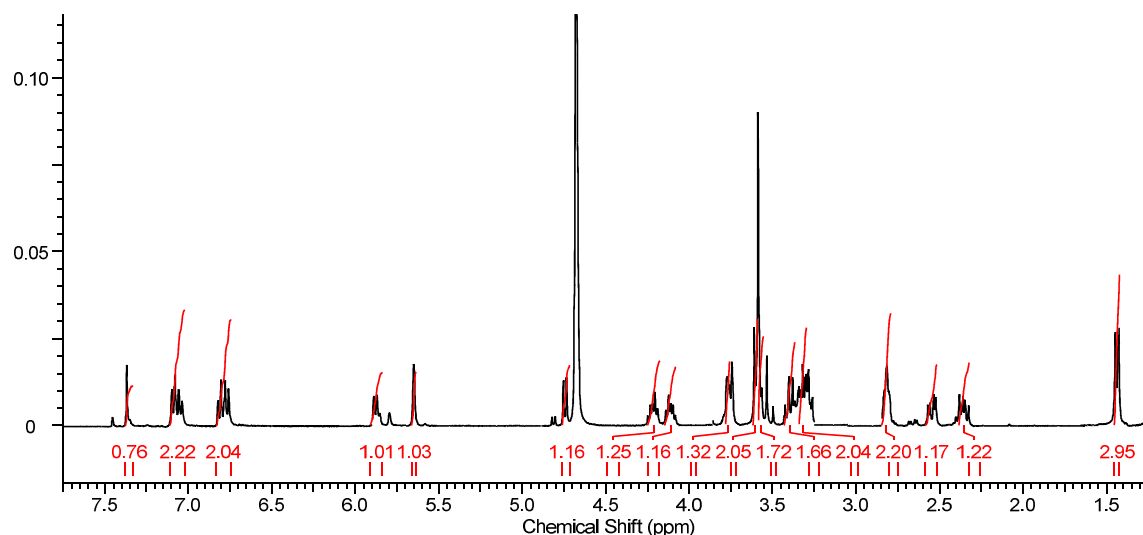
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** 7.37 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.08 (dd,  $J_{4'',5''}=8\text{Hz}$ ,  $J_{4'',6''}=1.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4''</sub>), 7.04 (td,  $J_{6'',5'',7''}=8\text{Hz}$ ,  $J_{6'',4''}=1.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6''</sub>), 6.81 (td,  $J_{5'',4'',6''}=8\text{Hz}$ ,  $J_{5'',7''}=1.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5''</sub>), 6.77 (dd,  $J_{7'',6''}=8\text{Hz}$ ,  $J_{7'',5''}=1.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>7''</sub>), 5.87 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.65 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.73 (d,  $J_{1,2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.22 (ddd,  $J_{1'',a,1''b}=12.5\text{Hz}$ ,  $J_{1'',a,2''a}=9.4\text{Hz}$ ,  $J_{1'',a,2''b}=5.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1''a</sub>), 4.12 (ddd,  $J_{1'',b,1''a}=12.5\text{Hz}$ ,  $J_{1'',b,2''a}=5.4\text{Hz}$ ,  $J_{1'',b,2''b}=2.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1''b</sub>), 3.77 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.61 (m, 2H, H<sub>5,6'a</sub>), 3.59 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.56 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=2.7\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.40 (t,  $J_{3',4',2'}=9.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 3.34 (t,  $J_{4',5',3'}=9.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4'</sub>), 3.29 (t,  $J_{2',3',1'}=9.2\text{Hz}$ , 1H, H<sub>2'</sub>), 2.82 (t, 2H, H<sub>2''</sub>), 2.54 (dd,  $J_{6b,6a}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.36 (dd,  $J_{6a,6b}=14.4\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=9.1\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 1.44 (d,  $J_{10,8}=6.9\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 173.17 (CO, C<sub>7</sub>), 168.59 (CO, C<sub>11</sub>), 155.26 (CH, C<sub>3</sub>), 154.82 (C, C<sub>8''</sub>), 130.80 (C, C<sub>4</sub>), 130.64 (CH, C<sub>4''</sub>), 127.38 (2xC, C<sub>3'',6''</sub>), 124.82 (C, C<sub>9</sub>), 121.28 (CH, C<sub>5''</sub>), 115.82 (CH, C<sub>7''</sub>), 109.49 (CH, C<sub>8</sub>), 108.20 (CH, C<sub>1</sub>), 107.77 (CH, C<sub>1'</sub>), 81.56 (CH, C<sub>5'</sub>), 76.86 (CH, C<sub>3'</sub>), -74.27 (CH, C<sub>2'</sub>), 71.53 (CH, C<sub>4'</sub>), 65.56 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1''</sub>), 62.24 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 41.05 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 52.35 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 28.37 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2''</sub>), 26.06 (CH, C<sub>5</sub>), 13.70 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 547.1791, found: 547.1813; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 563.1531, found: 563.1447; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -360$  (c 0.05, MeOH)

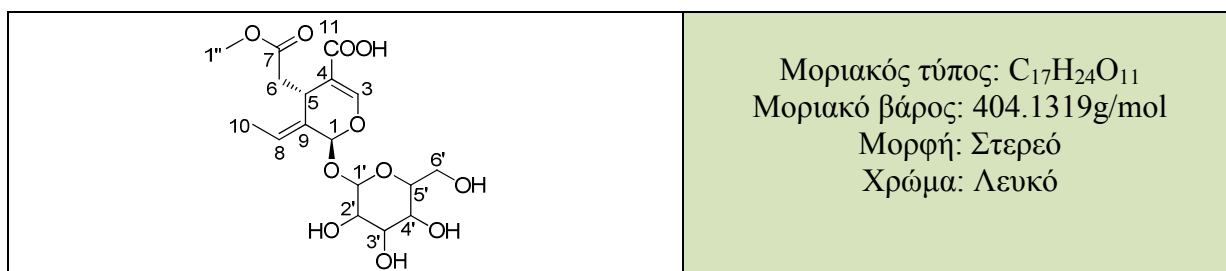
● **<sup>1</sup>H NMR**





II.1.a.2.2. Προϊόντα αποπροστασίας του τετραοξικού ολεοσίδη (**5**)

☞ 7-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη (**32**)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο αποπροστασίας, παραλήφθηκαν 0.0076g του (**32**) (απόδοση 54%), από 0.193g του (**12**), σε μορφή λευκού στερεού.

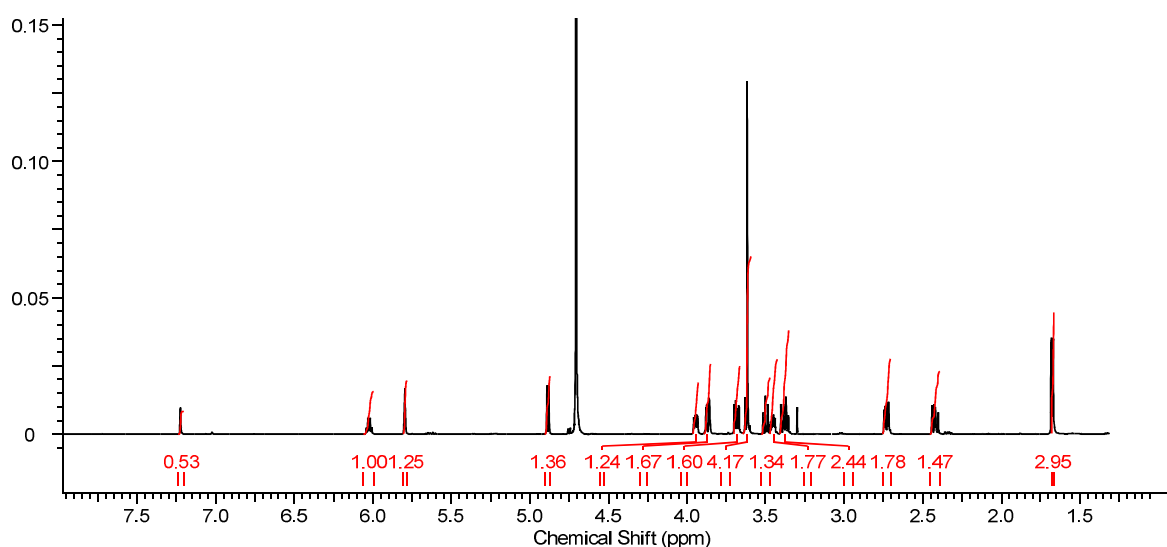
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 7.23 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6.02 (q,  $J_{8,10}=7.0\text{Hz}$ , 1H, H<sub>8</sub>), 5.80 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 4.88 (d,  $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 3.94 (ddd,  $J_{5',4'}=9.7\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'a}=4.6\text{Hz}$ ,  $J_{5',6'b}=1.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 3.86 (dd,  $J_{6'b,6'a}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'b,5'}=1.9\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'b</sub>), 3.72 (s, 3H, H<sub>1''</sub>), 3.69 (dd,  $J_{6'a,6'b}=12.4\text{Hz}$ ,  $J_{6'a,5'}=4.6\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 3.62 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 3.61 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.51 (t,  $J_{3',4',2'}=9.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 3.45 (dd,  $J_{5,6b}=4.4\text{Hz}$ ,  $J_{5,6a}=8.8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.35-3.41 (2xt,  $J_{2',3',1'/4',5',3'}=9.4\text{Hz}$ , 2H, H<sub>2',4'</sub>), 2.78 (dd,  $J_{6b,6a}=14.6\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=4.4\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6b</sub>), 2.47 (dd,  $J_{6a,6b}=14.6\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=8.8\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 1.72 (d,  $J_{10,8}=6.9\text{Hz}$ , 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 174.92 (CO, C<sub>7</sub>), 173.87 (CO, C<sub>11</sub>), 150.20 (CH, C<sub>3</sub>), 129.59 (C, C<sub>4</sub>), 124.08 (C, C<sub>9</sub>), 113.77 (CH, C<sub>8</sub>), 99.58 (CH, C<sub>1</sub>), 94.41 (CH, C<sub>1'</sub>), 76.31 (CH, C<sub>5'</sub>), 75.72 (CH, C<sub>3'</sub>), 72.72 (CH, C<sub>2'</sub>), 69.50 (CH, C<sub>4'</sub>), 60.64 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 52.26 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1''</sub>), 40.06 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 31.46 (CH, C<sub>5</sub>), 12.72 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

**HRMS (MH<sup>+</sup>), m/z** calcd: 427.1216, found: 427.1302; (M+Na<sup>+</sup>), calcd: 443.0956, found: 443.1047; (M+K<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -700$  (c 0.03, MeOH)

● **<sup>1</sup>H NMR**



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι βασικοί στόχοι της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν:

- ✓ η παρασκευή ημισυνθετικών παραγώγων της ελαιοευρωπεΐνης **(1)**
- ✓ η μελέτη της φαρμακολογικής δράσης που αυτά εμφανίζουν *in vitro*
- ✓ η βελτίωση της δράσης, με ποικίλες τροποποιήσεις στη δομή, καθώς και
- ✓ η μελέτη των σχέσεων δομής/ δράσης στις συντιθέμενες ενώσεις

Στα πλαίσια αυτών των στόχων, λοιπόν, επιτεύχθηκαν τα ακόλουθα:

- ⊗ Με τη μέθοδο της σαπωνοποίησης και με πρώτη ύλη την ελαιοευρωπεΐνη **(1)**, παρασκευάστηκαν 2 προϊόντα:
  - ✓ ο 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη **(2)** και
  - ✓ ο ολεοσίδης **(3)**.
- ⊗ Με τη μέθοδο της ακετυλίωσης παρασκευάστηκαν 2 προϊόντα:
  - ✓ ο τετραοξικός 11-μεθυλεστέρας του ολεοσίδη **(4)** και
  - ✓ ο τετραοξικός ολεοσίδης **(5)**
- ⊗ Με τη μέθοδο της εστεροποίησης, ξεκινώντας από τον τετραοξικό 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη **(4)**, παρασκευάστηκαν:
  - ✓ με χρήση βρωμιδίων, 2 προϊόντα (τα **(6)** και **(7)**),
  - ✓ με χρήση αλκοολών (αλκυλο ή αρυλο), αμινών ή θειολών (αρυλο), συνολικά **13** ακετυλιωμένα παράγωγα, εκ των οποίων τα **4**, **αλκυλο εστέρες (IV.1.e.2.1)**, **1** **αμίδιο (IV.1.e.2.2)** και τα **8**, **αρυλο εστέρες (IV.1.e.2.3)**.
- ⊗ Με τη μέθοδο της εστεροποίησης και πάλι, ξεκινώντας όμως από τον τετραοξικό ολεοσίδη **(5)**, παρασκευάστηκαν:
  - ✓ με χρήση αλκοολών (αλκυλο), 2 παράγωγα (τα **(12)** και **(13)**)

Η μέθοδος της εστεροποίησης είναι γενική για όλα τα προϊόντα που συντέθηκαν. Παρασκευάστηκαν διάφορα παράγωγα της ελαιοευρωπεΐνης **(1)**, του 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη **(2)** και του ολεοσίδη **(3)**, ενώ το εστερικό οξύ αντικαταστάθηκε, επίσης, από άζωτο και θείο, δίνοντας, τελικά, αμίδια και θειοεστέρες, αντιστοίχως.

Αυτή η πειραματική προσέγγιση έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς συνθέτοντας τα παράγωγα αυτά είχαμε την ευκαιρία να μελετήσουμε τη βιολογική τους δράση και την επίδραση που ασκεί σ' αυτήν η προαναφερθείσα αντικατάσταση του οξυγόνου.

- ⊗ Με τη μέθοδο της αποπροστασίας, παρασκευάστηκαν **10** προϊόντα, μερικά από τα οποία παρασκευάστηκαν για πρώτη φορά και αποτελούν φυσικά προϊόντα. Τα **9** από αυτά είναι προϊόντα του τετραοξικού 11-μεθυλεστέρα του ολεοσίδη **(4)**, ενώ **1**, προϊόν του τετραοξικού ολεοσίδη **(5)**.
- ⊗ Τα συντιθέμενα προϊόντα αξιολογήθηκαν βιολογικά, όπως είδαμε στο Κεφάλαιο 3 και τρία από αυτά (το **(9)**, το **(10)** και το **(25)**) έδειξαν αξιοσημείωτη κυτταροτοξική δράση, με το παράγωγο **(25)** να αποδεικνύεται το πιο δραστικό έναντι επιλεγμένων καρκινικών σειρών.

Μελλοντικοί μας στόχοι, είναι:

- ✓ η μελέτη του μηχανισμού δράσης των ελεγχθέντων μορίων, έναντι των καρκινικών κυττάρων
- ✓ η *in vivo* αξιολόγηση των συντιθέμενων παραγώγων, καθώς επίσης και
- ✓ η επέκταση στη μελέτη νέων εφικτών τροποποιήσεων και στη σύνθεση νέων μορίων, με απώτερο σκοπό τη βελτίωση της φαρμακολογικής δράσης
- ✓ η ανάπτυξη ενός εν δυνάμει αντικαρκινικού παράγοντα, με την ελαιοευρωπεΐνη ως βασική δομή

## Βιβλιογραφία

1. Kok, F. and D. Kromhout, *Atherosclerosis*. European Journal of Nutrition, 2004. **43**(1): p. i2-i5.
2. Fistonc, I., et al., *Olive oil biophenols and women's health*. Med Glas Ljek komore Zenicko-doboj kantona. **9**(1): p. 1-9.
3. Waterman, E. and B. Lockwood, *Active components and clinical applications of olive oil*. Altern Med Rev, 2007. **12**(4): p. 331-42.
4. Kranz, P., et al., *Sensory quality of functional beverages: bitterness perception and bitter masking of olive leaf extract fortified fruit smoothies*. J Food Sci. **75**(6): p. S308-11.
5. Bayram, B., et al., *Comprehensive Analysis of Polyphenols in 55 Extra Virgin Olive Oils by HPLC-ECD and Their Correlation with Antioxidant Activities*. Plant Foods Hum Nutr.
6. Cavill, G., D. Ford, and H. Locksley, *The chemistry of ants. I. Terpenoid constituents of some Australian <I>Iridomyrmex</I> species*. Australian Journal of Chemistry, 1956. **9**(2): p. 288-293.
7. Damtoft, S., H. Franzyk, and S.R. Jensen, *Biosynthesis of secoiridoid glucosides in oleaceae*. Phytochemistry, 1993. **34**(5): p. 1291-1299.
8. Bourquelot, E. and J. Vintilesco, *Untersuchungen über die Glykoside einiger Pflanzen aus der Familie der Oleaceen*. Archiv der Pharmazie, 1907. **245**(1): p. 180-199.
9. Shasha, B. and J. Leibowitz, *On the Oleuropein, the Bitter Principle of Olives*<sup>1</sup>. The Journal of Organic Chemistry, 1961. **26**(6): p. 1948-1954.
10. Omar, S.H., *Oleuropein in olive and its pharmacological effects*. Sci Pharm, 2010. **78**(2): p. 133-54.
11. Hilts, R.W. and R.S. Hollingshead, *A chemical study of the ripening and pickling of California olives*. Journal of the Franklin Institute, 1920. **189**(3): p. 396.
12. Cruess, W.V. and C.L. Alsberg, *The Bitter Glucoside of the Olive*. Journal of the American Chemical Society, 1934. **56**(10): p. 2115-2117.
13. Panizzi, L., M. Scarpati, and G. Oriente, *Costituzione della oleuropeina, glucoside amaro e azione ipotensiva dell'olivo. Nota II*. Gazz. Chim. Ital, 1960. **90**: p. 1449-1485.
14. Veer WLC, U.S.P., 033,877 <US3033877.pdf>. 1962.
15. Fleming, H.P., W.M. Walter, and J.L. Etchells, *Antimicrobial Properties of Oleuropein and Products of Its Hydrolysis from Green Olives*. Applied Microbiology, 1973. **26**(5): p. 777-782.
16. Ryan, D., et al., *Recovery of phenolic compounds from Olea europaea*. Analytica Chimica Acta, 2001. **445**(1): p. 67-77.
17. Soler-Rivas, C., J.C. Espín, and H.J. Wichers, *Oleuropein and related compounds*. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2000. **80**(7): p. 1013-1023.
18. Çalış, I., et al., *Secoiridoids from Fraxinus angustifolia*. Phytochemistry, 1993. **33**(6): p. 1453-1456.
19. Kuwajima, H., et al., *Secoiridoid, coumarin and secoiridoid-coumarin glucosides from Fraxinus chinensis*. Phytochemistry, 1992. **31**(4): p. 1277-1280.
20. TERAZAWA, M., *Phenolic Compounds in Living Tissues of Woods. VII.: Ligustroside and oleuropein in Fraxinus mandshurica RUPR. var. japonica MAXIM. and Syringa vulgaris L. and their seasonal variation in them*. 北海道大學農學部 演習林研究報告= RESEARCH BULLETINS OF THE COLLEGE EXPERIMENT FORESTS HOKKAIDO UNIVERSITY, 1986. **43**(1): p. 109-126.
21. Babu, G., et al., *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2012, 4 (7): 3396-3399. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2012. **4**(7): p. 3396-3399.
22. Park H.-J., L.M.-S., Lee K.-T., Sohn I.-C., Han Y.-N., Miyamoto K.-I., Chem. Pharm. Bull., 1999. **47**: p. 1029-1031.
23. Festus, T., et al., *The antiviral activity of compounds isolated from Kenyan Carissa edulis (Forssk.) Vahl*. Internet J Alt Med, 2009. **8**(1).

24. Yang, X., Y. Ding, and D.-m. Zhang, *Isolation and identification of iridoid glycosides from Ilex pubescens*. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 2007. **17**(3): p. 173.
25. Sugiyama, M., et al., *A secoiridoid glycoside from Osmanthus asiaticus*. Phytochemistry, 1993. **34**(4): p. 1169-1170.
26. Ranalli, A., et al., *Factors Affecting the Contents of Iridoid Oleuropein in Olive Leaves (Olea europaea L.)*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005. **54**(2): p. 434-440.
27. Morello, J.R., M.P. Romero, and M.J. Motilva, *Effect of the maturation process of the olive fruit on the phenolic fraction of drupes and oils from Arbequina, Farga, and Morrut cultivars*. J Agric Food Chem, 2004. **52**(19): p. 6002 - 6009.
28. Ortega-Garcia, F., et al., *Polyphenol oxidase and its relationship with oleuropein concentration in fruits and leaves of olive (Olea europaea) cv. 'Picual' trees during fruit ripening*. Tree Physiol, 2008. **28**(1): p. 45-54.
29. Amiot, M.J., A. Fleuriet, and J.J. Macheix, *Importance and evolution of phenolic compounds in olive during growth and maturation*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1986. **34**(5): p. 823-826.
30. Le Tutour, B. and D. Guedon, *Antioxidative activities of Olea europaea leaves and related phenolic compounds*. Phytochemistry, 1992. **31**(4): p. 1173-1178.
31. Kiritsakis, K., et al., *Composition and Antioxidant Activity of Olive Leaf Extracts from Greek Olive Cultivars*. Journal of the American Oil Chemists' Society, 2010. **87**(4): p. 369-376.
32. Mussini, P., F. Orsini, and F. Pelizzoni, *Triterpenes in leaves of Olea europaea*. Phytochemistry, 1975. **14**.
33. Catalina, L., et al., *El metabolismo nitrogenado en árboles de Olea europaea var. Manzanillo, en relación con la floración (II)*. An. Edaf. Agrob, 1978. **37**(3-4): p. 249-257.
34. Sarmiento, R., et al., *Variación de los contenidos de almidón y carbohidratos solubles en hojas y yemas de árboles de Olea europea var. Manzanillo en relación con los procesos vegetativo y productivo*. An. Edaf. Agrob, 1976. **35**(7-8): p. 687-695.
35. Schneider, G. and W. Kleinert, *Cinchonine alkaloids in leaves of the olive tree*. Naturwissenschaften, 1971. **58**: p. 524A.
36. Bockova, H., J. Holubek, and Z. Cekan, *Constituents of olive tree (Olea europaea L.)*. Collect Czech Chem Commun, 1964. **29**(6): p. 1484-1491.
37. Maestro Durán, R. and V. Roncero, *Colorantes antocianicos de las aceitunas manzanillas maduras*. Grasas y Aceites, 1976. **27**.
38. Harborne, J. and P. Green, *A chemotaxonomic survey of flavonoids in leaves of the Oleaceae*. Botanical Journal of the Linnean Society, 1980. **81**(2): p. 155-167.
39. Nishibe, S., et al., *Isolation of phenolic compounds from stems of Olea europaea*. 生薬学雑誌, 1981. **35**(3): p. 251-254.
40. Servili, M., et al., *Phenolic compounds in olive oil: antioxidant, health and organoleptic activities according to their chemical structure*. Inflammopharmacology, 2009. **17**(2): p. 76-84.
41. Visioli, F. and C. Galli, *Biological properties of olive oil phytochemicals*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2002. **42**(3): p. 209-21.
42. Morello, J.R., et al., *Antioxidant activity of olive pulp and olive oil phenolic compounds of the arbequina cultivar*. J Agric Food Chem, 2005. **53**(6): p. 2002-8.
43. Tuck, K.L. and P.J. Hayball, *Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects*. J Nutr Biochem, 2002. **13**(11): p. 636-644.
44. Andrikopoulos, N.K., et al., *Deterioration of natural antioxidant species of vegetable edible oils during the domestic deep-frying and pan-frying of potatoes*. Int J Food Sci Nutr, 2002. **53**(4): p. 351-63.
45. Visioli, F., et al., *Low density lipoprotein oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents*. Atherosclerosis, 1995. **117**(1): p. 25-32.

46. Visioli, F. and C. Galli, *Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation*. Life Sci, 1994. **55**(24): p. 1965-71.
47. Coni, E., et al., *Protective effect of oleuropein, an olive oil biophenol, on low density lipoprotein oxidizability in rabbits*. Lipids, 2000. **35**(1): p. 45-54.
48. Manna, C., et al., *Oleuropein prevents oxidative myocardial injury induced by ischemia and reperfusion*. J Nutr Biochem, 2004. **15**(8): p. 461-6.
49. Visioli, F. and C. Galli, *Antiatherogenic components of olive oil*. Curr Atheroscler Rep, 2001. **3**(1): p. 64-7.
50. Dell'Agli, M., et al., *Minor components of olive oil modulate proatherogenic adhesion molecules involved in endothelial activation*. J Agric Food Chem, 2006. **54**(9): p. 3259-64.
51. Martínínez-Domínguez, E., R. de la Puerta, and V. Ruiz-Gutiérrez, *Protective effects upon experimental inflammation models of a polyphenol-supplemented virgin olive oil diet*. Inflammation Research, 2001. **50**(2): p. 102-106.
52. Visioli, F., G. Bellomo, and C. Galli, *Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols*. Biochem Biophys Res Commun, 1998. **247**(1): p. 60-4.
53. de la Puerta, R., et al., *Effects of virgin olive oil phenolics on scavenging of reactive nitrogen species and upon nitrenergic neurotransmission*. Life Sci, 2001. **69**(10): p. 1213-22.
54. Papoti, V.T. and M.Z. Tsimidou, *Impact of sampling parameters on the radical scavenging potential of olive (*Olea europaea* L.) leaves*. J Agric Food Chem, 2009. **57**(9): p. 3470-7.
55. Katsiki, M., et al., *The olive constituent oleuropein exhibits proteasome stimulatory properties in vitro and confers life span extension of human embryonic fibroblasts*. Rejuvenation Res, 2007. **10**(2): p. 157-72.
56. Huang, L. and C.H. Chen, *Proteasome regulators: activators and inhibitors*. Curr Med Chem, 2009. **16**(8): p. 931-9.
57. Sumiyoshi, M. and Y. Kimura, *Effects of olive leaf extract and its main component oleuropein on acute ultraviolet B irradiation-induced skin changes in C57BL/6J mice*. Phytother Res. **24**(7): p. 995-1003.
58. Perugini, P., et al., *Efficacy of oleuropein against UVB irradiation: preliminary evaluation*. Int J Cosmet Sci, 2008. **30**(2): p. 113-20.
59. Kimura, Y. and M. Sumiyoshi, *Olive leaf extract and its main component oleuropein prevent chronic ultraviolet B radiation-induced skin damage and carcinogenesis in hairless mice*. J Nutr, 2009. **139**(11): p. 2079-86.
60. Burt, S., *Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review*. International Journal of Food Microbiology, 2004. **94**(3): p. 223-253.
61. <Use of botanicals as biopreservatives in foods..pdf>.
62. Nychas, G.J.E. and R.G. Board, *Enterotoxin B production and physicochemical changes in extracts from different turkey muscles during the growth of Staphylococcus aureus S-6*. Food microbiology, 1991. **8**(2): p. 105-117.
63. Tan, H.W., et al., *Simultaneous determination of oleuropein and hydroxytyrosol in rat plasma using liquid chromatography with fluorescence detection*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2003. **785**(1): p. 187-91.
64. Jiang, J.-H., et al., *Anti-toxoplasmosis Effects of Oleuropein Isolated from *Fraxinus rhychophylla**. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2008. **31**(12): p. 2273-2276.
65. de la Puerta, R., V.R. Gutierrez, and J.R.S. Hoult, *Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil*. Biochemical Pharmacology, 1999. **57**(4): p. 445-449.
66. Giamarellos-Bourboulis, E.J., et al., *Oleuropein: a novel immunomodulator conferring prolonged survival in experimental sepsis by Pseudomonas aeruginosa*. Shock, 2006. **26**(4): p. 410-6.
67. Impellizzeri, D., et al., *The effects of a polyphenol present in olive oil, oleuropein aglycone, in an experimental model of spinal cord injury in mice*. Biochem Pharmacol. **83**(10): p. 1413-26.

68. Puel, C., et al., *Dose-response study of effect of oleuropein, an olive oil polyphenol, in an ovariectomy/inflammation experimental model of bone loss in the rat*. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 2006. **25**(5): p. 859-868.
69. Khalatbary, A.R. and G.R. Zarrinjoei, *Anti-inflammatory effect of oleuropein in experimental rat spinal cord trauma*. Iran Red Crescent Med J. **14**(4): p. 229-34.
70. Alirezaei, M., et al., *Oleuropein prevents ethanol-induced gastric ulcers via elevation of antioxidant enzyme activities in rats*. J Physiol Biochem. **68**(4): p. 583-92.
71. Darlington, L.G. and T.W. Stone, *Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders*. Br J Nutr, 2001. **85**(3): p. 251-69.
72. Kremer, J.M., et al., *Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with Rheumatoid Arthritis clinical and immunologic effects*. Arthritis & Rheumatism, 1990. **33**(6): p. 810-820.
73. Linos, A., et al., *Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables?* The American Journal of Clinical Nutrition, 1999. **70**(6): p. 1077-1082.
74. Koca, U., et al., *Wound repair potential of Olea europaea L. leaf extracts revealed by in vivo experimental models and comparative evaluation of the extracts' antioxidant activity*. J Med Food, 2011. **14**(1-2): p. 140-6.
75. Ma, S.-C., et al., *In Vitro Evaluation of Secoiridoid Glucosides from the Fruits of Ligustrum lucidum as Antiviral Agents*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2001. **49**(11): p. 1471-1473.
76. Fredrickson, WR, F and S Group, Inc., *Method and Composition for Antiviral Therapy with Olive Leaves*, U.S. Patent. 2000; 6: 117:884.
77. Micol, V., et al., *The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV)*. Antiviral Research, 2005. **66**(2): p. 129-136.
78. Lee-Huang, S., et al., *Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003. **307**(4): p. 1029-1037.
79. Binukumar, B. and A. Mathew, *Dietary fat and risk of breast cancer*. World Journal of Surgical Oncology, 2005. **3**(1): p. 45.
80. Trichopoulou, A., et al., *Consumption of Olive Oil and Specific Food Groups in Relation to Breast Cancer Risk in Greece*. Journal of the National Cancer Institute, 1995. **87**(2): p. 110-116.
81. Vecchia, C., et al., *Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy)*. Cancer Causes & Control, 1995. **6**(6): p. 545-550.
82. Hodge, A., et al., *Foods, nutrients and prostate cancer*. Cancer Causes & Control, 2004. **15**(1): p. 11-20.
83. Fortes, C., et al., *The Protective Effect of the Mediterranean Diet on Lung Cancer*. Nutrition and Cancer, 2003. **46**(1): p. 30-37.
84. Bosetti, C., et al., *Olive oil, seed oils and other added fats in relation to ovarian cancer (Italy)*. Cancer Causes & Control, 2002. **13**(5): p. 465-470.
85. Stoneham, M., et al., *Olive oil, diet and colorectal cancer: an ecological study and a hypothesis*. Journal of Epidemiology and Community Health, 2000. **54**(10): p. 756-760.
86. Han, J., et al., *Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells*. Cytotechnology, 2009. **59**(1): p. 45-53.
87. Menendez, J.A., et al., *Anti-HER2 (erbB-2) oncogene effects of phenolic compounds directly isolated from commercial Extra-Virgin Olive Oil (EVOO)*. BMC Cancer, 2008. **8**: p. 377.
88. Hamdi, H.K. and R. Castellon, *Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an anti-tumor agent and cytoskeleton disruptor*. Biochemical and biophysical research communications, 2005. **334**(3): p. 769-778.
89. Bastida, S. and F.J. Sánchez-Muniz, *Thermal Oxidation of Olive Oil, Sunflower Oil and a Mix of Both Oils during Forty Discontinuous Domestic Fryings of Different Foods*. Food Science and Technology International, 2001. **7**(1): p. 15-21.

90. Corona, G., et al., *Inhibition of p38/CREB phosphorylation and COX-2 expression by olive oil polyphenols underlies their anti-proliferative effects*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007. **362**(3): p. 606-11.
91. Sieri, S., et al., *Dietary Patterns and Risk of Breast Cancer in the ORDET Cohort*. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2004. **13**(4): p. 567-572.
92. Masala, G., et al., *Dietary and lifestyle determinants of mammographic breast density. A longitudinal study in a Mediterranean population*. *International Journal of Cancer*, 2006. **118**(7): p. 1782-1789.
93. Hassan, Z.K., et al., *Oleuropein induces anti-metastatic effects in breast cancer*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012. **13**(9): p. 4555-9.
94. Acquaviva, R., et al., *Antiproliferative effect of oleuropein in prostate cell lines*. *Int J Oncol*. **41**(1): p. 31-8.
95. Babich, H. and F. Visioli, *In vitro cytotoxicity to human cells in culture of some phenolics from olive oil*. *Farmaco*, 2003. **58**(5): p. 403-7.
96. Zbidi, H., et al., *Olive tree wood phenolic compounds with human platelet antiaggregant properties*. *Blood Cells Mol Dis*, 2009. **42**(3): p. 279-85.
97. Gilani, A.H., et al., *Blood pressure lowering effect of olive is mediated through calcium channel blockade*. *Int J Food Sci Nutr*, 2005. **56**(8): p. 613-20.
98. Ruiz-Gutierrez, V., et al., *Role of dietary oleic acid from two different sources on fatty acid composition of erythrocyte membrane and blood pressure in healthy subjects*. *The Journal of nutritional biochemistry*, 1997. **8**(12): p. 689-695.
99. KEYS, A., et al., *THE DIET AND 15-YEAR DEATH RATE IN THE SEVEN COUNTRIES STUDY*. *American Journal of Epidemiology*, 1986. **124**(6): p. 903-915.
100. Alonso, A., V. Ruiz-Gutierrez, and M.A. Martinez-Gonzalez, *Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological, clinical and experimental evidence*. *Public Health Nutr*, 2006. **9**(2): p. 251-7.
101. Ferrara, L.A., et al., *Olive oil and reduced need for antihypertensive medications*. *Arch Intern Med*, 2000. **160**(6): p. 837-42.
102. Andreadou, I., et al., *The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits*. *J Nutr*, 2006. **136**(8): p. 2213-9.
103. Andreadou, I., et al., *Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress*. *J Mol Cell Cardiol*, 2007. **42**(3): p. 549-58.
104. Togo, P., et al., *Food intake patterns and body mass index in observational studies*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001. **25**(12): p. 1741-51.
105. Heidemann, C., et al., *A dietary pattern protective against type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)--Potsdam Study cohort*. *Diabetologia*, 2005. **48**(6): p. 1126-34.
106. Montonen, J., et al., *Dietary Patterns and the Incidence of Type 2 Diabetes*. *American Journal of Epidemiology*, 2005. **161**(3): p. 219-227.
107. van Dam, R.M., et al., *Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men*. *Ann Intern Med*, 2002. **136**(3): p. 201-9.
108. Moosmann, B. and C. Behl, *The antioxidant neuroprotective effects of estrogens and phenolic compounds are independent from their estrogenic properties*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. **96**(16): p. 8867-72.
109. Bazoti, F.N., et al., *Noncovalent interaction between amyloid-beta-peptide (1-40) and oleuropein studied by electrospray ionization mass spectrometry*. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2006. **17**(4): p. 568-75.
110. Palmieri, D., et al., *Effects of polyphenol extract from olive pomace on anoxia-induced endothelial dysfunction*. *Microvasc Res*. **83**(3): p. 281-9.
111. Gonzalez, M., et al., *Hypoglycemic activity of olive leaf*. *Planta Med*, 1992. **58**(6): p. 513-5.



112. Al-Azzawie, H.F. and M.-S.S. Alhamdani, *Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits*. Life Sciences, 2006. **78**(12): p. 1371-1377.
113. Jemai, H., et al., *Hypolipidemic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from Chemlali olive leaves*. Chem Biol Interact, 2008. **176**(2-3): p. 88-98.
114. Hagiwara, K., et al., *Olive polyphenol hydroxytyrosol prevents bone loss*. Eur J Pharmacol. **662**(1-3): p. 78-84.
115. Santiago-Mora, R., et al., *Oleuropein enhances osteoblastogenesis and inhibits adipogenesis: the effect on differentiation in stem cells derived from bone marrow*. Osteoporosis International. **22**(2): p. 675-684.
116. Stupans, I., G. Stretch, and P. Hayball, *Olive oil phenols inhibit human hepatic microsomal activity*. J Nutr, 2000. **130**(9): p. 2367-70.
117. Ciafardini, G., B.A. Zullo, and A. Iride, *Lipase production by yeasts from extra virgin olive oil*. Food Microbiol, 2006. **23**(1): p. 60-7.
118. Rocha, B.S., et al., *Dietary polyphenols generate nitric oxide from nitrite in the stomach and induce smooth muscle relaxation*. Toxicology, 2009. **265**(1-2): p. 41-8.
119. Ebaid, G.M., et al., *Effects of olive oil and its minor phenolic constituents on obesity-induced cardiac metabolic changes*. Nutr J. **9**: p. 46.
120. Sumbul, S., M.A. Ahmad, and A. Mohd, *Role of phenolic compounds in peptic ulcer: An overview*. J Pharm Bioallied Sci. **3**(3): p. 361-7.
121. Kadowaki, E., et al., *Feeding stimulative activity of steroidal and secoiridoid glucosides and their hydrolysed derivatives toward the olive weevil (*Dyscerus perforatus*)*. Z Naturforsch C, 2003. **58**(5-6): p. 441-5.
122. Baidez, A.G., et al., *Dysfunctionality of the xylem in *Olea europaea* L. Plants associated with the infection process by *Verticillium dahliae* Kleb. Role of phenolic compounds in plant defense mechanism*. J Agric Food Chem, 2007. **55**(9): p. 3373-7.
123. Servili, M., et al., *Health and sensory properties of virgin olive oil hydrophilic phenols: agronomic and technological aspects of production that affect their occurrence in the oil*. J Chromatogr A, 2004. **1054**(1-2): p. 113-27.
124. Garcia, J.M., et al., *Reduction of oil bitterness by heating of olive (*Olea europaea*) fruits*. J Agric Food Chem, 2001. **49**(9): p. 4231-5.
125. Kiritsakis, A.K., *Flavor components of olive oil—A review*. Journal of the American Oil Chemists' Society, 1998. **75**(6): p. 673-681.
126. McMURRY, J., *Οργανική Χημεία*. Cornell University, 2006. **II**: p. 1006-1007.
127. Capozzi, F., A. Piperno, and N. Uccella, *Oleuropein Site Selective Hydrolysis by Technomimetic Nuclear Magnetic Resonance Experiments*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2000. **48**(5): p. 1623-1629.
128. Shen, Y.-C., S.-L. Lin, and C.-C. Chein, *Jaspolyside, a secoiridoid glycoside from *Jasminum polyanthum**. Phytochemistry, 1996. **42**(6): p. 1629-1631.
129. Hanessian, S., E. Mainetti, and F. Lecomte, *Synthesis and Stereochemical Confirmation of the Secoiridoid Glucosides Nudiflosides D and A*. Organic Letters, 2006. **8**(18): p. 4047-4049.
130. Chen, H., S.-Q. Huang, and J.-Y. Xie, *A simple and efficient method for synthesis of fluorine-containing saccharide esters and antiviral activity*. Journal of Fluorine Chemistry, 2006. **127**(8): p. 1130-1136.
131. Inanaga, J., et al., *A Rapid Esterification by Means of Mixed Anhydride and Its Application to Large-ring Lactonization*. Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1979. **52**(7): p. 1989-1993.
132. Nystrom, R.F. and W.G. Brown, *Reduction of Organic Compounds by Lithium Aluminum Hydride. II. Carboxylic Acids*. Journal of the American Chemical Society, 1947. **69**(10): p. 2548-2549.

133. Yoon, N.M., et al., *Selective reductions. XIX. Rapid reaction of carboxylic acids with borane-tetrahydrofuran. Remarkably convenient procedure for the selective conversion of carboxylic acids to the corresponding alcohols in the presence of other functional groups.* The Journal of Organic Chemistry, 1973. **38**(16): p. 2786-2792.
134. Shi, T., et al., *Development of a kilogram-scale synthesis of salidroside and its analogs.* Synthetic Communications, 2011. **41**(17): p. 2594-2600.
135. He, Z.D., et al., *Antioxidative glucosides from the fruits of Ligustrum lucidum.* Chemical & pharmaceutical bulletin, 2001. **49**(6): p. 780-784.
136. Mourtzinou, I., et al., *Encapsulation of Olive Leaf Extract in  $\beta$ -Cyclodextrin.* Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2007. **55**(20): p. 8088-8094.
137. Medina, E., et al., *Main Antimicrobial Compounds in Table Olives.* Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2007. **55**(24): p. 9817-9823.

## Συντομογραφίες

<sup>1</sup>**LDL**: Low Density Lipoprotein, η «κακή χοληστερόλη»

<sup>2</sup>**ROS**: Reactive Oxygen Species, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου

<sup>3</sup>**ATCC**: American Type Culture Collection, ένα ιδιωτικό, μη-κερδοσκοπικό βιολογικό κέντρο, του οποίου η αποστολή επικεντρώνεται στην απόκτηση, την πιστοποίηση, την παραγωγή, τη συντήρηση, την ανάπτυξη και τη διανομή πρότυπων μικροοργανισμών, κυτταρικών σειρών και άλλων υλικών αναφοράς, διαθέσιμων για έρευνα σε επιστήμες της ζωής.

<sup>4</sup>**RSV**: Respiratory Syncytial Virus, Συγκυτιακός Αναπνευστικός Ιός, ανήκει στην οικογένεια Paramyxoviridae, προκαλεί προβλήματα στο αναπνευστικό σύστημα, με τη δημιουργία συγκυτίων, δηλαδή νεκρών εκφυλισμένων κυττάρων. Αποτελεί το συχνότερο αίτιο λοίμωξης τον πρώτο χρόνο ζωής.

<sup>5</sup>**hPIV-3**: Human Parainfluenza Virus Type 3, ανήκει στην οικογένεια Paramyxoviridae, προκαλεί την «human parainfluenza», δηλαδή μία γριπώδη ασθένεια, που προσβάλλει κυρίως παιδιά, παραμένει η δεύτερη, μετά τον RSV, κύρια αιτία νοσηλείας παιδιών κάτω των 5 ετών, που πάσχουν από ασθένεια του αναπνευστικού, σχετίζεται με την βρογχολίτιδα και την πνευμονία

<sup>6</sup>**IM**: Infectious mononucleosis ή «kissing disease», Λοιμώδης Μονοπυρήνωση, προκαλείται από τον Epstein-Barr ιό (EBV), έναν ερπητοϊό της οικογένειας Herpesviridae των DNA ιών, μεταδίδεται με το σάλιο και προσβάλλει κυρίως νεαρούς ενήλικες

<sup>7</sup>**LNCaP κύτταρα**: Lymph Node Carcinoma of the Prostate, σχετίζεται με τον καρκίνο του προστάτη, είναι μία ορμονοεξαρτώμενη (ανδρογόνο-ευαίσθητη) κυτταρική σειρά ανθρώπινων κυττάρων που χρησιμοποιούνται συνήθως στον τομέα της ογκολογίας.

<sup>8</sup>**DU145 (DU-145)**: «κλασική», μη ορμονοεξαρτώμενη κυτταρική σειρά ανθρώπινου καρκίνου του προστάτη. Τα DU145 κύτταρα έχουν μέτρια δυνατότητα μετάστασης. Η κυτταρική σειρά DU145 προήλθε από μετάσταση στον εγκέφαλο.

<sup>9</sup>**BPH-1**: Benign prostatic hyperplasia epithelial cell line, ορμονοεξαρτώμενη (από στεροειδείς ορμόνες) κυτταρική σειρά επιθηλιακών κυττάρων του προστάτη με καλοήγη υπερπλασία.

<sup>10</sup>**PAF**: Platelet-activating factor, Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων, λιποειδική ένωση που ανήκει στην τάξη των φωσφολιποειδών, είναι ένας πανίσχυρος ενεργοποιητής και μεσολαβητής πολλών λειτουργιών των λευκών αιμοσφαιρίων. Προκαλεί συγκόλληση των αιμοπεταλίων, διαστολή των αιμοφόρων αγγείων, ερεθισμό και αναφυλαξία. Επιπλέον, συμμετέχει στους μηχανισμούς της αιμόστασης. Ακόμη και σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις (pM) ο PAF προκαλεί επικίνδυνο ερεθισμό των αεραγωγών και έντονα συμπτώματα άσθματος. Anti-PAF δράση, δράση έναντι της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων

<sup>11</sup>**4-DMAP**: 4-Dimethylaminopyridine, 4-διμεθυλαμινο-πυριδίνη, πυρηνόφιλος καταλύτης, χρήσιμος σε ένα ευρύ φάσμα αντιδράσεων

<sup>12</sup>**DMF**: Dimethylformamide, διμεθυλο-φορμαμίδιο, ένας συνηθισμένος πολικός, υδρόφιλος, απρωτικός και με υψηλό σημείο ζέσης, διαλύτης, που χρησιμοποιείται για χημικές αντιδράσεις

<sup>13</sup>**TLC**: Thin Layer Chromatography, Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας, χρωματογραφική τεχνική

<sup>14</sup>**HMBC**: Heteronuclear Multiple Bond Correlation, φασματοσκοπική τεχνική δύο διαστάσεων, που δίνει συσχετίσεις μεταξύ ανθράκων και πρωτονίων που απέχουν δύο, τρία, και, μερικές φορές σε συζευγμένα συστήματα, τέσσερις δεσμούς. Οι συσχετίσεις ατόμων άμεσα συνδεδεμένων δεν απεικονίζονται εδώ

---

<sup>15</sup>**COSY-LR**: Correlation Spectroscopy Long Range (for Long Range Couplings), βελτιστοποιημένη, ομοπυρηνική, δύο διαστάσεων φασματοσκοπική τεχνική, που δίνει συσχετίσεις μεταξύ πρωτονίων μεγάλης απόστασης, με spin-spin σύζευξη

<sup>16</sup>**NOESY**: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy, μία από τις πιο χρήσιμες φασματοσκοπικές τεχνικές δύο διαστάσεων, που επιτρέπει την συσχέτιση πυρήνων στο χώρο (σε απόσταση μικρότερη των 5 Å)

<sup>17</sup>**BMS**: Borane dimethyl Sulfide, συμπλοκοποιημένο αντιδραστήριο βορανίου που χρησιμοποιείται για υδροβοριώσεις και αναγωγές

<sup>18</sup>**DMSB**: βλ. BMS

<sup>19</sup>**SKBR3**: μη ορμονοεξαρτώμενη κυτταρική σειρά αδenoκαρκινώματος του ανθρώπινου μαστού, που απομονώθηκε από το Memorial Sloan-Kettering Cancer Center το 1970

<sup>20</sup>**MTT**: χρωματομετρική δοκιμή για τη μέτρηση της δράσης κυτταρικών ενζύμων που ανάγουν την χρώση τετραζολίου, MTT, σε αδιάλυτη «φορμαζάνη», δίνοντας μωβ χρώμα

<sup>21</sup>**MCF-7**: ορμονοεξαρτώμενη κυτταρική σειρά καρκίνου του μαστού, που απομονώθηκε το 1970, στο Michigan Cancer Foundation-7 ινστιτούτο, στο Detroit

<sup>22</sup>**HCT-116**: μη ορμονοεξαρτώμενη κυτταρική σειρά καρκίνου του παχέος εντέρου, Human Colorectal Carcinoma

<sup>23</sup>**FM3**: κυτταρική σειρά του ανθρώπινου μελανώματος

<sup>24</sup>**HL-60**: Human promyelocytic leukemia cells, λευχαιμική κυτταρική σειρά που έχει χρησιμοποιηθεί για εργαστηριακή έρευνα, σχετικά με το πώς σχηματίζονται ορισμένα είδη κυττάρων του αίματος