



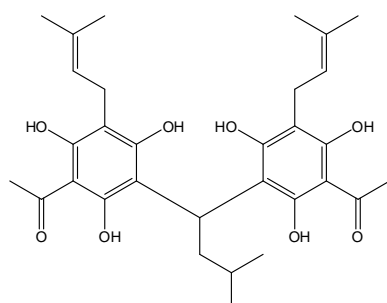
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΝΩΣΙΑΣ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΑΣ ΦΥΣΙΚΩΝ
ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Αλέξιος-Λέανδρος Σκαλτσούνης

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ Μ.Δ.Ε.

**Η ΠΡΩΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΔΕΜΕΘΥΛΑΚΡΟΒΕΣΤΟΝΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ
ΤΗΣ ΚΑΙ Η ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΟΥΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ**



ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΣΒΟΥΡΑΚΗ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Καθηγητής Αλέξιος-Λέανδρος Σκαλτσούνης

ΑΘΗΝΑ 2012

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα καταρχάς να ευχαριστήσω την Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή:

τον Καθηγητή Αλέξιο-Λέανδρο Σκαλτσούνη, τον Καθηγητή Βασίλειο Ρούσση και τον Επίκουρο Καθηγητή Νικόλαο Φωκιαλάκη οι οποίοι δέχτηκαν να κρίνουν την παρούσα διπλωματική εργασία.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Καθηγητή Αλέξιο-Λέανδρο Σκαλτσούνη για την ευκαιρία που μου έδωσε να ξεκινήσω αυτή τη μεταπτυχιακή εργασία, για την επιλογή κι ανάθεση του θέματος αυτού και τη βοήθεια και την κατανόησή του κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα το δάσκαλό μου Δρ. Nicolas Gaboriaud-Kolar ο οποίος ήταν δίπλα μου σε κάθε βήμα αυτής της εργασίας, για την εξαιρετική μας συνεργασία, την καθοδήγησή του, το τεράστιο ενδιαφέρον που έδειξε, για την οργάνωση της δουλειάς μας και για τα όσα μου έμαθε.

Ευχαριστώ τη Δρ. Μαρία Χαλαμπαλάκη η οποία είναι η επικεφαλής του θέματος "Acronychia pedunculata", για το συνεχές της ενδιαφέρον και τη βοήθειά κατά τη διάρκεια της παρουσίας μου στο εργαστήριο και για τη λήψη φασμάτων μάζας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αν. Καθηγήτρια Σοφία Μητάκου για τη βοήθειά της στη διόρθωση της εργασίας μου και τις πολύτιμες συμβουλές της κατά τη συγγραφή.

Ευχαριστώ την υποψήφια Διδάκτορα Ειρήνη Κουλούρα για το ενδιαφέρον της για την εργασία μου, για τις συζητήσεις πάνω στο θέμα μου, για τις συμβουλές της κατά τη συγγραφή και για τη λήψη φασμάτων μάζας.

Θέλω επίσης να ευχαριστήσω τη Δρ. Κατερίνα Αργυροπούλου για το ενδιαφέρον που έδειξε για την εργασία μου και για τη βοήθειά της στη διόρθωσή της.

Ακόμα ευχαριστώ πολύ την υποψήφια Διδάκτορα Νικητία Μέξια η οποία ήταν δίπλα μου και με βοήθησε σε ότι χρειάστηκα κατά τη διάρκεια της παρουσίας μου στο εργαστήριο.

Ευχαριστώ θερμά όλους μου τους συναδέλφους και φίλους του Τομέα Φαρμακογνωσίας για τις ευχάριστες στιγμές που περάσαμε στο εργαστήριο και για τη βοήθεια και τη συνεργασία τους όποτε τη χρειάστηκα.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τον Άλκη που με στηρίζουν, με αγαπούν και είναι δίπλα μου σε κάθε επιλογή μου.

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία ξεκίνησε ως σκέψη μετά την απομόνωση από το εργαστήριό μας ορισμένων μεταβολιτών από το φυτό *Acronychia pedunculata*. Κάποια από τα προϊόντα αυτά ήταν η ακροβεστόνη και η δεμεθυλακροβεστόνη τα οποία είχαν απομονωθεί και στο παρελθόν αλλά και κάποια νέα προϊόντα τα οποία απομονώθηκαν για πρώτη φορά. Ωστόσο, κανείς μέχρι σήμερα δεν είχε ξεκινήσει προσπάθεια για τη σύνθεσή τους. Η σύνθεση αυτών των προϊόντων αποτελεί την αρχή μιας μεγαλύτερης μελέτης την οποία θα συνεχίσουμε στο μέλλον. Ο βασικός στόχος της παρούσας εργασίας ήταν να βρεθεί ένας απλός τρόπος για τη σύνθεση του βασικού σκελετού αυτής της πολύ σημαντικής κατηγορίας ενώσεων. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί με μελέτη διαφόρων φαρμακολογικών δράσεων των φυσικών προϊόντων αυτής της ομάδας, ότι παρουσιάζουν ενδιαφέρουσα κυτταροτοξική δράση σε κάποιες σειρές καρκινικών κυττάρων (ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα προστάτη και μελανώματος) οπότε η σύνθεσή τους αλλά και η σύνθεση νέων προϊόντων με σκοπό τη βελτίωση της κυτταροτοξικής τους δράσης στις συγκεκριμένες κυτταρικές σειρές θεωρήθηκε σημαντική. Μελλοντικά θα επιδιώξουμε τη σύνθεση κι άλλων φυσικών προϊόντων αυτής της κατηγορίας αλλά και νέων προϊόντων, καθώς και την εξέταση της δράσης τους και σε άλλους βιολογικούς στόχους.

PURPOSE

The present thesis started as an idea after isolation of certain metabolites of the plant *Acronychia pedunculata* that was reached to our lab. Acrovestone and demethylacrovestone have been isolated in the past but also some new products have been isolated for first time. However, nobody until now tried their synthesis. The synthesis of these products is the beginning of a larger study which we will continue in the future. Our main purpose was to find a simple way to synthesize the basic structure of these important products category. Furthermore, it has been found after studies that the natural products featured interesting pharmacological activities and especially cytotoxic action in certain human cancer cell lines (cancer cells of prostate and melanoma). Therefore, the synthesis of natural products but also of new products to improve the cytotoxic action in these cell lines was considered important. In the future, we will try the synthesis of more natural products and new products, but also the test of their action to other biological targets.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1^ο : Γενικό μέρος

1.1. Η οικογένεια Rutaceae	11
1.2. Το γένος <i>Acronychia</i>	11
1.3. Το είδος <i>Acronychia pedunculata</i> (L.) Miq.	11
1.4. Τα χαρακτηριστικά του είδους <i>Acronychia pedunculata</i> (L.) Miq.	12
1.5. Δευτερογενείς μεταβολίτες του φυτού <i>Acronychia pedunculata</i> .	13
1.5.1. Φαινολικές ενώσεις	13
1.5.2. Αλκαλοειδή	19
1.5.3. Λιγνάνια	22
1.5.4. Κουμαρίνες	22
1.5.5. Τριτερπένια	23
1.6. Εκχύλιση κι απομόνωση του <i>Acronychia pedunculata</i>	24
1.7. Η φλωρογλυκινόλη	25
1.7.1. Απομόνωση και σύνθεση φλωρογλυκινόλης	25
1.7.2. Φλωρογλυκινολικά παράγωγα τα οποία παρουσιάζουν θεραπευτικό ενδιαφέρον	26

Κεφάλαιο 2^ο : Προσωπικά αποτελέσματα

2.1. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνης	35
2.1.1. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνης σύμφωνα με τους A. Diller et al.	35
2.1.2. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνης σύμφωνα με τους Xiao, Tan και Lee	36
2.2. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3,5-διπρενυλ-ακετοφαινόνης σύμφωνα με τους Xiao, Tan και Lee	37
2.3. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3-γερανυλ-ακετοφαινόνης	38
2.3.1. Προσπάθεια σύνθεσης της 2,4,6-τριυδροξυ-3-γερανυλ-ακετοφαινόνης σύμφωνα με τους Vogel και Heilmann.	38

2.3.2. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3-γερανυλ-ακετοφαινόνης σύμφωνα με τους Jung, Lee και Kim	39
2.4. Σύνθεση της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανονης	40
2.4.1. Προσπάθεια σύνθεσης της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανονης με αρχικό προιόν την 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνη	40
2.4.2. Προσπάθεια σύνθεσης της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανονης	41
2.4.3. Σύνθεση της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανονης με βάση τους Adler και Baldwin	42
2.5. Σύνθεση της οκτανδρενολόνης σύμφωνα με τους Nguyen et al.	43
2.6. Σύνθεση του 2-ισοπρενυλ-5-ακετυλ-4,6-διυδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου	44
2.6.1. Προσπάθεια σύνθεσης του 2-ισοπρενυλ-5-ακετυλ-4,6-διυδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου σύμφωνα με τους Larock et al.	44
2.6.2. Σύνθεση του 2-ισοπρενυλ-5-ακετυλ-4,6-διυδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου σύμφωνα με τους F.Bigi et al.	45
2.7. Σύνθεση της 3'-φορμυλ-2',4',6'-διυδροξυ-ακετοφαινόνης σύμφωνα με τους S.B.Bharate et al.	47
2.8. Προσπάθεια σύνθεσης της 3'-ισοβαλερυλ-φλωρογλυκινόλης	48
2.9. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης	48
2.10. Σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης	55
2.10.1. Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης με πρενυλίωση της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης σύμφωνα με τον Molineux	55
2.10.2. Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης με πρενυλίωση της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης σύμφωνα με τους A.Diller et al.	56
2.10.3. Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης σύμφωνα με τους Jung, Lee και Kim	56
2.10.4. Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης με προστασία των υδροξυλομάδων των αρωματικών δακτυλίων της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης	59

2.10.4.i) Προστασία με ομάδα –MEM	59
2.10.4.ii) Προστασία με ομάδα –OAc	59
2.10.4.iii) Προστασία με μεθυλομάδα	60
2.10.5. Σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης με διμερισμό της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνης	61
2.10.5.i) Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης με καταλύτη I ₂	61
2.10.5.ii) Σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης με καταλύτη AlCl ₃	61
2.11. Προσπάθεια σύνθεσης της 3,3'-διγερανυλ-δεμεθυλακροβεστόνης	64
2.12. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2,2-διμεθυλ-2Η-πυρανο)ακετοφαινόνης.	66
2.12.1. Προσπάθεια σύνθεσης της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2,2-διμεθυλ-2Η-πυρανο)ακετοφαινόνης σύμφωνα με τους Nguyen et al.	66
2.12.2. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2,2-διμεθυλ-2Η-πυρανο)ακετοφαινόνης με βάση τη δημοσίευση των Adler και Baldwin	67
2.13. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2''-ισοπρενυλ-2,3-διυδροφουρανο)ακετοφαινόνης (δεμεθυλακροφουρανόνη) με βάση τη δημοσίευση των F.Bigi et al.	71

Κεφάλαιο 3^ο: Βιολογική δράση των προϊόντων σύνθεσης

3. Έλεγχος αντικαρκινικής δράσης της δεμεθυλακροβεστόνης και παραγώγων της	74
3.1. Κυτταρικές σειρές και καλλιέργειες	74
3.2. Αποτίμιση της κυττοτοξικής δράσης των προϊόντων σύνθεσης	75
3.3. Σύγκριση των φαρμακολογικών δράσεων των προϊόντων σύνθεσης με τα φυσικά απομονωμένα προϊόντα	76

Κεφάλαιο 4^ο: Πειραματικό μέρος

4.1. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακατοφαινόνης	79
4.1.1. 1 ^{ος} τρόπος σύνθεσης της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακατοφαινόνης με KOH	79

4.1.2. 2 ^{ος} τρόπος σύνθεσης της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακαιτοφαινόνης με BF ₃ EtO	79
4.2. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3,5-διπρενυλ-ακετοφαινόνης	80
4.3. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3-γερανυλ-ακετοφαινόνης	81
4.3.1. 1 ^{ος} τρόπος με προστασία της 2,4,6-τριυδροξυ-ακετοφαινόνης με 2-μεθοξυαιθοξυμεθυλοβρωμίδιο	81
4.3.2. 2 ^{ος} τρόπος σύνθεσης της 2,4,6-τριυδροξυ-3-γερανυλ-ακετοφαινόνης με βάση K ₂ CO ₃	82
4.4. Σύνθεση της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανονης	82
4.4.1. Προσπάθεια σύνθεσης της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανονης με αρχικό προιόν την 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακαιτοφαινόνη	82
4.4.2. Προσπάθεια σύνθεσης της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανονης με EDTA	83
4.4.3. Προσπάθεια σύνθεσης της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανονης με διαλύτη πυριδίνη	83
4.4.4. Προσπάθεια σύνθεσης της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανονης με διαλύτη CH ₂ Cl ₂	84
4.5. Σύνθεση της οκτανδρενολόνης	85
4.6. Σύνθεση του 2-ισοπρενυλ-5-ακετυλ-4,6-διυδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου	86
4.6.1. Προσπάθεια σύνθεσης του 2-ισοπρενυλ-5-ακετυλ-4,6-διυδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου μέσω ιωδοφλωρογλυκινολης	86
4.6.2. Σύνθεση του 2-ισοπρενυλ-5-ακετυλ-4,6-διυδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου με 1,4-διβρωμο-2-μεθυλο-βουτ-2-ενιο	87
4.7. Σύνθεση της 2,4,6-τριμεθοξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινονης	89
4.8. Σύνθεση της 3'-φορμυλ-2',4',6'-διυδροξυ-ακετοφαινόνης	89
4.8.1. Προσπάθεια σύνθεσης της 3'-φορμυλ-2',4',6'-διυδροξυ-ακετοφαινόνης με διαλύτη EtOAc	89
4.8.2. Προσπάθεια σύνθεσης της 3'-φορμυλ-2',4',6'-διυδροξυ-ακετοφαινόνης με διαλύτη DMF	90
4.9. Προσπάθεια σύνθεσης της 3'-ισοβαλερυλ-φλωρογλυκινόλης	90

4.10. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης	91
4.10.1. Προσπάθεια σύνθεσης της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης με διαλύτη CH_2Cl_2	91
4.10.2. Προσπάθεια σύνθεσης της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης με διαλύτη 1,4-διοξάνιο	92
4.10.3. Προσπάθεια σύνθεσης της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης με διαλύτη DMF	93
4.10.4. Προσπάθεια σύνθεσης της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης με διαλύτη τολουόλιο	93
4.11. Σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης	95
4.11.1. Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης με $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ και 2-μεθυλ-3-βουτεν-2-ολη	95
4.11.2. Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης με KOH και πρενυλοβρωμίδιο	96
4.11.3. Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης με K_2CO_3 και πρενυλοβρωμίδιο	96
4.11.4. Προστασία των υδροξυλομάδων με MEM-chloride για αποφυγή πρενυλίωσης των οξυγόνων της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης και προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης	100
4.11.5. Προστασία των υδροξυλομάδων της ακετοφαινόνης και προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης	101
4.11.6. Προσπάθεια διμερισμού της 2,4,6-τριμεθοξυ-ακετοφαινόνης με σκοπό την προσθήκη πρενυλομάδων στις δύο ελεύθερες θέσεις των αρωματικών δακτυλίων για σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης	102
4.11.7. Σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης με απευθείας διμερισμό της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνης	102
4.11.7.i) Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης με τολοθόλιο και καταλύτη I_2 σε θερμοκρασία περιβάλλοντος	102
4.11.7.ii) Σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης με διμερισμό της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνης με τολουόλιο και καταλύτη AlCl_3 στους 111°C	103
4.12. Προσπάθεια σύνθεσης της 3,3'-διγερανυλ-δεμεθυλακροβεστόνης	104
4.13. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2,2-διμεθυλ-2H-πυρανο)ακετοφαινόνης.	105

- 4.13.1. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2,2-διμεθυλ-2H-πυρανο)ακετοφαινονης με 3-χλωρο-3-μεθυλ-1-βουτυνιο 105
- 4.13.2. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2,2-διμεθυλ-2H-πυρανο)ακετοφαινονης με 3-μεθυλ-2-βουτεναλη 106
- 4.14. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2"-ισοπρενυλ-2,3-διυδροφουρανο)ακετοφαινονης (δεμεθυλακροφουρανόνη) 107

Κεφάλαιο 1^ο : Γενικό μέρος

1.1. Η οικογένεια Rutaceae.

Η οικογένεια Rutaceae είναι κοινώς γνωστή ως οικογένεια των εσπεριδοειδών και αποτελεί μία οικογένεια ανθοφόρων φυτών. Πολλά είδη της οικογένειας έχουν λουλούδια που χωρίζονται σε τέσσερα ή πέντε μέρη, συνήθως με ισχυρά αρώματα. Τα φυτά της οικογένειας Rutaceae κυμαίνονται στη μορφή και στο μέγεθος από θάμνους έως δέντρα. ^[1]

1.2. Το γένος *Acronychia*.

Το όνομα του γένους *Acronychia*, προέρχεται από τα συνθετικά 'άκρος' και 'όνυξ' και χαρακτηρίζει το σχήμα των πετάλων του φυτού. Το γένος *Acronychia* J. R. & G. Foster αποτελείται, σύμφωνα με τον T.G. Hartley, από 42 είδη. Εξαπλώνεται δυτικά των Ινδιών μέχρι τη νοτιοδυτική Κίνα και την Ταιβάν, νοτιοδυτικά από τη Μαλαισία μέχρι τις νήσους Σολωμόντα και τη Νέα Καληδονία και νότια, στα δυτικά παράλια της Αυστραλίας. Τα 39 από τα 42 γνωστά είδη του γένους είναι ενδημικά της Αυστραλίας και της Νέας Γουινέας. ^[2]

1.3. Το είδος *Acronychia pedunculata* (L.) Miq.

Το *Acronychia pedunculata* (L.) Miq. είναι ένα μικρό αειθαλές δέντρο ευρέως διαδεδομένο σε δασικές εκτάσεις της Ινδονησίας, της Μαλαισίας, της Σρι Λάνκα και της νότιας ηπειρωτικής Κίνας. Είναι επίσης το μοναδικό είδος του γένους *Acronychia* που είναι εγγενές από το βόρειο τμήμα της Ταιβάν. Οι ρίζες, τα στελέχη και τα φύλλα χρησιμοποιούνται γενικά στη λαϊκή ιατρική για τη θεραπεία της διάρροιας, του βήχα, του άσθματος, των πληγών, του έλκους, της φαγούρα του δέρματος, των ρευματικών πόνων, ως αντιπυρετικός και αντισταμινικός παράγοντας και ως αφροδισιακό. ^[2]



Εικόνα 1.1. Χάρτης διασποράς του φυτού *Acronychia pedunculata* (L.) Miq.

Οι φυτοχημικές μελέτες διαφόρων εκχυλισμάτων μέχρι σήμερα οδήγησαν στην απομόνωση διαφόρων ενώσεων συμπεριλαμβανομένων των τερπενοειδικών και φουροκινολινικών αλκολοειδών. Μεταξύ αυτών, μερικά μεθανολικά εκχυλίσματα έδειξαν ενδιαφέρουσα κυττοτοξικότητα και μία οριακή αντιοξειδωτική και αντιτυροσινασική δράση.^[2]

1.4. Τα χαρακτηριστικά του είδους *Acronychia pedunculata* (L.) Miq.



Εικόνα 1.2. Το φυτό *Acronychia pedunculata*.

Το είδος *Acronychia pedunculata* (L.) Miq. είναι θάμνος ή δέντρο που φτάνει μέχρι τα 28 m. Έχει απλά φύλλα και οι ταξιανθίες του αποτελούνται από μερικά ή πολλά άνθη. Ο φρέσκος καρπός του έχει χρώμα κιτρινωπό ή λευκό, ενώ τα σπέρματα έχουν χρώμα κοκκινωπό μαύρο. Ορισμένα από αυτά τα χαρακτηριστικά φαίνονται στις εικόνες 1.2. και 1.3.



Εικόνα 1.3. Άνθος του φυτού *Acronychia pedunculata*.

1.5. Δευτερογενείς μεταβολίτες του φυτού *Acronychia pedunculata*.

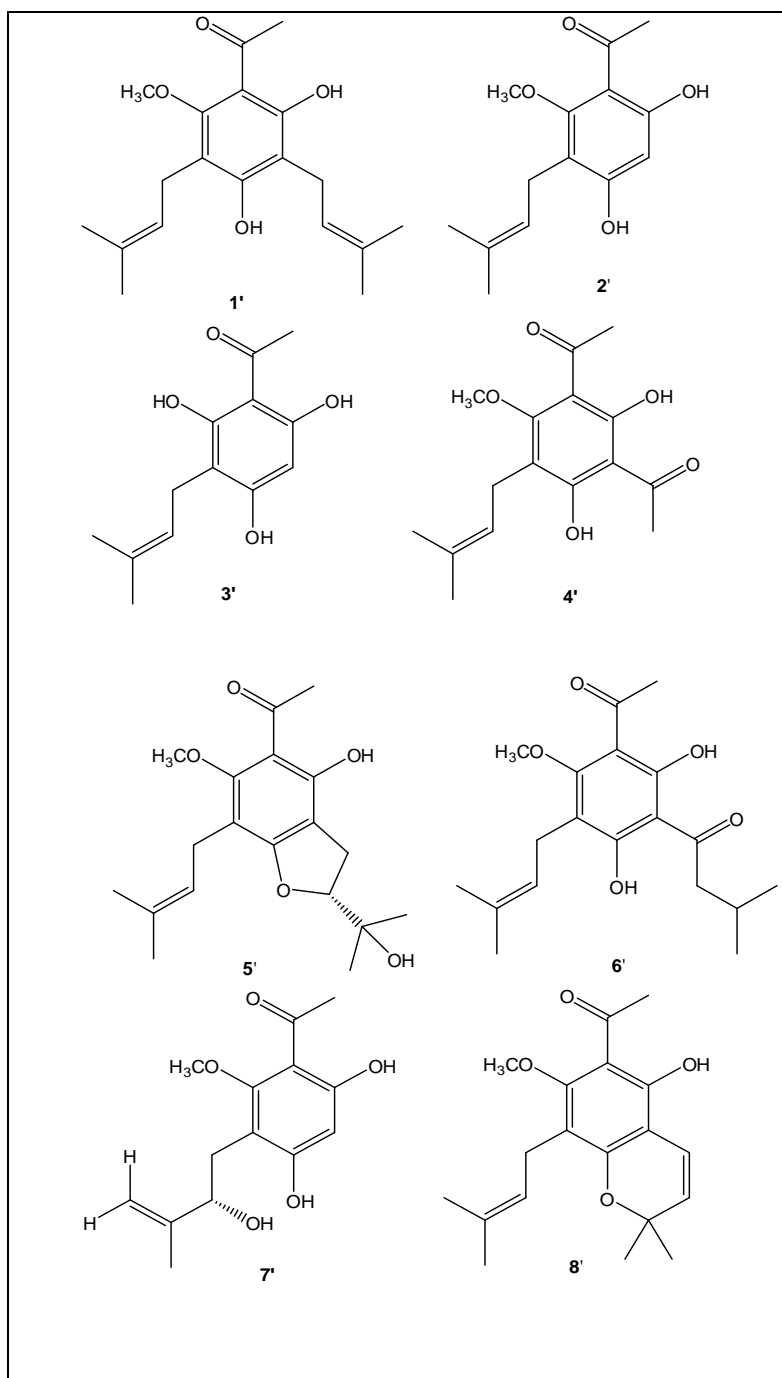
Το φυτό *Acronychia pedunculata* έχει αποτελέσει θέμα μελέτης παλαιότερων φυτοχημικών ερευνών. Σύμφωνα με αυτές έχουν απομονωθεί αρκετοί δευτερογενείς μεταβολίτες που ανήκουν σε πέντε κυρίως κατηγορίες:

- Φαινολικές ενώσεις
- Αλκαλοειδή
- Λιγνάνια
- Κουμαρίνες
- Στεροειδή

1.5.1. Φαινολικές ενώσεις

Οι φαινολικές ενώσεις που χαρακτηρίζουν την οικογένεια Rutaceae είναι οι πρενυλιωμένες ακετοφαινόνες, οι οποίες αποτελούν σημαντικούς χημειοταξικούς δείκτες της υποοικογένειας Rutoideae και της ομάδας Zanthoxyleae σύμφωνα με την κατάταξη του Engler. ^[3]

Από το είδος *Acronychia pedunculata* έχουν απομονωθεί οκτώ μονομερή και τρία διμερή ακετοφαινονών από διάφορα τμήματα του φυτού.

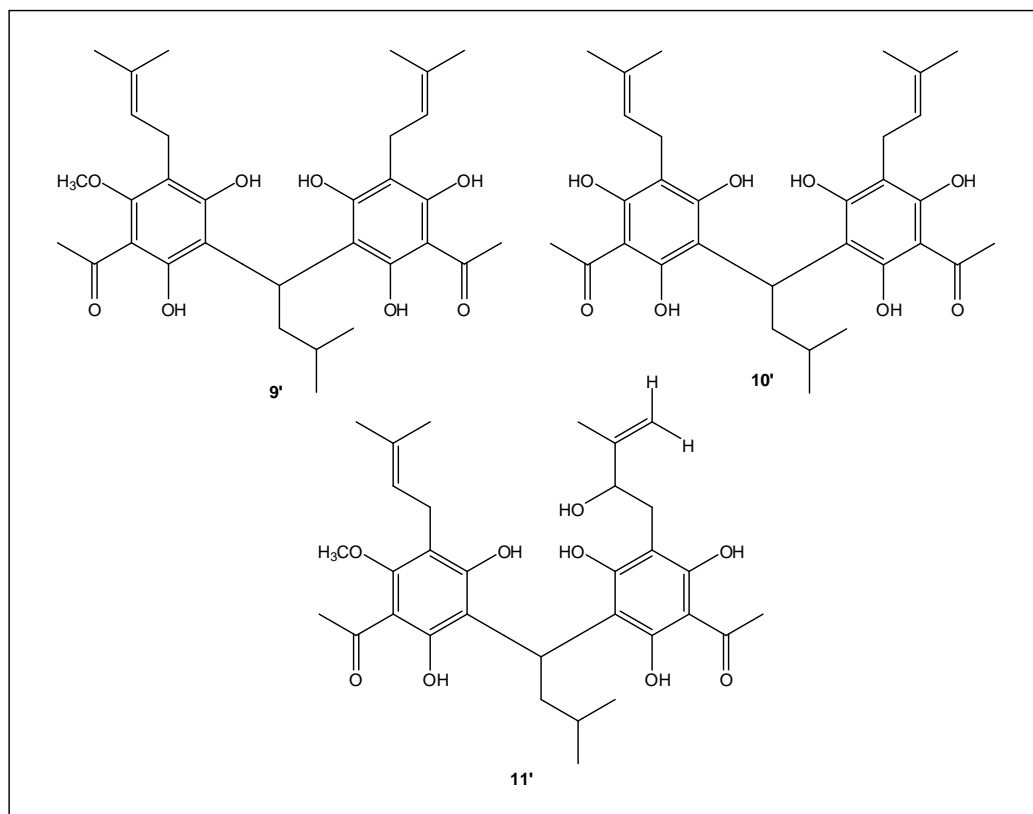


Πίνακας 1.1. Μονομερή που απομονώθηκαν από το φυτό *Acronychia pedunculata*

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα μονομερή ακετοφαινονών που έχουν απομονωθεί από το φυτό *Acronychia pedunculata*:

1-[2',4'-διυδροξυ-3',5'-δι-(3"-μεθυλβουτυλ-2"-ενυλ)-6'μεθοξυ] ακετοφαινόνη (**1'**), Ακρονυλίνη (**2'**), 6-Δεμεθυλακρονυλίνη (**3'**), Ακρονουκουλατίνη Α (**4'**), Ακρονουκουλατίνη Β (**5'**), Ακρονουκουλατίνη Γ (**6'**), Ακρονουκουλατίνη Δ (**7'**), Ακρονουκουλατίνη Ε (**8'**).

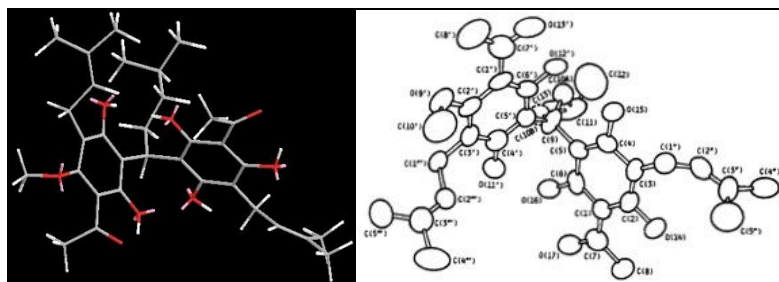
Η 1-[2',4'-διυδροξυ-3',5'-δι-(3''-μεθυλβουτυλ-2''-ενυλ)-6'μεθοξυ] ακετοφαινόνη (**1'**) έχει απομονωθεί από το φλοιό των ριζών^[4], τα φύλλα^[5] και το φλοιό του κορμού^[6] του φυτού *Acronychia pedunculata* και από τον κορμό του *Acronychia trifoliolata*^[7]. Η ακρονυλίνη (**2'**) από τον κορμό^[8] και το φλοιό των ριζών του *Acronychia pedunculata*. Η δ-δεμεθυλακρονυλίνη (**3'**) από το φλοιό των ριζών^[9] και οι ακρονουκουατίνες Α, Β, Γ, Δ, Ε [(**4'**), (**5'**), (**6'**), (**7'**) και (**8'**)] από τον κορμό και το φλοιό των ριζών του *Acronychia pedunculata*.^[10]



Πίνακας 1.2. Διμερή που απομονώθηκαν από το φυτό *Acronychia pedunculata*

Τα διμερή ακετοφαινονών αποτελούν, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, χημειοταξικούς δείκτες του γένους *Acronychia*.^[11] Η ακροβεστόνη (9') έχει απομονωθεί από τον κορμό και το φλοιό των ριζών του *Acronychia pedunculata* από τον κορμό του *Acronychia vesitra*^[12] και από τον κορμό του *Acronychia trifoliolata*. Η δεμεθυλακροβεστόνη, 1,1-δι-[2,4,6-τριυδροξυ-3-(1-ακετυλο)-5-πρενυλφαινυλο-3-μεθυλβουτανιο (10'), έχει απομονωθεί από τους καρπούς του *Acronychia pedunculata* και η ακροβεστενόλη (11') από το φλοιό του *Acronychia pedunculata*.^[13]

Η Ακροβεστόνη

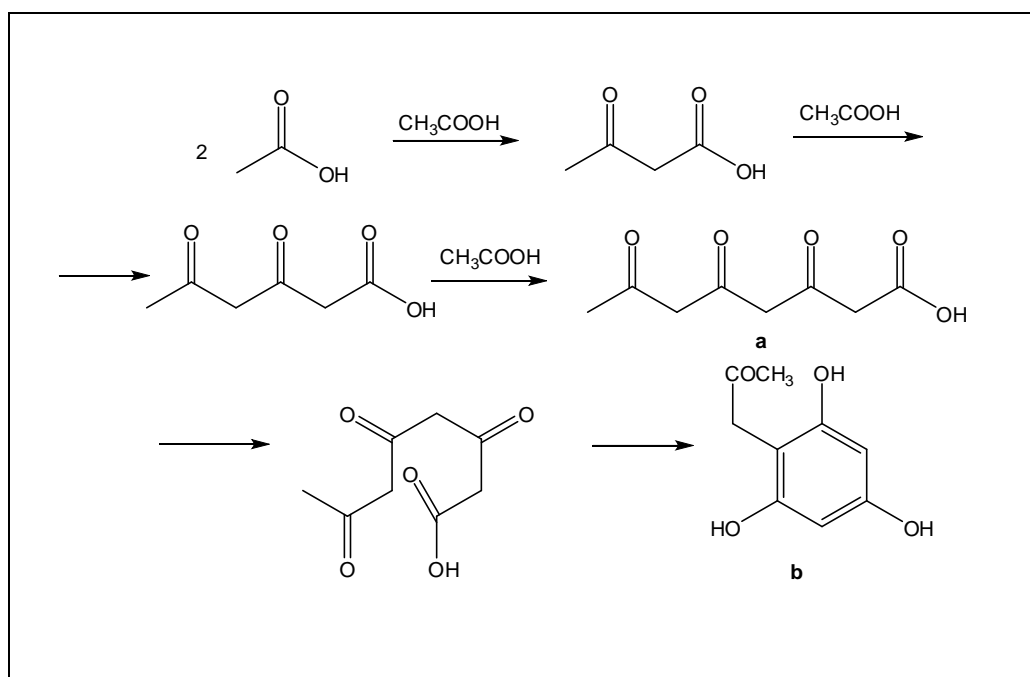


Εικόνα 1.4. Τρισδιάστατο μοντέλο της ακροβεστόνης.

Ανάμεσα στις ακετοφαινόνες οι οποίες υπάρχουν στο φυτό, η Ακροβεστόνη είναι η πιο σημαντική κι έχει μελετηθεί περισσότερο απο όλες. Έχουν δημοσιευθεί κρυσταλλογραφικά δεδομένα για να ξεκαθαρίσουν πλήρως τη δομή της. Στην εικόνα 1.4. βλέπουμε ένα τρισδιάστατο μοντέλο της ακροβεστόνης με βάση το λογισμικό ChemDraw.

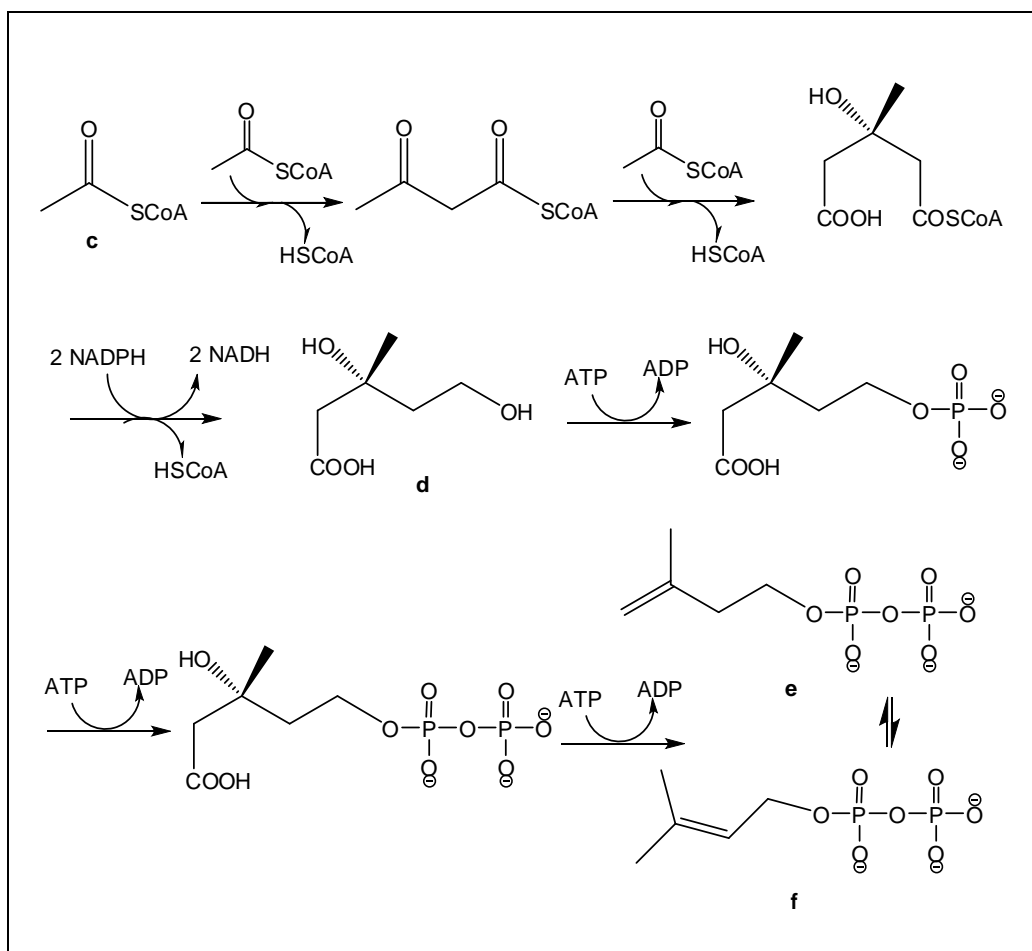
Βιοσύνθεση ακετοφαινονών

Το 1907, ο Colie προτείνει για πρώτη φορά τη μεσολάβηση του πολυκετομεθυλενίου στη βιοσύνθεση των αρωματικών ενώσεων. Πολλά στάδια της βιοσύνθεσης από την οδό του οξικού οξέος – γραμμική συμπύκνωση δύο μονάδων άνθρακα σε πολυ-β-κετομεθυλενικές αλυσίδες (a) ακολουθούμενη από κυκλοποίηση – έχουν μελετηθεί με τη χρήση επισημασμένων ενώσεων σε μικροοργανισμούς, μύκητες και φυτά. Τα αποτελέσματα των μελετών επιβεβαιώνουν την εγκυρότητα της μελέτης αυτής. ^[16,17]

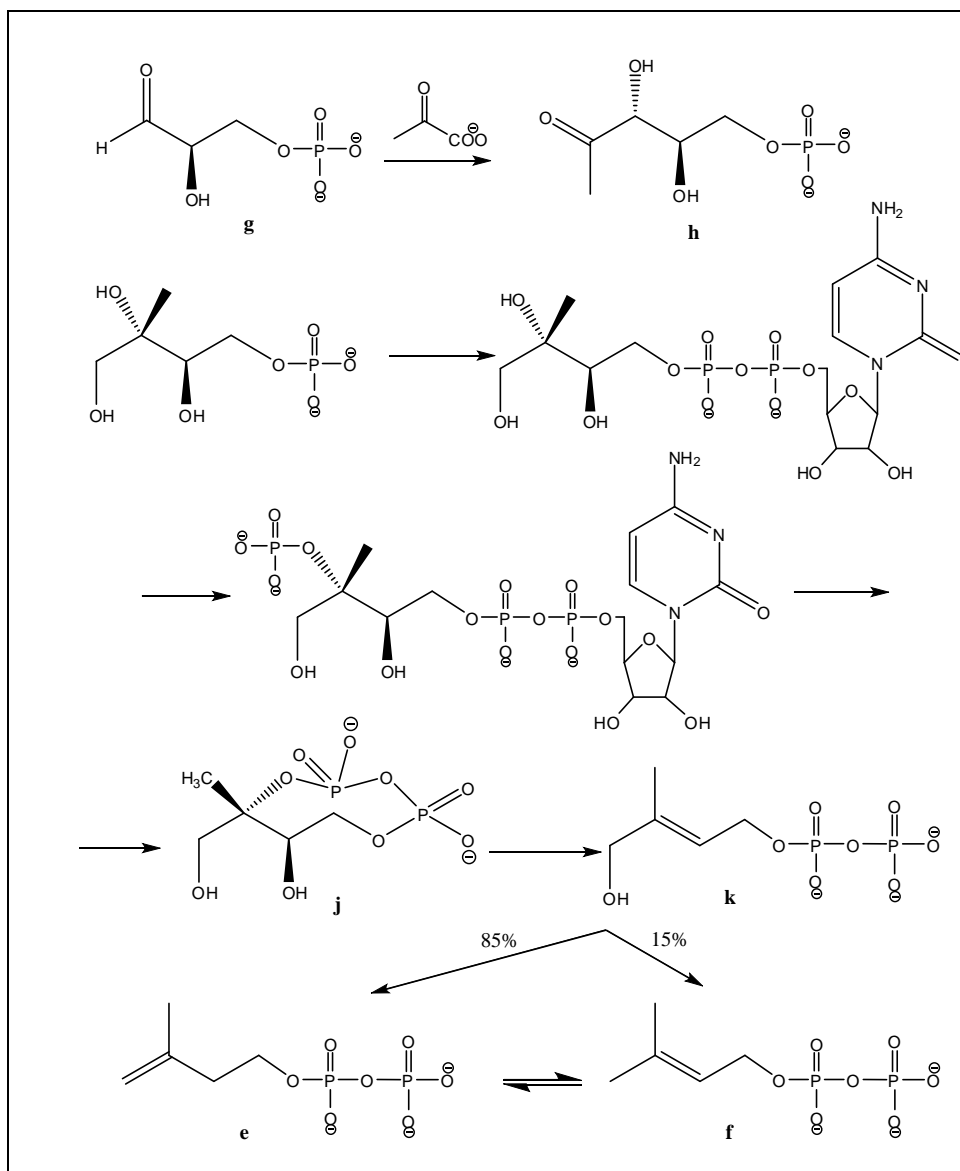


Σχήμα 1: Βιοσύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ ακετοφαινόνης (b) μέσω σχηματισμού πολυ-β-κετομεθυλενικής αλυσίδας (a).^[14]

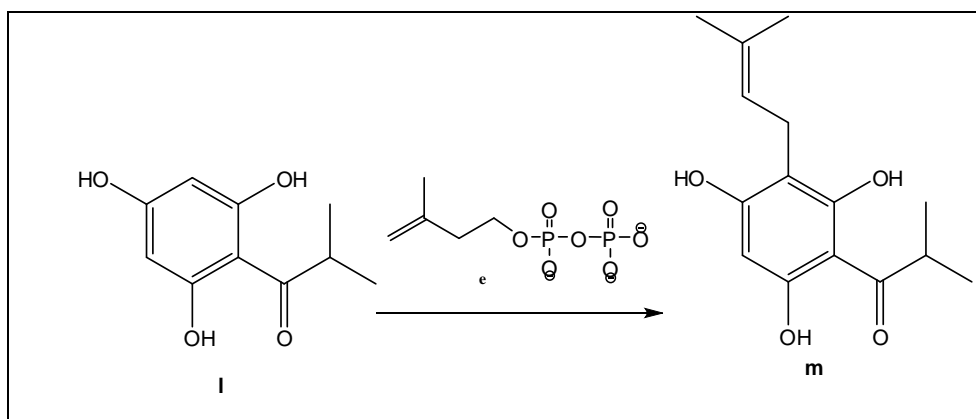
Σημαντικό ρόλο στη δράση των μορίων αυτών φαίνεται να διαδραματίζει η ισοπρενυλομάδα που αποτελεί τον κύριο υποκαταστάτη των ακετοφαινονών σε διάφορες θέσεις. Ο σχηματισμός της ισοπρενυλικής ομάδας, εκτός από τη γνωστή βιοσυνθετική πορεία μέσω του μεβαλονικού οξέος (d) (Σχήμα 2), έχει ανακαλυφθεί εδώ και 10 χρόνια ότι ακολουθεί και μια άλλη βιοσυνθετική πορεία μέσω 5-φωσφορικής-1-δεοξυ-D-ξυλουλάσης (h) και 4-φωσφορικής 2C-μεθυλ-D-ερυθριτολης (l) τόσο στα φυτά όσο και στα βακτήρια (Σχήμα 3). Η βιοσύνθεση του ισοπρενυλίου, με τη μορφή του διφωσφορικού ισοπεντυλίου (IPP), ως δομική μονάδα, καθώς και η ενσωμάτωσή του στο μόριο της ακετοφαινόνης παρουσιάζονται παρακάτω (Σχήμα 2,3,4)^[15]



Σχήμα 2: Βιοσυνθετική πορεία σχηματισμού διφωσφορικού ισοπεντυλίου-IPP (f) και διφωσφορικού δεμεθυλαλλυλίου-DMAPP (e) μέσω μεβαλονικού οξέος (d) από ακετυλο συνένζυμο A (c). Η ενέργεια των αντιδράσεων παρέχεται από την υδρόλυση της ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη) και την οξείδωση του NADPH (ανηγμένο φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο).^[15]



Σχήμα 3: Βιοσυνθετική πορεία σχηματισμού διφωσφορικού ισοπεντυλίου-IPP (f) και διφωσφορικού διμεθυλαλλυλίου-DMAPP (e) από 3-φωσφορική D-γλυκεραλδεύδη (g) μέσω σχηματισμού 5-φωσφορικής 1-δεοξυ-D-ξυλουλοζης (h) και 4-φωσφορικής 2C-μεθυλ-D-ερυθριτόλης (l). Η τελευταία μετατρέπεται σε 2,4-διφωσφορική 2C-μεθυλ-D-ερυθριτόλη (j) η οποία μέσω του 4-φωσφορικού 1-υδροξυ-2μεθυλ-2-βουτενυλίου (k) μετατρέπεται περαιτέρω σε IPP και DMAPP. Η ενέργεια των αντιδράσεων παρέχεται από ειδικά ένζυμα.^[15]

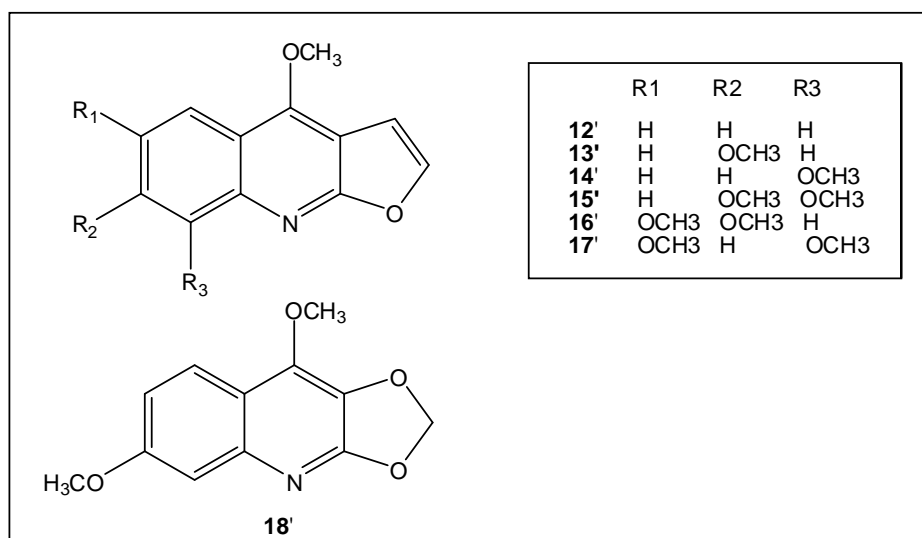


Σχήμα 4: Αντίδραση πρενυλίωσης της ακετοφαινόνης, φλωρισοβουτυροφαινόνη (I), με προσθήκη DMAPP (e) και σχηματισμός διμεθυλαλλυλοφλωρισοβουτυροφαινόνης (m).^[16]

1.5.2. Αλκαλοειδή

Τα αλκαλοειδή είναι μια χημική κατηγορία που χαρακτηρίζει τα φυτά της οικογένειας Rutaceae. Αν ληφθεί υπόψη στη χημειοταξινόμια της οικογένειας η βιοσυνθετική προέλευση των διαφόρων κατηγοριών αλκαλοειδών, αμφισβητείται η εγκυρότητα δύο οικογενειών κατά Engler (Rutoideae and Toddalioideae).^[17]

Το γένος *Acronychia* χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη αλκαλοειδών τύπου ακριδόνης (*Acronychia baueri* = *Bauerella australiana*)^[18], φουροκινολονών (*Acronychia haplophylla*)^[19] και φουρανοκινολινών (*Acronychia pedunculata*, *Acronychia baueri*). Από το είδος *Acronychia pedunculata* και πιο συγκεκριμένα από τις ρίζες του, έχουν απομονωθεί έξι αλκαλοειδή φουροκινολίνης, η δικταμνίνη, 4-μεθοξυ φουρανο[2,3-b] (**12'**), η εβολιπρίνη, 4,7-διμεθοξυ-φουρανο[2,3-b] κινολίνη (**13'**), η γ-φαγαρίνη, 4,8-διμεθοξυ φουρανο[2,3-b] κινολίνη (**14'**), η σκιμμιανίνη, 4,7,8-τριμεθοξυ φουρανο[2,3-b] κινολίνη (**15'**), η κοκουσαγινίνη, 4,6,7-τριμεθοξυ φουρανο[2,3-b] κινολίνη (**16'**) και η μακουλοσιδίνη, 4,6,8-τριμεθοξυ φουρανο[2,3-b] κινολίνη (**17'**) και ένα αλκαλοειδές κινολίνης, η 2,3 μεθυλενοδιοξυ-4,7-διμεθοξυκινολίνη (**18'**).^[4,20]



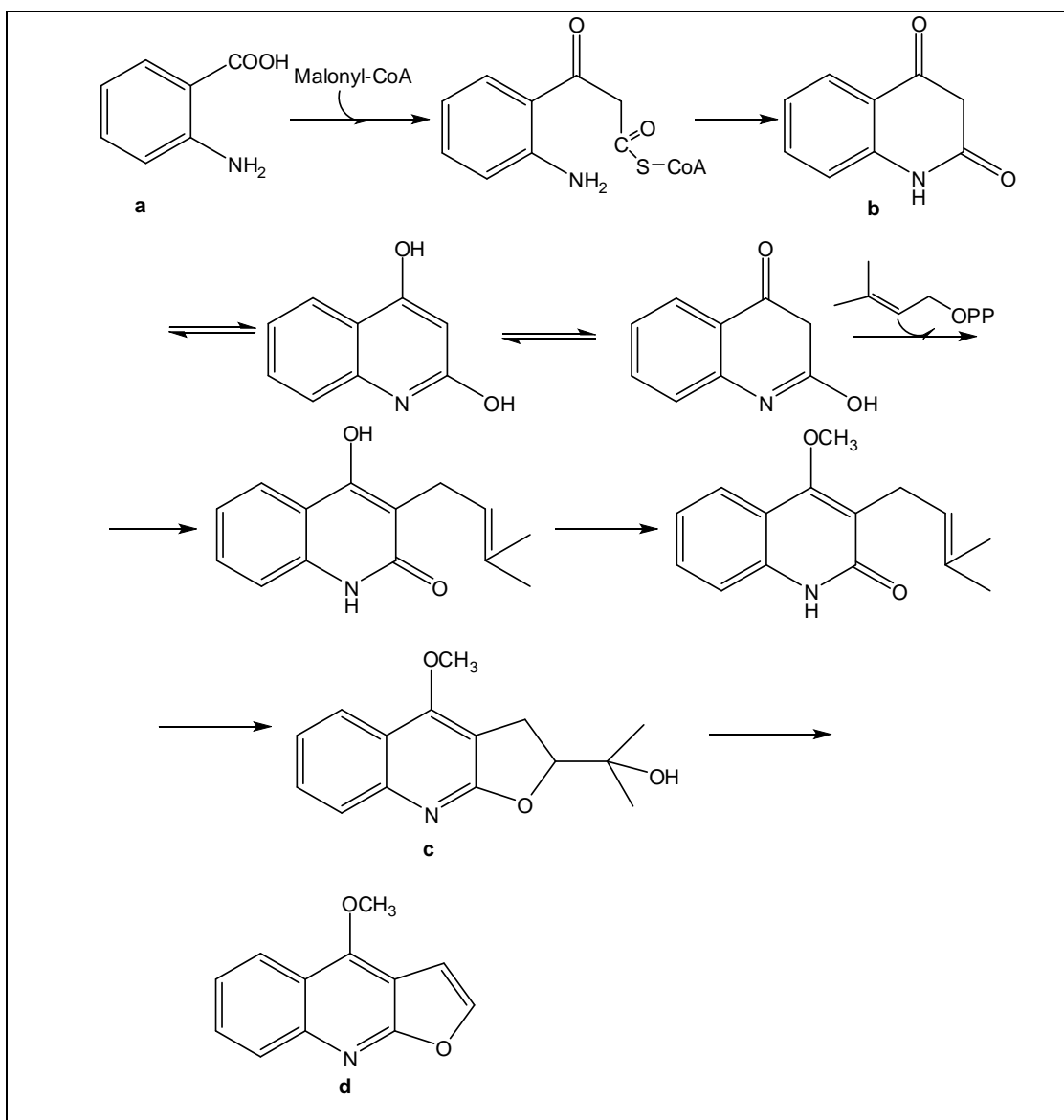
Πίνακας 1.3. Αλκαλοειδή της κινολίνης που απομονώθηκαν από το *Acronychia pedunculata*

Παραπάνω φαίνονται αλκαλοειδή της κινολίνης τα οποία έχουν απομονωθεί από το φυτό *Acronychia pedunculata*:

Δικταμνίνη (**12'**), Εβολιτρίνη (**13'**), γ-Φαγαρίνη (**14'**), Σκιμμιανίνη (**15'**), Κοκουσαγινίνη (**16'**), Μακουλοσιδίνη (**17'**) και το αλκαλοειδές της κινολίνης η 2,3 μεθυλενοδιοξυ-4,7-διμεθοξυκινολίνη (**18'**).

Βιοσύνθεση αλκαλοειδών κινολίνης και φουροκινολίνης

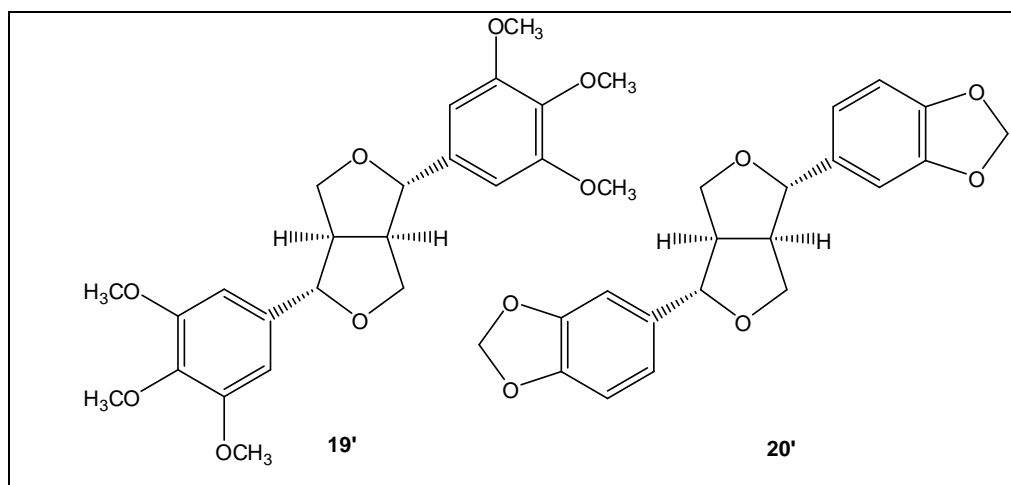
Οι κινολίνες προέρχονται βιοσυνθετικά από το ανθρακινιλικό οξύ (a) με προσθήκη μαλονυλο-συνενζύμου A. Με προσθήκη ενός ισοπεντυλίου στο μόριο της κινολίνης σχηματίζεται ο φουρανικός δακτύλιος και προκύπτουν οι φουροκινολίνες (d) ^[5], όπως συνοπτικά απεικονίζεται παρακάτω. (Σχήμα 5)



Σχήμα 5: Βιοσυνθετικό μονοπάτι σχηματισμού αλκαλοειδών κινολίνης (**b**) και φουροκινολίνης (**d**) από ανθρανιλικό οξύ (**a**). Η βιοσύνθεση των φουροκινολινών από τον κινολικό δακτύλιο γίνεται με προσθήκη διφωσφορικού ισοπεντυλίου μέσω σχηματισμού 2-ισοπροπυλο 2,3-διυδροφουροκινολίνης. (**c**)^[17]

1.5.3. Λιγνάκια

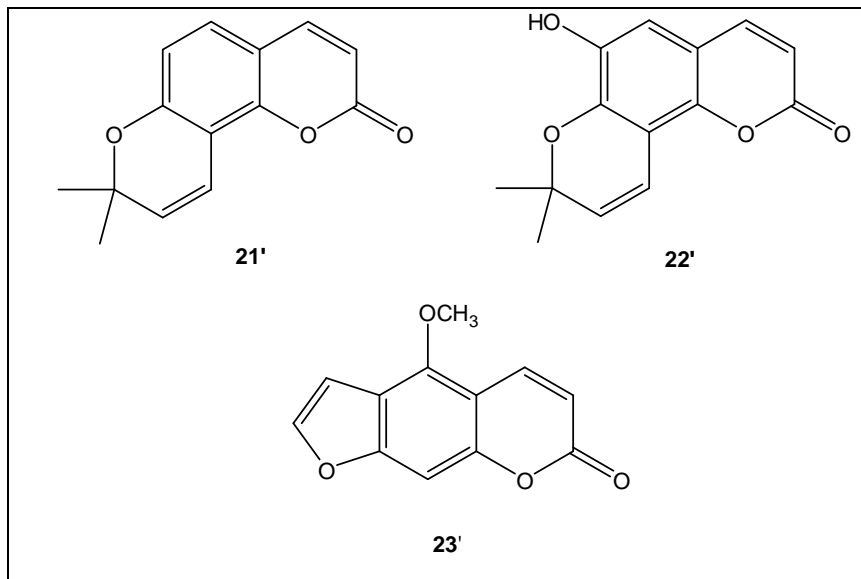
Μια άλλη χημική κατηγορία που απομονώθηκε από το φυτό *Acronychia pedunculata* είναι τα λιγνάκια και πιο συγκεκριμένα παράγωγα δι-τετραυδροφουρανίων, η υανγκαμπίνη, 1,4-δι(3,4,5-τριμεθοξυφαινυλ)-1,3,3a,4,6,6a-εξαυδροφουρο[4,3-c]φουράνιο (**19'**) και η σεσαμολίνη (1S,3Ar,4R,6aR)-5-[4-(1,3-βενζοδιοξολ-5-υλοξυ) τετραυδρο-1H,3H-φουρο[3,4-c]φουραν-1-υλ]-1,3-βενζοδιοξόλη (**20'**).^[20]



Πίνακας 1.4. Λιγνάκια που έχουν απομονωθεί από το φυτό *Acronychia pedunculata*: Υανγκαμπίνη (**19'**), Σεσαμολίνη (**20'**).

1.5.4. Κουμαρίνες

Από το είδος *Acronychia pedunculata* έχουν απομονωθεί δύο πυρανοκουμαρίνες, η σεσελίνη, 2',2'-διμεθυλ-3'-πυρενο[6,5:7,8] κουμαρίνη (**21'**)^[21] και η νορμπαυλίνη, 9-υδροξυ-2,2'-διμεθυλ-3'-πυρενο[6,5:7,8] κουμαρίνη (**22'**) και μία φουρανοκουμαρίνη, το μπεργκαπτένιο, 10-μεθοξυ-2'-φουρανο[5,6:7,8] κουμαρίνη (**23'**).^[4]

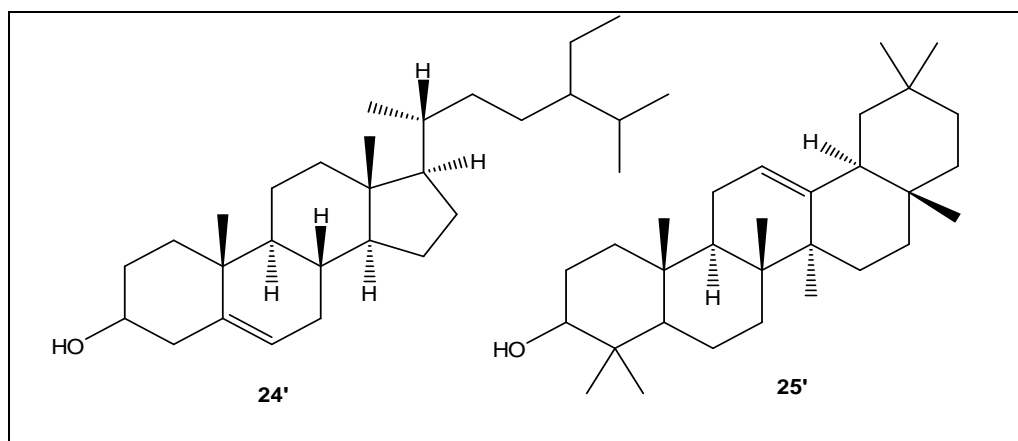


Πίνακας 1.5. Κούμαρινες που απομονώθηκαν από το φυτό *Acronychia pedunculata*

Παραπάνω φαίνονται οι κουμαρίνες που έχουν απομονωθεί από το φυτό *Acronychia pedunculata*: Σεσελίνη (**21'**), Νορμπαυλίνη (**22'**), Μεργκαππένιο (**23'**).

1.5.5. Τριτερπένια

Όπως στα περισσότερα ανώτερα φυτά, έτσι και στο *Acronychia pedunculata* έχει αναφερθεί η ύπαρξη τριτερπενίων, πιο συγκεκριμένα της β-σιτοστερόλης, 5-χολεστεν-24b-αιθυλ-3b-όλης (**24'**) και της β-αμυρίνης, (3b)-ολεαν-3-όλης (**25'**).^[4,22]

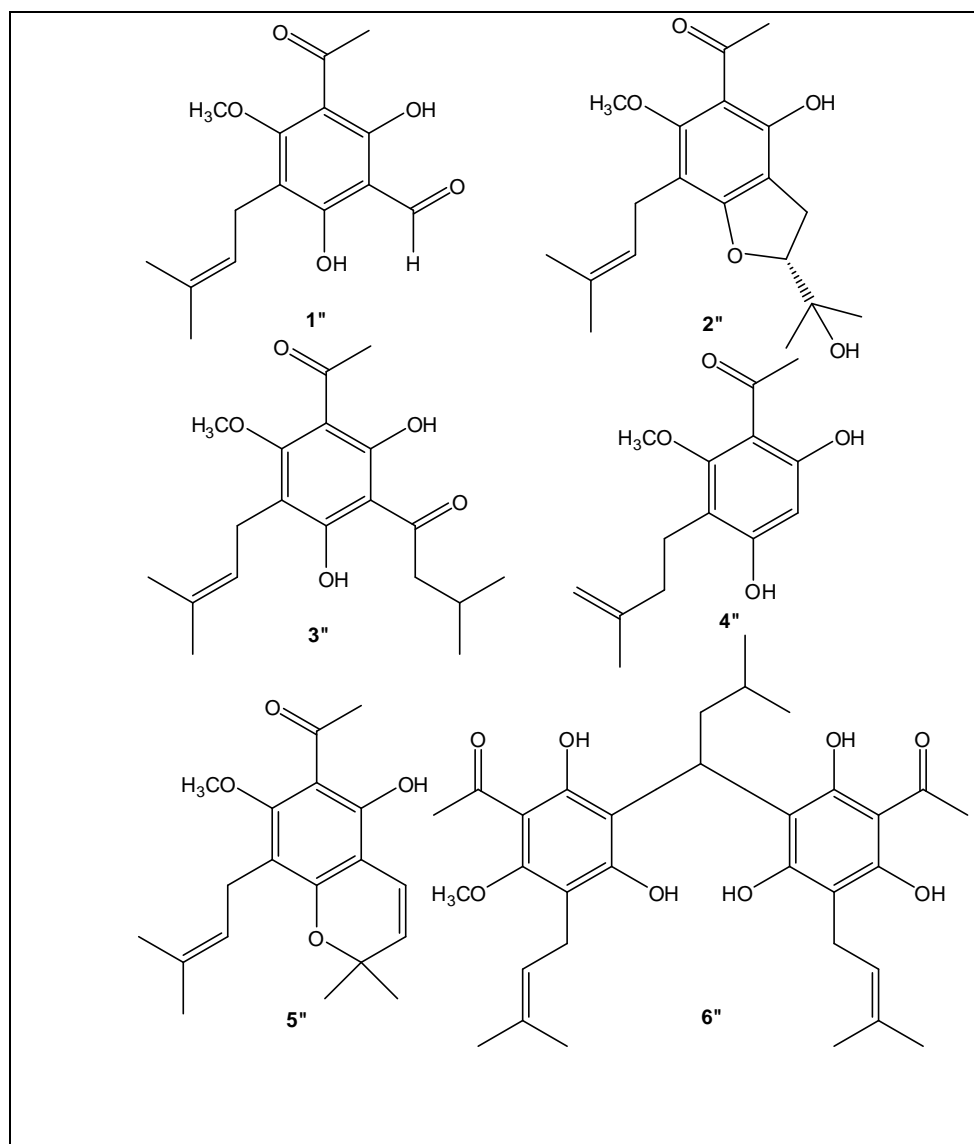


Πίνακας 1.6. Φυτοστερόλες που έχουν απομονωθεί από το φυτό *Acronychia pedunculata*: β-σιτοστερόλη (**24'**) και β-αμυρίνη (**25'**).

1.6. Εκχύλιση του *Acronychia pedunculata* κι απομόνωση των μεταβολιτών του.

Το φυτικό υλικό που χρησιμοποιήθηκε ήταν το *Acronychia pedunculata* (L.) Μiq. το οποίο συλλέχθηκε τον Απρίλιο του 1985 από το Ταίρει Hsien στην Ταιβάν και ταυτοποιήθηκε από τον καθηγητή C.S. Kuoh.

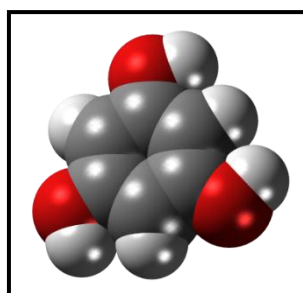
Συνδυασμός στελεχών και φλοιών ρίζας του *Acronychia pedunculata* (4,59 kg) εκχυλίστηκαν με ζεστή MeOH (10L x 4) και συμπυκνώθηκαν για να δώσουν ένα σκούρο καφέ σιρόπι (534 g). Τελικά απομονώθηκαν 6 προϊόντα τα οποία φαίνονται στον Πίνακα 1.7. [2]



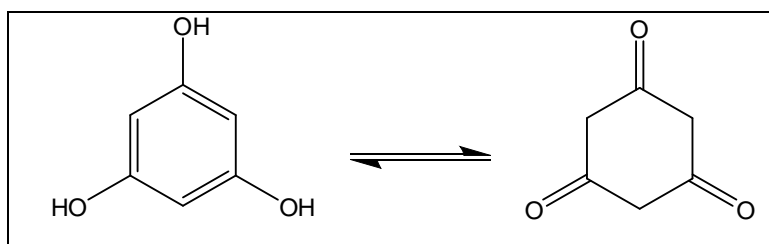
Πίνακας 1.7. Τα προϊόντα που απομονώθηκαν για πρώτη φορά από το *A. pedunculata*: η Ακρονουκουλατίνη Α (**1''**), η Ακρονουκουλατίνη Β (**2''**), η Ακρονουκουλατίνη Γ (**3''**), η Ακρονουκουλατίνη Δ (**4''**), η Ακρονουκουλατίνη Ε (**5''**) και η Ακροβεστόνη (**6''**). [2]

Η βασική δομική ομάδα των φαινολικών ενώσεων που υπάρχουν στο *Acronychia redunculata* είναι η φλωρογλυκινόλη (καθώς και η ακετοφαινόνη). Πολλές ενώσεις με βασική ομάδα τη φλωρογλυκινόλη παρουσιάζουν διάφορες φαρμακολογικές δράσεις οι οποίες οφείλονται κατά βάση σε αυτή.

1.7. Η φλωρογλυκινόλη



Η φλωρογλυκινόλη είναι μία βενζοτριόλη. Αποτελεί μία οργανική ένωση η οποία χρησιμοποιείται ευρέως στη σύνθεση φαρμακευτικών προϊόντων. Το μόριο υπάρχει σε δύο ταυτομερείς μορφές, το 1,3,5-τριυδροξυβενζόλιο (φαινολικός χαρακτήρας) και την 1,3,5-κυκλοεξανοτριονη (κετονικός χαρακτήρας).

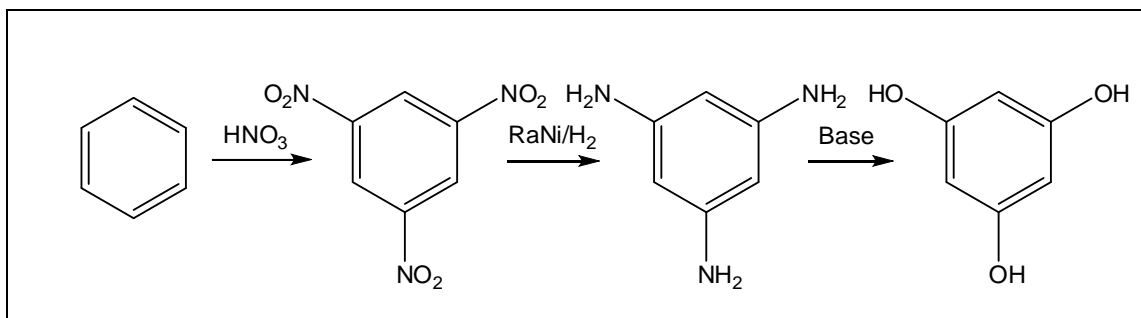


Σχήμα 6. Τα ταυτομερή της φλωρογλυκινόλης

Από το νερό η φλωρογλυκινόλη κρυσταλλώνει σε ένυδρη μορφή κι έχει σημείο τήξεως 116-117 °C, αλλά η άνυδρη μορφή έχει πολύ υψηλότερο σημείο τήξεως στους 218-220 °C. Η φλωρογλυκινόλη δεν εξατμίζεται, ωστόσο εξαχνώνεται.^[23]

1.7.1. Απομόνωση και σύνθεση φλωρογλυκινόλης.

Η φλωρογλυκινόλη απομονώθηκε αρχικά από φλοιούς και καρπούς δένδρων.



Σχήμα 7. Σύνθεση της φλωρογλυκινόλης

Η σύνθεση είναι αξιοσημείωτη επειδή συνήθως τα παράγωγα ανιλίνης δεν αντιδρούν προς σχηματισμό υδροξειδίων. Το τριαμινοβενζόλιο υπάρχει επίσης ως ταυτομέρες ιμινίου κι έτσι είναι ευαίσθητο στην υδρόλυση.

Η φλωρογλυκινόλη συμπεριφέρεται ως κετόνη στην αντίδραση με την υδροξυλαμίνη. Επίσης συμπεριφέρεται ως βενζοτριόλη καθώς οι τρεις υδροξυλομάδες μπορούν να μεθυλιωθούν και να δώσουν το 1,3,5-τριμεθοξυβενζόλιο.^[23]

1.7.2. Φλωρογλυκινολικά παράγωγα τα οποία παρουσιάζουν θεραπευτικό ενδιαφέρον.

Τα φλωρογλυκινολικά παράγωγα, φυσικά και συνθετικά, έχουν δείξει μια μεγάλη σειρά βιολογικών δράσεων και υπάρχει ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών των παραγώγων αυτών στη βιομηχανία καλλυντικών και φαρμάκων. Παρόλο που αρκετά από αυτά τα παράγωγα έδειξαν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, πολύ λίγα από αυτά έφτασαν σε κλινικές δοκιμές.

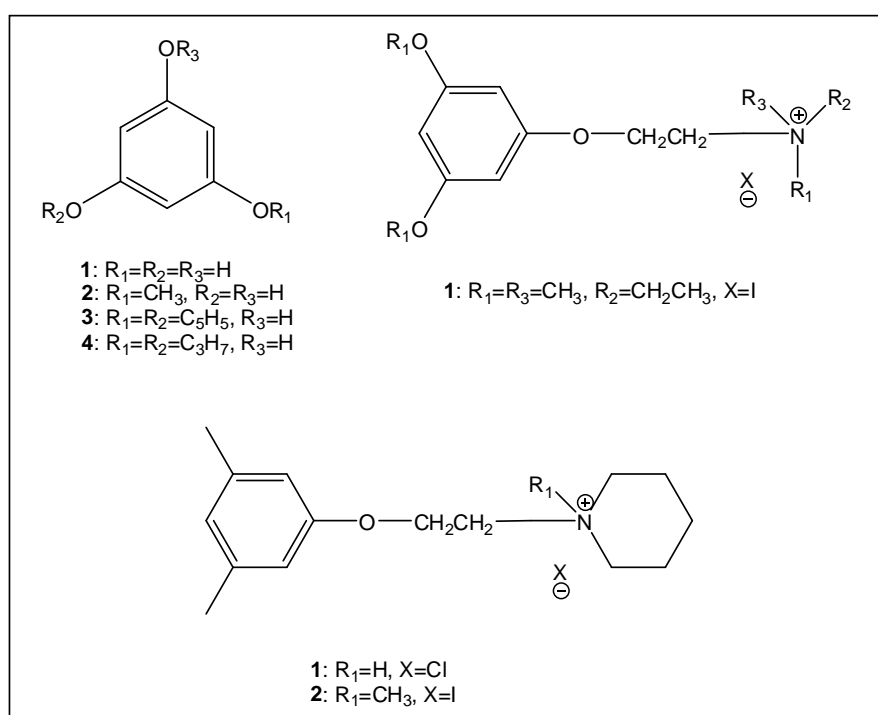
Τα φλωρογλυκινολικά παράγωγα αποτελούν μία οικογένεια που περιλαμβάνει συνθετικά ή ημισυνθετικά μόρια και πάνω από 700 ενώσεις που συναντώνται στη φύση. Είναι μια σημαντική τάξη φυσικών προϊόντων που περιλαμβάνουν 1,3,5-τριυδροξυβενζόλιο σα βασική δομική ομάδα. Παρουσιάζουν μια μεγάλη σειρά από δράσεις όπως αντιφλεγμονώδης, αντικαρκινική, αντιμικροβιακή, αντιαλλεργική, αναστολή ενζύμων, νευροαναγεννητική και αντιοξειδωτική δράση. Η φλωρογλυκινόλη καθώς και παράγωγά της έχουν γενικά χρησιμοποιηθεί ως δραστικά συστατικά σε σκευάσματα με αντισπασμωδική, αντιική, ανθελονοσιακή, αγγειοδιασταλτική και πολλές ακόμα δράσεις. Παρακάτω παρουσιάζονται κάποιες από τις ενώσεις αυτού του τύπου και οι δράσεις τους.^[2]

Αντισπασμοδική δράση.

Η φλωρογλυκινόλη παρουσιάζει αντισπασμοδική δράση και μερικά αντισπασμωδικά σκευάσματα φαίνεται ότι χρησιμοποιούν τη φλωρογλυκινόλη και τα παραγωγά της σα δραστικά συστατικά. Φαρμακευτικές αξιολογήσεις έχουν αποδείξει την ασφάλεια και τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της φλωρογλυκινόλης.

Επιπλέον οι αιθέρες της φλωρογλυκινόλης παρουσιάζουν γαστρεντερική αντισπασμοδική καθώς και χολερετική δράση. [2]

Μερικές από τις ενώσεις με αντισπασμοδική δράση φαίνονται στον Πίνακα 1.8.

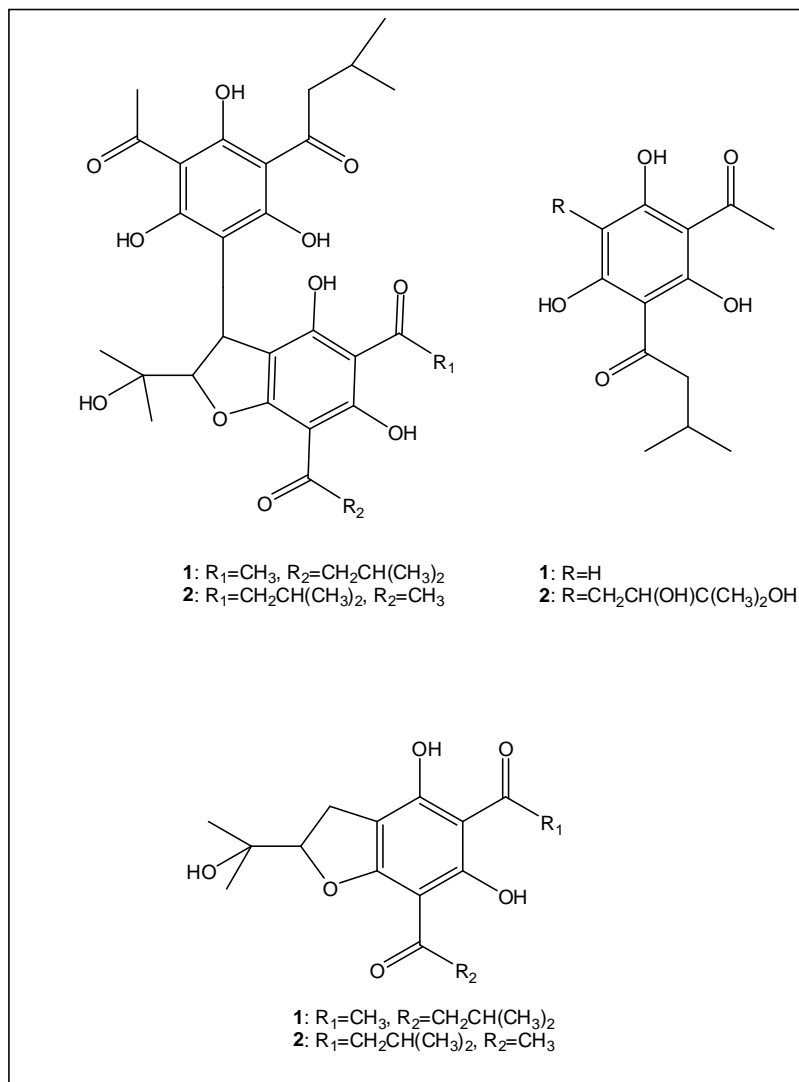


Πίνακας 1.8. Φλωρογλυκινολικά παράγωγα με αντισπασμοδική δράση

Αντιική δράση.

Υπάρχουν αρκετά αντιικά σκευάσματα τα οποία περιέχουν φλωρογλυκινόλη και παράγωγά της, είτε συνθετικά είτε απομονωμένα από φυτά, ως δραστικά συστατικά ή σε συνδυασμό με άλλα αντιικά συστατικά όπως αναστολείς προτεάσης AZT, DDC και HIV. [2]

Παραδείγματα τέτοιων μορίων φαίνονται στον Πίνακα 1.9.

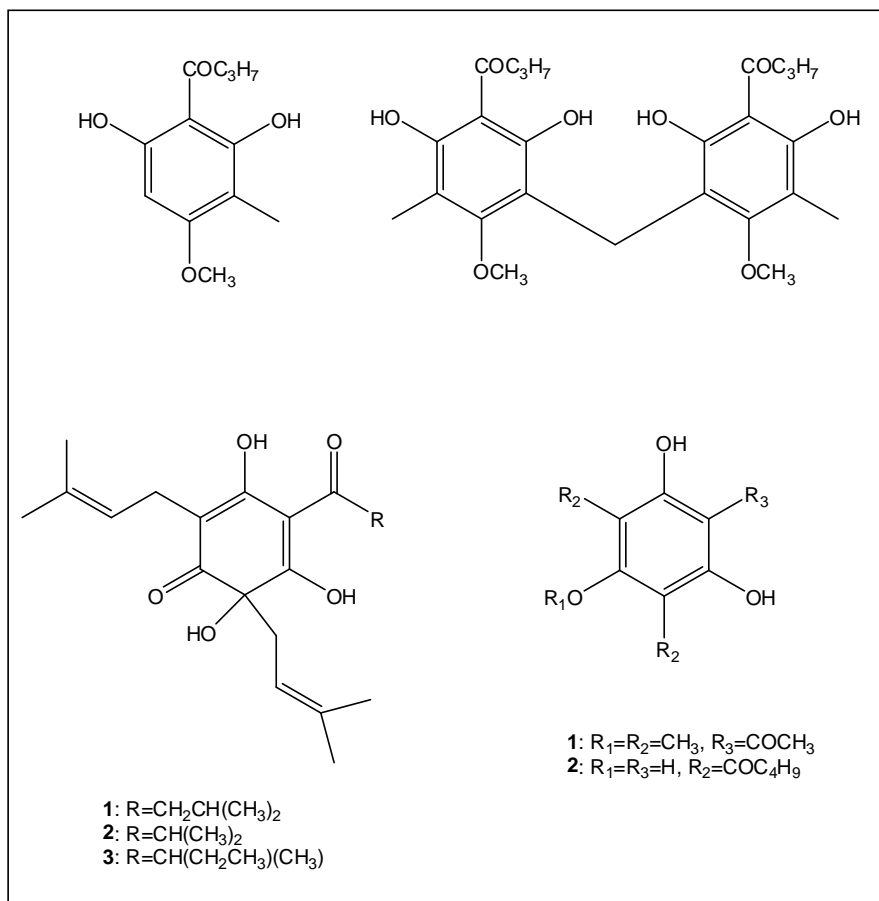


Πίνακας 1.9. Φλωρογλυκινολικά παράγωγα με αντιική δράση

Ανθελμινθική δράση.

Τα διακυλ- παράγωγα της φλωρογλυκινόλης έδειξαν αξιοσημείωτη ανθελμινθική δράση. Αρκετά C-ακυλιωμένα φλωρογλυκινολικά παράγωγα συνθέθηκαν, όμως η 2,4-διβουτυρυλ-φλωρογλυκινόλη, η 2,4-διισοβουτυρυλ-φλωρογλυκινόλη και η 2,4-διβαλερυλ-φλωρογλυκινόλη ήταν πιο δραστικά απ' όλα. ^[2]

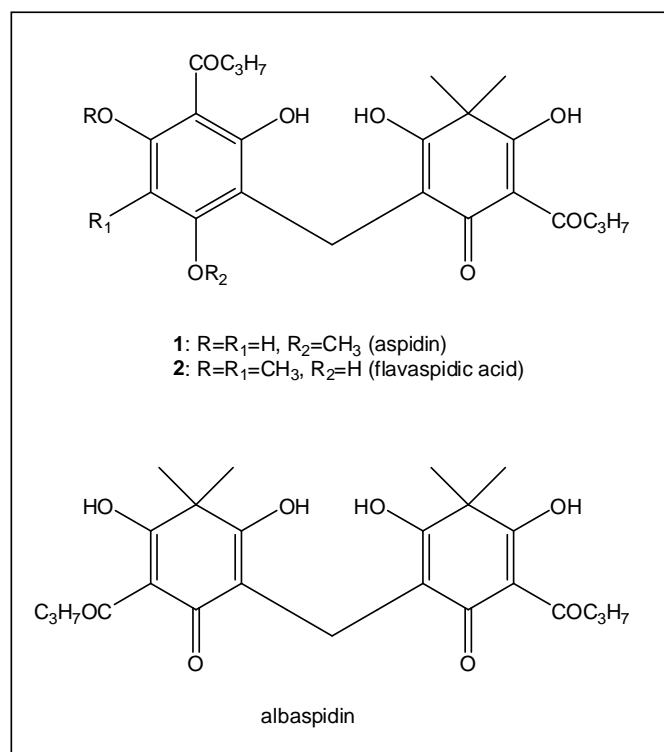
Στον πίνακα 1.10. φαίνονται ενώσεις που παρουσιάζουν ανθελμινθική δράση.



Πίνακας 1.10. Φλωρογλυκινολικά παράγωγα με ανθελμινθική δράση

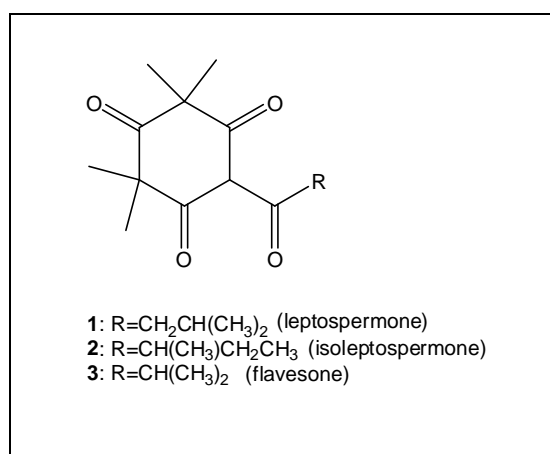
Αντιπρωτοζωική και αντιμικροβιακή δράση.

Υπάρχουν αρκετά φυσικά προϊόντα τα οποία παρουσιάζουν ανθελονοσιακή δράση και είναι παράγωγα της φλωρογλυκινόλης. Αυτά περιλαμβάνουν την ασπιδίνη, το φλαβασπιδικό οξύ και την αλμπασπιδίνη όπως φαίνεται στον πίνακα 1.11. που ακολουθεί.^[2]



Πίνακας 1.11. Φλωρογλυκινολικά παράγωγα με αντιμικροβιακή δράση

Επιπλέον, πολλά φυτά περιέχουν φλωρογλυκινολικές ενώσεις σε συστατικά αιθερίων ελαίων των φύλλων τους. Το *Leptospermum scoparium* εκτός από τα τερπένια που περιέχει το αιθέριο έλαιό του, περιέχει και λεπτοσπερμόνη, ισολεπτοσπερμόνη και φλαβαζόνη.

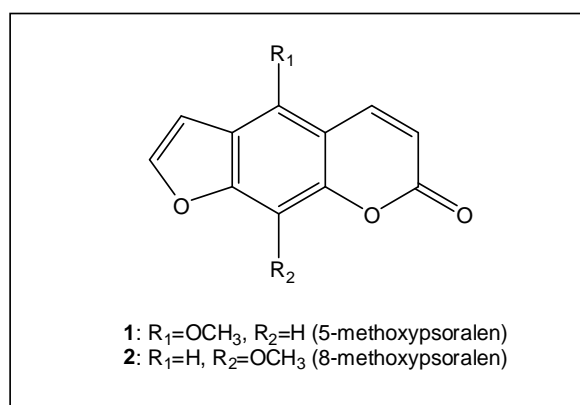


Πίνακας 1.12. Συστατικά του φυτού *Leptospermum scoparium*

Αυτό το αιθέριο έλαιο ως σύνολο ή σε αραιωμένη μορφή αναστέλλει την ανάπτυξη και των Gram-θετικών και των Gram-αρνητικών βακτηρίων κι έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αντιβακτηριακό φάρμακο. Το μίγμα του με το αιθέριο έλαιο της *Malaleuca alternifolia* σε διάφορες αναλογίες χρησιμοποιείται ως τοπικό σκεύασμα.^[2]

Δράση ενάντια σε διάφορες δερματικές ασθένειες.

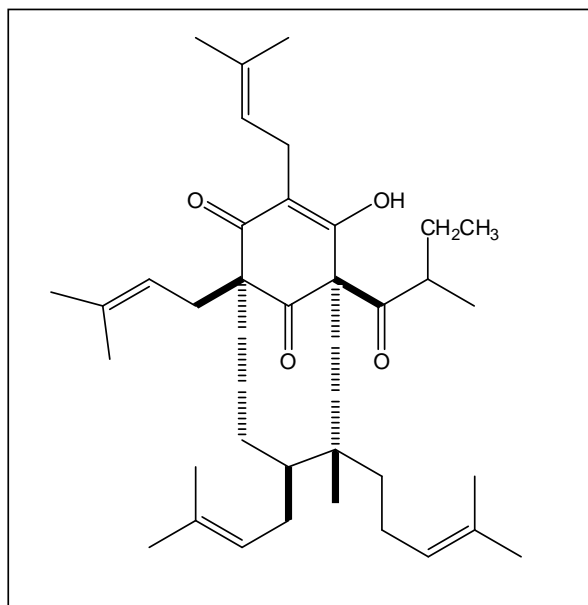
Σκευάσματα που περιέχουν 5-μεθοξυψωραλενιο έχουν χρησιμοποιηθεί για θεραπεία της ψωράσης κι άλλων δερματικών διαταραχών. Γενικά, οι φουρανοκουμαρίνες και ειδικά τα ψωραλένια δείχνουν φωτοδυναμική δράση μετά από τοπική ή δια στόματος χορήγηση και εν συνεχεία έκθεση σε ακτίνες UV. Είναι επίσης γνωστό ότι η θεραπευτική δράση των ψωραλενίων είναι ανάλογη της φωτοτοξικότητάς τους. Η ψωρίαση θεραπεύεται με δια στόματος χορήγηση του 8-μεθοξυψωραλενιου ακολουθούμενη από ακτινοβολία στα 360 nm δύο φορές την εβδομάδα.^[2]



Πίνακας 1.13. Φλωρογλυκινολικά παράγωγα με δράση κατά της ψωρίασης

Αντικαταθληπτική δράση.

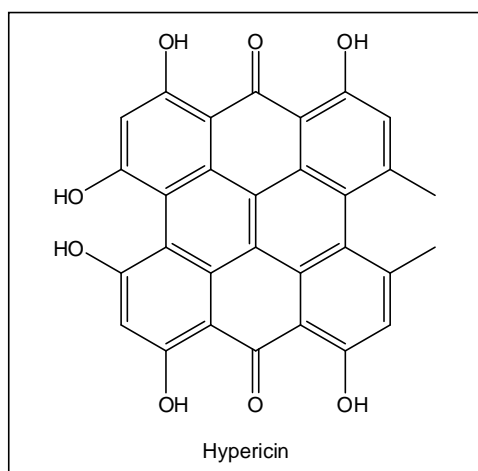
Συνιθισμένα συστατικά φυτών όπως η ρουτίνη, η αμεντοφλαβόνη κι αιθέρια έλαια στο *Hypericum*, είναι υπεύθυνα για τη σταθερότητα της υπερφορίνης στο φυτό και στο σύνολο του φυτικού εκχυλίσματος. Η βιομάζα του *Hypericum* μπορεί να εκχυλισθεί χρησιμοποιώντας υπερκρίσιμα ή κρίσιμα υγρά όπως διοξείδιο του άνθρακα, οξείδιο του αζώτου, αιθυλένιο, αιθάνιο και προπάνιο. Αυτά τα εκχυλίσματα υπερφορίνης σε συνδιασμό με άλλα συστατικά όπως η τα τερπένια και τα παράγωγα φλωρογλυκινόλης χρησιμοποιούνται σε αντικαταθληπτικά σκευάσματα προωθώντας τη συναισθηματική ευεξία σε ανθρώπους και ζώα.^[2]



Πίνακας 1.14. Παράγωγο της φλωρογλυκινόλης με αντικαταθληπτική δράση

Χρήση ορισμένων φλωρογλυκινολικών παραγώγων σε διαγνωστικές μονάδες για διάγνωση όγκων.

Τα σκευάσματα υπερφορίνης και υπερικίνης έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου και προκαρκινικών μορφών. Συστατικά του *Hypericum* έχουν βρει εφαρμογή στη φωτοδυναμική διάγνωση και θεραπεία. Φαρμακευτικά σκευάσματα για συνδιασμό φωτοδυναμικής διάγνωσης και θεραπείας έχουν φτιαχτεί χρησιμοποιώντας υπερικίνη και υπερφορίνη μαζί με διαγνωστικές μονάδες για διάγνωση και θεραπεία όγκων στο στόμα και τον εγκέφαλο.^[2]

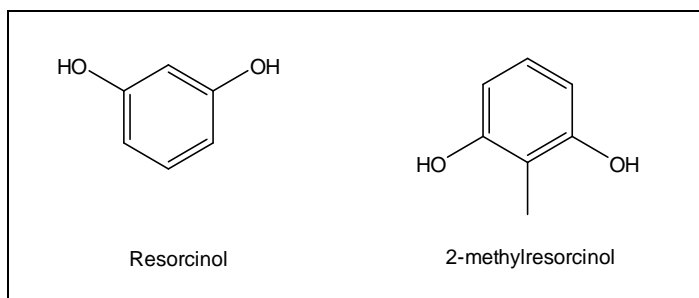


Πίνακας 1.4. Η υπερικίνη, η οποία χρησιμοποιείται σε διαγνωστικές μονάδες για διάγνωση όγκων.

Άλλες εφαρμογές της φλωρογλυκινόλης.

Εκτός από τις καθαρά ιατρικές εφαρμογές τους, οι φλωρογλυκινόλη και τα παράγωγά της βρίσκουν εφαρμογή ως τεχνητά γλυκαντικά, υποκατάστατα πλάσματος και συστατικά βιταμινών.

Οι πολυσθενείς φαινόλες όπως η φλωρογλυκινόλη και τα υποκατεστημένα παράγωγά της βρίσκουν εφαρμογή στην προετοιμασία συνθέσεων όπως υποκατάστατα πλάσματος κι αίματος.

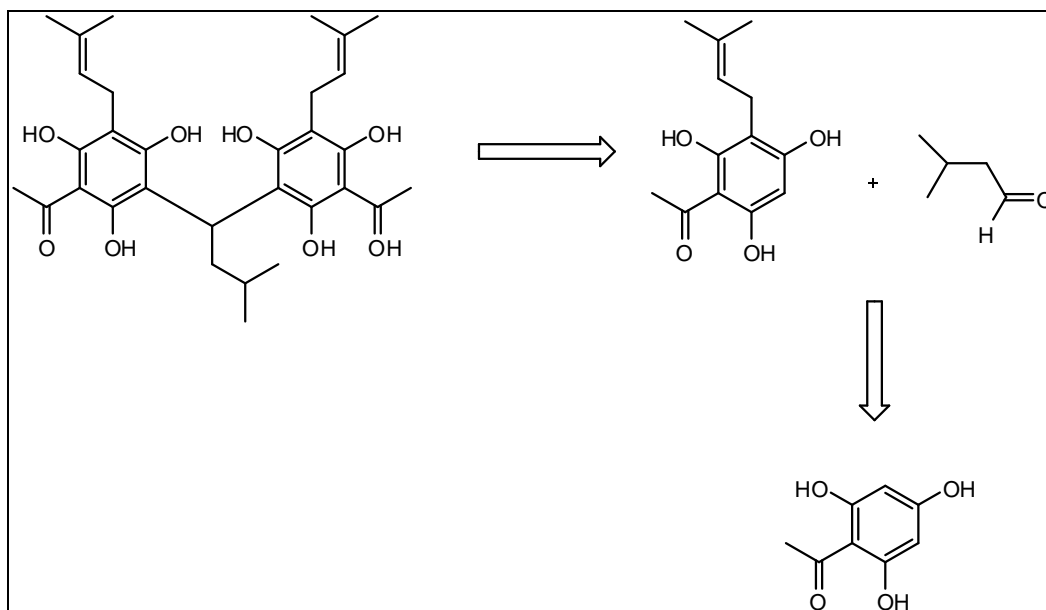


Πίνακας 1.16. Η ρεσορκινόλη και η 2-μεθυλρεσορκινόλη, οι οποίες βρίσκουν διάφορες εφαρμογές

Τέλος, οι πολυσθενείς φαινόλες χρησιμοποιούνται στον καθαρισμό βιταμινών. Η φλωρογλυκινόλη, η ορκινόλη και η υδροκινόνη σχηματίζουν ένα σταθερό σύμπλοκο με την κυανομπαλαμίνη έχοντας έναν εμπειρικό τύπο $C_{66}H_{88}N_{14}O_{14}PCo(R)_n(H_2O)_x$, όπου το R είναι πολυσθενής φαινόλη και το n ποικίλει από 4 έως 11. Εδώ η φαινόλη προστίθεται σε υδατικό διάλυμα βιταμίνης, με αποτέλεσμα το σχηματισμό αδιάλυτου συμπλόκου.^[2]

Κεφάλαιο 2^ο : Προσωπικά αποτελέσματα

Ο βασικότερος σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να ληφθούν τα διμερή προϊόντα της ακετοφαινόνης και αρχικά η δεμεθυλακροβεστόνη. Η δεμεθυλακροβεστόνη θα μπορούσε να ληφθεί από την 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνη και την ισοβαλεραλδεύδη (3-μεθυλ-βουταν-1-αλη) ώστε να δημιουργηθεί η ισοβουτυλομάδα που ενώνει τους δύο αρωματικούς δακτυλίους. Από την άλλη πλευρά, η 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνη θα μπορούσε να ληφθεί από την 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα.

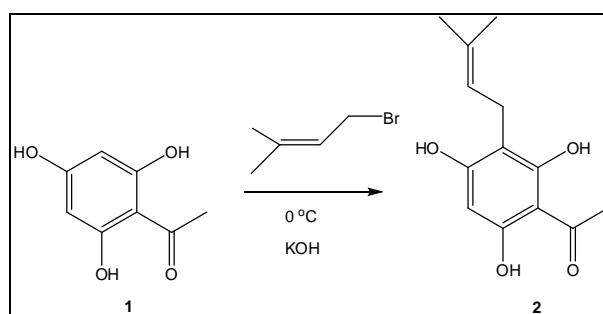


Σχήμα 1. Αντίστροφη πορεία σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης

2.1. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνης.

Η 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνη είναι το πρώτο προϊόν που συντέθηκε και είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς αποτελεί το μονομερές της ακροβεστόνης.

2.1.1. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνης σύμφωνα με τους A. Diller et al.

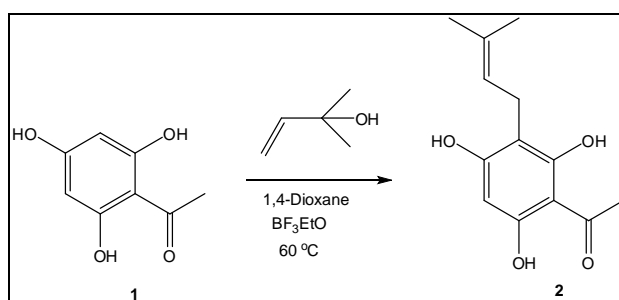


Σχήμα 2. Αντίδραση πρενυλίωσης με KOH

Σύμφωνα με τη δημοσίευση των Diller et al. η 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη διαλύεται σε υδατικό διάλυμα ΚΟΗ και στη συνέχεια προστίθεται το πρενυλοβρωμίδιο στάγδην και η όλη διαδικασία πραγματοποιείται σε παγόλουτρο ^[24]. Μέχρι αυτό το σημείο ακολουθήθηκε η διαδικασία όπως αναφέρεται στην παραπάνω δημοσίευση, ωστόσο στη συνέχεια έγινε οξίνιση με ΗCl 1N μέχρι pH 6 και ακολούθησε προσθήκη μεθανόλης για να σταματήσει η αντίδραση κι εκχύλιση με CH₂Cl₂ και νερό κάτι που δεν αναφέρεται στη δημοσίευση. Η απόδοση ήταν γύρω στο 9% ενώ στο άρθρο η απόδοση ήταν 22%.

2.1.2. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνης σύμφωνα με τον Molineux.

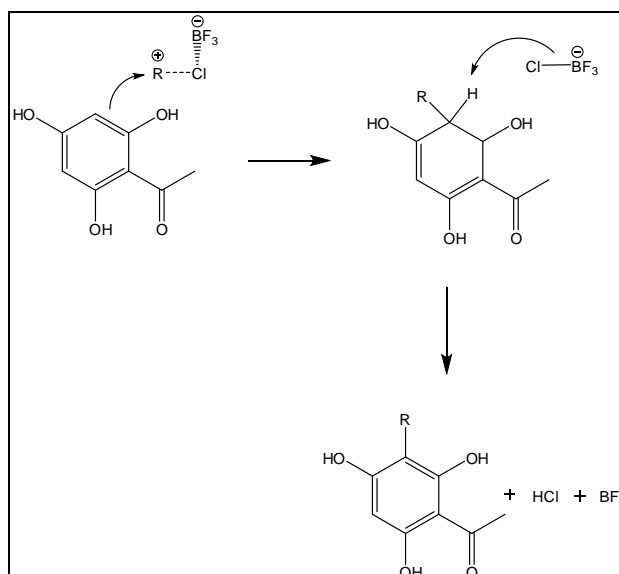
Το επιθυμητό προϊόν συνθέθηκε από την αντίδραση αλκυλίωσης ανάμεσα στην ακυλοφλωρογλυκινόλη και την 2-μεθυλ-3-βουτεν-2-ολη, παρουσία ενός οξέος κατά Lewis του BF₃Et₂O. Αυτή η μέθοδος βασίζεται στη δουλειά του Molineux, ο οποίος ασχολήθηκε με την φλωρογλυκινόλη και τη βιοσύνθεσή της. ^[25]



Σχήμα 3. Αντίδραση πρενυλίωσης με BF₃Et₂O

Σύμφωνα με την παραπάνω δημοσίευση η 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη διαλύεται σε 1,4-διοξάνιο και ακολούθως προστίθενται η 2-μεθυλ-3-βουτεν-2-ολη και το BF₃Et₂O.

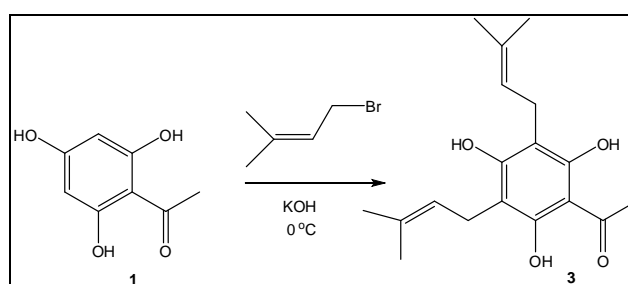
Αρχικά η αντίδραση έγινε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος χωρίς όμως το επιθυμητό αποτέλεσμα κι έτσι τελικά πραγματοποιήθηκε στους 60 °C δίνοντας το επιθυμητό προϊόν 2.



Σχήμα 4. Μηχανισμός αντίδρασης με $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$.

Το $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ λειτουργεί με ανάλογο τρόπο που λειτουργεί το AlCl_3 στην αλκυλίωση Friedel-Crafts. Ο συγκεκριμένος τρόπος προτιμήθηκε έναντι αυτού που προτάθηκε από τους Diller et al. γιατί η απόδοση ήταν μεγαλύτερη στην πρώτη περίπτωση (27%).

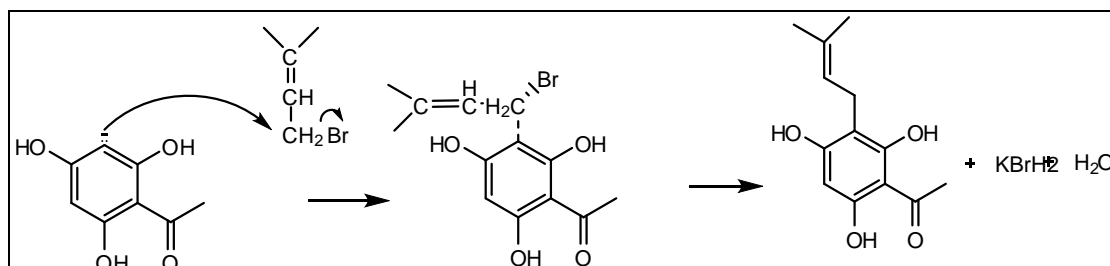
2.2. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3,5-διπρενυλ-ακετοφαινόνης σύμφωνα με τους Xiao, Tan και Li.



Σχήμα 5. Αντίδραση διπρενυλίωσης της 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης

Η αντίδραση περιγράφηκε από τους Xiao, Tan και Li και η διαδικασία ακολουθήθηκε όπως ακριβώς περιγράφεται στην παραπάνω δημοσίευση. Στους $0\text{ }^\circ\text{C}$ η 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη διαλύεται σε υδατικό διάλυμα KOH 10% και στη συνέχεια προστίθεται σιγά-σιγά το πρενυλοβρωμίδιο. Μετά το τέλος της αντίδρασης το μίγμα οξινίζεται με HCl μέχρι pH 2 κι εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα. ^[26]

Ωστόσο η απόδοση ήταν μόλις 19% ενώ στη δημοσίευση αναφέρεται απόδοση 56%. Σε TLC που πραγματοποιήθηκε για έλεγχο της αντίδρασης διαπιστώθηκε ότι εκτός από το επιθυμητό προϊόν υπήρχε ακόμα σε αρκετή ποσότητα το αρχικό προϊόν αλλά και το μονοπρενυλιωμένο προϊόν. Γι' αυτό το λόγο κι ενώ στη δημοσίευση αναφέρεται η μία ώρα ως χρόνος ολοκλήρωσης της αντίδρασης, σταματήσαμε την αντίδραση στις 3 ώρες ώστε να έχουμε μεγαλύτερη απόδοση. Παρ' όλα αυτά δεν έφτασε η απόδοση στο 56%.

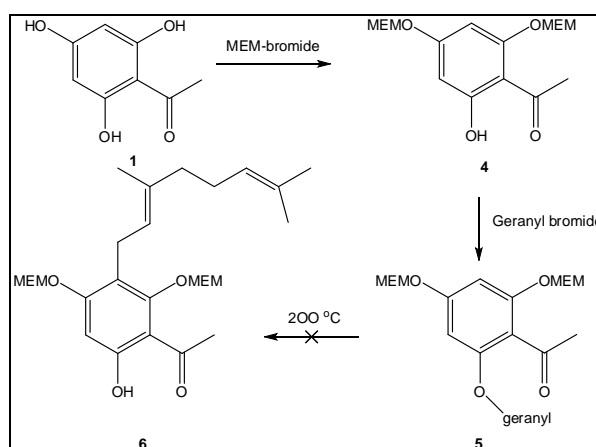


.Σχήμα 6. Μηχανισμός της αντίδρασης διπρενυλίωσης με KOH

2.3. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3-γερανυλ-ακετοφαινόνης.

2.3.1. Προσπάθεια σύνθεσης της 2,4,6-τριυδροξυ-3-γερανυλ-ακετοφαινόνης σύμφωνα με τους Vogel και Heilmann.

Με βάση αυτόν τον τρόπο σύνθεσης του γερανυλιωμένου προϊόντος ξεκινάμε με προστασία των 2 υδροξυλομάδων της 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης με MEM-bromide, τοποθέτηση της ομάδας του γερανυλίου στο τρίτο υδροξύλιο και αναδιάταξη Claisen ώστε το γερανύλιο να τοποθετηθεί στην κενή θέση πάνω στον αρωματικό δακτύλιο κι ανάμεσα στα δύο προστατευμένα υδροξύλια. Ακολουθεί αποπροστασία ώστε να ληφθεί το επιθυμητό προϊόν.

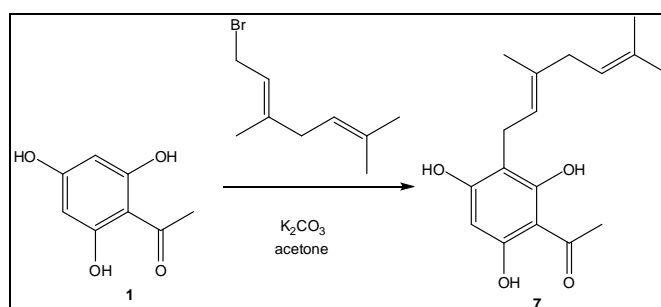


Σχήμα 7. Αντίδραση γερανυλίωσης της 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης με προστασία με ομάδα -MEM

Το πρώτο βήμα της αντίδρασης δηλαδή η προστασία γίνεται με ανάμιξη της 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης με K_2CO_3 και ακετόνη και στη συνέχεια προσθήκη του MEM-bromide (2-μεθοξυαιθοξυμεθυλοβρωμίδιο) στάγδην. Η διαδικασία λαμβάνει χώρα στους $57\text{ }^\circ\text{C}$ και διαρκεί 3 ώρες. ^[27] Το συγκεκριμένο στάδιο ήταν και το μόνο επιτυχές καθώς στη δημοσίευση των Vogel και Heilmann δεν χρησιμοποιείται το MEM-bromide αλλά το MOM-chloride. Ωστόσο λόγω μη διαθεσιμότητας του MOM στο εργαστήριο χρησιμοποιήθηκε το MEM-bromide το οποίο όμως είναι πολύ πιο ογκώδης υποκαταστάτης κι επομένως ίσως να μην ήταν εφικτή η σύνδεση κι επανατοποθέτηση του γερανυλίου σε άλλη θέση πάνω στο δακτύλιο.

2.3.2. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3-γερανυλ-ακετοφαινόνης σύμφωνα με τους Jung, Lee και Kim.

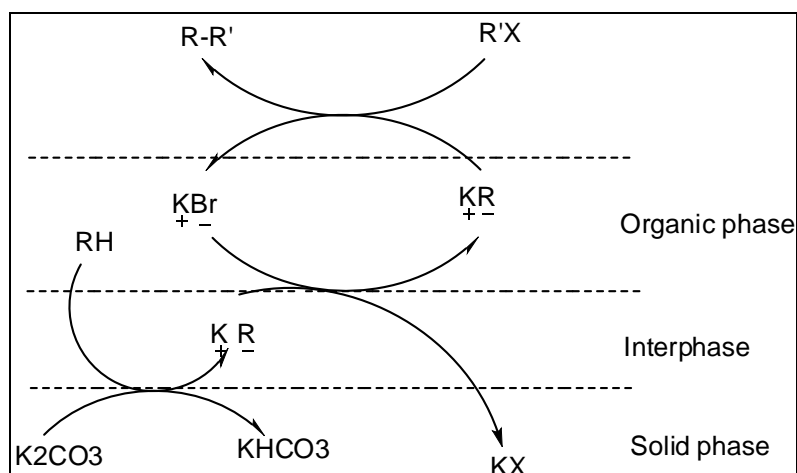
Μετά την αποτυχία σύνθεσης μέσω προστασίας των υδροξυλίων ακολουθήθηκε ένας απλούστερος τρόπος για τη σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος ο οποίος ακολουθήθηκε χωρίς καμμία αλλαγή.



Σχήμα 8. Αντίδραση γερανυλίωσης της 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης με K_2CO_3 ως βάση

Η 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη διαλύεται σε άνυδρη ακετόνη και προστίθεται K_2CO_3 και βρωμίδιο του γερανυλίου. Ακολουθεί οξίνιση του μίγματος της αντίδρασης κι εκχύλιση με EtOAc. ^[28] Η παραπάνω δημοσίευση αναφέρει απόδοση 74% ενώ η απόδοσή μας ήταν 68%.

Προτεινόμενος μηχανισμός καταλυτικής αντίδρασης αλκυλίωσης μεταφοράς φάσης παρουσία στερεού K_2CO_3 .

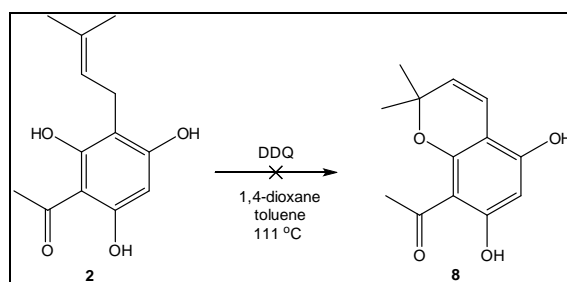


Σχήμα 9. Μηχανισμός καταλυτικής μεταφοράς φάσης. [29]

2.4. Σύνθεση της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανονης.

2.4.1. Προσπάθεια σύνθεσης της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανονη με αρχικό προϊόν την 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλο-ακετοφαινονη.

Αρχικά επιχειρήθηκε η σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος με αρχικό προϊόν την 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλο-ακετοφαινονη, ακολουθώντας μηχανισμό κυκλοποίησης του πρενυλίου με την υδροξυλομάδα του αρωματικού δακτυλίου που βρίσκεται σε ορθο θέση ως προς αυτό.



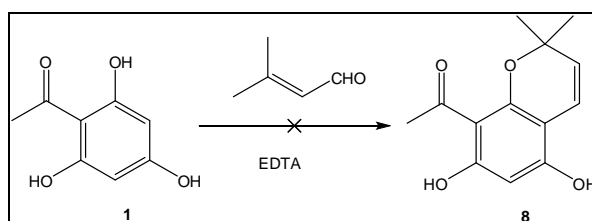
Σχήμα 10. Μη επιτυχής αντίδραση για τη σύνθεση της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανόνη με αρχικό προϊόν την 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλο-ακετοφαινονη

Η 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλο-ακετοφαινονη αναμιγνύεται με τολουόλιο και προστίθεται μικρή ποσότητα DDQ και 1,4-διοξάνιο. Η αντίδραση διαρκεί 3 ώρες και πραγματοποιείται στους 110,6 °C, σημείο βρασμού του τολουολίου.

Ενώ η εικόνα της αντίδρασης ήταν ενθαρρυντική, το χρώμα ήταν το επιθυμητό (κίτρινο) και με φάσμα ^1H NMR διαπιστώθηκε ότι υπάρχει το επιθυμητό προϊόν 8, δεν κατέστη δυνατός ο καθαρισμός του προϊόντος. Το προϊόν καταστρεφόταν με την επαφή του με το πυρίτιο κατά τη διάρκεια χρωματογραφίας στήλης αλλά και με παρασκευαστική χρωματογραφία λεπτής στιβάδας. Όταν επιχειρήθηκε χρωματοφραγία λεπτής στιβάδας (TLC) με πλάκα αλούμινας δεν κατέστη δυνατό να βρεθεί κατάλληλο σύστημα διαλυτών.

2.4.2. Προσπάθεια σύνθεσης της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανόνης.

Σε αυτή την περίπτωση χρησιμοποιήθηκε ως αρχικό προϊόν η 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη.



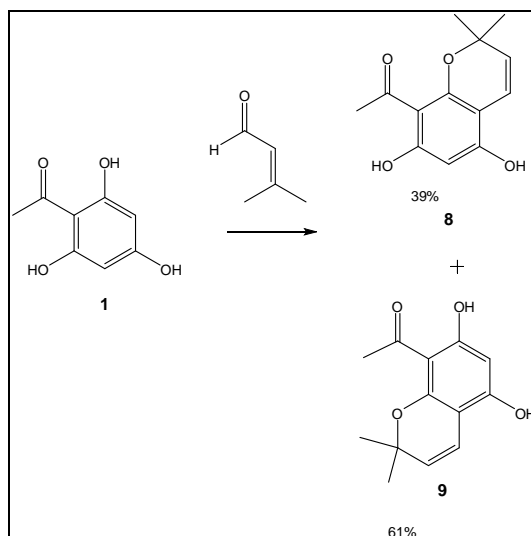
Σχήμα 11. Μη επιτυχής αντίδραση σχηματισμού της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανόνης με EDTA

Σύμφωνα με την παραπάνω δημοσίευση η 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη διαλύεται σε CH_2Cl_2 κι ακολουθεί προσθήκη 3-μεθυλ-2-βουταναλης.

Στη συνέχεια με βάση το άρθρο προστίθεται EDDA και το μίγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 5 ώρες, ωστόσο λόγω μη διαθεσιμότητάς του στο εργαστήριο προστέθηκε EDTA. Με έλεγχο της αντίδρασης που ακολούθησε μετά το πέρας 5 ωρών με TLC φάνηκε ότι υπάρχει μόνο το αρχικό προϊόν και η αλδεύδη. Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι το EDTA που χρησιμοποιήθηκε είναι οξύ και ίσως δε δημιουργεί κατάλληλες συνθήκες για την επίτευξη της αντίδρασης.^[30]

Στη συνέχεια έγιναν κάποιες διαφοροποιήσεις στις συνθήκες με σκοπό τη σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος 8. Η 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη διαλύεται αυτή τη φορά σε πυριδίνη και στη συνέχεια προστίθεται η 3-μεθυλ-2-βουταναλη, χωρίς να ακολουθήσει προσθήκη EDTA. Επιπλέον η αντίδραση έλαβε χώρα στους 115 °C, θερμοκρασία βρασμού της πυριδίνης. Με TLC που ακολούθησε φάνηκε ότι κι αυτή τη φορά τα μόνα προϊόντα που υπήρχαν ήταν το αρχικό κι η αλδεύδη.

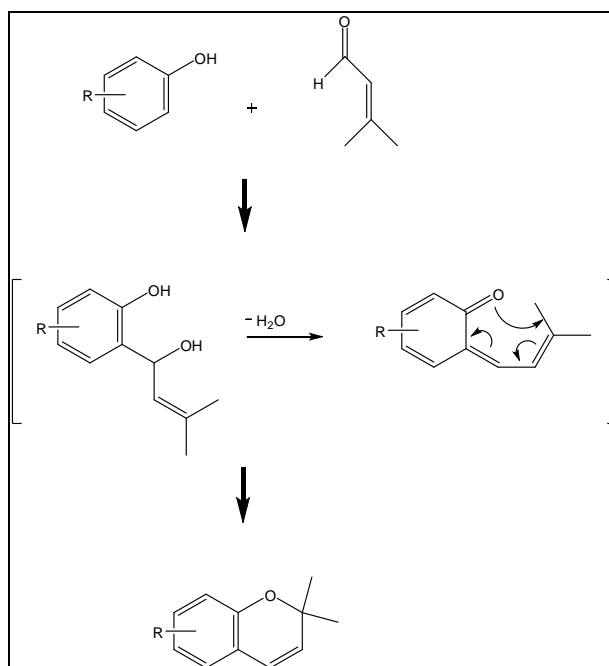
2.4.3. Σύνθεση της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανονης με βάση τη δημοσίευση των Adler και Baldwin.



Σχήμα 12. Αντίδραση σύνθεσης της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανόνης.

Η 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη διαλύεται σε CH_2Cl_2 και προστίθεται 3-μεθυλ-2-βουτενάλη. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα στους $40\text{ }^\circ\text{C}$ υπό ανάδευση και διαρκεί 24 ώρες.^[31]

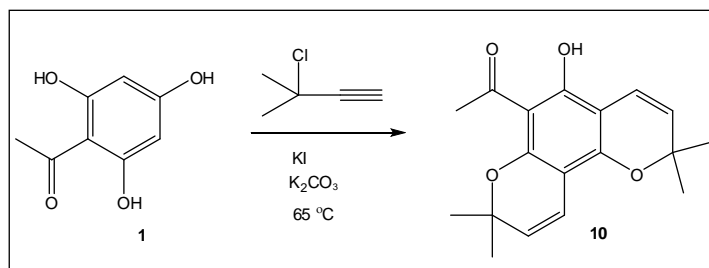
Η διαδικασία ακολουθήθηκε όπως αναφέρεται στη δημοσίευση, με μόνη διαφορά η χρήση διαλύτη CH_2Cl_2 αντί για CHCl_3 . Ελήφθησαν δύο ισομερείς μορφές και η συνολική απόδοση ήταν 55% , ενώ στη δημοσίευση αναφέρεται απόδοση 30%.



Σχήμα 13. Μηχανισμός προσθήκης αλδεύδης στον αρωματικό δακτύλιο και κυκλοποίηση για το σχηματισμό πυρανικού δακτυλίου.

2.5. Σύνθεση της οκτανδρενολόνης σύμφωνα με τους Nguyen et al.

Αρχικός στόχος αποτελούσε η δημιουργία ενός πυρανικού δακτυλίου αλλά τελικά συνθέθηκε μόνο το προϊόν με δύο πυράνια κι αυτό ίσως οφείλεται στην περίσσεια 3-χλωρο-3-μεθυλ-1-βουτυνίου (6 eq). Η οκτανδρενολόνη είναι φυσικό προϊόν.



Σχήμα 14. Αντίδραση σχηματισμού της οκτανδρενολόνης

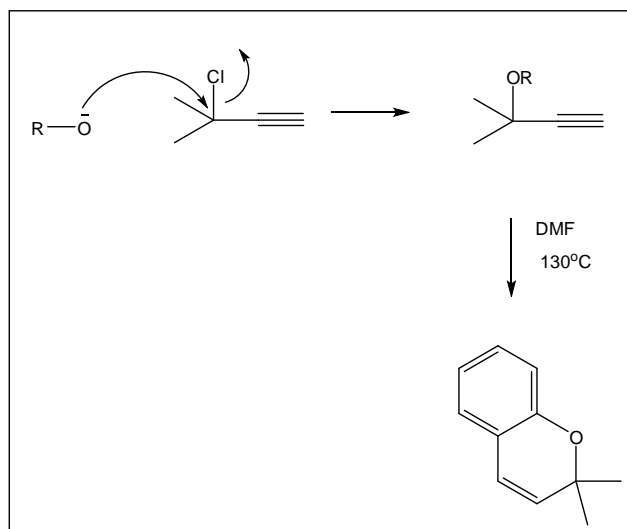
Η διαδικασία ακολουθήθηκε όπως ακριβώς αναφέρεται στη δημοσίευση χωρίς καμία αλλαγή.

1^ο Στάδιο

Κατά το πρώτο στάδιο της αντίδρασης η 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη διαλύεται σε DMF και στη συνέχεια προστίθενται 3-χλωρο-3-μεθυλ-1-βουτυνιο, K_2CO_3 και KI. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται στους 65 °C υπό ανάδευση για 24 ώρες. Ακολουθεί εξάτμιση του διαλύτη.

2^ο Στάδιο

Σε αυτό το στάδιο η θερμοκρασία αυξάνεται στους 130 °C και διαρκεί 3 ώρες.^[32]



Σχήμα 15. Μηχανισμός αλκυλίωσης και κυκλοποίησης Claisen για τη δημιουργία του πυρανικού δακτυλίου

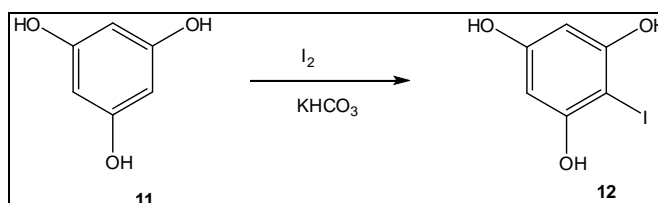
2.6. Σύνθεση του 2-ισοπρενυλ-5-ακετυλ-4,6-διυδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου.

2.6.1. Προσπάθεια σύνθεσης του 2-ισοπρενυλ-5-ακετυλ-4,6-διυδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου σύμφωνα με τους Laroock et al.

Η συγκεκριμένη αντίδραση περιλαμβάνει δύο στάδια.

1^ο Στάδιο

Κατά το πρώτο στάδιο της αντίδρασης γίνεται προσθήκη ιωδίου στον αρωματικό δακτύλιο (μονουποκατάσταση).



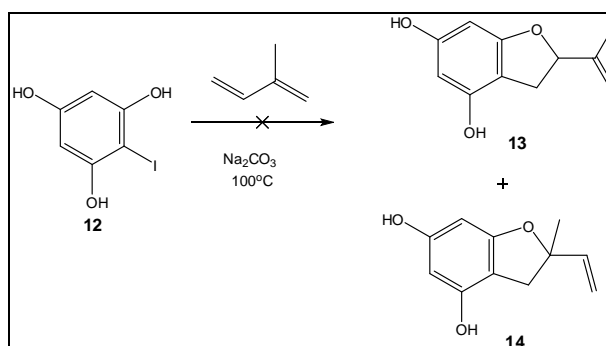
Σχήμα 16. Σύνθεση της ιωδοφλωρογλυκινόλης

Σε μίγμα THF και νερού προστίθεται η φλωρογλυκυνόλη. Στη συνέχεια και σε θερμοκρασία δωματίου προστίθεται το I₂ και το KHC₃O₃. Η αντίδραση σταματάει με προσθήκη νερού κι ακολούθως εκχύλιση με διαιθυλαιθέρα.

Με TLC που ακολούθησε, φάνηκε ότι εκτός από το επιθυμητό προϊόν υπάρχει ακόμα και το αρχικό αλλά και το διυποκατεστημένο. Η αντίδραση δε συνεχίστηκε περισσότερο από 15 λεπτά για να αποφευχθεί η τριυποκατάσταση και η αύξηση της ποσότητας του διυποκατεστημένου προϊόντος.

2^ο Στάδιο

Κατά το δεύτερο στάδιο γίνεται αντικατάσταση του ιωδίου από το αλκένιο (ισοπρενίου) και ακολουθεί κυκλοποίηση.



Σχήμα 17. Μη επιτυχής αντίδραση για τη σύνθεση του 2-ισοπρενυλ-5-ακετυλ-4,6-διυδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου.

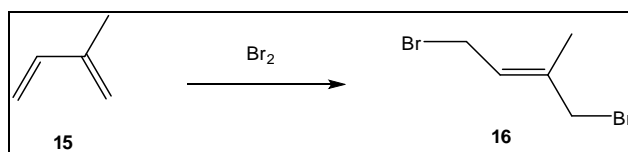
Η ιωδοφλωρογλυκινόλη διαλύεται σε DMF και ακολουθεί προσθήκη ισοπρενίου και μίγματος Na₂CO₃ με καταλύτη τρις-(διβενζυλιδενεακετονο)-διπαλλάδιο. Η αντίδραση διαρκεί 24 ώρες και λαμβάνει χώρα στους 100 °C.^[33]

Το αποτέλεσμα δεν ήταν το επιθυμητό και μια πιθανή αιτία είναι ότι χρησιμοποιήθηκε το τρις-(διβενζυλιδενεακετονο)-διπαλλάδιο ως καταλύτης, ενώ στη δημοσίευση των Larock et al. χρησιμοποιείται το Pd(OAc)₂ το οποίο όμως δεν ήταν διαθέσιμο στο εργαστήριο.

2.6.2. Σύνθεση του 2-ισοπρενυλ-5-ακετυλ-4,6-διυδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου σύμφωνα με τη δημοσίευση των F. Bigi et al.

Η συγκεκριμένη αντίδραση περιλαμβάνει επίσης 2 στάδια. Κατά το πρώτο στάδιο γίνεται η σύνθεση του 1,4-διβρωμο-2-μεθυλ-βουτ-2-ενίου που θα χρησιμοποιηθεί κατά το δεύτερο στάδιο για την αλκυλίωση του αρωματικού δακτυλίου

1ο Στάδιο

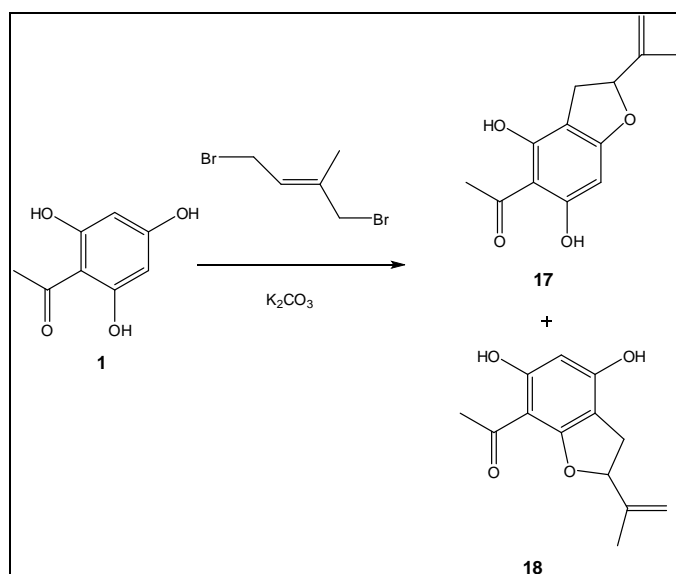


Σχήμα 18. Αντίδραση σύνθεσης του 1,4-διβρωμο-2-μεθυλ-βουτ-2-ενιου

Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη τυλιγμένη με αλουμινόχαρτο λόγω φωτοευαισθησίας του τελικού προϊόντος η οποία περιέχει ισοπρένιο και χλωροφόρμιο, προστίθεται στάγδην διβρώμιο κι αφήνεται για μια νύχτα υπό ανάδευση, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

2^ο Στάδιο

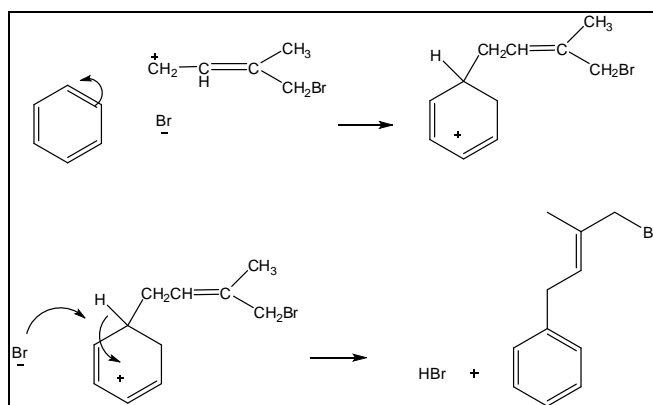
Κατά το δεύτερο στάδιο γίνεται η αλκυλίωση του αρωματικού δακτυλίου και ακολουθεί κυκλοποίηση για τη δημιουργία του φουρανικού δακτυλίου.



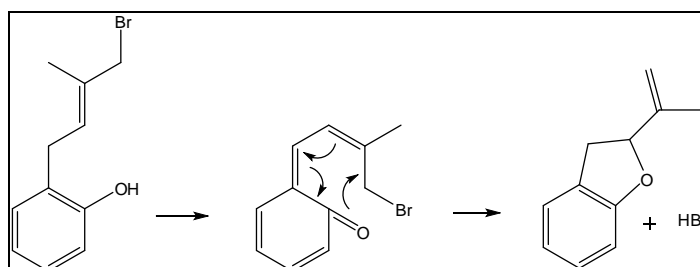
Σχήμα 19. Αντίδραση σύνθεσης του 2-ισοπρενυλ-5-ακετυλ-4,6-διυδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου.

Η 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη διαλύεται σε άνυδρη ακετόνη και εν συνεχεία προστίθεται K_2CO_3 και το προϊόν του πρώτου σταδίου, το 1,4-διβρωμο-2-μεθυλ-βουτ-2-ενιο. Η αντίδραση διαρκεί 20 ώρες και λαμβάνει χώρα στους 40°C .^[34]

Η συνολική απόδοση του προϊόντος (17 και 18) ήταν 22%.



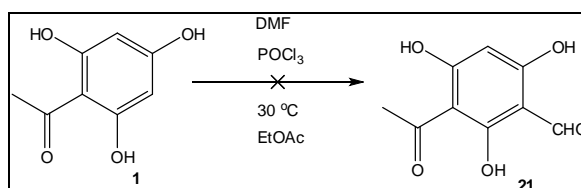
Σχήμα 20. Μηχανισμός αντίδρασης αλκυλίωσης



Σχήμα 21. Μηχανισμός κυκλοποίησης για τη δημιουργία φουρανικού δακτυλίου

2.7. Προσπάθεια σύνθεση της 3'-φορμυλ-2',4',6'-διυδροξυ-ακετοφαινόνης σύμφωνα με τους S. B. Bharate et al.

Η αντίδραση προσθήκης της αλδευδομάδας αποτελεί τη γενική μέθοδο φορμυλίωσης Vilsmeier-Haack και αρχικά ακολουθήθηκε σύμφωνα με την παραπάνω δημοσίευση χωρίς καμία αλλαγή.



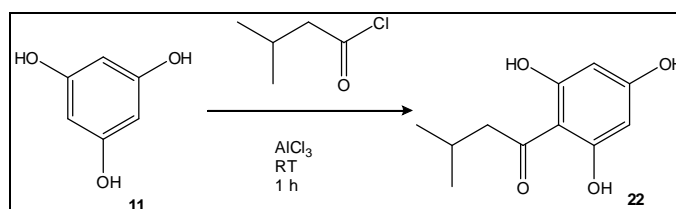
Σχήμα 22. Αντίδραση για τη σύνθεση της 3'-φορμυλ-2',4',6'-διυδροξυ-ακετοφαινόνης

Η 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη διαλύεται σε EtOAc και ακολούθως προστίθενται DMF και φωσφοριλοχλωρίδιο. Το μίγμα αναδεύεται για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.

Ωστόσο δεν συνθέθηκε το επιθυμητό προϊόν κι ακολούθησε έτσι μια διαφοροποίηση των συνθηκών σε σχέση με τη δημοσίευση των S. B. Bharate et al. κι έτσι ελήφθη το επιθυμητό προϊόν.

Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει DMF και προστίθεται στάγδην το POCl_3 στους $0\text{ }^\circ\text{C}$ υπό ανάδευση για 20 λεπτά. Παράλληλα ετοιμάζεται διάλυμα 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης σε DMF το οποίο μετά το πέρας των 20 λεπτών προστίθεται στο μίγμα DMF/ POCl_3 στους $0\text{ }^\circ\text{C}$, ενώ στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται στους $35\text{ }^\circ\text{C}$ για 1 ώρα. [35]

2.8. Προσπάθεια σύνθεσης της 3'-ισοβαλερυλ-φλωρογλυκινόλης



Σχήμα 23. Αντίδραση για τη σύνθεση της 3'-ισοβαλερυλ-φλωρογλυκινόλης

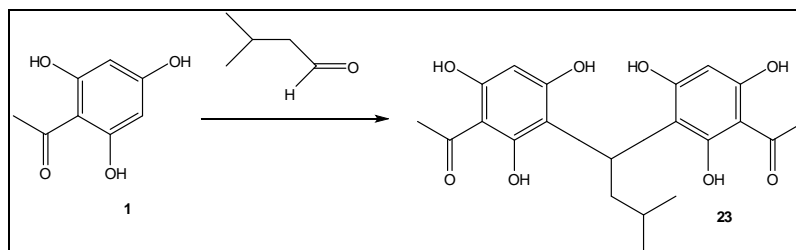
Αρχικά το AlCl_3 διαλύεται σε άνυδρο CH_2Cl_2 στους $0\text{ }^\circ\text{C}$ και σε ατμόσφαιρα αργού κι αφήνεται σε αυτή τη θερμοκρασία υπό ανάδευση για 30 λεπτά. Παράλληλα η φλωρογλυκινόλη διαλύεται σε CH_2Cl_2 και το διάλυμα αυτό προστίθεται στη σφαιρική που περιέχει το AlCl_3 . Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία δωματίου για μία ώρα. [35]

Πιθανόν να συνθέθηκε το επιθυμητό προϊόν, παρ' όλα αυτά με TLC που έγινε για έλεγχο της αντίδρασης φάνηκε ότι υπήρχαν πάρα πολλά παραπροϊόντα και παρόμοιας πολικότητας οπότε ο καθαρισμός θα ήταν ιδιαίτερα δύσκολος και η απόδοση πολύ μικρή, οπότε δε συνεχίστηκε η διαδικασία.

2.9. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης.

Ο διμερισμός της 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης με ένωση των δύο δακτυλίων μέσω της μεθυλβουτυλομάδας πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά και για να επιτευχθεί ακολούθησε μία ολοκληρωμένη μελέτη σε διαφορετικές συνθήκες θερμοκρασίας, καταλυτών και διαλυτών (είδος και ποσότητα καταλύτη).

Η δημοσίευση των S. K. Chauthe et al. αποτέλεσε μία βάση για την επίτευξη του διμερισμού. Ακολούθησαν βέβαια αρκετές διαφοροποιήσεις στις συνθήκες (διαλύτης, θερμοκρασία, καταλύτης) για να ληφθεί το επιθυμητό προϊόν. [36]



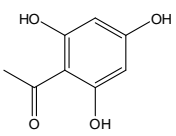
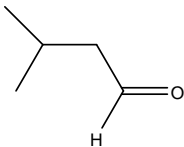
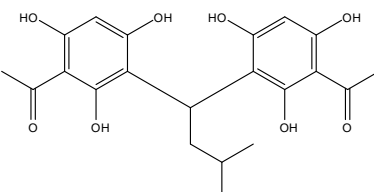
Σχήμα 24. Η γενική μορφή της αντίδρασης και ακολουθούν διαφοροποιήσεις. Παρακάτω παρατίθεται ο πρώτος πίνακας με χρήση CH_2Cl_2 ως διαλύτη σε διαφορετικές συνθήκες

Αρχικό	Διαλύτης	Αλδεύδη	Καταλύτης	Θερμοκρασία	Τελικό
	CH_2Cl_2		Χωρίς καταλύτη	RT	
	”	”	I_2 (10%)	”	
	”	”	I_2 (20%)	”	
	”	”	I_2 (30%)	”	

Πίνακας 2.1. Συνθήκες κατά την προσπάθεια επίτευξης διμερισμού με CH_2Cl_2 .

Σε καμμία από τις παραπάνω περιπτώσεις δεν επιτεύθηκε ο διμερισμός.

Στη συνέχεια έγινε προσπάθεια επίτευξης του διμερισμού με 1,4-διοξάνιο.

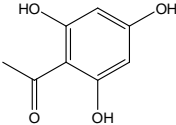
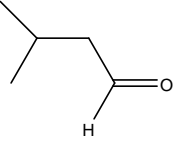
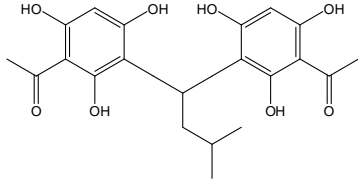
Αρχικό	Διαλύτης	Αλδεύδη	Καταλύτης	Θερμοκρασία	Τελικό
	1,4-διοξάνιο		Χωρίς καταλύτη	50 °C	
	»	»	»	80 °C	
	»	»	I ₂ (10%)	RT	
	»	»	AlCl ₃ (10%)	RT	
	»	»	AlCl ₃ (5%)	115°C/300W (microwave)	

Πίνακας 2.2. Συνθήκες κατά την προσπάθεια επίτευξης του διμερισμού με 1,4-διοξάνιο.

Σε καμμία από τις παραπάνω περιπτώσεις δεν επιτεύθηκε η σύνθεση του διμερούς. Πιθανόν το 1,4-διοξάνιο δεν ήταν ο καταλληλότερος διαλύτης γιατί “δηλητηριάζει” τον καταλύτη AlCl₃ και σχηματίζει με αυτό σύμπλοκο.

Ακολούθησε μία προσπάθεια σύνθεσης του διμερούς με DMF, ισοβαλεραλδεύδη, 10% AlCl₃, στους 153 °C, ωστόσο δεν ελήφθη το επιθυμητό προϊόν.

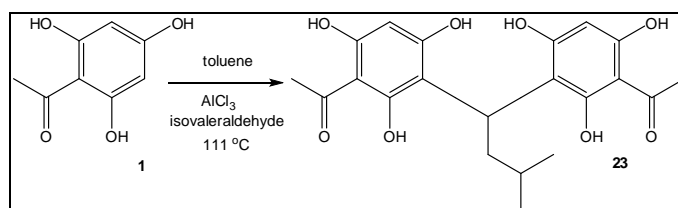
Η συγκεκριμένη μελέτη ολοκληρώθηκε με τη χρήση τολουολίου ως διαλύτη σε διάφορες θερμοκρασίες και με διαφορετικούς καταλύτες.

Αρχικό	Διαλύτης	Αλδεύδη	Καταλύτης	Θερμοκρασία	Τελικό
	τολουόλιο		Χωρίς καταλύτη	RT	
	»	»	»	111°C (reflux)	
	»	»	I ₂ (20%)	RT	
	»	»	I ₂ (20%)	111°C (reflux)	
	»	»	I ₂ (30%)	RT	
	»	»	AlCl ₃ (10%)	111°C (reflux)	
	»	»	AlCl ₃ (10%)	111 °C (microwave-300W)	

Πίνακας 2.3. Συνθήκες κατά την προσπάθεια σύνθεσης του διμερούς με διαλύτη τολουόλιο.

Στις δύο τελευταίες περιπτώσεις σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα, δηλαδή με διαλύτη τολουόλιο, ισοβαλεραλδεύδη, καταλύτη άνυδρο AlCl_3 (10%) και στο σημείο βρασμού του τολουολίου (111 °C), συνθέθηκε το επιθυμητό προϊόν.

Στην τελευταία περίπτωση η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στα μικροκύματα και διήρκεσε μιαιμιση ώρα με ενέργεια 300W. Στην άλλη περίπτωση η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με κλασικό τρόπο σε ελαιόλουτρο και διήρκεσε 48 ώρες. Ωστόσο παρόλη τη μεγαλύτερη διάρκεια της αντίδρασης στη δεύτερη περίπτωση, αυτός ο τρόπος προτιμάται γιατί παρατηρείται ότι η απόδοση είναι μεγαλύτερη.



Σχήμα 25. Αντίδραση σύνθεσης της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης

Η 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη αναμιγνύεται με τολουόλιο και καταλύτη AlCl_3 . Μετά το πέρας 15 λεπτών προστίθεται η ισοβαλεραλδεύδη και η θερμοκρασία αυξάνεται στους 111 °C. Αφού ολοκληρωθεί η αντίδραση (είτε στο ελαιόλουτρο είτε στα μικροκύματα), εξατμίζεται ο διαλύτης κι ακολουθεί εκχύλιση με CH_2Cl_2 και κορεσμένο διάλυμα NaCl .

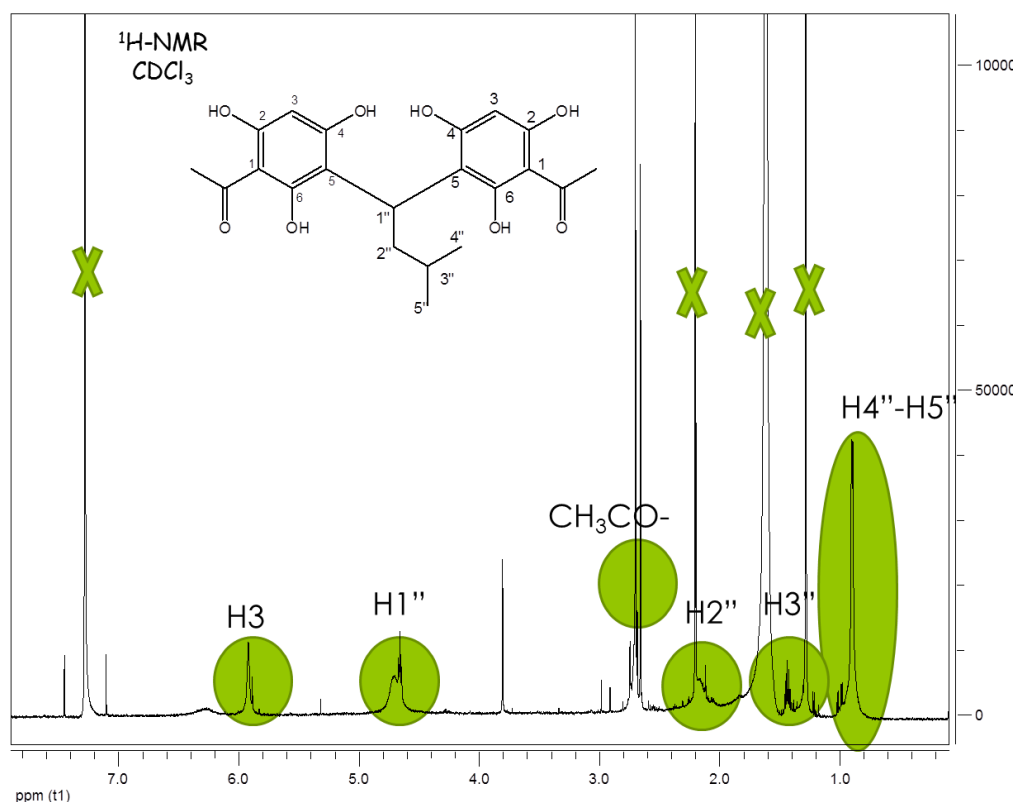
Εκτός από το επιθυμητό και το αρχικό προϊόν, υπάρχουν κι άλλα παραπροϊόντα. Αυτό ίσως να οφείλεται στο τολουόλιο το οποίο αποτελεί έναν αρωματικό δακτύλιο υποκατεστημένο από ένα μεθύλιο. Είναι λοιπόν πολύ πιθανό να συμμετέχει στην αντίδραση με αποτέλεσμα τη σύνθεση παραπροϊόντων.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η αντίδραση πραγματοποιήθηκε μόνο με την παρουσία άνυδρου AlCl_3 . Κατά τη χρήση ένυδρου AlCl_3 δε συνθέθηκε το επιθυμητό προϊόν και παρατηρήθηκε διαφορετικό χρώμα στις σφαιρικές φιάλες όπου λάμβαναν χώρα οι δύο αντιδράσεις για να παρατηρηθούν οι διαφορές τους, όπως φαίνεται και στην εικόνα που ακολουθεί.



Εικόνα 2.1. Διαφορά στο χρώμα στην αντίδραση διμερισμού με χρήση ένυδρου και άνυδρου AlCl_3 .

Στην παραπάνω εικόνα και στην πρώτη σφαιρική λαμβάνει χώρα η αντίδραση με το ένυδρο AlCl_3 και το χρώμα του μίγματος είναι καφέ, ενώ στη δεύτερη σφαιρική με άνυδρο AlCl_3 και το χρώμα του μίγματος της αντίδρασης είναι κίτρινο. Μόνο στη δεύτερη περίπτωση λάβαμε το επιθυμητό προϊόν.

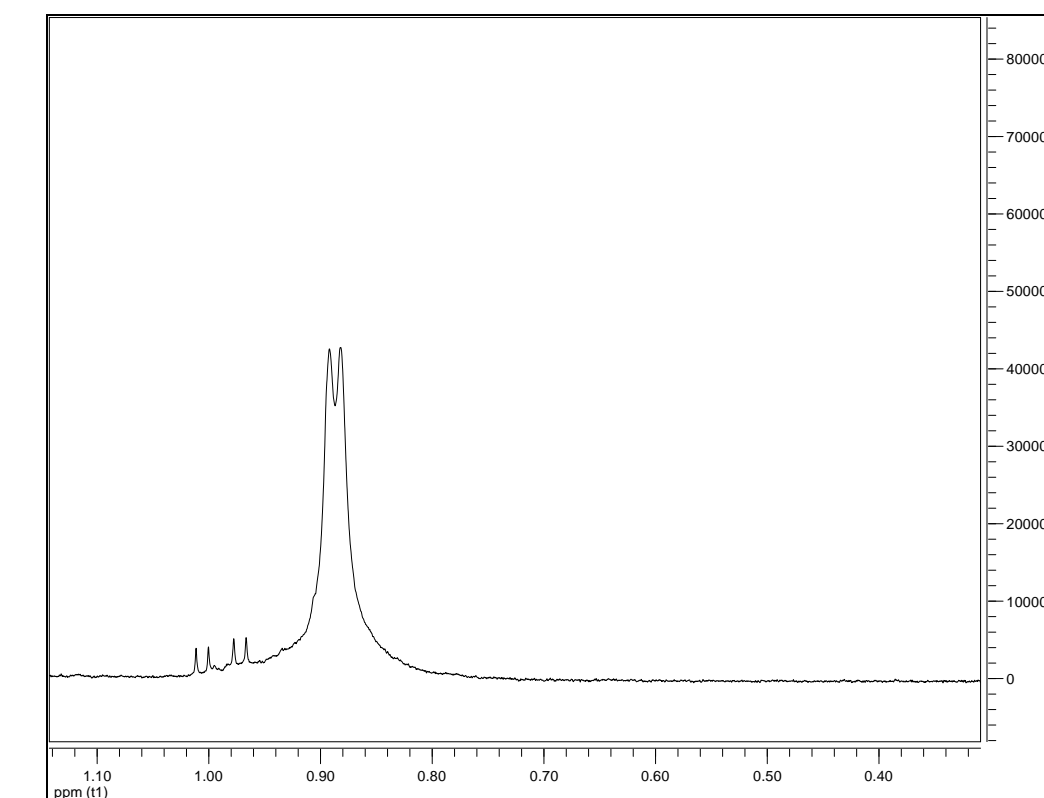


Εικόνα 2.2. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ για την (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνη

Στην παραπάνω εικόνα βλέπουμε το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ για την (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνη. Όσον αφορά τη μεθυλβουτυλομάδα παρατηρούμε

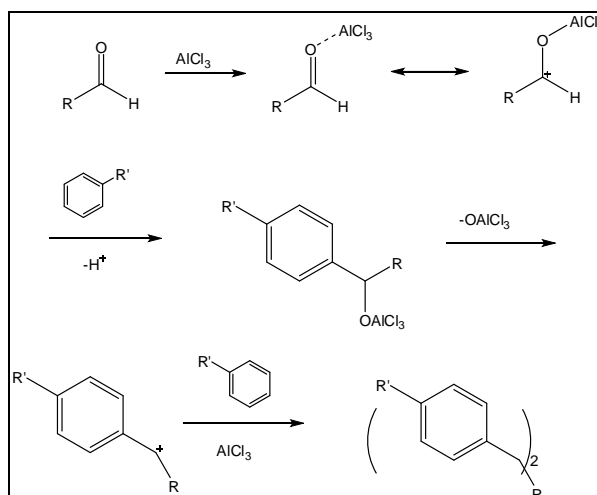
μία διπλή κορυφή με $J = 6$ Hz στα 0,89 ppm για τα 6 πρωτόνια της όπως φαίνεται και στη μεγέθυνση του φάσματος που ακολουθεί παρακάτω, μία τριπλή κορυφή στα 4,65 ppm για το πρωτόνιο που βρίσκεται στον άνθρακα που ενώνει τους δακτυλίους και μία απλή κορυφή στα 2,19 ppm για τα δύο πρωτόνια της. Τέλος, παρατηρούμε μια πολλαπλή κορυφή για το πρωτόνιο που βρίσκεται ανάμεσα στα δύο μεθύλια, στα 1,42 ppm.

Τα δύο αρωματικά πρωτόνια παρατηρούνται με μία απλή κορυφή στα 5,91 ppm, ενώ τα 6 πρωτόνια των μεθοξυ ομάδων παρατηρούνται στα 2,69 ppm ως μία απλή κορυφή.



Εικόνα 2.3. Μεγέθυνση του φάσματος ^1H NMR της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης

Η σύνθεση του συγκεκριμένου προϊόντος πραγματοποιείται για πρώτη φορά και καταφέραμε να πετύχουμε τον πρώτο βασικό μας στόχο που ήταν η ένωση των δύο δακτυλίων με την μεθυλβουτυλομάδα.

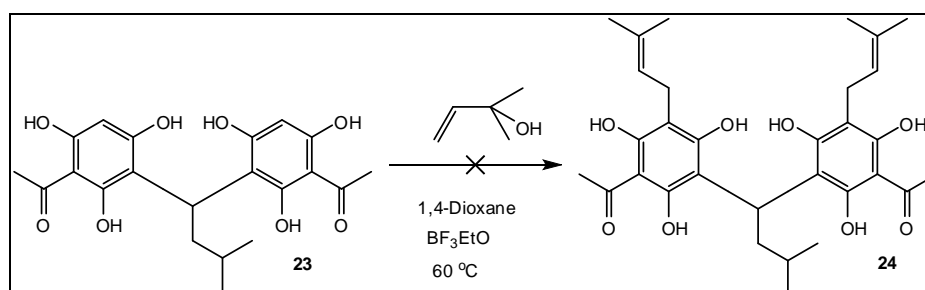


Σχήμα 26. Μηχανισμός αντίδρασης διμερισμού ακετοφαινόνης.

Στο παραπάνω σχήμα βλέπουμε το μηχανισμό ο οποίος ακολουθείται στη συγκεκριμένη αντίδραση και πρόκειται για αλκυλίωση Friedel-Crafts.

2.10. Σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης

2.10.1. Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης με πρενυλίωση της δι-(ισοβουτυλ)-ακετοφαινόνης σύμφωνα με τον Molineux.^[24]

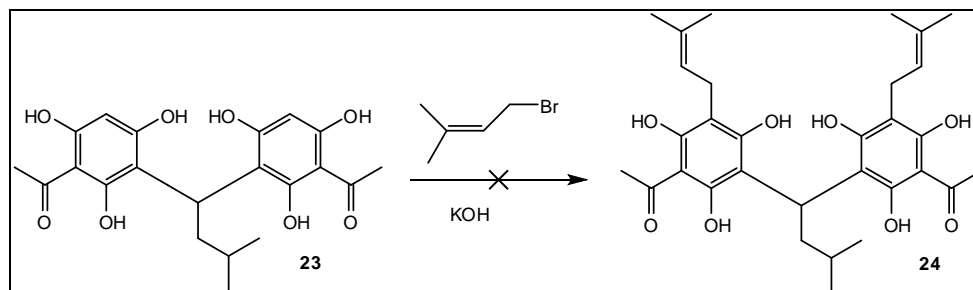


Σχήμα 27. Μη επιτυχής αντίδραση για τη σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης με $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$

Ακολουθήθηκε ακριβώς ο ίδιος τρόπος πρενυλίωσης του διμερούς όπως και για το μονομερές με διοξάνιο και $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ σύμφωνα με τη δημοσίευση του Molineux, ωστόσο δεν αποδείχθηκε το ίδιο αποτελεσματικός όπως για το μονομερές κι έτσι δεν συνθέθηκε η δεμεθυλακροβεστόνη με αυτόν τον τρόπο.

2.10.2. Ποσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβαστόνης με πρενυλίωση της δι-(ισοβουτυλ)-ακετοφαινόνης σύμφωνα με τους A. Diller et al.^[25]

Ακολουθήθηκε ο ίδιος ακριβώς τρόπος χωρίς καμία αλλαγή όπως και στο μονομερές σύμφωνα με την παραπάνω δημοσίευση.

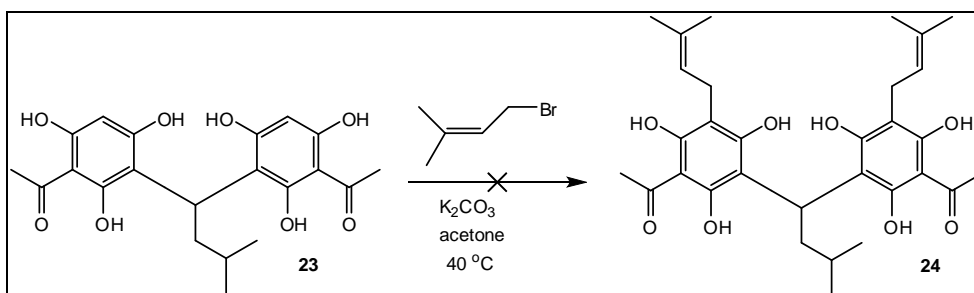


Σχήμα 28. Μη επιτυχής αντίδραση για τη σύνθεση της δεμεθυλακροβαστόνης με KOH

Από την TLC που ακολούθησε αφού σταμάτησε η αντίδραση, καθώς κι από το φάσμα $^1\text{H NMR}$ φάνηκε ότι υπήρξε καταστροφή του διμερούς και το τελικό προϊόν δεν ήταν η δεμεθυλακροβαστόνη αλλά η 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη. Φαίνεται λοιπόν ότι ο συγκεκριμένος τρόπος πρενυλίωσης δεν ενδείκνυται γιατί το διμερές αποδείχθηκε ιδιαίτερα ευαίσθητο είτε στις πολύ όξινες είτε στις πολύ αλκαλικές συνθήκες. Το pH κατά τη διάρκεια της αντίδρασης λόγω του διαλύματος KOH έφτασε στο 13, ενώ κατά το σταμάτημα της αντίδρασης με την προσθήκη πυκνού υδροχλωρικού οξέος το pH έφτασε στο 2. Για να διαπιστωθεί σε ποιο στάδιο καταστρέφεται το διμερές έγινε επανάληψη της αντίδρασης κι ακολούθησε TLC πριν από την οξίνιση στην οποία η εικόνα ήταν ακριβώς η ίδια με την εικόνα της TLC μετά την οξίνιση. Επομένως, το αρχικό προϊόν καταστρέφεται με τη διάλυσή του στο υδατικό διάλυμα KOH πριν ακόμα ξεκινήσει η αντίδραση.

2.10.3. Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβαστόνης με σύμφωνα με τους Jung, Lee και Kim.^[28]

Αφού το KOH αποδείχθηκε αναποτελεσματικό, βρέθηκε ένας άλλος τρόπος πρενυλίωσης του διμερούς, κατά τον οποίο θα υπάρχει βασικό περιβάλλον αλλά το pH θα φτάνει μέχρι το 9 κι επομένως αποφεύγεται η καταστροφή του διμερούς. Για να επιτευχθεί αυτό χρησιμοποιείται ως βάση το K_2CO_3 .



Σχήμα 29. Μη επιτυχής αντίδραση για τη σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης με K_2CO_3

Ο συγκεκριμένος τρόπος ακολουθήθηκε και για τη γερανυλίωση του μονομερούς όπως ακριβώς προτείνεται από τους Jung, Lee και Kim χωρίς καμία αλλαγή.

Η δι-(ισοβουτυλ)-ακετοφαινόνη διαλύεται σε άνυδρη ακετόνη και στο διάλυμα προστίθεται πρενυλοβρωμίδιο και K_2CO_3 . Η αντίδραση διαρκεί 2 μέρες και λαμβάνει χώρα στους $40\text{ }^\circ\text{C}$.

Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνονται όλες οι αναλογίες πρενυλοβρωμιδίου και K_2CO_3 που χρησιμοποιήσαμε για να επιτευχθεί η πρενυλίωση.

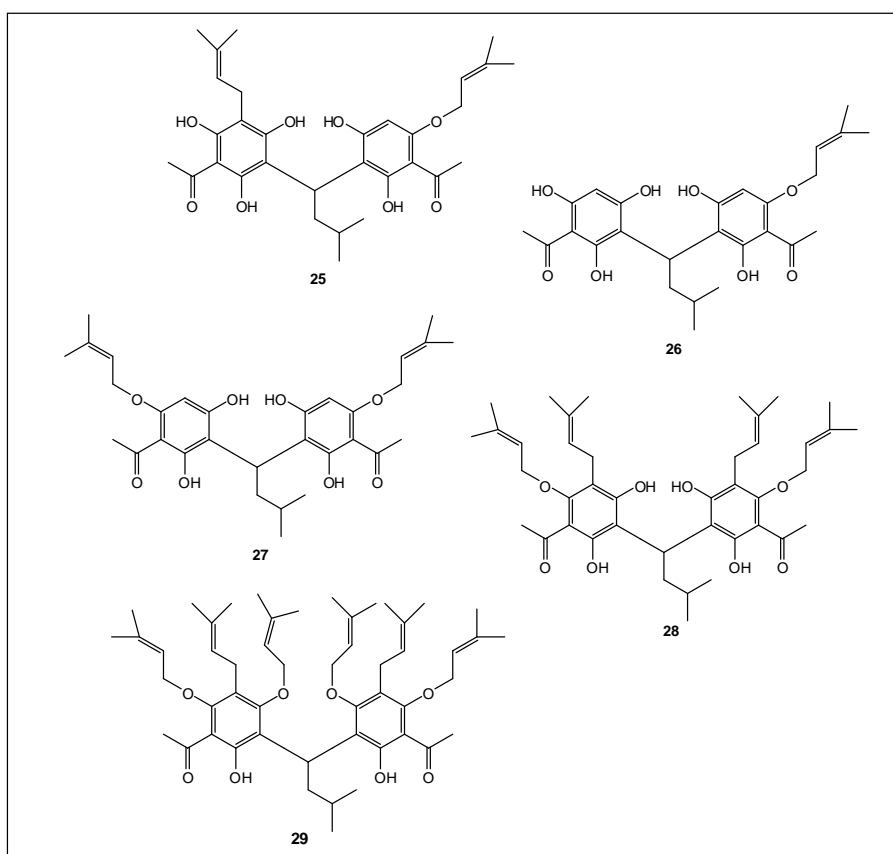
Αρχικό προϊόν	Πρενυλοβρωμίδιο	K_2CO_3
1,0 eq	2,0 eq	4,4 eq
1,0 eq	1,0 eq	1,0 eq
1,0 eq	0,5 eq	2,0 eq
1,0 eq	4,0 eq	1,0 eq

Πίνακας 2.4. Διαφορετικές αναλογίες πρενυλοβρωμιδίου και K_2CO_3 που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αντίδραση πρενυλίωσης του διμερούς.

Αυτό που παρατηρήθηκε είναι ότι οι διαφορετικές ποσότητες K_2CO_3 δεν έπαιξαν ρόλο στο αποτέλεσμα της αντίδρασης, σε αντίθεση με την ποσότητα πρενυλοβρωμιδίου που έπαιξε καταλυτικό ρόλο στη μορφή των προϊόντων.

Το αποτέλεσμα που προέκυψε από τη συγκεκριμένη αντίδραση δεν ήταν η δεμεθυλακροβεστόνη αλλά πρενυλιωμένα προϊόντα διμερούς με το πρενύλιο να βρίσκεται σε διάφορες θέσεις αλλά και διαφορετικό αριθμό πρενυλίων (2 ή 3 κ.τ.λ.). Αξίζει να σημειωθεί ότι όσο μικρότερη ήταν η ποσότητα του πρενυλοβρωμιδίου στην αντίδραση, τόσο λιγότερα προϊόντα προκύπτουν και αυτά που προκύπτουν είναι κυρίως το μονο- και το δι- πρενυλιωμένο κι όχι τα πολυυποκατεστημένα.

Το σύνολο των προϊόντων που συνθέθηκαν με τις διαφορετικές αναλογίες πρενυλοβρωμιδίου φαίνονται στον πίνακα 2.5.



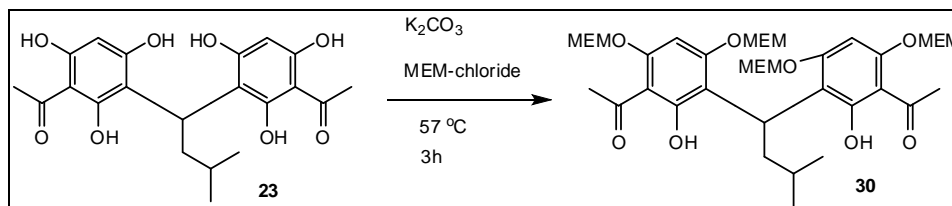
Πίνακας 2.5. Προϊόντα σύνθεσης της αντίδρασης σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης με K_2CO_3

Όπως παρατηρήθηκε με τη συγκεκριμένη μέθοδο μπορεί να επιτευχθεί η πρενύλιωση της δι-(ισοβουτυλ)-ακετοφαινόνης, ωστόσο δε μπορεί να ελεγχθεί ούτε η θέση στην οποία θα συνδεθεί το πρενύλιο (σε C ή σε O και σε ποιόν C ή O), αλλά ούτε και ο αριθμός των πρενυλίων που θα συνδεθούν στους αρωματικούς δακτυλίους. Παρ' όλα αυτά η σύνθεση των παραπάνω προϊόντων γίνεται για πρώτη φορά.

2.10.4. Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης με προστασία των –OH των αρωματικών δακτυλίων της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης.

Για να αποφευχθεί το πρόβλημα της πρενυλίωσης των οξυγόνων των –OH, έγινε προσπάθεια προστασίας των υδροξυλομάδων ώστε οι μόνες ελεύθερες θέσεις για σύνδεση των πρενυλίων να είναι οι δύο θέσεις πάνω στον αρωματικό δακτύλιο.

i) Προστασία με ομάδα MEM.

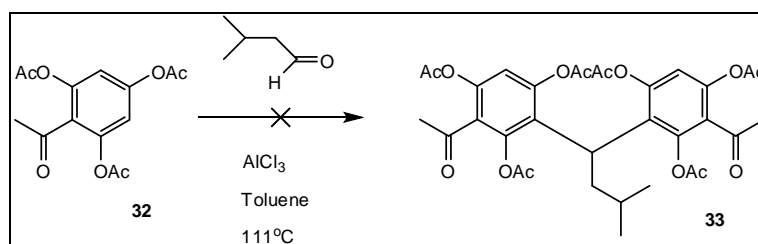


Σχήμα 30. Προστασία της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης με -MEM

Σε ακετόνη διαλύθηκε η (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνη και στη συνέχεια προστέθηκε K_2CO_3 και το MEM-chloride. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στους $57\text{ }^\circ\text{C}$ και διήρκησε 3 ώρες. [27]

Συνθέθηκε το επιθυμητό προϊόν, όμως δεν επιτεύχθηκε η πρενυλίωσή του. Μία πιθανή αιτία είναι ότι το –MEM (μεθοξυαιθοξυμεθυλ) είναι ένας πολύ ογκώδης υποκαταστάτης και οι θέσεις πάνω στον αρωματικό δακτύλιο δεν ήταν προσιτές για σύνδεση του πρενυλίου.

ii) Προστασία με ομάδα –OAc.



Σχήμα 31. Μη επιτυχής προσπάθεια διμερισμού του προστατευμένου με –OAc μονομερούς της ακετοφαινόνης

Η συγκεκριμένη αντίδραση ξεκίνησε στο πρώτο στάδιο με προστασία των –OH του μονομερούς και στη συνέχεια διμερισμό. Η 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνη διαλύεται σε πυριδίνη κι ακολουθεί προσθήκη οξικού ανυδρίτη. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία δωματίου και διαρκεί μία ώρα. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc και κορεσμένο υδατικό διάλυμα

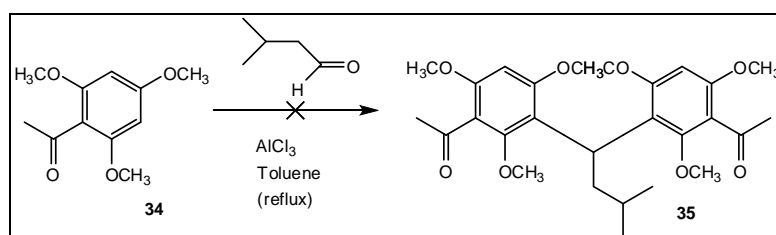
NaHCO₃ και τέλος οξίνιση της οργανικής φάσης με HCl 1N για καταστροφή της πυριδίνης.^[37]

Το πρώτο στάδιο ήταν επιτυχές αλλά κατά το δεύτερο στάδιο δε συνθέθηκε το διμερές κι αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι το –OAc αποτελεί έναν ογκώδη υποκαταστάτη κι ο διμερισμός δεν πραγματοποιήθηκε. Επιπλέον δε θα μπορούσε να γίνει κατευθείαν προστασία των ομάδων του διμερούς γιατί το διμερές είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στις όξινες συνθήκες που απαιτούνται για την καταστροφή της πυριδίνης του πρώτου σταδίου.

iii) Προστασία με μεθυλομάδα

Η σκέψη ήταν να γίνει διμερισμός της 2,4,6-τριμεθοξυ-ακετοφαινόνης, ακολούθως και πρενυλίωση και τέλος απομάκρυνση των μεθυλίων και αντικατάστασή τους με υδρογόνα.

Η μέθοδος διμερισμού που ακολουθήσαμε ήταν εκείνη με την οποία επιτεύχθηκε ο διμερισμός της 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης δηλαδή με τολουόλιο, ισοβαλεραλδεύδη, άνυδρο AlCl₃ (10%) και στους 111 °C.



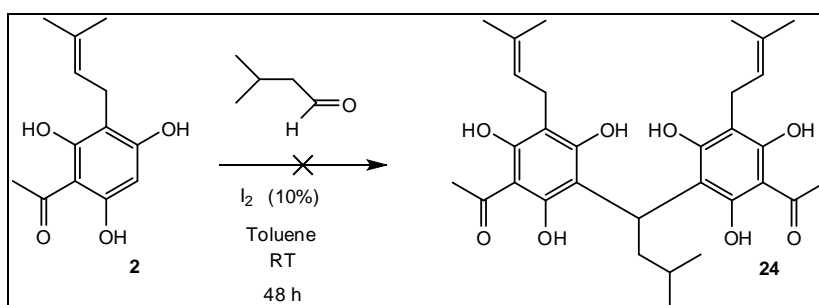
Σχήμα 32. Μη επιτυχής προσπάθεια διμερισμού της 2,4,6-τριμεθοξυ-ακετοφαινόνης

Παρόλο που η εικόνα της αντίδρασης ήταν ενθαρρυντική και από την TLC φάνηκε ότι εκτός από το αρχικό προϊόν υπάρχει άλλο ένα πιο άπλοο, εικόνα παρόμοια με την TLC κατά το διμερισμό της 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης, όταν ελήφθη το φάσμα ¹H NMR διαπιστώθηκε ότι δεν συνθέθηκε το επιθυμητό προϊόν.

2.10.5. Σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης με διμερισμό της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνης.

i) Προσπάθεια σύνθεσης δεμεθυλακροβεστόνης με καταλύτη I₂.

Η σκέψη ήταν να γίνει πρενυλίωση του μονομερούς κι ύστερα να διμεριστούν οι δύο πρενυλιωμένες μονάδες ώστε να βρεθούν τα πρενύλια στις σωστές θέσεις.

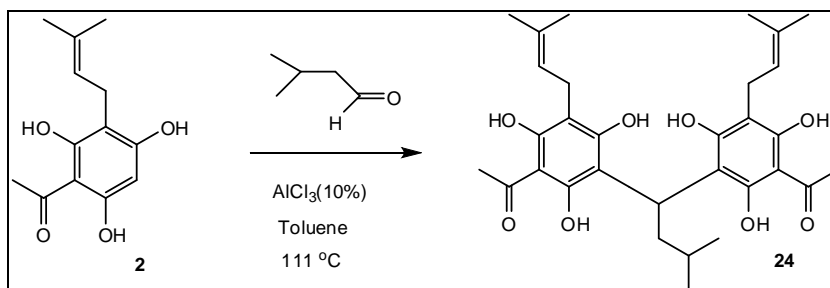


Σχήμα 33. Ανεπιτυχής αντίδραση διμερισμού της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνης για σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης

Δεν υπήρξε τελικά το επιθυμητό αποτέλεσμα και κατόπιν της μελέτης που πραγματοποιήθηκε για τη δημιουργία του διμερούς μέσω της μεθυλοβουτυλομάδας, έγινε προσπάθεια διμερισμού με τις κατάλληλες αυτή τη φορά συνθήκες. Ωστόσο την πρώτη φορά μετά την επιτυχή σύνθεση της δι-(ισοβουτυλ)-ακετοφαινόνης που έγινε προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης, χρησιμοποιήθηκε το ένυδρο AlCl₃ οπότε και πάλι δεν υπήρξε το επιθυμητό αποτέλεσμα.

ii) Σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης με καταλύτη άνυδρο AlCl₃.

Αφού με το ένυδρο AlCl₃ δεν συνθέθηκε η δεμεθυλακροβεστόνη, αυτή τη φορά δοκιμάστηκε η αντίδραση με το άνυδρο.

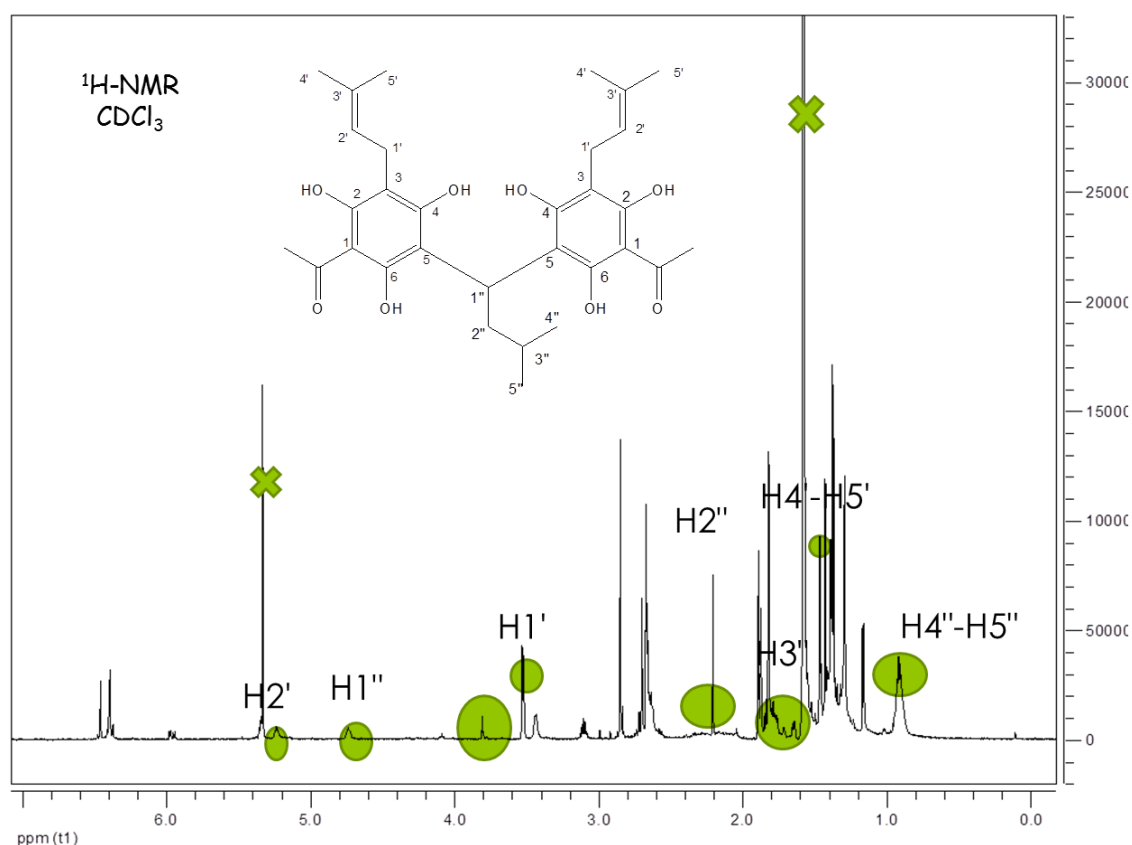


Σχήμα 34. Αντίδραση σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης

Η 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνη αναμιγνύεται με τολουόλιο. Στη συνέχεια προστίθεται άνυδρο AlCl_3 και ισοβαλεραλδεύδη. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα στα μικροκύματα με ενέργεια 300W, στους 111 °C, υπό ανάδευση και διαρκεί μιαμιση ώρα.

Τελικά με αυτό τον τρόπο συνθέθηκε η δεμεθυλακροβεστόνη.

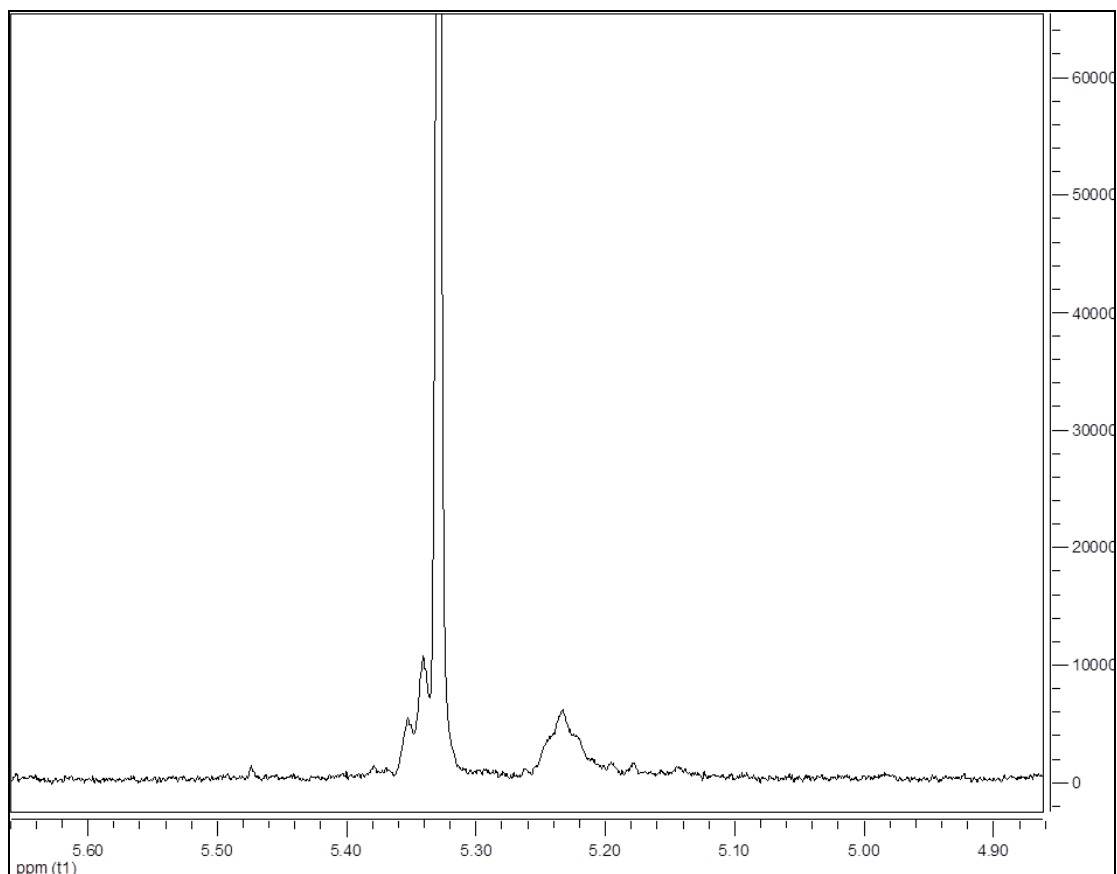
Η σύνθεσή της πραγματοποιείται για πρώτη φορά κι αυτό αποτελεί το δεύτερο σημαντικότερο βήμα της παρούσας εργασίας. Η δεμεθυλακροβεστόνη είναι φυσικό προϊόν.



Εικόνα 2.4. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της δεμεθυλακροβεστόνης

Στην παραπάνω εικόνα βλέπουμε το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της δεμεθυλακροβεστόνης. Για την μεθυλβουτυλομάδα παρατηρούμε παρόμοια εικόνα όπως και για τη μεθυλβουτυλομάδα της δι-(ισοβουτυλ)-ακετοφαινόνης. Στα 0,90 ppm παρατηρούμε μία διπλή κορυφή με $J = 6,6$ Hz για τα 6 πρωτόνια των μεθυλομάδων, μία πολλαπλή κορυφή για το πρωτόνιο ανάμεσα στις μεθυλομάδες στα 1,77 ppm, μία τριπλή κορυφή για το πρωτόνιο που βρίσκεται στον άνθρακα που ενώνει τους δακτυλίους στα 4,74 ppm με $J = 3\text{Hz}$, 3Hz και μία απλή κορυφή στα 2,21 ppm για τα δύο πρωτόνια της μεθυλβουτυλομάδας.

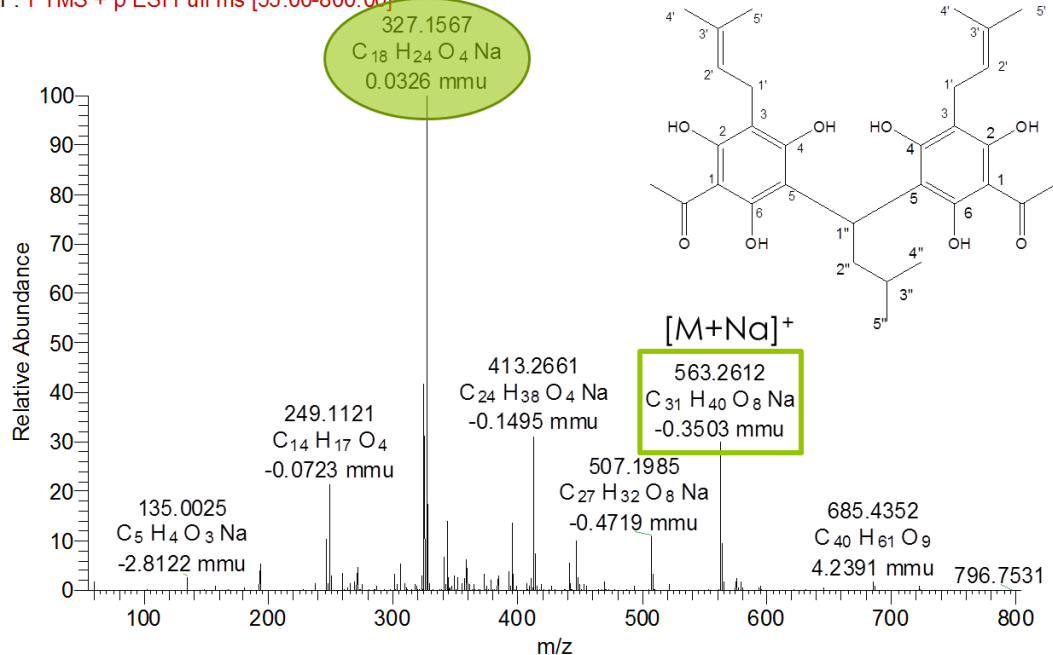
Στην περίπτωση της δεμεθυλακροβεστόνης δεν έχουμε αρωματικά πρωτόνια αφού στις συγκεκριμένες θέσεις είναι συνδεδεμένα τα πρενύλια. Για τα 12 πρωτόνια των πρενυλομάδων παρατηρείται μία απλή κορυφή στα 1,49 ppm, μια διπλή κορυφή που ολοκληρώνει για 4 πρωτόνια στα 3,52 ppm με $J = 5,4$ Hz και μία τριπλή κορυφή που ολοκληρώνει για 2 πρωτόνια στα 5,23 ppm με $J = 3,6$ Hz. Στη μεγέθυνση του φάσματος που ακολουθεί βλέπουμε την τριπλή κορυφή, χαρακτηριστική της πρενυλομάδας.



Εικόνα 2.5. Μεγέθυνση φάσματος ¹H NMR της δεμεθυλακροβεστόνης στην τριπλή κορυφή για το πρωτόνιο του διπλού δεσμού της πρενυλομάδας

Στην παρακάτω εικόνα παρατηρούμε το φάσμα μάζας της δεμεθυλακροβεστόνης. Παρατηρούμε ότι η χαρακτηριστική κορυφή m/z 563 η οποία είναι το ιόν προσθήκης νατρίου του μορίου μας. Επιπλέον, παρατηρούμε την κορυφή 327 η οποία αποτελεί το ιόν προσθήκης νατρίου του θραύσματος της δεμεθυλακροβεστόνης. Το θραύσμα το οποίο αναφέρουμε παραπάνω είναι το μονομερές της δεμεθυλακροβεστόνης μαζί με την ισοβουτυλομάδα.

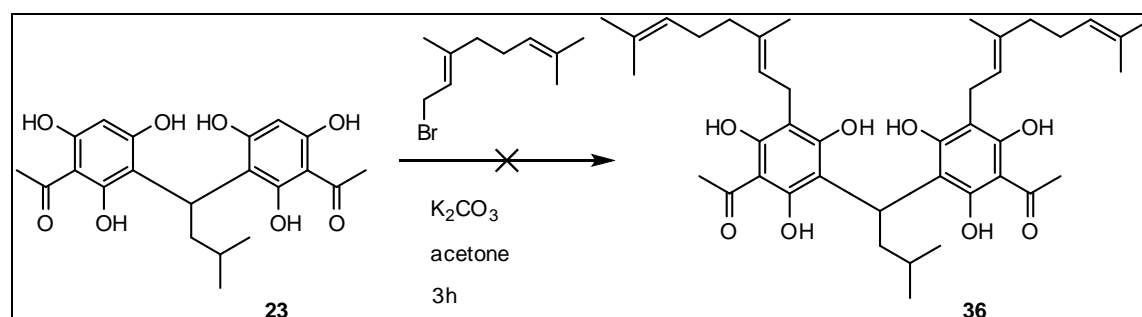
AS117f2-3prep1_ESI+ #1-30 RT: 0.01-0.29 AV: 30 NL: 6.01E5
F: FTMS + p ESI Full ms [55.00-800.00]



Εικόνα 2.6. Φάσμα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας της δεμεθυλακροβεστόνης

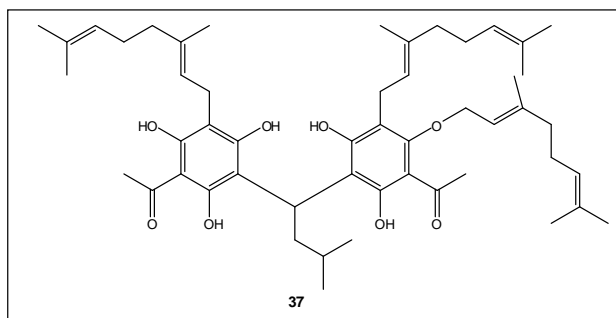
2.11. Προσπάθεια σύνθεσης της 3,3'-διγερανυλ-δεμεθυλακροβεστόνης

Η σύνθεση της 3,3'-διγερανυλ-δεμεθυλακροβεστόνης έγινε ακριβώς με τον ίδιο τρόπο που έγινε και η γερανυλίωση του μονομερούς.^[28] Το αρχικό προϊόν αυτή τη φορά ήταν η (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνη.



Σχήμα 35. Μη επιτυχής αντίδραση σχηματισμού της 3,3'-διγερανυλ-δεμεθυλακροβεστόνης

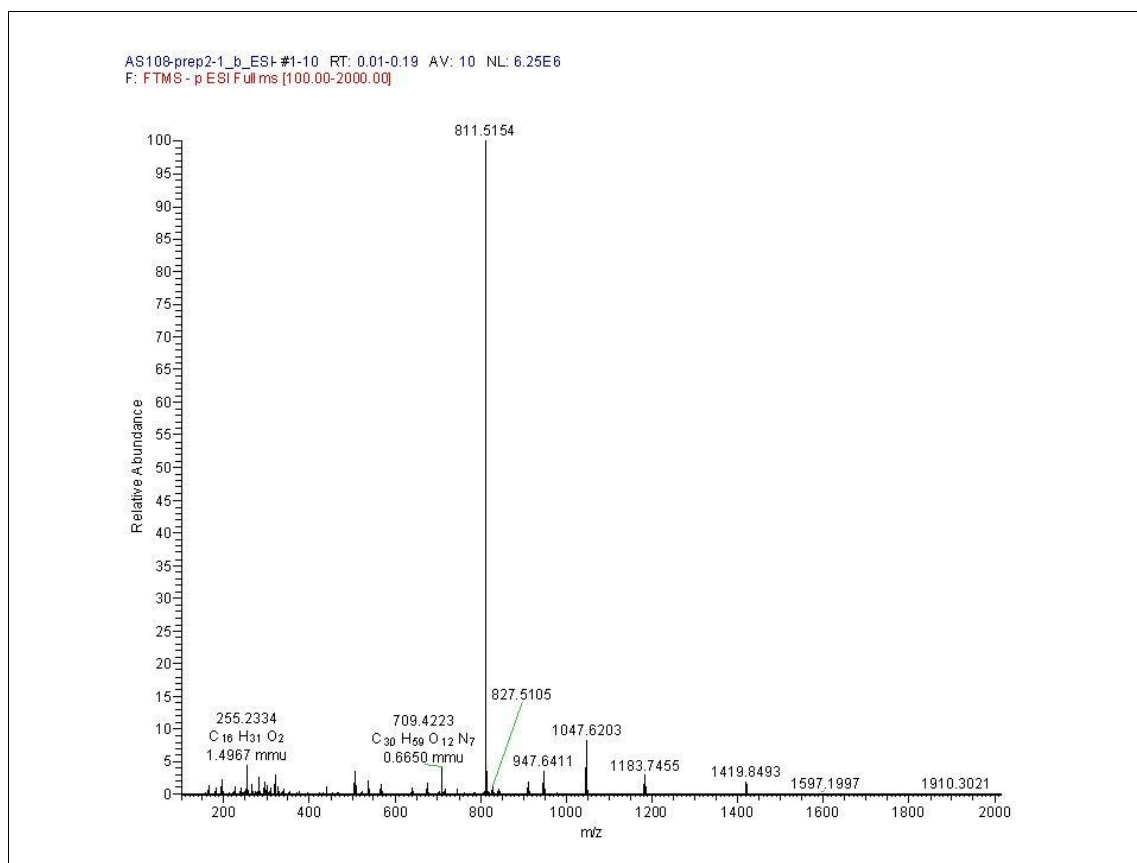
Με το συγκεκριμένο τρόπο παρατηρείται το πρόβλημα που παρατηρήθηκε και με την πρενυλίωση, δηλαδή η μη εκλεκτικότητα υποκατάστασης του γερανυλίου στις επιθυμητές θέσεις πάνω στον αρωματικό δακτύλιο, αλλά η πολυυποκατάσταση και η υποκατάσταση σε οξυγόνα κι όχι μόνο σε άνθρακες. Προέκυψαν διάφορα προϊόντα τέτοιου τύπου σε πολύ μικρές ποσότητες αλλά το κυριότερο σε ποσότητα προϊόν ήταν το τριυποκατεστημένο δηλαδή η Ο-γερανυλ-ακρογερανονη (3,3'-διγερανυλ-Ο-γερανυλ-δεμεθυλακροβεστόνη). Το προϊόν αυτό είναι νέο και συντέθηκε για πρώτη φορά:



Πίνακας 2.6. Η 3,3'-διγερανυλ-Ο-γερανυλ-δεμεθυλακροβεστόνη

Σε αυτή την περίπτωση ο καλύτερος τρόπος θα ήταν ο διμερισμός της 2,4,6-τριυδροξυ-3-γερανυλ-ακετοφαινόνης, όμως δεν ήταν διαθέσιμη άλλη ποσότητα 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης στο εργαστήριο κι έτσι δε δοκιμάστηκε αυτός ο τρόπος.

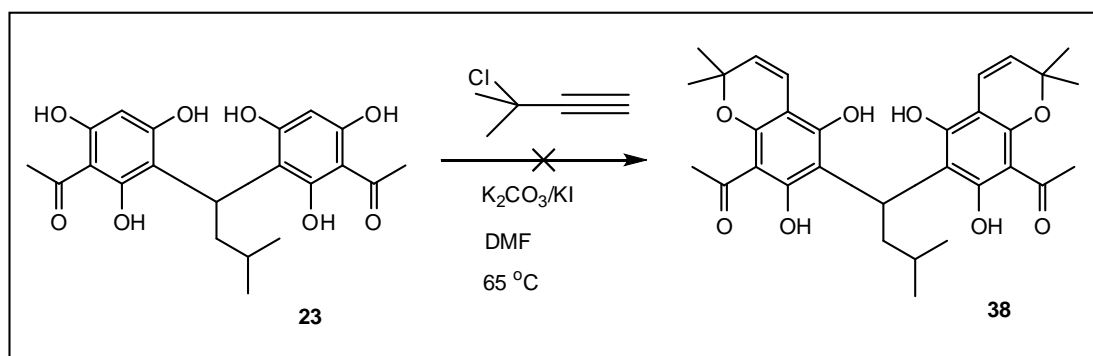
Στο φάσμα μάζας που ακολουθεί παρατηρούμε τη βασική κορυφή m/z 811 η οποία αποτελεί το μοριακό ιόν της 3,3'-διγερανυλ-Ο-γερανυλ-δεμεθυλακροβεστόνης.



Εικόνα 2.7. Φάσμα μάζας της (3,3'-διγερανυλ-Ο-γερανυλ-δεμεθυλακροβεστονής

2.12. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2,2-διμεθυλ-2Η-πυρανο)ακετοφαινονης (δεμεθυλακροπυρανόνη).

2.12.1. Προσπάθεια σύνθεσης της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2,2-διμεθυλ-2Η-πυρανο)ακετοφαινονης σύμφωνα με τους Nguyen et al. [32]

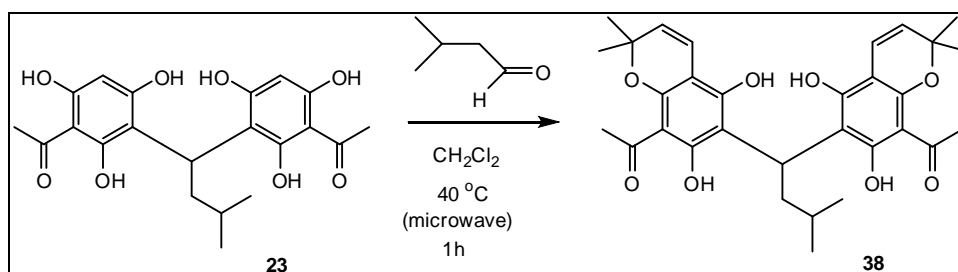


Σχήμα 36. Μη επιτυχής αντίδραση για τη σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2,2-διμεθυλ-2Η-πυρανο)ακετοφαινονης (δεμεθυλακροπυρανόνης).

Ακολουθήθηκε η διαδικασία όπως ακριβώς αναφέρεται στη δημοσίευση και είναι ο ίδιος τρόπος με τον οποίον ελήφθη η 2-υδροξυ-4,6-διπυρανο-ακετοφαινόνη. Ωστόσο δεν αποδείχθηκε το ίδιο αποτελεσματικός για το διμερές όπως για το μονομερές κι έτσι δε συνθέθηκε με αυτή τη μέθοδο το επιθυμητό προϊόν 38.

2.12.2. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2,2-διμεθυλ-2H-πυρανο)ακετοφαινόνης με βάση τη δημοσίευση των Adler και Baldwin.^[31]

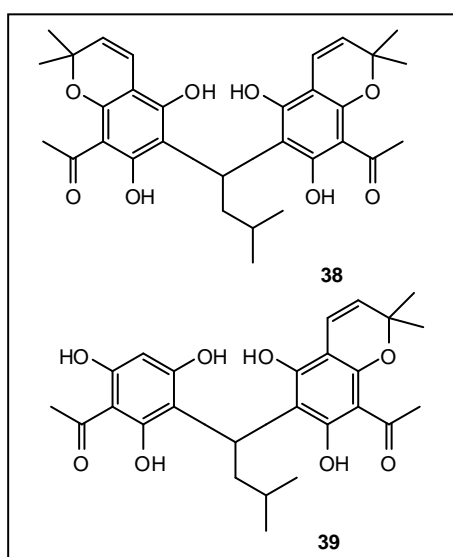
Η διαδικασία ήταν ακριβώς η ίδια που ακολουθήθηκε για την προσθήκη του πυρανικού δακτυλίου και στο μονομερές. Στη συγκεκριμένη περίπτωση όμως η αντίδραση έλαβε χώρα στα μικροκύματα, της δόθηκε ενέργεια 150W και διήρκησε μία ώρα.



Σχήμα 37. Αντίδραση για τη σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2,2-διμεθυλ-2H-πυρανο)ακετοφαινόνης.

Στην παραπάνω δημοσίευση χρησιμοποιείται διαλύτης CHCl_3 ενώ σε αυτή την αντίδραση χρησιμοποιήθηκε CH_2Cl_2 .

Συνολικά από την αντίδραση αυτή λάβαμε τα εξής προϊόντα:



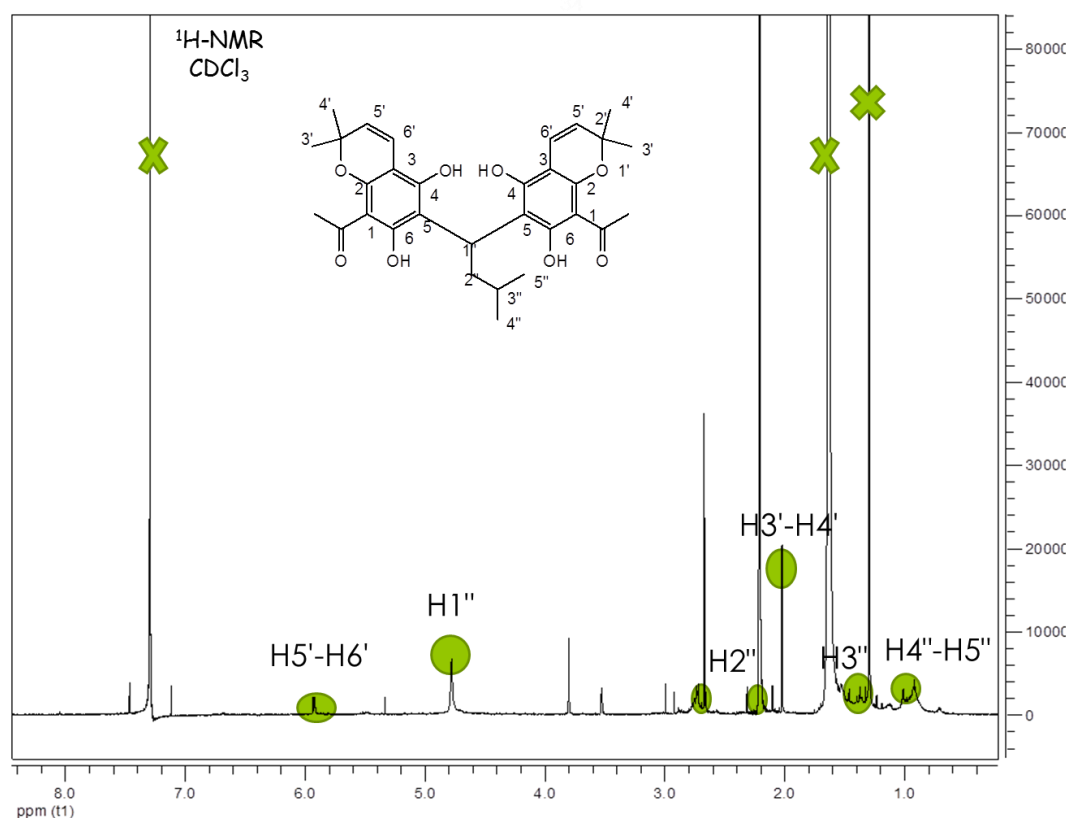
Πίνακας 2.7. Τα προϊόντα σύνθεσης της αντίδρασης του σχήματος 37.

Η σύνθεση αυτών των 2 προϊόντων πραγματοποιείται για πρώτη φορά.

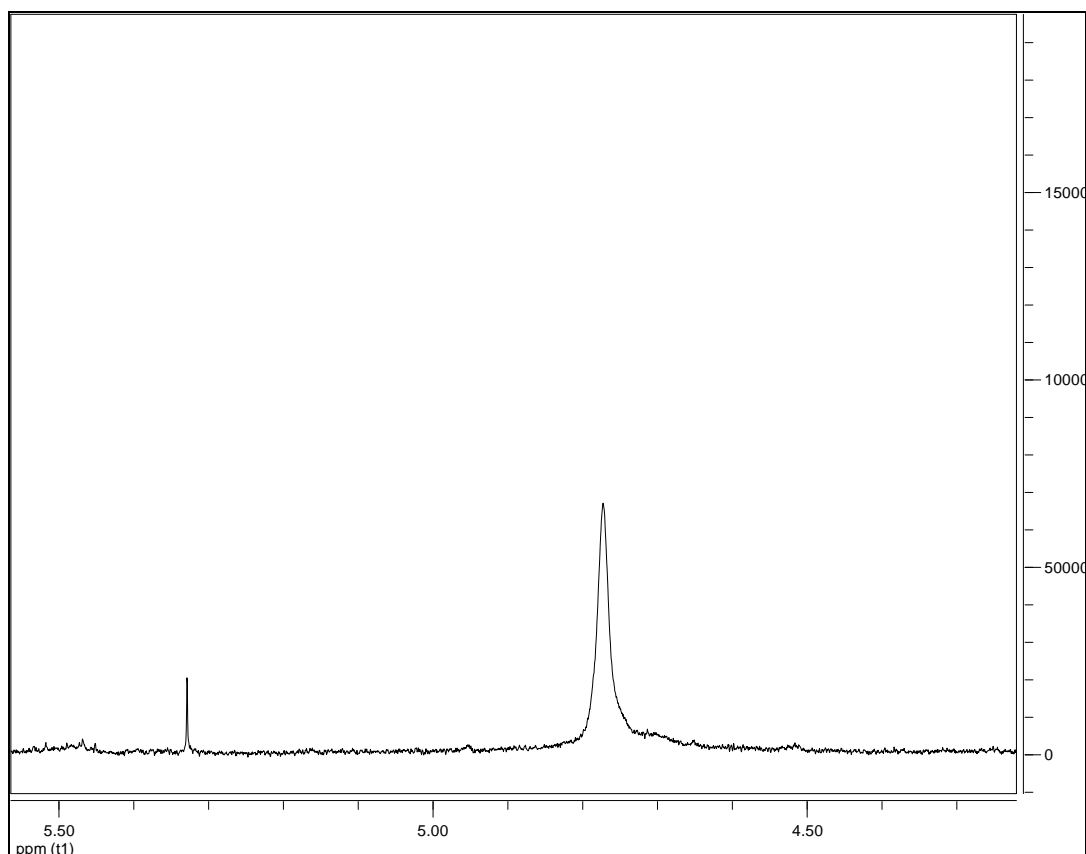
Παρακάτω παρατίθεται το φάσμα ^1H NMR του προϊόντος **38**. Όσον αφορά τη μεθυλοβουτυλομάδα παρατηρείται μία διπλή κορυφή για τα 6 πρωτόνια των μεθυλομάδων στο 1,00 ppm με $J=3,6$ Hz, μία πολλαπλή κορυφή που ολοκληρώνει για 1 πρωτόνιο στα 1,36 ppm, μία ευρεία απλή στα 4,71 ppm η οποία ίσως είναι μία μη ευδιάκριτη τριπλή κορυφή όπως φαίνεται και στη μεγέθυνση του φάσματος που ακολουθεί και πρόκειται για το πρωτόνιο του άνθρακα που ενώνει τους δύο δακτυλίους. Τέλος, παρατηρούμε μία απλή κορυφή στα 2,19 ppm που ολοκληρώνει για 2 πρωτόνια.

Στα 1,99 ppm βλέπουμε τα 12 πρωτόνια των μεθυλίων των πυρανίων, στα 5,91 ppm παρατηρούμε μία διπλή διπλή κορυφή με $J=1,2$ Hz, 1,2 Hz που ολοκληρώνει για τα 4 πρωτόνια, τα πρωτόνια των διπλών δεσμών των πυρανίων.

Τέλος, στα 2,66 ppm παρατηρούμε μία απλή κορυφή για τα 6 πρωτόνια των μεθοξυ ομάδων.



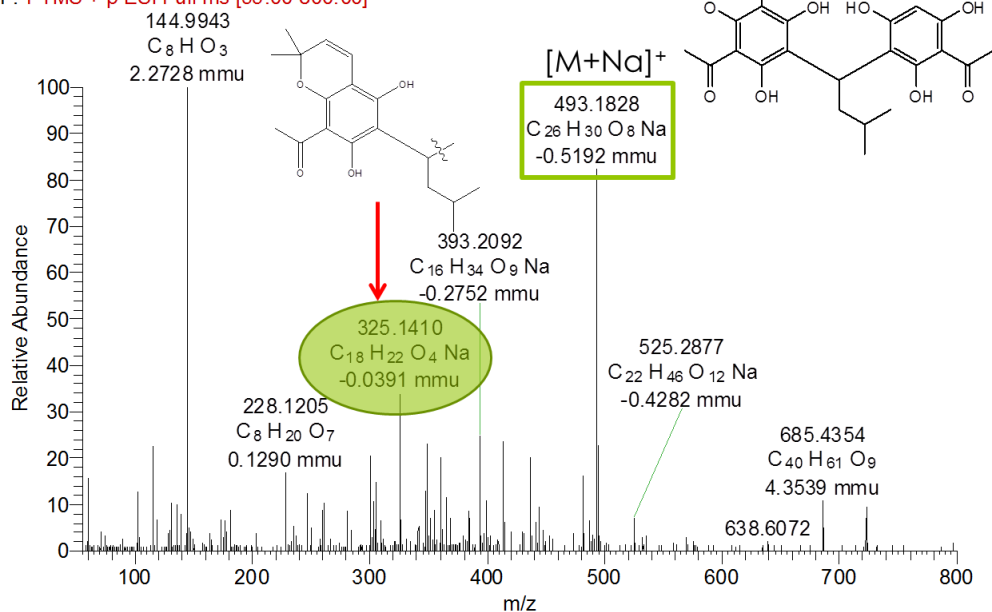
Εικόνα 2.8. Φάσμα ^1H NMR της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2,2-διμεθυλ-2H-πυρανο)ακετοφαινόνης (δεμεθυλακροπυρανόνη).



Εικόνα 2.9. Μεγέθυνση φάσματος ^1H NMR της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2,2-διμεθυλ-2H-πυρανο)ακετοφαινόνης (δεμεθουλακροπυρανόνη).

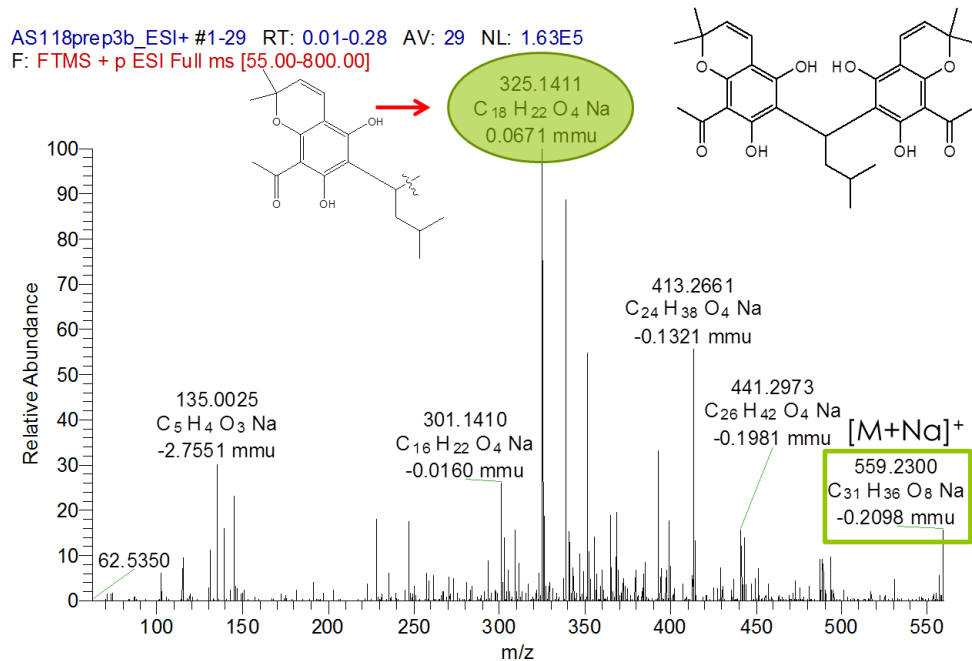
Το φάσμα μάζας που ακολουθεί είναι το φάσμα του προϊόντος **39** δηλαδή της μονο-δεμεθουλακροπυρανόνης [(5,5'-ισοβουτυλ)-(2,2-διμεθυλ-2 $^{\text{H}}$ -χρωμεν-8-υλ)ακετοφαινόνη]. Η βασική κορυφή που παρατηρούμε m/z 493 αποτελεί το ιόν προσθήκης νατρίου της μονο-δεμεθουλακροπυρανόνης. Επιπλέον παρατηρούμε την κορυφή m/z 325 η οποία είναι το ιόν προσθήκης νατρίου του θραύσματος της ένωσής μας και δηλαδή του μονομερούς με την ομάδα του πυρανίου μαζί με τη μεθυλβουτυλομάδα όπως βλέπουμε στην εικόνα 2.10.

AS118prep2b_ESI+ #2 RT: 0.01 AV: 1 NL: 2.33E5
F: FTMS + p ESI Full ms [55.00-800.00]



Εικόνα 2.10. Φάσμα μάζας της μονο-δεμεθυλακροπυρανόνης (39)

Το επόμενο φάσμα μάζας είναι το φάσμα του προϊόντος **38**. Παρατηρούμε την κορυφή m/z 559 που αντιστοιχεί στο ιόν προσθήκης νατρίου της δεμεθυλακροπυρανόνης, καθώς και m/z 325 η οποία αντιστοιχεί στο ιόν προσθήκης νατρίου του θραύσματος της ένωσης μας δηλαδή του μονομερούς με την ομάδα του πυρανίου μαζί με τη μεθυλβουτυλομάδα όπως φαίνεται στην εικόνα 2.11.

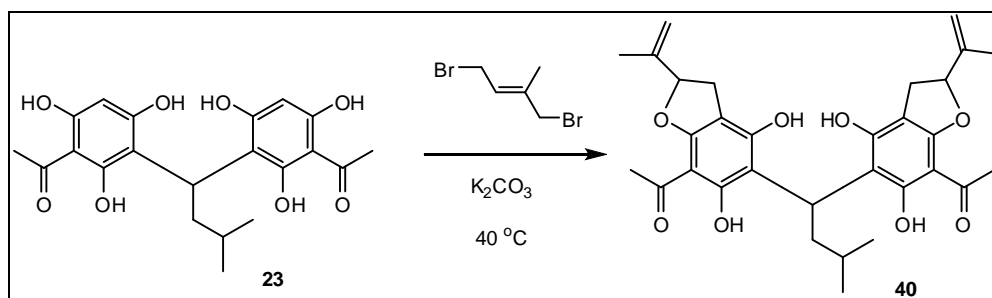


Εικόνα 2.11. Φάσμα μάζας της δεμεθυλακροπυρανόνης (38)

Η δομή των συγκεκριμένων ενώσεων θα επιβεβαιωθεί με HSQC, ωστόσο δεν κατέστη δυνατόν μέχρι στιγμής λόγω της πολύ μικρής ποσότητας του τελικού προϊόντος. Παρόλα αυτά συγκρίνοντας με τα φάσματα των μονομερών του πυρανίου επιβεβαιώσαμε ότι τα διμερή έχουν αυτή τη δομή.

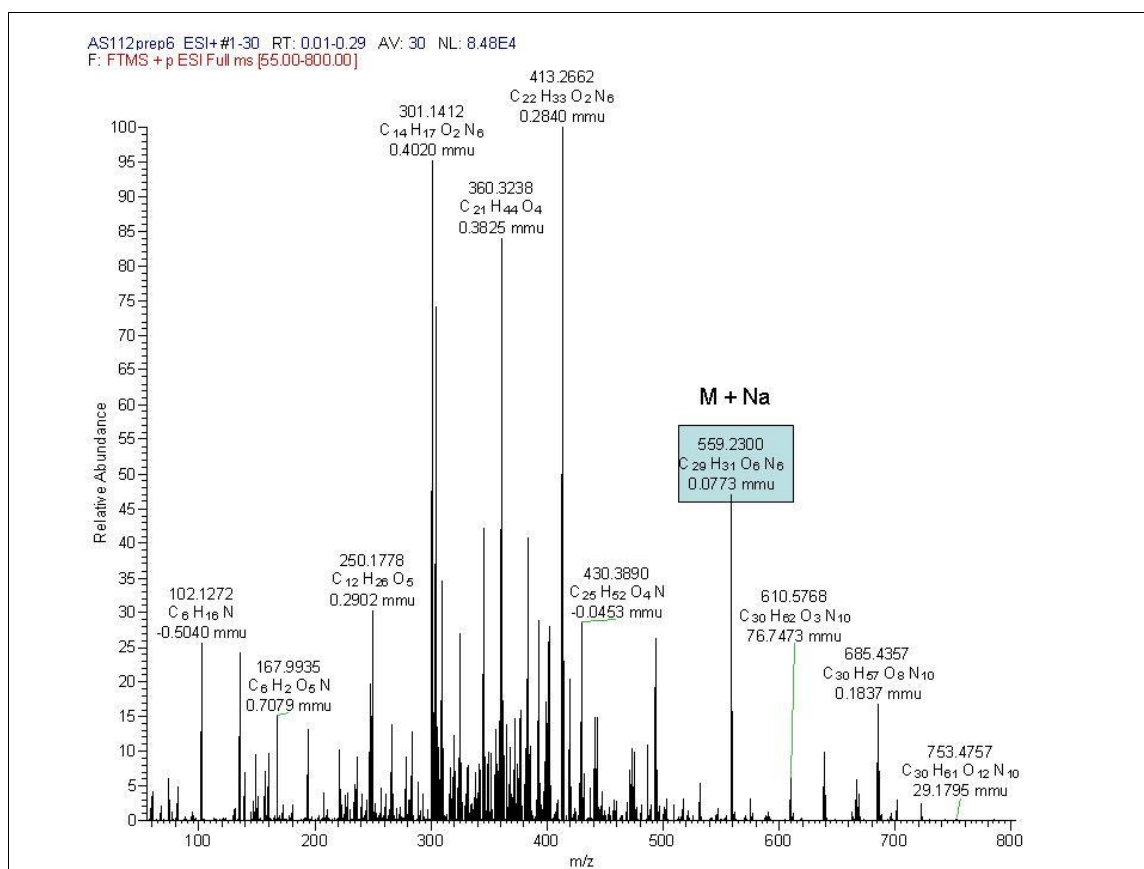
2.13. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)-δι-(2''-ισοπρενυλ)-2,3-διυδροφουρανο)ακετοφαινονης (δεμεθυλακροφουρανόνη) με βάση τη δημοσίευση των F. Bigi et al. ^[34]

Η διαδικασία ήταν η ίδια που ακολουθήθηκε και για το μονομερές. Αρχικό προϊόν σε αυτή την περίπτωση ήταν η δι-(ισοβουτυλ)-ακετοφαινονη. Ακολούθησε αλκυλίωση των αρωματικών δακτυλίων και κυκλοποίηση για τη δημιουργία των φουρανικών δακτυλίων.



Σχήμα 38. Αντίδραση σύνθεσης της δεμεθυλακροφουρανόνης

Στο φάσμα μάζας που ακολουθεί για το προϊόν **40** παρατηρούμε την κορυφή m/z 559 η οποία είναι το μοριακό βάρος του προϊόντος μας συν ένα Na.



Εικόνα 2.12. Φάσμα μάζας της δεμεθυλακροφουρανόνης

Η σύνθεση αυτού του προϊόντος πραγματοποιείται για πρώτη φορά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Καταφέραμε να συνθέσουμε 18 προϊόντα συνολικά, από τα οποία τα 10 αποτελούν νέα προϊόντα (23,25,26,27,28,29,37,38,39,40) και η δεμεθυλακροβεστονή (24) είναι φυσικό προϊόν του οποίου η σύνθεση πραγματοποιείται για πρώτη φορά.

Κεφάλαιο 3^ο :

Βιολογική δράση των προϊόντων σύνθεσης

Η παρούσα εργασία ολοκληρώθηκε με τη μελέτη της βιολογικής δράσης των προϊόντων σύνθεσης σε δύο τύπους καρκίνου, τον καρκίνο του προστάτη και το μελάνωμα.

Ο όρος «καρκίνος» δεν αναφέρεται σε μία και μόνη ασθένεια, αλλά σε μία ομάδα ασθενειών που χαρακτηρίζεται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων. Ο καρκίνος είναι πρακτικά η αποτυχία ρύθμισης ενός ιστού. Για να μετατραπεί ένα κύτταρο σε καρκινικό πρέπει να λάβουν χώρα κάποιες μεταλλάξεις σε γονίδια. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν διάφορες αιτίες. Πιθανές αιτίες είναι λάθη κατά τη μίτωση ή να συμβεί μία χρωμοσωμική μετάλλαξη ή μετάθεση, όταν δύο χρωμοσώματα συντίκονται ανώμαλα.^[38]

3. Εξέταση αντικαρκινικής δράσης της δεμεθυλακροβεστονής και των παραγώγων της.

Μετά την ολοκλήρωση της σύνθεσης των αναλόγων της δεμεθυλακροβεστονής θελήσαμε να εξετάσουμε κάποιες φαρμακολογικές δράσεις τους και συγκεκριμένα την κυτταροτοξική δράση έναντι ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων προστάτη και μελανώματος. Σκοπός ήταν η αξιολόγησή τους ως αντικαρκινικούς παράγοντες αλλά και η σύγκριση της δράσης τους σε σχέση με τα φυσικά απομονωμένα προϊόντα. Η εξέταση της κυτταροτοξικής δράσης των ενώσεών μας πραγματοποιήθηκε από το αμερικανικό ινστιτούτο City of Hope Comprehensive Cancer Center στην Καλιφόρνια.

3.1. Κυτταρικές σειρές και καλλιέργειες.

Τα ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα μελανώματος (κυτταρική σειρά A2058) και προστάτη (κυτταρική σειρά DU145) που χρησιμοποιήθηκαν για τις καλλιέργειες, ελήφθησαν από την ATCC (American Type Culture Collection). Τα κύτταρα καλλιεργήθηκαν σε RPMI 1640 ημισυμπληρωμένο με 10% με θερμοαπενεργοποιημένο FBS και 1% πενικιλίνη/στρεπτομυκίνη.

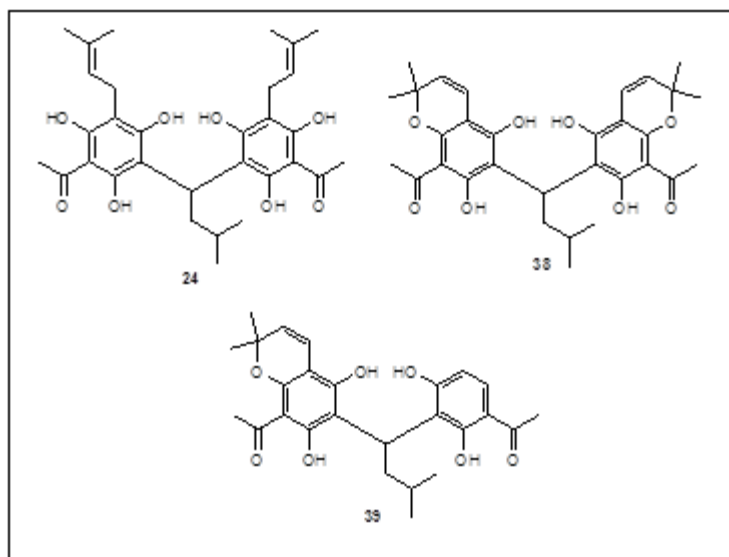
Σε κάθε πλάκα που χρησιμοποιήθηκε για τημ καλλιέργεια, η πυκνότητα ήταν 5000 κύτταρα ανά πλάκα. Μετά από ολονύκτια επώαση, τα κύτταρα κατεργάστηκαν με τα προϊόντα σύνθεσης (**2 ,3, 7, 8, 10, 18, 23, 24, 25, 26, 27, 37, 38, 39, 40**). Το αντιδραστήριο MTS (Cell Titter 96 AQueousOne Solution Cell Proliferation Assay; Promega) προστέθηκε σε κάθε πλάκα. Η κυτταρική βιωσιμότητα κανονικοποιήθηκε σύμφωνα με το πρότυπο και οι τιμές IC₅₀ ενάντια στις καρκινικές σειρές DU145 και A2058 ήταν 5,1±0,7 μM και 3,86±0,9 μM αντίστοιχα.^[39]

3.2. Αποτίμηση της κυτταροτοξικής δράσης των προϊόντων σύνθεσης.

Όπως παρατηρείται αρχικά στον πίνακα 3.1. φαίνεται ότι τα προϊόντα που συνθέθηκαν παρουσιάζουν που συνθέθηκαν παρουσιάζουν αρκετά μεγαλύτερη κυτταροτοξική δράση έναντι των καρκινικών κυττάρων του μελανώματος σε σχέση με τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη. Το μόνο προϊόν που παρουσιάζει μεγαλύτερη κυτταροτοξική δράση έναντι της κυτταρικής σειράς DU145 είναι το προϊόν 7.

Βιωσιμότητα κυττάρων (% control) στα 10 Μμ		
Ένωση	DU145	A2058
2	107	102
3	102	76
7	38	48
8	102	83
10	96	79
18	117	85
23	94	77
24	96	15
25	99	49
26	108	66
27	107	65
37	97	81
38	70	7
39	71	12
40	88	43

Πίνακας 3.1. Βιωσιμότητα καρκινικών κυττάρων των σειρών DU145 και A2058 με καλλιέργειά τους στα συνθετικά προϊόντα.



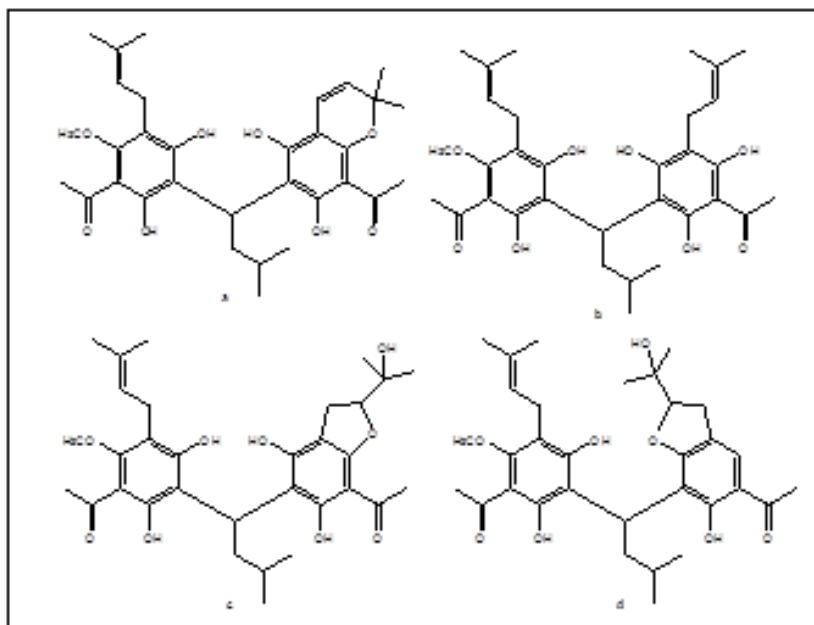
Πίνακας 3.2. Τα προϊόντα σύνθεσης που παρουσιάζουν μεγάλη κυτταροτοξική δράση

Η δεμεθυλακροβεστόνη (**24**) παρουσιάζει ενδιαφερόσα κυτταροτοξική δράση έναντι της κυτταρικής σειράς A2058. Όπως παρατηρείται, η κυτταροτοξικότητα μειώνεται αρκετά όταν το πρενύλιο βρίσκεται σε οξυγόνα αντί για άνθρακες. Έτσι, η δεμεθυλακροβεστόνη που έχει τα πρενύλιά της πάνω στους άνθρακες του αρωματικού δακτυλίου είναι πιο κυτταροτοξική, λιγότερο κυτταροτοξική είναι η ένωση **25** στην οποία το ένα πρενύλιο είναι στον άνθρακα και το άλλο στο οξυγόνο, ενώ ακόμα μικρότερη κυτταροτοξικότητα παρουσιάζει η ένωση **27** στην οποία και τα δύο πρενύλια βρίσκονται σε οξυγόνα. Ανάλογη με αυτή δράση έχει και το προϊόν **26** το οποίο έχει μόνο ένα πρενύλιο σε οξυγόνο.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η πολύ μεγάλη κυτταροτοξική δράση έναντι της καρκινικής σειράς A2058 της ένωσης **38** η οποία είναι το διμερές προϊόν με τους δύο πυρανικούς δακτυλίους. Παράλληλα βλέπουμε ότι και το προϊόν **39** παρουσιάζει μεγάλη κυτταροτοξική δράση έναντι της συγκεκριμένης σειράς, αλλά ελαφρά μειωμένη σε σχέση με το προϊόν **38**. Αυτό ίσως οφείλεται στην αφαίρεση του ενός πυρανικού δακτυλίου.

3.3. Σύγκριση των φαρμακολογικών δράσεων των προϊόντων σύνθεσης με τα φυσικά απομονωμένα προϊόντα.

Τα φυσικά προϊόντα τα οποία θα συγκριθούν με τα προϊόντα σύνθεσης παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα (3.3.)



Πίνακας 3.3. Φυσικά απομονωμένα προϊόντα των οποίων εξετάστηκε η κυτταροτοξικότητα στις καρκινικές σειρές DU145 και A2058.

Βιωσιμότητα κυττάρων (% control) στα 10 μ M		
Ένωση	DU145	A2058
a	63	56
b	21	21
c	77	68
d	26	33

Πίνακας 3.4. Βιωσιμότητα των καρκινικών κυττάρων των σειρών DU145 και A2058 με καλλιέργειά τους στα φυσικά προϊόντα.

Όπως παρατηρείται αρχικά στον πίνακα 3.4., βλέπουμε ότι η κυτταροτοξικότητα του φυσικού προϊόντος **a** είναι παρόμοια για την κυτταρική σειρά DU145, ενώ παρατηρείται πολύ μικρότερη κυτταροτοξικότητα για την A2058 σε σχέση με το προϊόν σύνθεσης το οποίο παρουσιάζει πολύ μεγάλη δράση.

Η δεμεθυλακροβεστόνη (**24**) παρουσιάζει ελαφρά αυξημένη δράση για το προϊόν σύνθεσης σε σχέση με το φυσικό προϊόν (**b**) για τη σειρά A2058 αλλά

στην κυτταρική σειρά DU145 δεν παρουσιάζει καμμία τοξική δράση σε αντίθεση με το φυσικό προϊόν το οποίο είναι αρκετά δραστικό.

Τέλος, για το διμερές του φουρανίου (c) παρατηρείται παρόμοια δράση και του φυσικού και του συνθετικού προϊόντος έναντι των καρκινικών κυττάρων του προστάτη, ενώ το συνθετικό παρουσιάζει αρκετά μεγαλύτερη κυτταροτοξική δράση έναντι των καρκινικών κυττάρων του μελανώματος. Ωστόσο, παρατηρείται ότι το ισομερές του (d) παρουσιάζει ενδιαφέρουσα κυτταροτοξική δράση ενάντια και των δύο σειρών (DU145 και A2058).

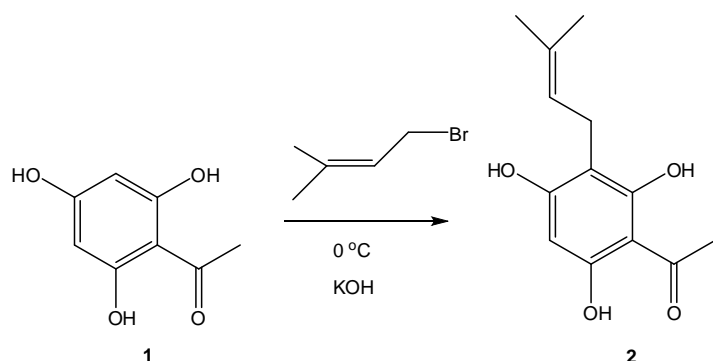
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τελικά όπως παρατηρήσαμε, 3 από τα προϊόντα σύνθεσης (24,38,39) παρουσιάζουν μεγάλη κυτταροτοξική δράση στα καρκινικά κύτταρα του μελανώματος και γενικά σε αυτή την κυτταρική σειρά, μεγαλύτερη κυτταροτοξική δράση σε σχέση με τα φυσικά. Τέλος, παρατηρούμε ότι όσον αφορά την κυτταρική σειρά DU145 (καρκινικά κύτταρα προστάτη), δεν παρατηρείται καμμία δράση για τα προϊόντα σύνθεσης.

Κεφάλαιο 4^ο: Πειραματικό μέρος

4.1. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλο-ακετοφαινόνης

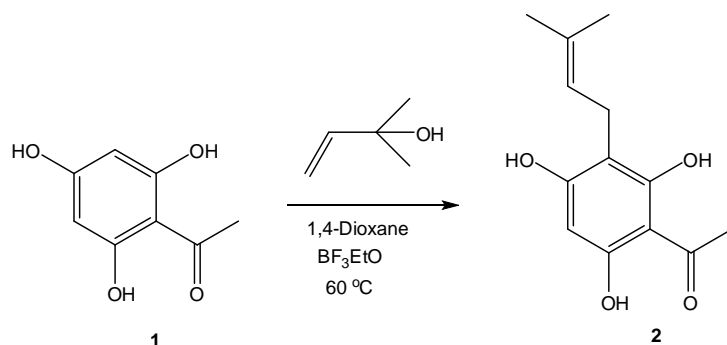
4.1.1. 1^{ος} τρόπος σύνθεσης της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλο-ακετοφαινόνης με KOH.



Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 200 mg 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης (1,07 mmol) σε υδατικό διάλυμα KOH 10%. Η διαδικασία πραγματοποιείται σε παγόλουτρο με γρήγορη ανάδευση. Σε διάρκεια δύο ωρών προστίθενται σταγόδην 139 μl (1,2 eq) πρενυλοβρωμιδίου. Μετά το πέρας δύο ωρών γίνεται προσθήκη HCl 1 N μέχρι pH 6. Στη συνέχεια γίνεται προσθήκη μεθανόλης για διάλυση του ιζήματος κι εκχύλιση με CH₂Cl₂ και νερό. Λαμβάνεται η οργανική φάση και προστίθεται κορεσμένο διάλυμα KHCO₃ σε ίση ποσότητα μεθανόλης-νερού. Ακολουθεί διαχωρισμός των δύο φάσεων. Σε μικρή ποσότητα της οργανικής φάσης προστίθεται οξύ για να διαπιστωθεί με τη δημιουργία ιζήματος η ύπαρξη προϊόντος στη φάση αυτή.

Το προϊόν υποβλήθηκε σε παρασκευαστική χρωματογραφία λεπτής στιβάδας κανονικής φάσης με κινητή φάση CH₂Cl₂:EtOAc-85:15 ελήφθησαν 24,7 mg του επιθυμητού προϊόντος και η απόδοση ήταν 9%.

4.1.2. 2^{ος} τρόπος σύνθεσης της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλο-ακετοφαινόνης με BF₃Et₂O.

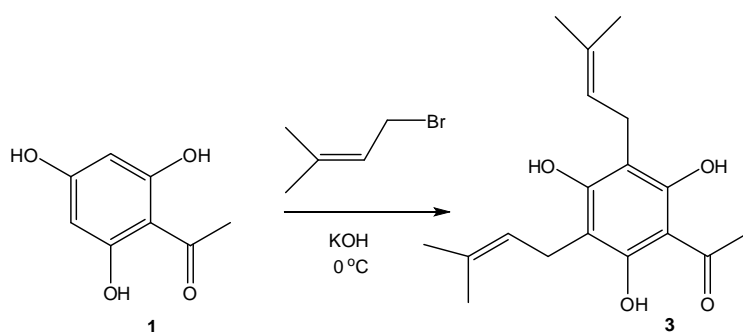


Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 100 mg 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης (0.54 mmol) σε 5 ml 1,4-διοξάνιο. Στη συνέχεια γίνεται προσθήκη 1 eq. 2-μεθυλ-3-βουτεν-2-ολης και 0.25 eq. $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$. Το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε χρωματογραφία στήλης και το επιθυμητό προϊόν εκλούστηκε με διαλύτη $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ -94:6.

Συλλέχθηκαν 26,9 mg του επιθυμητού προϊόντος και η απόδοση ήταν 20%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): 1.58 (6H, s), 2.67 (3H, s), 3.37 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 5.26 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 5.84 (1H, s).

4.2. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-1,3-διπρενυλ-ακετοφαινόνης.



Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 50 mg 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης (0.27mmol) σε υδατικό διάλυμα KOH 10%. Στη συνέχεια προστίθενται κατά τη διάρκεια πέντε λεπτών, υπό ανάδευση και στους 0 °C, 63 μl (2,0 eq) πρενυλοβρωμιδίου.

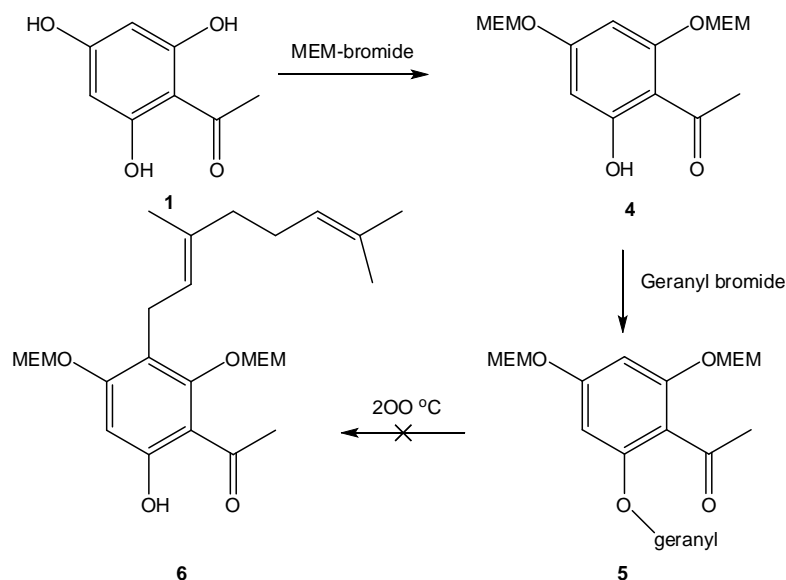
Το μίγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για μία ώρα υπό ανάδευση.

Το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε preparative TLC κανονικής φάσης με κινητή φάση $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ -9:1. Εκλούστηκαν 15.6 mg του επιθυμητού προϊόντος και η απόδοση ήταν 19%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): 1.59 (6H, s), 1.63 (6H, s), 2.66 (3H, s), 3.52 (4H, d, $J= 1.2$ Hz), 4.87 (2H, t, $J= 6.6$ Hz, 7.2 Hz).

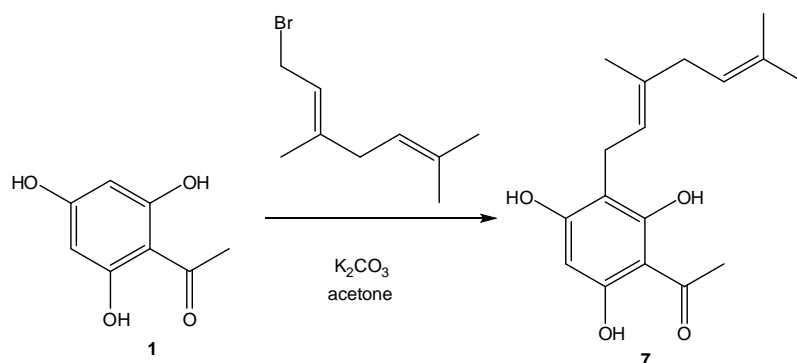
4.3. Σύνθεση της 2,4,6-τριυδροξυ-3-γερανυλ-ακετοφαινόνης.

4.3.1. 1^{ος} τρόπος με προστασία της 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης με 2-μεθοξυαιθοξυμεθυλοβρωμίδιο.



Σε σφαιρική φιάλη αναμιγνύονται 500 mg (2,69 mmol) 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης με 2.57 g K_2CO_3 (26,2 mmol) και 17 ml ακετόνης. Στη συνέχεια προστίθενται σταγόνην 0.53 g 2-μεθοξυαιθοξυμεθυλοβρωμίδιο (MEM-bromide) και το μίγμα αφήνεται για τρεις ώρες σε θερμοκρασία βρασμού της ακετόνης (57 °C, reflux) και υπό ανάδευση. Μετά το πέρας των τριών ωρών το μίγμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και φιλτράρεται. Ακολούθως προστίθενται 21.4 μl (0,12 mmol) βρωμιδίου του γερανυλίου, 43.1 mg K_2CO_3 (0,44 mmol) και 2 ml ακετόνης. Το μίγμα αφήνεται για 24 ώρες στους 57 °C υπό ανάδευση. Μετά το πέρας των 24 ωρών κι αφού το προϊόν επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου προστίθενται 50 μl (1,73 mmol) N-N-διμεθυλαμίνης και αφήνεται στους 200 °C για τρεις ώρες σε ατμόσφαιρα αργού. Αφού περάσουν οι τρεις ώρες το μίγμα οξινίζεται με HCl 3N κι εκχυλίζεται 3 φορές με EtOAc. Τέλος στο μίγμα προστίθεται διάλυμα Na_2CO_3 το οποίο έχει ξηρανθεί με Na_2SO_4

4.3.2. 2^{ος} τρόπος σύνθεσης της 2,4,6-τριυδροξυ-3-γερανυλ-ακετοφαινονης με βάση K₂CO₃.



Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 50 mg (0.17 mmol) 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης σε 10 ml άνυδρη ακετόνη. Στη συνέχεια προστίθενται 82.95 mg (2.2 eq) K₂CO₃ και 57 μl (1.0 eq) βρωμιδίου του γερανυλίου.

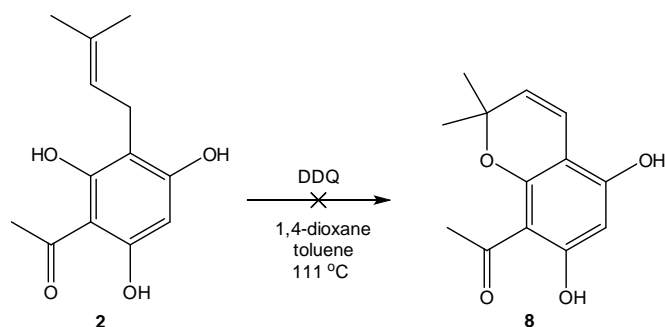
Ακολουθεί προσθήκη μερικών σταγόνων HCl 2N κι εκχύλιση 3 φορές με EtOAc.

Το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε χρωματογραφία στήλης και το επιθυμητό προϊόν εκλούστηκε με διαλύτη CH₂Cl₂:EtOAc-92:8. Συλλέχθηκαν 35.1 mg του επιθυμητού προϊόντος και η απόδοση ήταν 68%.

¹H-NMR(CDCl₃, 600 MHz): 1.20 (5H, s), 1.22 (6H, s), 2.69 (3H, s), 3.39 (4H, d, J=6.6 Hz), 5.07 (1H, t, J=5.4 Hz, 6.6 Hz), 5.28 (1H, t, J=7.2 Hz, 6Hz), 5.86 (1H, s).

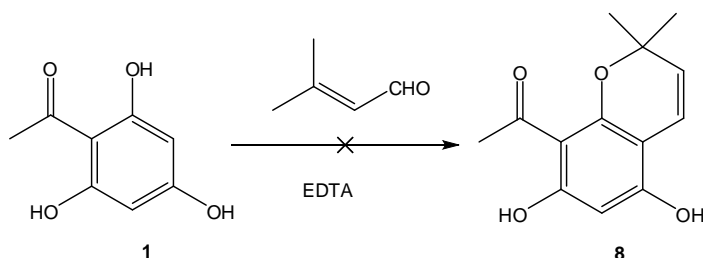
4.4. Σύνθεση της 2,4-διυδροξυ-6-πυρανο-ακετοφαινόνης.

4.4.1. Προσπάθεια σύνθεσης της 2,4-διυδροξυ-6-πυρανο-ακετοφαινόνης με αρχικό προϊόν την 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινονη.



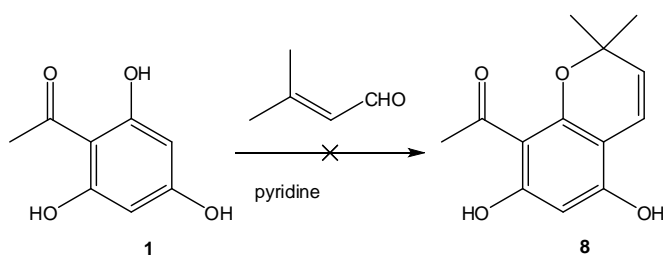
Σε σφαιρική φιάλη αναμιγνύονται 20 mg 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλακετοφαινόνης (0,10 mmol) με τολουόλιο. Εν συνεχεία προστίθενται 18 mg DDQ και 10 σταγόνες 1,4-διοξάνιο. Η αντίδραση διαρκεί 3 ώρες στους 111 °C και υπό ανάδευση. Ωστόσο δε συντέθηκε το επιθυμητό προϊόν.

4.4.2. Προσπάθεια σύνθεσης της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανόνης με EDTA.



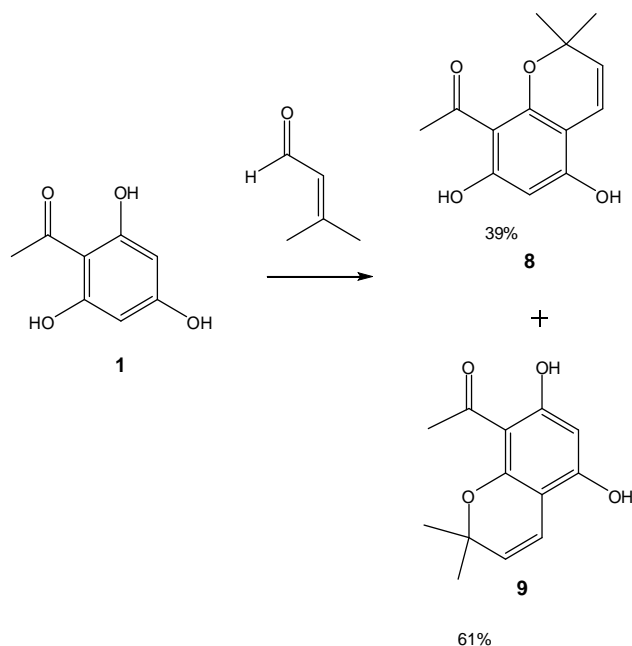
Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 50 mg (0.17 mmol) 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης σε 5 ml CH₂Cl₂. Στη συνέχεια προστίθενται 27.5 mg (0,33 mmol) 3-μεθυλ-2-βουτανάλης. Προστίθενται 65 mg EDTA (0,22 mmol) και το μίγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 5 ώρες χωρίς ωστόσο να οδηγεί στο σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος 8.

4.4.3. Προσπάθεια σύνθεσης 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανόνης με διαλύτη πυριδίνη.



Σε σφαιρική φιάλη αναμιγνύονται 50 mg 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης με 27.5 mg (0,33 mmol) 3-μεθυλ-2-βουτανάλη και 5 ml πυριδίνη. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται στους 115.°C, δηλαδή σε θερμοκρασία βρασμού της πυριδίνης χωρίς ωστόσο να οδηγεί στο σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος 8.

4.4.4. Σύνθεση της 1-(5,7-διυδροξυ-2,2-διμεθυλ-2H-χρωμεν-8-υλ)αιθανονης με διαλύτη CH₂Cl₂.



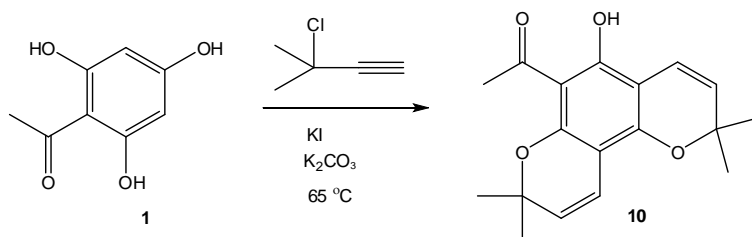
Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 50 mg (0.17 mmol) 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης σε 5 ml CH₂Cl₂ και προστίθενται 16,4 μl (1,0 eq) 3-μεθυλ-2-βουτενάλης. Η αντίδραση πραγματοποιείται στους 40 °C, θερμοκρασία βρασμού του CH₂Cl₂. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση και σε αυτή τη θερμοκρασία για 24 ώρες.

Το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε χρωματογραφία στήλης και το προϊόν 8 (σε ποσοστό 39%) εκλούστηκε με διαλύτη 100% CH₂Cl₂, ενώ το προϊόν 9 (σε ποσοστό 61%) εκλούστηκε με διαλύτη CH₂Cl₂:MeOH-99:1. Συνολικά συλλέχθηκαν 8,6 mg του ισομερούς 8 και 13,4 mg του ισομερούς 9. Η συνολική απόδοση ήταν 55%.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): (8) 1.45 (6H, s), 2.69 (3H, s), 5.48 (1H, d, *J*=9.6 Hz), 5.89 (1H, s), 6.36 (1H, d, *J*=10.2 Hz).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): (9) 1.53 (6H, s), 2.69 (3H, s), 5.48 (1H, d, *J*=10.2 Hz), 5.92 (1H, s), 6.57 (1H, d, *J*=10.2 Hz).

4.5. Σύνθεση της οκτανδρενολόνης.



1^ο Στάδιο

Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 50 mg (0.17 mmol) 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης σε 5 ml DMF. Στη συνέχεια προστίθενται 180.7 μl (6,0 eq) 3-χλωρο-3-μεθυλ-1-βουτυνιο, 153 mg (4,0 eq) K₂CO₃ και 134 mg (3,0 eq) KI. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται στους 65 °C για 24 ώρες. Μετά το πέρας των 24 ωρών ο διαλύτης απομακρύνεται με λυοφιλοποίηση.

2^ο Στάδιο

Κατά το 2^ο στάδιο της αντίδρασης προσθέτουμε άλλα 5 ml DMF στο ξηρό προϊόν του 1^{ου} σταδίου και αυξάνεται η θερμοκρασία στους 130 °C για 3 ώρες. Στο μίγμα προστίθενται CH₂Cl₂ και νερό κι ακολουθεί εκχύλιση. Στη συνέχεια ο διαλύτης απομακρύνεται με λυοφιλοποίηση.

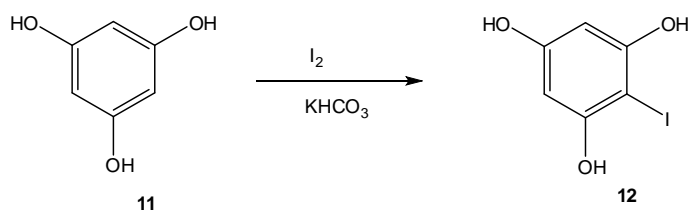
Το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε χρωματογραφία στήλης και το επιθυμητό προϊόν εκλούστηκε με διαλύτη 100% CH₂Cl₂. Συλλέχθηκαν 14,1 mg επιθυμητού προϊόντος και η απόδοση ήταν 27%. (κίτρινοι κρύσταλλοι).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): 1.47 (6H, s), 1.52 (6H, s), 2.68 (3H, s), 5.46 (1H, d, J=10.2 Hz), 5.49 (1H, d, J= 10.2 Hz), 6.61 (1H, d, J=10.2 Hz), 6.68 (1H, d, J=10.2 Hz).

4.6. Σύνθεση του 2-ισοπρενυλ-5-ακετυλ-4,6-διυδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου.

4.6.1. Προσπάθεια σύνθεσης του 2-ισοπρενυλ-5-ακετυλ-4,6-διυδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου μέσω ιωδοφλωρογλυκινόλης.

1^ο Στάδιο



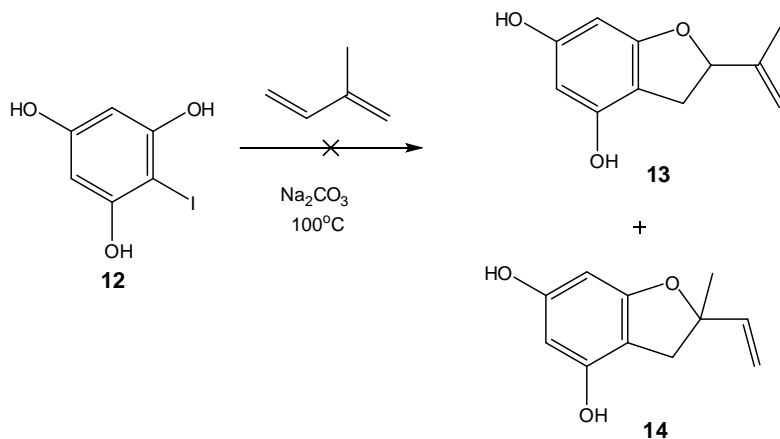
Σε σφαιρική φιάλη η οποία περιέχει μίγμα THF και νερού προστίθενται 100 mg (0,88 mmol) φλωρογλυκινόλης. Στη συνέχεια προστίθενται 158 mg (1,0 eq) I_2 και 55 mg (0,5 eq) $KHCO_3$. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος υπό ανάδευση και διαρκεί 15 λεπτά.

Για να σταματήσει η αντίδραση προστίθεται νερό κι ακολουθεί εκχύλιση με διαιθυλαιθέρα.

Το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε παρασκευαστική TLC κανονικής φάσης με κινητή φάση $CH_2Cl_2:EtOAc-8:2$.

Συνολικά εκλούστηκαν 18.6 mg ιωδοφλωρογλυκινόλης και η απόδοση ήταν 13%.

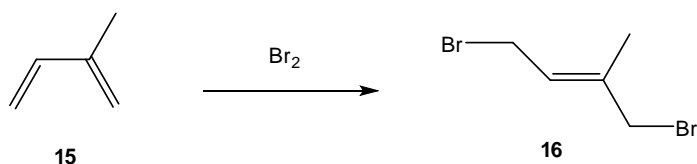
2^ο Στάδιο



Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 18.6 mg (0.10 mmol) ιωδοφλωρογλυκινόλης σε 1 ml DMF. Στη συνέχεια προστίθενται 50 μl (5,0 eq) ισοπρενίου και μίγμα Na_2CO_3 και 4.6 mg (5%) καταλύτη τρις(διβενζυλιδενεακετονο)-διπαλλάδιο. Η αντίδραση διαρκεί 24 ώρες στους 100 °C υπό ανάδευση χωρίς να οδηγεί στο σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος 13.

4.6.2. Σύνθεση του 2-ισοπρενυλ-5-ακετυλ-4,6-διυδροξυ-2,3-διυδροβενζοφουρανίου με 1,4-διβρωμο-2-μεθυλο-βουτ-2-ενιο.

1^ο Στάδιο

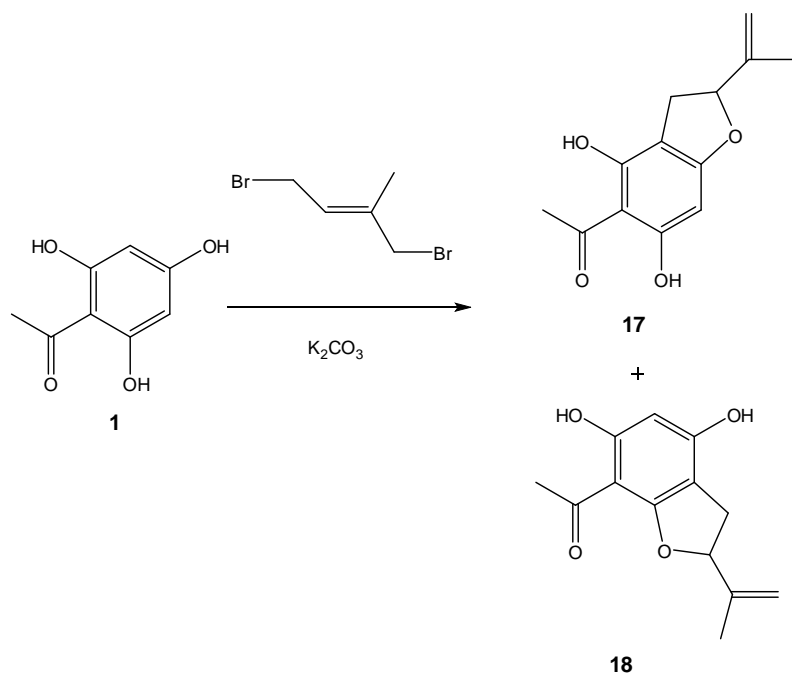


Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη τυλιγμένη με αλουμινόχαρτο λόγω φωτοευαισθησίας του τελικού προϊόντος, η οποία περιέχει 13.6 mg (0.2 mol) ισοπρένιο και 20 ml χλωροφόρμιο, προστίθεται στάγδην 2 ml μοριακό βρώμιο σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για μία νύχτα.

Το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε χρωματογραφία στήλης και το προϊόν εκλούστηκε με διαλύτες c-Hex:EtOAc-98:2. Συλλέχθηκαν 12 g 1,4-διβρωμο-2-μεθυλο-βουτ-2-ενιου.

Η απόδοση ήταν 44%.

2^ο Στάδιο



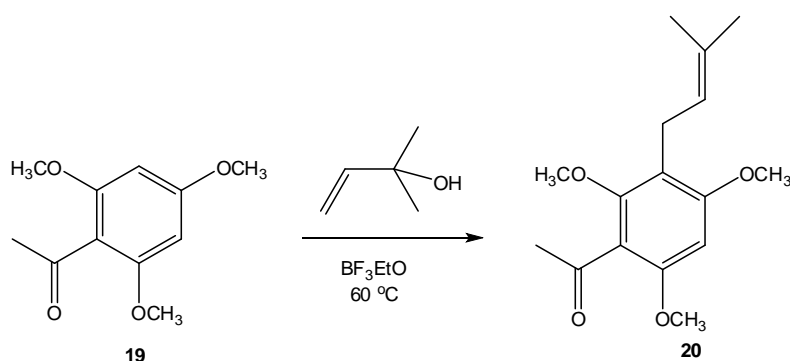
Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 50,0 mg 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης (0.27 mmol) (προϊόν **1**) σε 3 ml ακετόνης. Στη συνέχεια προστίθενται 74 mg (2,0 eq) K_2CO_3 και 60,7 μ l 1,4-διβρωμο-2-μεθυλο-βουτ-2-ενιο (1,5 eq). Η αντίδραση αφήνεται στους 40 °C και ολοκληρώνεται σε 20 ώρες.

Το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε χρωματογραφία στήλης και συλλέχθηκαν δύο ισομερείς μορφές **17** και **18**. Συλλέχθηκαν 11 mg από το ισομερές **17**, τα οποία εκλούστηκαν με διαλύτες CH_2Cl_2 :EtOAc-94:6. Το ισομερές **18** συλλέχθηκε με διαλύτες CH_2Cl_2 :EtOAc-96:4 κι επειδή δεν ήταν απολύτως καθαρό υποβλήθηκε εκ νέου σε παρασκευαστική TLC κανονικής φάσης με κινητή φάση CH_2Cl_2 :EtOAc-96:4 και συλλέχθηκαν μόλις 3,1 mg του επιθυμητού προϊόντος **18**.

Η συνολική απόδοση (**17** και **18**) ήταν 22%.

1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): (**17**) 1.78 (3H, s), 2.68 (1H, t, $J=3.6$ Hz, 7.2 Hz), 4.95 (2H, s), 5.85 (1H, s).

4.7. Σύνθεση της 2,4,6-τριμεθοξυ-1-πρενυλ-ακετοφαινόνης.



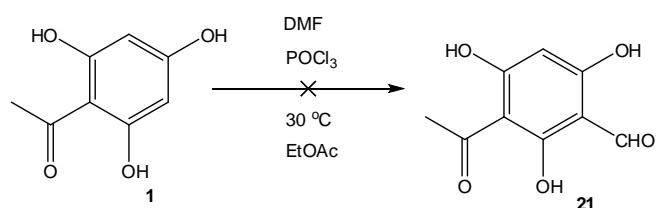
Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 70,0 mg (0,38 mmol) 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης σε 3,5 ml 1,4-διοξάνιο κι ακολουθεί προσθήκη 44 μl (0,42 mmol) 2-μεθυλ-3-βουτεν-2-ολης και 13,28 μl (0,21 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Μετά το πέρας 24 ωρών το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε παρασκευαστική TLC κανονικής φάσης με κινητή φάση $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ -8:2. Εκλούστηκαν 15 mg του επιθυμητού προϊόντος και η απόδοση ήταν 14%.

4.8. Σύνθεση της 3'-φορμυλ-2',4',6'-διυδροξυ-ακετοφαινόνης

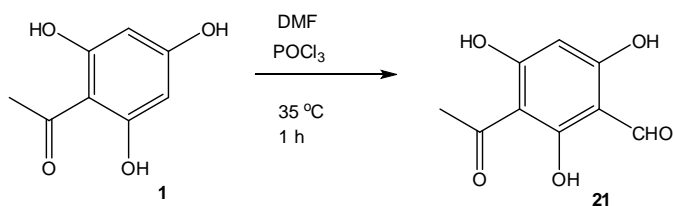
.

4.8.1. Προσπάθεια σύνθεσης της 3'-φορμυλ-2',4',6'-διυδροξυ-ακετοφαινόνης με διαλύτη EtOAc.



Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 186,0 mg (1,0 mmol) 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης σε 15 ml οξικό αιθυλεστέρα, προστίθενται 77 μl (1,0 eq) DMF και 100 μl (1,1 eq) φωσφοριλοχλωρίδιο. Το μίγμα αναδεύεται για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ωστόσο δεν ελήφθη το επιθυμητό προϊόν.

4.8.2. Σύνθεση της 3'-φορμυλ-2',4',6'-διυδροξυ-ακετοφαινόνης με διαλύτη DMF.



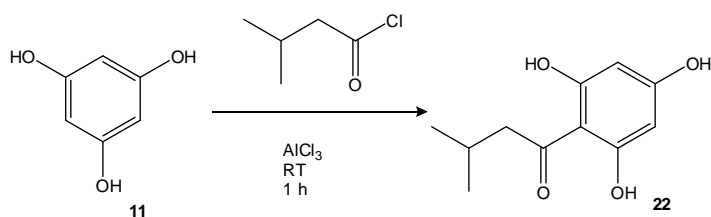
Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει 2 ml DMF προστίθενται 55 μl POCl₃ (0,75 eq) στάγδην στους 0 °C υπό ανάδευση για 20 λεπτά.

Ετοιμάζεται διάλυμα 100 mg (0,54 mmol) 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης σε 2 ml DMF. Μετά το πέρας των 20 λεπτών προστίθεται το διάλυμα της διαλυτοποιημένης 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης στο διάλυμα DMF/POCl₃ χωρίς να αφαιρεθεί η σφαιρική από τους 0 °C.

Στη συνέχεια αφήνεται το μίγμα της αντίδρασης υπό ανάδευση για 1 ώρα στους 35 °C.

Με TLC που πραγματοποιήθηκε για έλεγχο της αντίδρασης φάνηκε πτι υπάρχει το επιθυμητό προϊόν. Το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε παρασκευαστική TLC κανονικής φάσης με κνητή φάση CH₂Cl₂:MeOH-9:1, εκλούστηκαν 29 mg επιθυμητού προϊόντος και η απόδοση ήταν 30%.

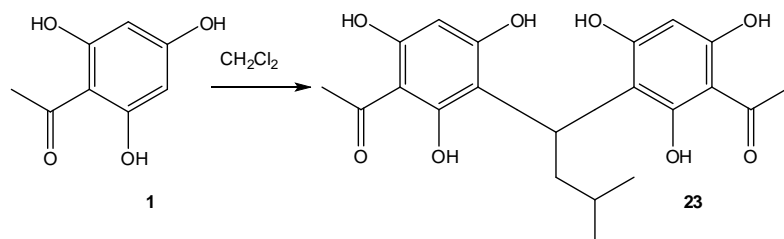
4.9. Προσπάθεια σύνθεσης της 3'-ισοβαλερυλ-φλωρογλυκινόλης



Σε σφαιρική φιάλη η οποία περιέχει 4 ml άνυδρο CH₂Cl₂ προστίθενται 560 mg (8,75 mmol) AlCl₃. Το μίγμα βρίσκεται στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα αργού και αναδεύεται για 30 λεπτά. Παράλληλα, 100 mg (0,88 mmol) φλωρογλυκινόλης διαλύονται σε 4 ml CH₂Cl₂ και το διάλυμα προστίθεται στη σφαιρική που περιέχει το AlCl₃ σε θερμοκρασία δωματίου υπό ανάδευση για μία ώρα.

4.10. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης .

4.10.1. Προσπάθεια σύνθεσης της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης με διαλύτη CH₂Cl₂.



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε σφαιρική φιάλη χρησιμοποιώντας κάθε φορά 50 mg (0,27 mmol) 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης, διάλυση σε 3 ml CH₂Cl₂ και προσθήκη 12,5 μl (0,5 eq) ισοβαλεραλδεύδης.

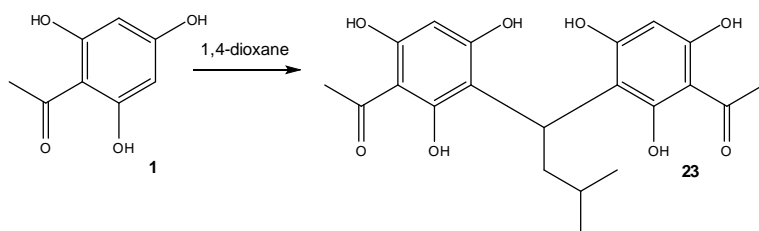
Στον πίνακα 4.1. αναφέρονται αναλυτικά οι διαφορετικές συνθήκες που δοκιμάστηκαν για να πραγματοποιηθεί η αντίδραση.

Αρχικό	Διαλύτης	Αλδεύδη	Καταλύτης	Θερμοκρασία	Τελικό
	CH ₂ Cl ₂	ισοβαλεραλδεύδη	Χωρίς καταλύτη	RT	
	CH ₂ Cl ₂	ισοβαλεραλδεύδη	I ₂ (10%)	RT	
	CH ₂ Cl ₂	ισοβαλεραλδεύδη	I ₂ (20%)	RT	
	CH ₂ Cl ₂	ισοβαλεραλδεύδη	I ₂ (30%)	RT	

Πίνακας 4.1. Συνθήκες πραγματοποίησης αντίδρασης διμερισμού με CH₂Cl₂.

Ο διμερισμός δεν πραγματοποιήθηκε με τις παραπάνω συνθήκες.

4.10.2. Προσπάθεια σύνθεσης της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης με διαλύτη 1,4-διοξάνιο.



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με 50 mg (0,27 mmol) 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης σε σφαιρική φιάλη, τα οποία διαλύθηκαν σε 3 ml 1,4-διοξάνιο και στη συνέχεια προστέθηκαν 12,5 μl (0,5 eq) ισοβαλεραλδεύδης.

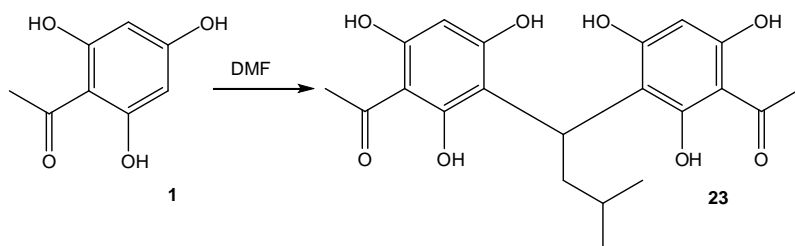
Οι διαφορετικές συνθήκες που ακολουθήθηκαν για την πραγματοποίηση της αντίδρασης αναφέρονται στον πίνακα 4.2.

Αρχικό	Διαλύτης	Αλδεύδη	Καταλύτης	Θερμοκρασία	Τελικό
	1,4-διοξάνιο	ισοβαλεραλδεύδη	Χωρίς καταλύτη	50 °C	
	1,4-διοξάνιο	»	»	80 °C	
	1,4-διοξάνιο	»	I ₂ (10%)	RT	
	1,4-διοξάνιο	»	AlCl ₃ (10%)	RT	
	1,4-διοξάνιο	»	AlCl ₃ (5%)	115 °C/300W (microwave)	

Πίνακας 3.2. Συνθήκες πραγματοποίησης της αντίδρασης με διαλύτη 1,4-διοξάνιο.

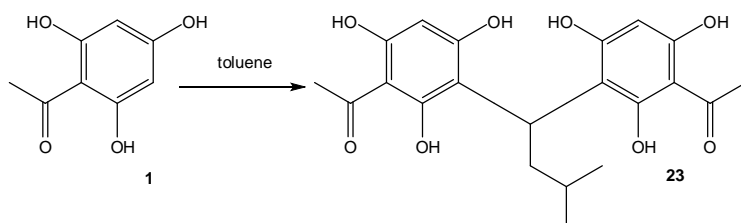
Η αντίδραση δεν έδωσε το επιθυμητό προϊόν με τις παραπάνω συνθήκες.

4.10.3. Προσπάθεια σύνθεσης της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης με διαλύτη DMF.

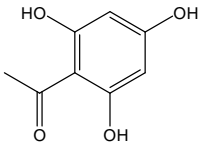
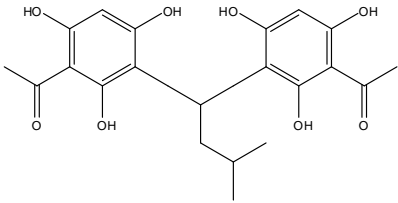


Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 50 mg (0.27 mmol) 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης σε 2 ml DMF και στη συνέχεια προστίθενται 12,5 μl (0,5 eq) ισοβαλεραλδεύδης και 10% AlCl_3 . Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στους 153 °C. Ωστόσο ο διμερισμός δεν πραγματοποιήθηκε.

4.10.4. Σύνθεση της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης με διαλύτη με διαλύτη τολουόλιο.



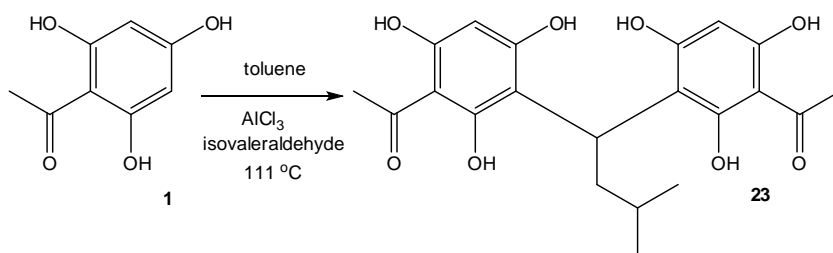
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε σφαιρική φιάλη χρησιμοποιώντας κάθε φορά 50 mg (0,27 mmol) 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης, 12,5 μl (0,5 eq) ισοβαλεραλδεύδης και διαφορετικές συνθήκες θερμοκρασίας και καταλύτη κάθε φορά όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 4.3

Αρχικό	Διαλύτης	Αλδεύδη	Καταλύτης	Θερμοκρασία	Τελικό
	Τολουόλιο	ισοβαλεραλδεύδη	Χωρίς καταλύτη	RT	
	»	»	»	111 °C (reflux)	
	»	»	I ₂ (20%)	RT	
	»	»	I ₂ (20%)	111 °C (reflux)	
	»	»	I ₂ (30%)	RT	
	»	»	AlCl ₃ (10%)	111 °C (reflux)	
	»	»	AlCl ₃ (10%)	111 °C/300W (microwave)	

Πίνακας 4.3. Οι διαφορετικές συνθήκες θερμοκρασίας και καταλύτη που χρησιμοποιήθηκαν για την πραγματοποίηση του διμερισμού με διαλύτη τολουόλιο.

Το επιθυμητό προϊόν συνθέθηκε με χρήση AlCl₃ (10%) και σε θερμοκρασία 111 °C σε ελαιόλουτρο με διάρκεια 48 ώρες, αλλά και στα μικροκύματα με διάρκεια 1 ώρα και 30 λεπτά.

Η αντίδραση για να ληφθεί το επιθυμητό προϊόν πραγματοποιήθηκε ξανά με μεγαλύτερη ποσότητα αρχικού προϊόντος.



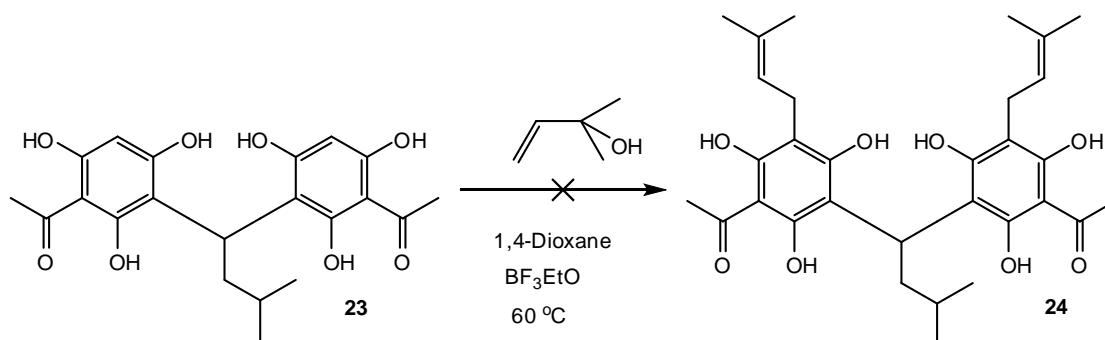
Σε σφαιρική φιάλη αναμιγνύεται 1 g (5,4 mmol) 2,4,6-τριυδροξυακετοφαινόνης με 15 ml τολουόλιο και 72 mg AlCl_3 (10%) και το μίγμα αναδεύεται για 15 λεπτά. Μετά το πέρας των 15 λεπτών προστίθενται 250 μl (0,5 eq) ισοβαλεραλδεύδης και η θερμοκρασία αυξάνεται στους 111°C (reflux). Η αντίδραση διαρκεί 48 ώρες. Ακολούθησε εξάτμιση του διαλύτη, εκχύλιση με CH_2Cl_2 και κορεσμένο διάλυμα NaCl , ξήρανση με Na_2SO_4 και διήθηση.

Το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε χρωματογραφία στήλης και το επιθυμητό προϊόν 23 εκλούστηκε με διαλύτες $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ -97:3. Συλλέχθηκαν 287 mg του επιθυμητού προϊόντος και η απόδοση ήταν 13%.

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): 0.89 (6H, d, $J=6$), 1.42 (1H, m), 2.19 (2H, s), 2.69 (6H, s), 4,65 (1H, t, $J=6$ Hz, 5.4 Hz), 5.91 (2H, s), 7.27 (2H, s).

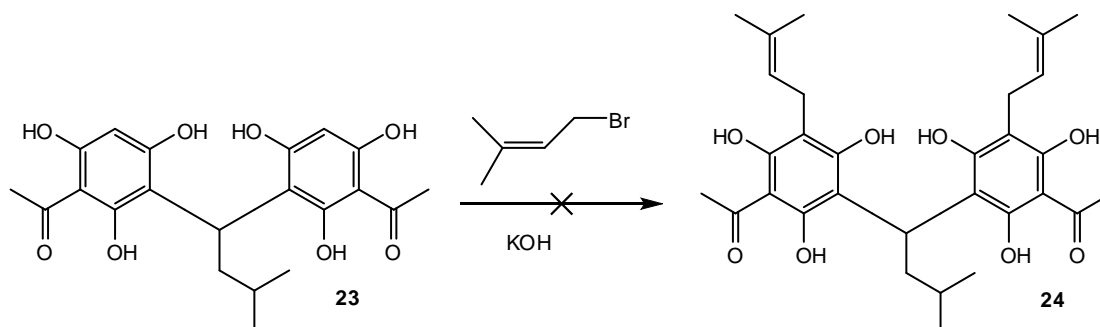
4.11. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΔΕΜΕΘΥΛΑΚΡΟΒΕΣΤΟΝΗΣ.

4.11.1. Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης με BF_3EtOAc και 2-μεθυλ-3-βουτεν-2-ολη.



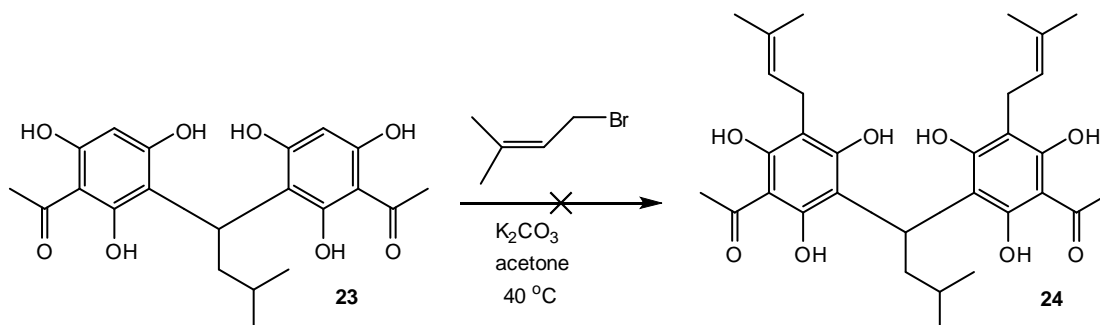
Σε σφαιρική φιάλη αναμιγνύονται 8,5 mg (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης (0,019 mmol) με 3 ml 1,4-διοξάνιο. Στη συνέχεια προστίθενται 1,2 μl (0,5 eq) BF_3EtO και 4,4 μl (2,2 eq) 2-μεθυλ-3-βουτεν-2-ολη. Το μίγμα αφήνεται στους 60°C υπό ανάδευση για 24 ώρες.

4.11.2. Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης με KOH και πρενυλοβρωμίδιο.



Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 15 mg (0,037 mmol) (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης σε υδατικό διάλυμα KOH (10%) στους 0 °C. Στην ίδια θερμοκρασία και κατά τη διάρκεια 5 λεπτών προσθέτουμε στάγδην 7,9 μl (2,0 eq) πρενυλοβρωμίδιο. Το μίγμα αφήνεται για μία ώρα σε θερμοκρασία δωματίου υπό ανάδευση. Για να σταματήσει η αντίδραση προστίθεται πάγος και HCl 6N μέχρι pH=2. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc. Δεν ελήφθη ωστόσο το επιθυμητό προϊόν.

4.11.3. Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης με K₂CO₃ και πρενυλοβρωμίδιο.



Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 57 mg (0,14 mmol) (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης σε 5 ml άνυδρη ακετόνη. Στο μίγμα προστίθενται πρενυλοβρωμίδιο και K₂CO₃. Η αντίδραση διαρκεί 48 ώρες στους 40 °C, θερμοκρασία βρασμού της ακετόνης.

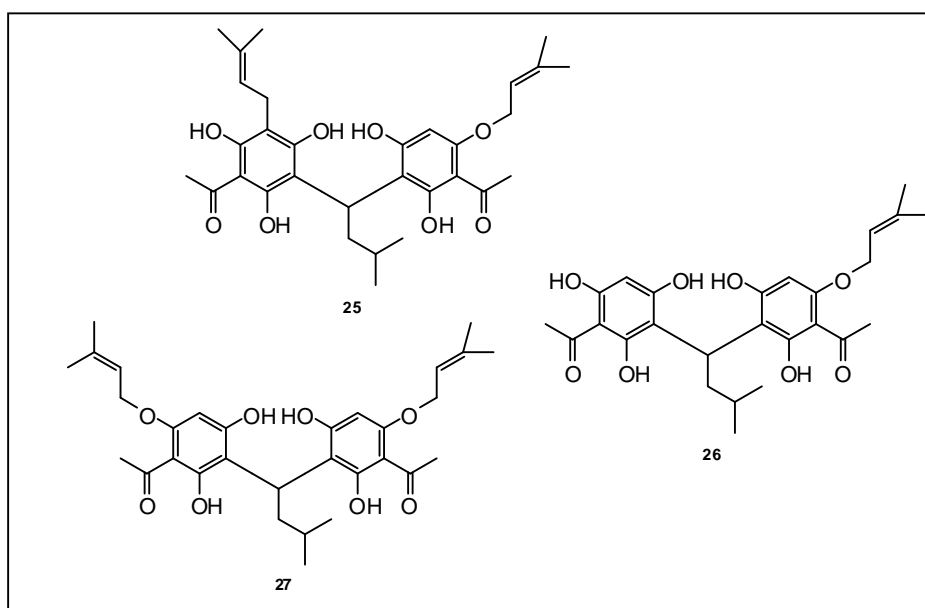
Ωστόσο η συγκεκριμένη αντίδραση πραγματοποιήθηκε με διάφορες αναλογίες πρενυλοβρωμιδίου και K₂CO₃ κατά τις οποίες παρατηρήθηκαν κάποιες

διαφορές στα τελικά προϊόντα όπως εξηγείται παρακάτω. Στον πίνακα 3.4. αναφέρονται οι διαφορετικές αναλογίες

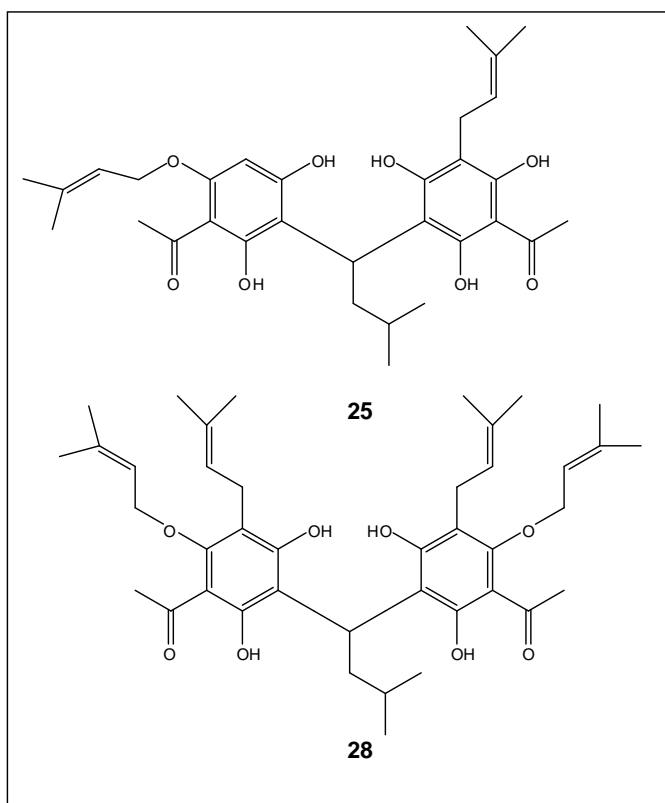
Αρχικό προϊόν	Πρενυλοβρωμίδιο	K ₂ CO ₃
1,0 eq	2,0 eq	4,4 eq
1,0 eq	1,0 eq	1,0 eq
1,0 eq	0,5 eq	2,0 eq
1,0 eq	4,0 eq	1,0 eq

Πίνακας 4.4. Διαφορετικές αναλογίες πρενυλοβρωμιδίου και K₂CO₃ κατά την αντίδραση πρενυλίωσης του διμερούς.

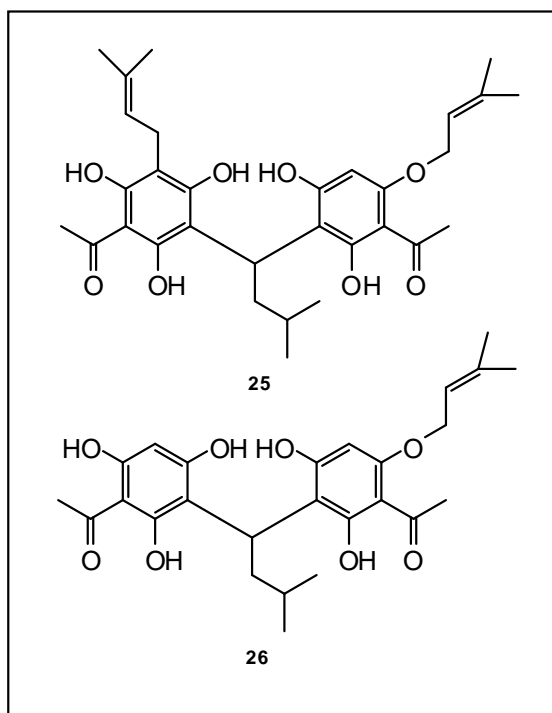
Χρησιμοποιώντας 0,5 eq πρενυλοβρωμιδίου τα κύρια προϊόντα που συντέθηκαν ήταν το μονοπρενυλιωμένο και το διπρενυλιωμένο προϊόν με το πρενύλιο να βρίσκεται είτε στον άνθρακα είτε στο οξυγόνο.



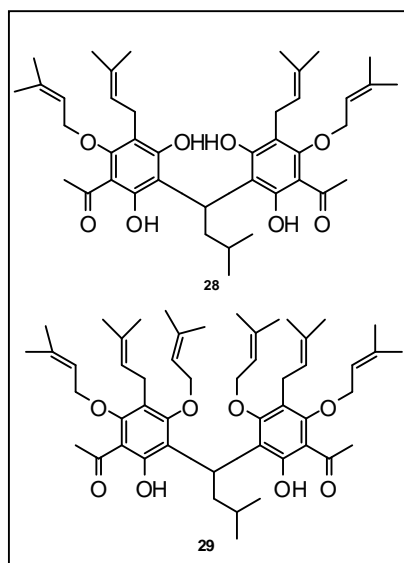
Χρησιμοποιώντας 1,0 εα πρενυλοβρωμιδίου προέκυψαν τα εξής προϊόντα:



Χρησιμοποιώντας 2,0 ή 4,0 εα πρενυλοβρωμιδίου προέκυψαν σε μικρή ποσότητα τα εξής προϊόντα:



Τα μείζονα προϊόντα που προέκυψαν ήταν τα εξής:



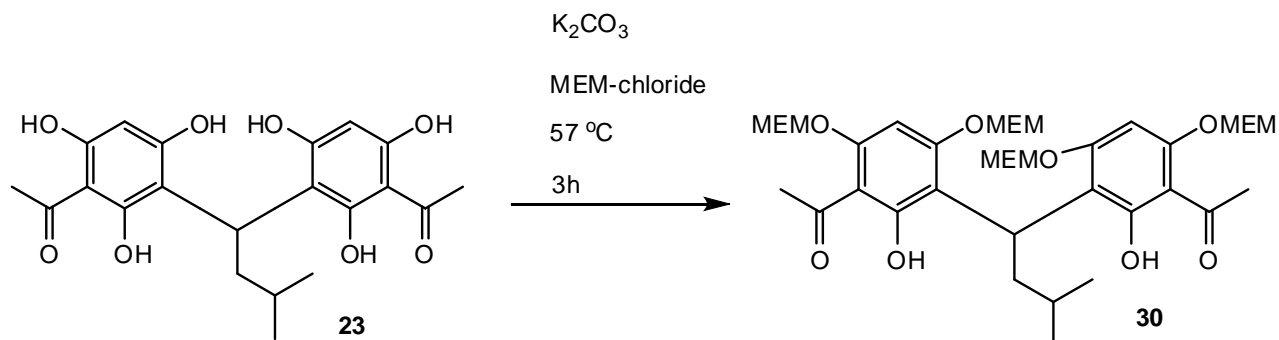
Το μίγμα της αντίδρασης (με 0.5 eq πρενυλοβρωμιδίου) υποβλήθηκε σε χρωματογραφία στήλης. Το προϊόν (1) εκλούστηκε με διαλύτη 100% CH₂Cl₂ και συλλέχθηκαν 5,1 mg προϊόντος (απόδοση 7%), λίγο αργότερα με διαλύτη 100% CH₂Cl₂ εκλούστηκε το προϊόν (2) και συλλέχθηκαν 3,8 mg οπότε η απόδοση ήταν 6%. Τέλος, το προϊόν (3) εκλούστηκε με διαλύτες CH₂Cl₂:MeOH-99:1 και συλλέχθηκαν 3,1 mg προϊόντος (απόδοση 4%).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) (25): 0.87 (6H, d, *J*=6,6 Hz), 1,81 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,72 (3H, s), 4,68 (1H, t, *J*=0.6 Hz, 1.2 Hz), 5.58 (1H, t, *J*=0.6 Hz, 1.2 Hz), 5.88 (1H, t, *J*=0,6 Hz, 0.6 Hz), 5.93 (2H, s).

Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε με βάση πυριδίνη αντί για K₂CO₃ χωρίς όμως το επιθυμητό αποτέλεσμα.

4.11.4. Προστασία των υδροξυλομάδων με MEM-chloride για αποφυγή πρενυλίωσης των οξυγόνων της (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης και προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης.

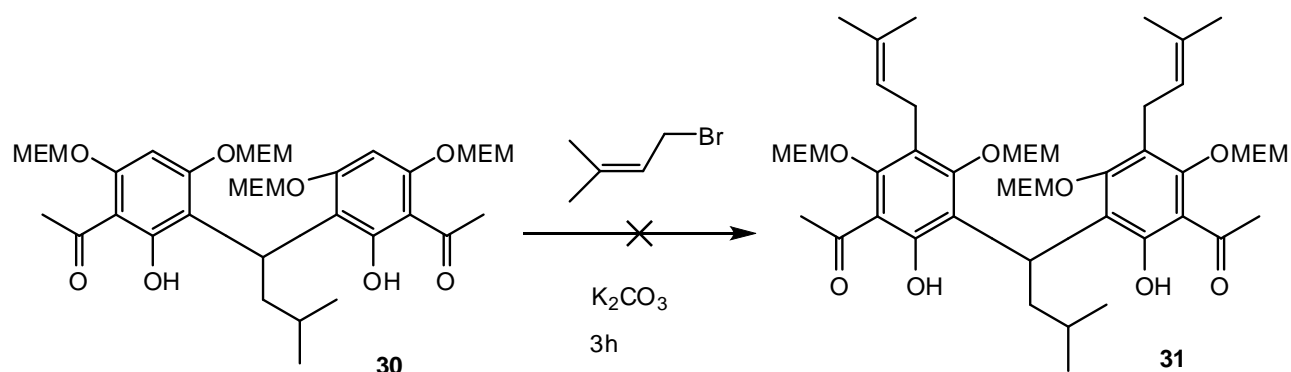
1^ο Στάδιο



Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 40 mg (0,10 mmol) (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης σε 5 ml ακετόνης και ακολούθησε προσθήκη 88 mg (0,90 mmol) K_2CO_3 και 18 μl MEM-chloride. Η αντίδραση διήρκησε 3 ώρες στους $57\text{ }^\circ\text{C}$ υπό ανάδευση.

Το βάρος του ξηρού προϊόντος ήταν 71,4 mg και η απόδοση ...%. Ακολούθησε το 2^ο βήμα, η προσπάθεια πρενυλίωσης του προστατευμένου διμερούς.

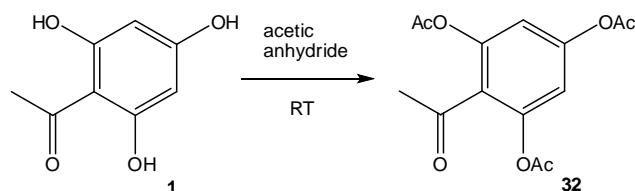
2^ο Στάδιο



Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται τα 71,4 mg του προστατευμένου προϊόντος του πρώτου σταδίου σε 5 ml ακετόνης. Προστίθενται 10,5 μl (1,0 eq) πρενυλοβρωμίδιο και 12,4 mg (1,0 eq) K_2CO_3 . Το μίγμα αφήνεται στους $57\text{ }^\circ\text{C}$ για 3 ώρες υπό ανάδευση.

4.11.5. Προστασία των υδροξυλομάδων της ακετοφαινόνης και προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροβεστόνης.

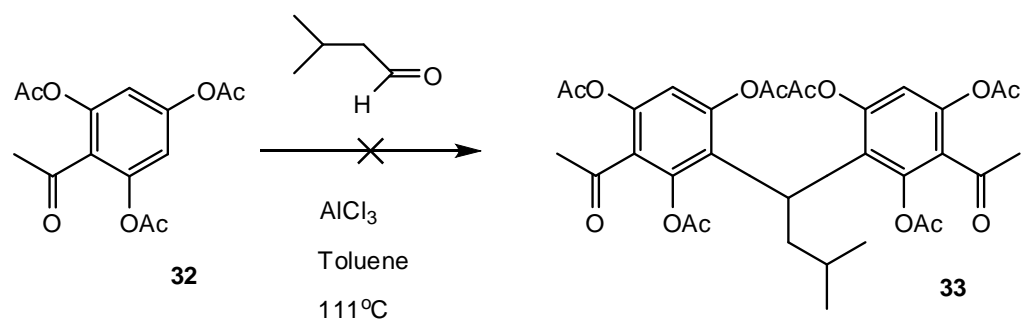
1^ο Στάδιο



Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 200 mg (1,07 mmol) 2,4,6-τριυδροξακετοφαινόνης σε 2 ml πυριδίνης. Στη συνέχεια προστίθενται 560 μl (4,0 eq) οξικού ανυδρίτη και το μίγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου, υπό ανάδευση για μία ώρα. Στην TLC που ακολούθησε για έλεγχο της αντίδρασης φάνηκε ότι υπάρχει το επιθυμητό προϊόν. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃. Τέλος γίνεται οξίνιση της οργανικής φάσης με HCl 1N για καταστροφή της πυριδίνης.

Συλλέχθηκαν 96,3 mg ξηρού προϊόντος και η απόδοση ήταν 18% κι ακολουθεί το 2^ο στάδιο, η προσπάθεια διμερισμού.

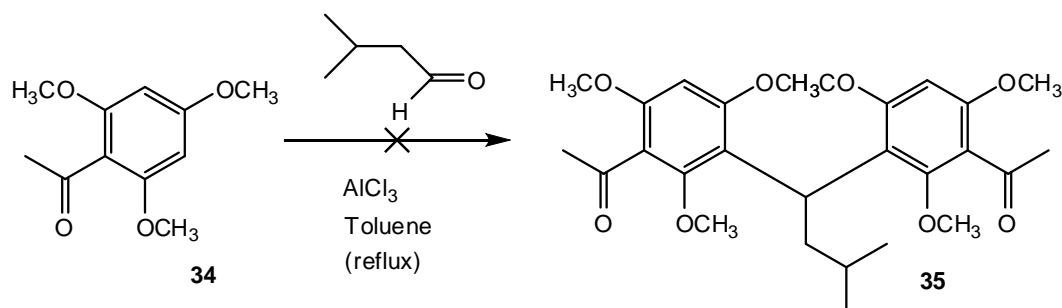
2^ο Στάδιο



Τα 96,3 mg (19,5 mmol) του προστατευμένου προϊόντος από το πρώτο στάδιο της αντίδρασης (2,4,6-τριακετοξακετοφαινόνη) αναμιγνύονται με 2,5 ml τολουόλιο, προστίθενται 14,3 mg AlCl₃ (10%) και στη συνέχεια 58 μl (0,5 eq) ισοβαλεραλδεύδη. Η αντίδραση διαρκεί μία ώρα και γίνεται στα μικροκύματα στους 111 °C, υπό ανάδευση και με ενέργεια 300W.

Κατά το δεύτερο στάδιο δεν κατέστη δυνατή η σύνθεση του διμερούς ώστε να ακολουθήσει και η πρενυλίωσή του.

4.11.6. Προσπάθεια διμερισμού της 2,4,6-τριμεθοξυακετοφαινόνης με σκοπό την προσθήκη πρενυλομάδων στις δύο ελεύθερες θέσεις των αρωματικών δακτυλίων για σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης.

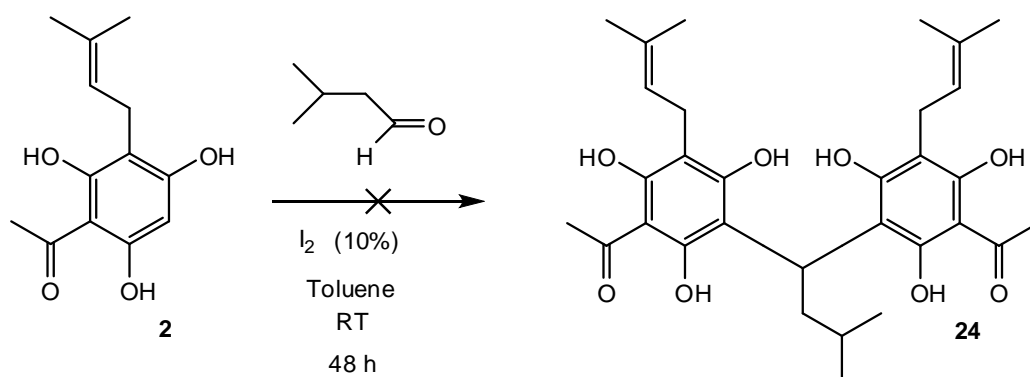


Σε σφαιρική φιάλη αναμιγνύονται 100 mg με 3 ml τολουόλιο. Προστίθενται 5,86 mg (10%) AlCl_3 και 23,6 ml (0,5 eq) ισοβαλεραλδεύδη. Το μίγμα αφήνεται στους 111 °C για 48 ώρες. Για να σταματήσει η αντίδραση εξατμίζεται ο διαλύτης κι εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl .

Στην TLC που ακολούθησε φάνηκε ότι υπάρχει ακόμα το αρχικό προϊόν κι ένα ακόμα προϊόν λιγότερο πολικό. Το μίγμα της αντίδρασης μετά την εκχύλιση υποβλήθηκε σε Preparative TLC κανονικής φάσης με κινητή φάση $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-95:5$. Το προϊόν που συλλέχθηκε ωστόσο δεν ήταν το επιθυμητό όπως φάνηκε από το φάσμα $^1\text{H NMR}$, επομένως δεν έγινε προσπάθεια πρενυλίωσης.

4.11.7. Σύνθεση δεμεθυλακροβεστόνης με απευθείας διμερισμό της 2,4,6-τριυδροξυ-1-πρενυλ-ακετοφαινόνης.

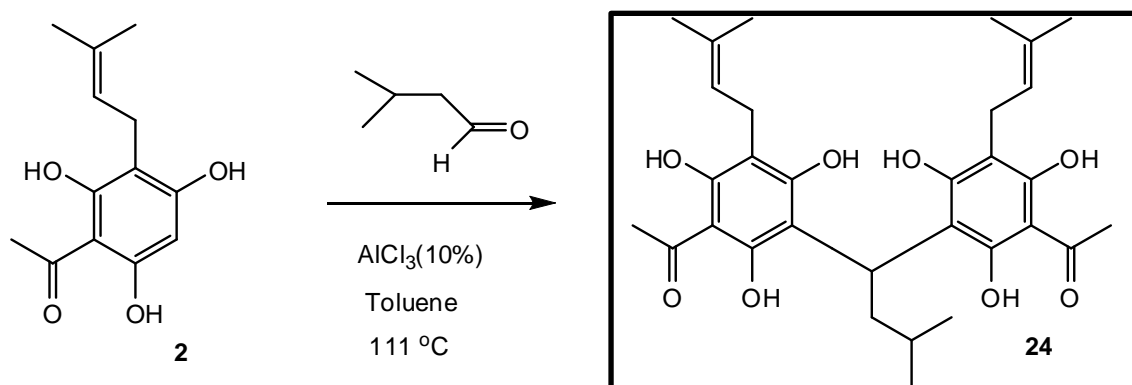
i) Προσπάθεια σύνθεσης δεμεθυλακροβεστόνης με τολουόλιο και καταλύτη I_2 σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.



Σε σφαιρική φιάλη αναμιγνύονται 30 mg 2,4,6-τριυδροξυ-1-πρενυλ-ακετοφαινόνης (0,12 mmol) με 5 ml τολουόλιο και προστέθηκαν 1,3 mg I₂ (10%) και 7,5 μl (0,5 eq) ισοβαλεραλδεύδη. Το μίγμα αφήνεται για 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου υπό ανάδευση.

Ο διμερισμός ωστόσο δεν επιτεύχθηκε με αυτόν τον τρόπο.

ii) Σύνθεση της δεμεθυλακροβεστόνης με διμερισμό της 2,4,6-τριυδροξυ-3-πρενυλ-ακετοφαινόνης με τολουόλιο και καταλύτη AlCl₃ στους 111 °C.



Σε σφαιρική φιάλη αναμιγνύονται 30 mg 2,4,6-τριυδροξυ-1-πρενυλ-ακετοφαινόνης (0,12 mmol) με 5 ml τολουόλιο. Στη συνέχεια προστίθενται 1,7 mg άνυδρο AlCl₃ (10%) και 6,8 μl (0,5 eq) ισοβαλεραλδεύδης. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα στα μικροκύματα με ενέργεια 300 W, στους 111 °C (reflux), υπό ανάδευση και διαρκεί μιάμιση ώρα.

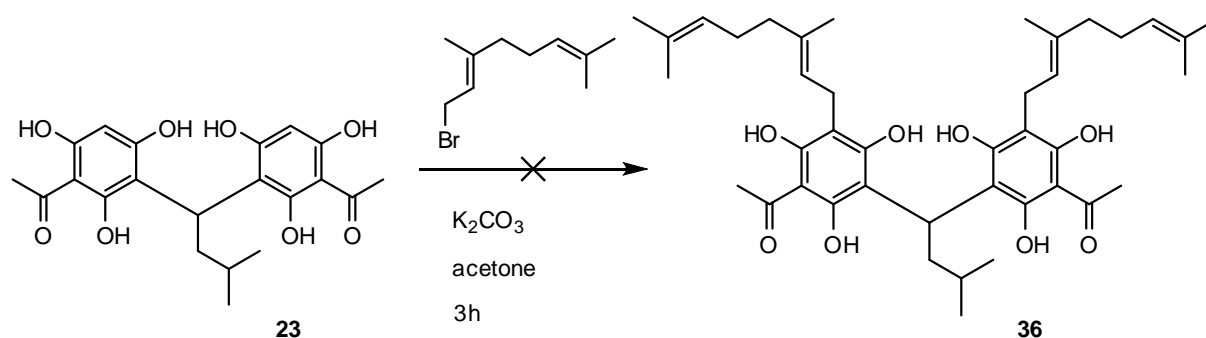
Μετά το πέρας μιάμισης ώρας ελέγχεται η αντίδραση με TLC και φάνηκε ότι υπάρχει το επιθυμητό προϊόν. Το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε χρωματογραφία στήλης και το επιθυμητό προϊόν εκλούστηκε με διαλύτη 100% CH₂Cl₂.

Ωστόσο στο φάσμα ¹H-NMR που ακολούθησε φάνηκε ότι το προϊόν ήταν το επιθυμητό 24 αλλά δεν ήταν απολύτως καθαρό. Επομένως υποβλήθηκε ξανά σε παρασκευαστική TLC κανονικής φάσης με κινητή φάση CH₂Cl₂:c-Hex-50:50.

Συλλέχθηκαν συνολικά 3,1 mg του επιθυμητού προϊόντος 24 και η απόδοση ήταν 5%.

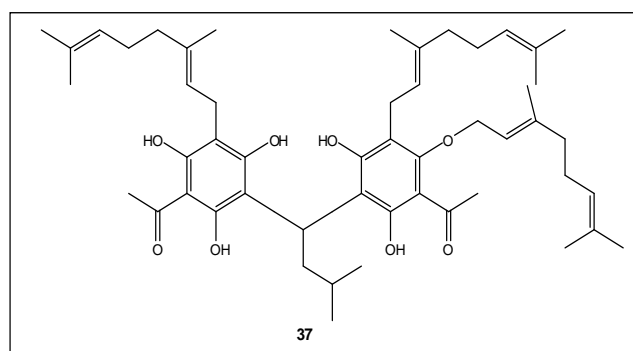
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) 0.90(6H, dd, J=6.6 Hz), 1.49 (6H, s), 1.77 (1H, m), 2.21 (2H, s), 2.69 (6H, s), 3.52 (2H, d, J= 5.4 Hz), 4.74 (1H, t, J=6 Hz, 5.4 Hz), 5.32 (12H, t, J=6 Hz, 6 Hz).

4.12. Προσπάθεια σύνθεσης της 3,3'-διγερανυλ-δεμεθυλακροβεστονής



Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 38 mg (0.093 mmol) (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης σε 5 ml άνυδρης ακετόνης και το μίγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου υπό ανάδευση. Στη συνέχεια προστίθενται 52,2 mg (4,4 eq) K_2CO_3 . Λίγα λεπτά αργότερα προστίθενται 36,2 μl (2,0 eq) βρωμιδίου του γερανυλίου κι η θερμοκρασία αυξάνεται στους 57 °C (reflux). Η αντίδραση διαρκεί 3 ώρες.

Το κύριο προϊόν που ελήφθη από τη συγκεκριμένη αντίδραση ήταν:

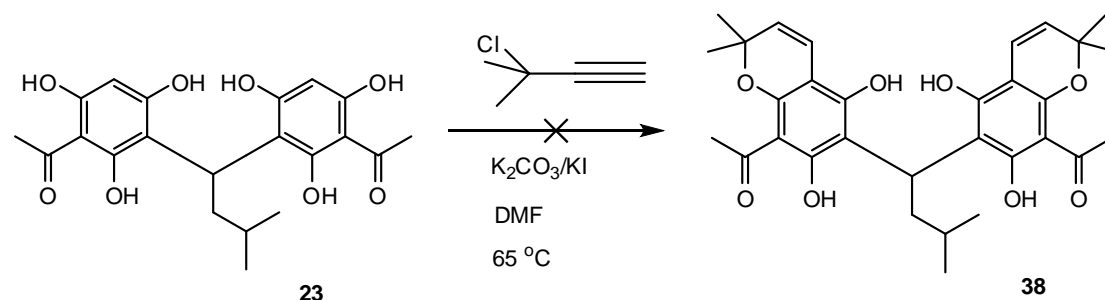


Το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε preparative TLC κανονικής φάσης με κινητή φάση $CH_2Cl_2:MeOH-98:2$. Εκλούστηκαν 3,2 mg του προϊόντος με τα τρία γερανύλια και η απόδοση ήταν 4%.

Υπήρξε και προϊόν με δύο γερανύλια στα οξυγόνα αλλά και προϊόν με 4 και 6 γερανύλια ωστόσο ήταν σε πολύ μικρό ποσοστό.

4.13. Σύνθεση της δεμεθυλακροπυρανόνης

4.13.1. Προσπάθεια σύνθεσης της δεμεθυλακροπυρανόνης με 3-χλωρο-3-μεθυλ-1-βουτύλιο.



1^ο Στάδιο

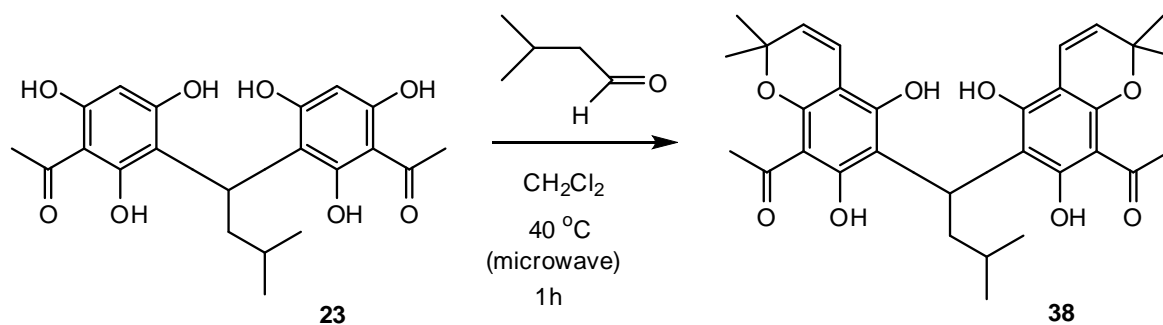
Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 20 mg (0,049 mmol) (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης σε 3 ml DMF. Στη συνέχεια προστίθενται 30,3 μl 3-χλωρο-3-μεθυλ-1-βουτύλιο (6,0 eq). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 24 ώρες στους $65\text{ }^\circ\text{C}$.

2^ο Στάδιο

Μετά το πέρας των 24 ωρών ο διαλύτης εξατμίζεται με λυοφιλοποίηση, προστίθενται 5 ml DMF στο ξηρό προϊόν του 1^{ου} σταδίου κι αυξάνεται η θερμοκρασία στους $130\text{ }^\circ\text{C}$. Το στάδιο αυτό διαρκεί 3 ώρες. Μετά το πέρας των 3 ωρών προστίθεται νερό και CH_2Cl_2 στο μίγμα της αντίδρασης και ακολουθεί εκχύλιση. Η οργανική φάση λαμβάνεται κι εξατμίζεται ο διαλύτης.

Με TLC που ακολούθησε μετά την εκχύλιση αλλά και με φάσμα $^1\text{H-NMR}$ φάνηκε ότι δεν υπάρχει το επιθυμητό προϊόν 38.

4.13.2. Σύνθεση της δεμεθυλακροπυρανόνης με 3-μεθυλ-2-βουτενάλη.



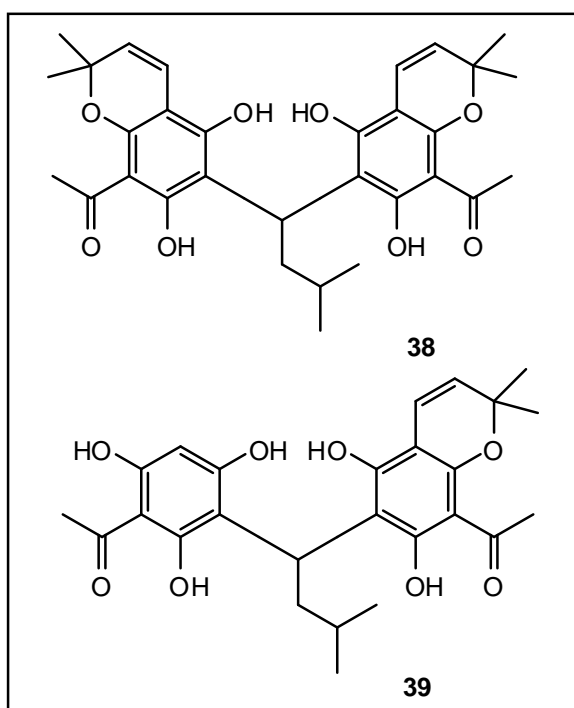
Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 10 mg (0,025 mmol) (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης σε 3 ml CH_2Cl_2 και προστίθενται 2,2 μl (1,0 eq) 3-μεθυλ-2-βουτανάλης. Η αντίδραση γίνεται στα μικροκύματα και διαρκεί μία ώρα.

Το μίγμα της αντίδρασης υποβάλλεται σε παρασκευαστική TLC κανονικής φάσης με κινητή φάση $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-95:5$.

Εκλούστηκαν 0,8 mg του επιθυμητού προϊόντος 38 και η απόδοση ήταν 4,2%.

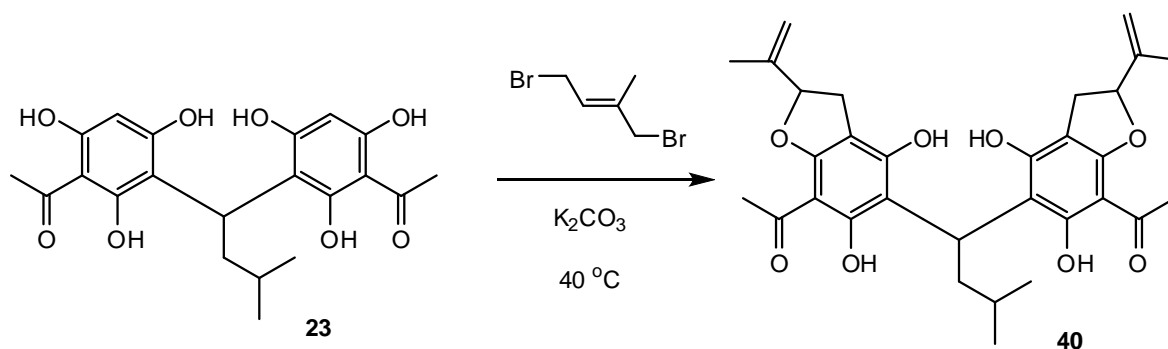
Εκτός από το επιθυμητό προϊόν ελήφθη κι άλλο ένα προϊόν με μόνο έναν πυρανικό δακτύλιο. Από το συγκεκριμένο προϊόν εκλούστηκαν 0,6 mg κι η απόδοση ήταν 3,2%.

Τα προϊόντα που ελήφθησαν από την παρασκευαστική TLC ήταν:



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): (38) 1,00 (6H, d, $J=3,6$ Hz), 1,36 (1H, m), 1,99 (12H, s), 2,2 (2H, s), 2,66 (3H, s), 4,71 (1H, bs), 5,91 (4H, dd, $J=1,2$ Hz).

4.14. Σύνθεση της δεμεθυλακροφουρανόνης



Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 20 mg (0.049 mmol) (5,5'-ισοβουτυλ)διακετοφαινόνης σε 3 ml άνυδρης ακετόνης. Στη συνέχεια προστίθενται 12,4 mg (2,0 eq) K_2CO_3 και 5,1 ml (1,5 eq) 1,4-διβρωμο-2-μεθυλ-βουτ-2-ενιο. Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση στους 40°C και η αντίδραση διαρκεί 20 ώρες.

Μετά το πέρας των 20 ωρών το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε χρωματογραφία στήλης και το επιθυμητό προϊόν εκλούστηκε με διαλύτη 100% CH_2Cl_2 . Ωστόσο το προϊόν της στήλης επειδή δεν ήταν καθαρό υποβλήθηκε σε περαιτέρω καθαρισμούς αρχικά με παρασκευαστική TLC κανονικής φάσης με κινητή φάση CH_2Cl_2 :c-Hex-95:5 και στη συνέχεια σε δεύτερη preparative TLC κανονικής φάσης με κινητή φάση CH_2Cl_2 :c-Hex-6:4. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να συλλεχθούν 1.2 mg καθαρού προϊόντος και η απόδοση να είναι 5%.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. "*Rutaceae* Juss., nom. cons.". *Germplasm Resources Information Network*. United States Department of Agriculture. **2003**-01-17. Retrieved **2009**-04-11.
2. Su CR, Kuo PC Wang ML, Jong TT, et al. Acetophenone derivatives from *Acronychia pedunculata*. *J Nat Prod* **2003**,66,990-993
3. Hartley TG. A revision of the genus *Achronychia*. (Rutaceae). *Journal of the Arnold Arboretum* **1974**,55,469-567
4. Kumar V, Karunaratne V, Sanath MR, Meegalle K. 1-[2',4'-dihydroxy-3',5'-di-(3''-methylbut-2''-enyl)-6'-methoxy] phenylethanone from *Acronychia pedunculata* root bark. *Phytochemistry* **1989**, 28,1278-1279
5. Sy L-K, Brown GD. 1-[2',4'-Dihydroxy-3'-(3''-Methylbut-2''-enyl)-5'-(1'''-ethoxy-3'''-methylbutyl)-6'-methoxy]phenylethanone from *Acronychia pedunculata*. *Phytochemistry* **1999**,52,681-683
6. Han X, Pathmasiri W, Bohlin L, Janson J-C. Isolation of high purity 1-[2',4'-dihydroxy-3',5'-di(3'-methylbut-2''-enyl)-6'-methoxy] phenylethanone from *Acronychia pedunculata* (L.) Miq. By high-speed counter-current chromatography. *Journal of Chromatography A* **2004**,1022,213-216
7. Oyama M, Bastow KF, Tachibana Y, et al. Antitumor agents 225. Acrofoliones A and B, two novel cytotoxic acetophenone dimers from *Achronychia trifoliolata*. *The chinese pharmaceutical journal* **2003**,55
8. Bls was GK, Chatteqee A. Isolation and structure of acronylin: a new phenolic compound from *Acronychia laurifolia* BL. *Chemistry and Industry* **1970**, 11,654-655
9. Banerji J, Rej RN, Chatterjee A. 6-Demethylacronylin, a minor phenolic constituent of *Acronychia laurifolia* Bl. (Rutaceae). *Indian Journal of Chemistry* **1973**,11,693-694
10. Su CR, Kuo PC, Wang ML, et al. Acetophenone derivatives from *Acronychia pedunculata*. *J. Nat Prod* **2003**,66,990-993
11. Adseren A, Smitt UW, Simonsen HT, Christensen SB, Jaroszewski JW. Prenylated acetophenones from *Melicope obscura* and *Melicope obtusifolia* ssp. *Obtusifolia* var. *arborea* and their distribution in Rutaceae. *Biochemical Systematics and Ecology* **2007**,35,447-453
12. Govindachari TR, S.S S, Viswanathan N, Pai BR, U. RR. Studies on Acrovestone. *Indian Journal of Chemistry* **1969**,7,873-875
13. Pathmasiri W, el-Seedi HR, Han X, et al. Aryl ketones from *Acronychia pedunculata* with cyclooxygenase-2 inhibitory effects. *Chem Biodivers* **2005**,2,463-469
14. Bernfeld P. Biogenesis of Natural Compounds: *Pergamon Press*; **1963**
15. Rohdich F, Bacher A, Eisenreich W, Isoprenoid biosynthetic pathways as antinfective drug targets. *Biochem Soc Trans* **2005**,33,785-791

16. Boubakir Z, Beuerle T, Liu B, Beerhues L. The first prenylation step in hyperforin biosynthesis. *Phytochemistry* **2005**,66,51-57
17. Waterman PG. Alkaloids of the Rutaceae: their distribution and systematic significance. *Biochemical Systematics and Ecology* **1975**,3,149-180
18. Lamberton J, Price J Alkaloids of Australian Rutaceae: *Acronychia baueri* Schott. IV. Alkaloids present in the leaves. *Australian Journal of Chemistry* **1953**,6,66-77
19. Lahey F, McCamish M, McEwan T. The alkaloids of *Acronychia haplophylla*. *Australian Journal of Chemistry* **1969**,22,447-453
20. Cui B, Chai H, Dong Y, et al. Quinoline alkaloids from *Acronychia laurifolia*. *Phytochemistry* **1999**,52,95-98
21. Rahmani M, Taufiq-Yap YH, Sukari MA, Ismail HBM. Constituents of *Acronychia laurifolia*. *Fitoterapia* **1996**,67,180
22. Govindachari TR, Jadhav SJ, Joshi BS, et al. Chemical Investigation of Some Indian Plants: Part IV. *Indian Journal of Chemistry* **1969**,7,308-310
23. Fiege, H.; Voges, H. W.; Hamamoto, T.; Umemura, S.; Iwata, T.; Miki, H.; Fujita, Y.; Buysch, H. J. et al. "Phenol Derivatives". *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. **2000**
24. Diller A. et al. Synthesis of Demethylxanthohumol, a New Potent Apoptosis-Inducing Agent from Hops. Verlag Helvetica Chimica Acta, *Chemistry & Biochemistry* **2005**,2,1331-1337
25. Molineux, R.J.; Jurd, L., Isoprenylation of polyphenols in aqueous acid solutions. *Tetrahedron* **1970**,26(20),4743-4751
26. Xiao L., Tan W., Li Y., First Total Synthesis of (+)-Kenusanone B, *Synthetic Communications* **1998**,28(15),2861-2869
27. Vogel S., Heimann J., Synthesis, Cytotoxicity and Antioxidative of Minor Prenylated Chalcones from *Humulus lupulus*, *Journal of Natural Products* **2008**,71,1237-1241
28. Jung D.H., Lee Y.R., Kim S.H., New Synthetic Routes to Biologically Interesting Geranylated Flavanones and Geranylated Chalcones: First Total Synthesis of (+)-Prostratol F, Xanthoangelol and (+)-Lespeol, *Helvetica Chimica Acta* **2010**,93,635-647
29. Qafisen N., *Industrial & Engineering Chemical Research* **2007**,46,3016-3023
30. F. Muyard, A.N. Bissque, F. Bevalot, Acetophenones and other constituents from the roots of *Melilope erromangensis*, *Pergamon*, **1996**, 42, 1175-1179
31. Alder J.M., Baldwin S.W., Direct, regioselective synthesis of 2,2-dimethyl-2H-dimethyl-2H-chromenes. Total syntheses of octandrenolone and precocenes I and II, *Tetrahedron Letters* **2009**,50,5075-5079

32. Nguyen T.M. et al., Synthesis, Antitumor Activity and Mechanism of Action of Benzo[α]pyrano[3,2-h]acridin-7-one Analogues of Acronycine, *Journal of Medical Chemistry* **2006**,49,3383-3394
33. Larock C.R. et al., Palladium-Catalyzed Heteroannulation of 1,3-Dienes by Functionally Substituted Aryl Halides, *Journal of Organic Chemistry* **1990**,55,3447-3450
34. F. Bigi, G. Casiraghi, G. Casnati and G. Sartori, Modification of the Nickel reaction, *Tetrahedron*, **1983**,39,169-174
35. S.B. Bharate et al., Biomimetic synthesis, antimicrobial, antileishmanial and antimalarial activities of euglobins and their analogues, *Bioorganic & Medical Chemistry* **2006**,14,1750-1760
36. Chante S.K. et al., Biomimetic synthesis and anti-HIV activity of dimeric phloroglucinols, *Bioorganic & Medical Chemistry*, **2010**,18,2029-2036
37. Morita H. et al., Synthesis and structure-activity relationships of cassiarin A as potential antimalarials with vasorelaxant activity, *Bioorganic & Medical Chemistry* **2009**,17,8234-8240
38. Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan RF, Maguire C, Hind D, Tappenden P. "Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation". *Health Technol Assess* **2010**, 14 (32), 1–206.
39. Kouloura E., Halabalaki M., Skaltsounis L.A., Cytotoxic Prenylated Acetophenone Dimers from *Acronychia pedunculata*