



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ  
ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ  
ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΓΕΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΚΑΙ ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΣΠΟΥΔΩΝ

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

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΝΩΣΕΩΝ ΠΟΥ ΣΥΝΔΥΑΖΟΥΝ  
ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΩΝ  $A_2$   
ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ**

**Χαραλάμπος Ηρώ**  
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2013

## **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**

Οργανική Σύνθεση και Εφαρμογές στη Χημική Βιομηχανία

**ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΥΣ ΗΡΩ**

**Α.Μ.: 111504**

### **ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:**

Γεώργιος Κόκοτος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

### **ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ**

Μαρία Κουφάκη, Διευθύντρια Ερευνών Ινστιτούτου Οργανικής και  
Φαρμακευτικής Χημείας Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

- Γεώργιος Κόκοτος, Καθηγητής ΕΚΠΑ
  
- Μαρία Κουφάκη, Διευθύντρια Ερευνών Ινστιτούτου Οργανικής και  
Φαρμακευτικής Χημείας Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών
  
- Βικτώρια Μαγκριώτη, Λέκτορας ΕΚΠΑ

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ 18/12/2013**

## Συντομογραφίες

AA	Αραχιδονικό οξύ
ABTS	2,2'-Αζινο-δι(3-αιθυλβενζοθιαζολιν-6-σουλφονικό οξύ)
AcOEt	Οξικός αιθυλεστέρας
ACS	1-Ο-Ακυλοκεραμιδική συνθετάση
Ala	Αλανίνη
ARDS	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
Arg	Αργινίνη
Asp	Ασπαραγινικό οξύ
BHA	Βουτυλιωμένη υδροξυ-ανισόλη
BHT	Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο
Boc	tert-Βουτυλοξυκαρβόνυλο
Bu <sup>t</sup>	tert-Βούτυλο
cPLA <sub>2</sub>	Κυτοσολική φωσφολιπάση A <sub>2</sub>
Cys	Κυστεΐνη
DCM	Διχλωρομεθάνιο
DMF	N, N-διμέθυλοφορμαμίδιο
DMSO	Διμέθυλοσουλφοξείδιο
DPPH	1,1-Διφαινλ-2-πικρυλδραζύλη
ECM	Εξωκυτταρική μήτρα
Et <sub>3</sub> N	Τριαιθυλαμίνη
GSH	Γλουταθειόνη
HCl·Gly·OMe	Υδροχλωρικό άλας του μεθυλεστέρα της γλυκίνης
HDL	Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
His	Ιστδίνη
HNE	4-Υδροξυνονενάλη
HOBt	1-Υδροξυ-βενζοτριαζόλιο
iPLA <sub>2</sub>	Ανεξάρτητη ιόντων ασβεστίου φωσφολιπάση A <sub>2</sub>
LDA	Διϊσοπροπυλαμίδιο λιθίου
LDL	Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
LPA	Λυσοφωσφατιδικό οξύ
LPC	Λυσοφωσφατιδυλοχολίνη
LPO	Υπεροξειδωση των λιπιδίων
LpPLA <sub>2</sub>	Λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A <sub>2</sub>
lysoPC	Λυσοφωσφατιδυλοχολίνη
MCT	Μεταφορέας λιπαρών οξέων μεσαίας αλυσίδας
MDA	Μηλονική διαλδεύδη
MeCN	Ακετονιτρίλιο

NADP(H)	Φωσφορικό νικοτιδαμινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο
NAD(H)	Νικοτιδαμινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο
Nle	Νορλευκίνη
NMM	N-μεθυλομορφολίνη
PAF	Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων
PCC	Χλωροχρωμικό πυριδίνιο
PAF-AH ή GVIIA	Ακετούδρολάση του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων
PGH <sub>2</sub>	Προσταγλανδίνη H <sub>2</sub>
PIP2	4,5-Διφωσφορική φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη
PKB/Akt	Πρωτεϊνική κινάση B
PKC	Πρωτεϊνική κινάση C
PLA <sub>2</sub>	Φωσφολιπάσες A <sub>2</sub>
ROS	Δραστικές μορφές οξυγόνου
S1P	1-Φωσφορική σφιγγοσίνη
Ser	Σερίνη
sPLA <sub>2</sub>	Εκκρινόμενες φωσφολιπάσες A <sub>2</sub>
TEMPO	2,2,6,6-Τετραμεθυλο-1-πιπεριδινυλόξυ
THF	Τετραϋδροφουράνιο
WSC1	N-αίθυλο-N'-διμεθυλαμινοπροπυλο-καρβοδιμίδιο
Λ.Ο	Λιποϊκό οξύ
ΠΑ.Λ.Ο	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Όλα τα πειράματα διεξήχθησαν στο Ινστιτούτο Βιολογίας, Φαρμακευτικής Χημείας και Βιοτεχνολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον καθηγητή κ. Γεώργιο Κόκοτο για την ανάθεση του θέματος, την καθοδήγηση καθώς και τις πολύτιμες συμβουλές του κατά τη διάρκεια τόσο της εκπόνησης όσο και της συγγραφής της παρούσας έρευνας.

Ευχαριστώ τη Δρ. Βικτώρια Μαγκριώτη τόσο για τη βοήθειά της όσο και για τις γνώσεις που μου προσέφερε κατά το πρώτο χρόνο του μεταπτυχιακού διπλώματος μέσα από τα υποχρεωτικά μαθήματα αλλά και από τη συνεργασία μας στο «Εργαστήριο Οργανικής Χημείας Ι» που είχα τη τύχη να είμαι βοηθός της.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τη Διευθύντρια Ερευνών Δρ. Μαρία Κουφάκη για την άψογη συνεργασία, τις ανεκτίμητες συμβουλές της, την ηθική και υλική βοήθεια που μου προσέφερε, το συνεχές και αμείωτο ενδιαφέρον της και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε όλο αυτό το διάστημα.

Σημαντική ήταν η βοήθεια που μου προσέφεραν οι Διευθυντές Ερευνών Δρ. Θεοδώρα Καλογεροπούλου και Δρ. Δημήτρης Παπαχατζής καθώς και ο Δρ. Ιωάννης Κώστας.

Θα ήθελα ακόμη, να εκφράσω τις θερμότερες μου ευχαριστίες στη Δρ. Θεανώ Φωτοπούλου που ήταν δίπλα μου σε κάθε δυσκολία. Την ευχαριστώ πραγματικά για την πολύτιμη βοήθειά της, για το ενδιαφέρον, τη στήριξή της, επιστημονική και μη, και γιατί δημιουργούσε τις πιο ευχάριστες συνθήκες εργασίας.

Θα ήταν παράληψης μου να μην ευχαριστήσω τους Δρ. Κυριάκο Προυσή, Δρ. Νίκο Ασημομύτη και Δρ. Ευτυχία Κοϊνη για της εύστοχες συμβουλές τους τόσο σε επιστημονικό όσο και σε προσωπικό επίπεδο, καθώς και τους συναδέλφους μου Γιάννη Χριστόπουλο και Γιώτα Καρακίτσιου.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και στο Μιχάλη, που με ενθαρρύνουν σε κάθε μου βήμα και που χωρίς τη στήριξή τους δε θα ήταν δυνατή η διεκπεραίωση αυτής της εργασίας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ερευνητική εργασία είχε ως στόχο τη σύνθεση νέων ενώσεων αναστολέων της sPLA<sub>2</sub>, οι οποίες εμπεριέχουν προστατευμένες ή μη αντιοξειδωτικές ομάδες στο μόριό τους. Συντέθηκαν δύο κατηγορίες ενώσεων: αμιδικά παράγωγα βασισμένα στο μη φυσικό αμινοξύ γ-νορλευκίνη και 2-οξο-αμιδικά παράγωγα. Για τα αμιδικά παράγωγα, η σύνθεση ξεκίνησε από το αντιοξειδωτικό τμήμα και δημιουργήθηκε αλυσίδα 7-8 ατόμων άνθρακα. Στα αμίδια αυτά συζεύχθηκε ο αιθυλεστέρας της γ-νορλευκίνης και ακολούθως υδρολύθηκαν προς τα αντίστοιχα τελικά καρβοξυλικά οξέα των οποίων η βιολογική δράση θα αποτιμηθεί. Ως αντιοξειδωτικές ομάδες χρησιμοποιήθηκαν το λιποϊκό και καφεϊκό οξύ, ο βενζοπυρανικός δακτύλιος της βιταμίνης E (ανάλογα χρωμανίου) καθώς και φαινολικά ανάλογα.

Το 2-οξο-αμιδικό παράγωγο που παρασκευάστηκε ήταν ο μεθυλεστέρας του [8-(4-μεθοξυ-φαινυλ)-2-οξο-οκτανουλαμινο]-οξικού οξέος, ένα φαινολικό παράγωγο με αλειφατική αλυσίδα 13 ατόμων. Ως αρχική ένωση χρησιμοποιήθηκε η 4-μεθοξυβενζαλδεΰδη και το μήκος της αλυσίδας αυξήθηκε έπειτα από μία αντίδραση τύπου Wittig, και δύο συζεύξεις με το μεθυλεστέρα της γλυκίνης.

Επιπλέον παρουσιάζεται ο σχεδιασμός μίας καινούργιας μεθόδου για τη σύνθεση 2-οξο-αμιδικών παραγώγων και η προσπάθεια σύνθεσής τους. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής, έναντι της προηγούμενης, είναι οι πολλαπλές επιλογές που παρέχει όσον αφορά την αντιοξειδωτική ένωση που θα χρησιμοποιηθεί αφού συζεύγνυται στο τέλος και άρα δεν επηρεάζεται από τις συνθήκες των προηγούμενων αντιδράσεων, το μήκος της αλυσίδας και τη φύση του εστέρα στο τελικό άκρο του αναστολέα.

**ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ:** Αναστολείς της sPLA<sub>2</sub>

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** αναστολείς, εκκρινόμενη φωσφολιπάση A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>), οξειδωτικό στρες, λιποϊκό οξύ, καφεϊκό οξύ, βιταμίνη E, φαινολικά ανάλογα.

## ABSTRACT

The goal of the present study was the design and synthesis of novel inhibitors of sPLA<sub>2</sub> possessing antioxidant and anti-inflammatory activity. The new compounds combine in one molecular scaffold an antioxidant moiety and the amide or oxoamide characteristic pharmacophores of sPLA<sub>2</sub> inhibitors.

Specifically, amide derivatives encompass the unnatural amino acid  $\gamma$ -norleucine connected with an antioxidant moiety through a chain of 7-8 carbon atoms. Thus starting from the appropriate antioxidant (phenol, lipoic and caffeic acid and vitamin E analogue) an aliphatic chain bearing a carboxylic acid functionality was built. These intermediate acids were activated and then coupled with the ethyl ester of  $\gamma$ -norleucine. Hydrolysis of the terminal esters afforded the corresponding carboxylic acids which will be sent for biological evaluation.

Additionally, a 2-oxo-amide derivative, the (8-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-octanoylamino)-acetic acid methyl ester, a phenolic derivative with an aliphatic chain of 13 atoms was synthesized. As starting material, 4-methoxybenzaldehyde was used and the chain length was then increased by a Wittig reaction. Subsequent hydrogenation and conversion to hydroxyl-carboxylic acid and coupling with glycine methyl ester followed by oxidation afforded the final oxoamide.

Moreover, we endeavoured to develop a new method for the synthesis of 2-oxo-amide derivatives. The advantages of this method over the previous one, are that the antioxidant compound will be coupled to the oxoamide moiety at the final synthetic step, avoiding the harsh conditions necessary for the formation of the oxoamide in the presence of strong acid/base sensitive antioxidants.

**SUBJECT AREA:** Inhibitors of sPLA<sub>2</sub>

**KEYWORDS:** Inhibitors, secreted phospholipase A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>), oxidative stress, lipoic acid, caffeic acid, vitamin E, phenolic analogues



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>14</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ .....</b>	<b>15</b>
1. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ.....	15
1.1 ΠΗΓΕΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ ΟΞΥΓΟΝΟΥ .....	15
1.2 ΛΙΠΙΔΙΚΗ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΩΣΗ .....	16
1.3 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΩΝ.....	17
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΕΣ <math>A_2</math>.....</b>	<b>18</b>
2.1 ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ $PLA_2$ .....	19
2.1.1 Κυττοσολικές $cPLA_2$ .....	20
2.1.2 Οι $Ca^{2+}$ ανεξάρτητες $iPLA_2$ .....	21
2.1.3 Φωσφολιπάσες $A_2$ που σχετίζονται με τη λιποπρωτεΐνη ( $Lp-PLA_2$ ) .....	21
2.1.4 Εκκρινόμενη $sPLA_2$ .....	22
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ - ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ (ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε, ΛΙΠΟΪΚΟ ΟΞΥ, ΚΑΦΕΪΚΟ ΟΞΥ) - ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ <math>SPLA_2</math> .....</b>	<b>28</b>
3.1 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ .....	28
3.2 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε .....	28
3.2.1 Αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης Ε (τοκοφερολών) .....	30
3.2.2 Σύγκριση αντιοξειδωτικής ικανότητας της Βιταμίνης Ε και άλλων φαινολών.....	31
3.2.3 Αναστολή φωσφολιπασών $A_2$ από τη βιταμίνη Ε.....	32
3.3 Α-ΛΙΠΟΪΚΟ ΟΞΥ .....	33
3.3.1 Αντιοξειδωτική δράση του Λιποϊκού οξέος.....	34
3.3.2 Άλλες θεραπευτικές δράσεις του α-λιποϊκού οξέος.....	36
3.4 ΦΑΙΝΟΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ .....	37

3.5 ΚΑΦΕΪΚΟ ΟΞΥ.....	39
3.5.1 Αντιοξειδωτική δράση του καφεϊκού οξέος.....	40
<b>ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>43</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....</b>	<b>44</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΩΝ.....</b>	<b>46</b>
5.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΜΙΔΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΠΟΥ ΒΑΣΙΖΟΝΤΑΙ ΣΤΗ Γ-ΝΟΡΛΕΥΚΙΝΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΡΙΤΕΧΟΥΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ. ....	46
5.1.1 Σύνθεση φαινολικών αναλόγων.....	52
5.1.2 Σύνθεση του αναλόγου της βιταμίνης E .....	54
5.1.3 Σύνθεση του αναλόγου του λιποϊκού οξέος .....	56
5.1.4 Σύνθεση του αναλόγου του καφεϊκού οξέος .....	57
5.2 ΣΥΝΘΕΣΗ 2-ΟΞΟ ΑΜΙΔΙΩΝ .....	58
5.2.1 Σύνθεση του μεθυλεστέρα του (2-οξο-8-(4-μεθοξυφαινυλο)οκτανοϋλαμινο) οξικού οξέος .....	58
5.2.2 Σύνθεση του ω-αμινο-υδροξυ οξέος .....	63
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ .....</b>	<b>68</b>
6.1 ΓΕΝΙΚΑ .....	68
6.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	69
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>114</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι.....</b>	<b>127</b>

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

<b>Σχήμα 2.1:</b> Μεταβολισμός του Αραχιδονικού οξέος.....	18
<b>Σχήμα 2.2:</b> Η κρυσταλλική δομή της ομάδας IVA PLA <sub>2</sub> .....	20
<b>Σχήμα 2.3:</b> Προαθηρογενετικές δράσεις των sPLA <sub>2</sub> στα τοιχώματα των αγγείων.....	25
<b>Σχήμα 2.4:</b> Σχηματική απεικόνιση της εμπλοκής της PLA <sub>2</sub> στο σχηματισμό δραστικών μορφών οξυγόνου.....	26
<b>Σχήμα 2.5:</b> Λειτουργίες των sPLA <sub>2</sub> .....	27
<b>Σχήμα 3.1:</b> Οι δομές των τοκοφερολών και τοκοτριενολών που συμπεριλαμβάνονται στο σύμπλεγμα της βιταμίνης E.....	29
<b>Σχήμα 3.2:</b> Η εμπλοκή της βιταμίνης E στην απομάκρυνση των ριζών των ΠΑ.Λ.Ο.....	30
<b>Σχήμα 3.3:</b> Όσο η γωνία θ τείνει στο 0 αυξάνεται η αντιοξειδωτική ικανότητα της ένωσης λόγω της ευνοϊκότερης επικάλυψης των τροχιακών.....	32
<b>Σχήμα 3.4:</b> Κυτταρική πρόσληψη και ελευθέρωση του λιποϊκού οξέος και τροποποίηση της εξωκυττάριας οξειδωτικής κατάστασης.....	34
<b>Σχήμα 5.1:</b> Ρετροσυνθετική ανάλυση των αναστολέων που βασίζονται στη γ-νορλευκίνη.....	46
<b>Σχήμα 5.2:</b> Σύνθεση της γ-νορλευκίνης και σύζευξη με τα οξέα.....	48
<b>Σχήμα 5.3:</b> Μηχανισμός παρασκευής υλιδίου.....	50
<b>Σχήμα 5.4:</b> Μηχανισμός αντίδρασης Wittig.....	51
<b>Σχήμα 5.5:</b> Συνθετική πορεία φαινολικών αναλόγων.....	52
<b>Σχήμα 5.6:</b> Αποτυχημένες προσπάθειες αντίδρασης Wittig.....	53
<b>Σχήμα 5.7:</b> Μηχανισμός μεθόδου WSCI/HOBt.....	54
<b>Σχήμα 5.8:</b> Σύνθεση του οξέος <b>21</b> , ανάλογου της βιταμίνης E.....	55
<b>Σχήμα 5.9:</b> Σύνθεση του αναστολέα <b>25</b> που εμπεριέχει ως αντιοξειδωτικό το λιποϊκό οξύ.....	56
<b>Σχήμα 5.10:</b> Σύνθεση των ενώσεων <b>29</b> και <b>31</b> , αναλόγων του καφεϊκού οξέος.....	57

<b>Σχήμα 5.11:</b> Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης του μεθυλεστέρα του (2-οξο-8-(4-μεθοξυφαινυλο)-οκτανουλαμινο)οξικού οξέος.....	58
<b>Σχήμα 5.12:</b> Συνθετική πορεία του μεθυλεστέρα του [8-(4-μεθοξυ-φαινυλ)-2-οξο-οκτανουλαμινο]οξικού οξέος.....	60
<b>Σχήμα 5.13:</b> Μηχανισμός οξειδωσης Dess-Martin.....	62
<b>Σχήμα 5.14:</b> Πετροσυνθετική ανάλυση της νέας μεθόδου σύνθεσης των 2-οξο-αμιδίων.....	63
<b>Σχήμα 5.15:</b> Πρώτη προσέγγιση για τη γενική μέθοδο σύνθεσης των 2-οξο-αμιδίων.....	64
<b>Σχήμα 5.16:</b> Δεύτερη προσέγγιση για τη γενική μέθοδο σύνθεσης των 2-οξο-αμιδίων.....	65
<b>Σχήμα 5.17:</b> Τρίτη προσέγγιση για τη γενική μέθοδο σύνθεσης των 2-οξο-αμιδίων.....	66

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

<b>Πίνακας 1.1:</b> Παθολογικές και άλλες καταστάσεις στις οποίες εμπλέκεται το οξειδωτικό στρες.....	16
<b>Πίνακας 2.1:</b> Η κατανομή των sPLA <sub>2</sub> στους ιστούς, τα χαρακτηριστικά και οι λειτουργίες τους ανά ομάδα στα θηλαστικά.....	23
<b>Πίνακας 3.1:</b> Σύγκριση φαινολικών οξέων ως προς την αναστολή λιπιδικής υπεροξειδωσης, τη σάρωση της ρίζας του H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> <sup>•</sup> και της ρίζας DPPH <sup>•</sup> .....	38

# ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

### 1. Οξειδωτικό στρες

Κατά τον οξειδωτικό μεταβολισμό στον οργανισμό παράγονται δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) οι οποίες είναι δυνατόν να προκαλέσουν βλάβες σε βιολογικά μακρομόρια και τελικά να επιφέρουν τον κυτταρικό θάνατο (1). Το οξειδωτικό στρες είναι ουσιαστικά η αδυναμία ενός βιολογικού συστήματος να μπορεί να καταπολεμήσει τις βλάβες που προκαλούνται στο κύτταρο λόγω της αυξημένης παραγωγής ROS (2). Στα κύτταρα των θηλαστικών το οξειδωτικό στρες φαίνεται να προκαλεί αύξηση στα επίπεδα των ελευθέρων ιόντων ασβεστίου και σιδήρου λόγω βλάβης των πρωτεϊνών που υπό κανονικές συνθήκες θα δέσμευαν τα μέταλλα αυτά (3). Οι πιο ευάλωτοι στόχοι για οξειδωτική βλάβη είναι οι πρωτεΐνες όπως τα ένζυμα (4), οι λιπιδικές μεμβράνες και το DNA (5), με αποτέλεσμα το οξειδωτικό στρες να εμπλέκεται στη φυσιολογική γήρανση, σε καρδιαγγειακά νοσήματα και νευροεκφυλιστικές διαταραχές.

#### 1.1 Πηγές Δραστικών Μορφών Οξυγόνου

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου παράγονται στα κύτταρα τόσο από ενδογενείς όσο και από εξωγενείς παράγοντες. Οι εξωγενείς παράγοντες μπορεί να είναι:

- i.  $\gamma$  – Ακτινοβολία
- ii. UV – Ακτινοβολία
- iii. Διάφορες τροφές
- iv. Φάρμακα
- v. Ρύποι
- vi. Ξενοβιοτικές ουσίες
- vii. Τοξίνες

Οι ενδογενείς πηγές ROS είναι: (6)

- i. Κύτταρα π.χ ουδετερόφουλα, λεμφοκύτταρα

- ii. Ένζυμα που παράγουν άμεσα ROS, όπως η NO-συνθάση
- iii. Ένζυμα που παράγουν έμμεσα ROS, όπως sPLA<sub>2</sub> και οξειδάση της ξανθίνης
- iv. Μεταβολισμός π.χ μιτοχόνδρια

Στο σχήμα που ακολουθεί αναφέρονται οι παθολογικές καταστάσεις που μπορούν να προκληθούν από τις ελεύθερες ρίζες και το οξειδωτικό στρες (2) (7) (8).

**Πίνακας 1.1:** Παθολογικές και άλλες καταστάσεις στις οποίες εμπλέκεται το οξειδωτικό στρες.

**Παθολογικές και άλλες καταστάσεις στις οποίες εμπλέκεται το οξειδωτικό στρες.**

**Νευροεκφυλιστικές νόσοι**

**(Alzheimer, Parkinson, Μυϊκή δυστροφία)**

**Καρδιακή ή εγκεφαλική βλάβη**

**λόγω επαναιμάτωσης μετά από ισχαιμία**

**Φλεγμονή**

**Ηπατική νόσος λόγω υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ**

**Διαβήτης**

**Οξεία νεφρική ανεπάρκεια**

## 1.2 Λιπιδική Υπεροξείδωση

Ένας σημαντικός στόχος των ελεύθερων ριζών είναι η κυτταρική μεμβράνη λόγω της παρουσίας ακόρεστων λιπαρών οξέων καθώς και ενζύμων / ενζυμικών συστημάτων που συμβάλουν στη δημιουργία τους. Οι ρίζες που δεν εξουδετερώνονται από το αμυντικό σύστημα προκαλούν υπεροξείδωση των λιπιδίων (LPO) των μεμβρανών οδηγώντας σε



ανεπανόρθωτες βλάβες στο κύτταρο. Τα υδροξυ-λιπίδια, τα οποία σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της LPO, μπορούν να σχηματίσουν πλέγματα, τα οποία δημιουργούν πόρους στην μεμβράνη επιτρέποντας τη διάχυση διαφόρων ουσιών μέσα στο κύτταρο (9).

Ο μηχανισμός LPO συνοψίζεται στη σειρά των αντιδράσεων που φαίνονται πιο κάτω:



Η έναρξη μπορεί να γίνεται από μη ενζυματική ή ενζυματικά καταλυόμενη αντίδραση μεταφοράς μονήρους ηλεκτρονίου. Επίσης, ο ρυθμός της αντίδρασης 2 είναι πολύ μεγαλύτερος από της 3, η οποία εξαρτάται από το βαθμό ακορεστότητας του λιπαρού οξέος (10).

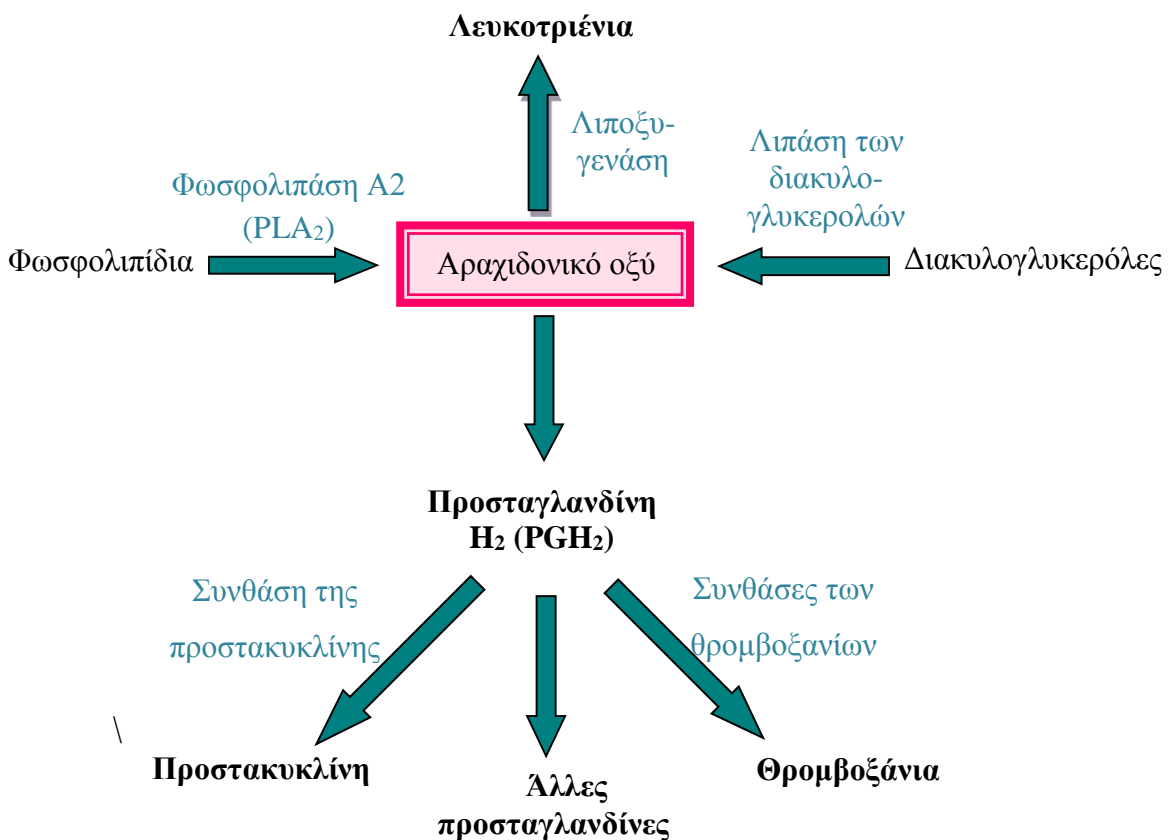
### 1.3 Οξειδωτικοί παράγοντες και ενεργοποίηση φωσφολιπασών

Οι φωσφολιπάσες PLA<sub>2</sub> όπως θα αναφερθεί παρακάτω, ρυθμίζουν τη συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια της μεμβράνης, εξασφαλίζοντας τη σταθερότητα της μεμβράνης, ρευστότητα και διαπερατότητα, και ως εκ τούτου συμμετέχουν στην ρύθμιση των διαδικασιών μεταφοράς μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Υπερβολική απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων από κυτοσολική και εκκριτική PLA<sub>2</sub> ενισχύει τη δραστηριότητα της κυκλοοξυγενάσης 2 και τη σύνθεση των προσταγλανδινών, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη απελευθέρωση ελεύθερων ριζών και προφλεγμονωδών κυτοκινών.

Επιπρόσθετα, οι φωσφολιπάσες συνδέονται με οξείες και χρόνιες διαταραχές του νευρικού συστήματος και της καρδιάς.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΕΣ A<sub>2</sub>

Οι φωσφολιπάσες A<sub>2</sub> είναι μια υπεροικογένεια λιπολυτικών ενζύμων, στην οποία τα τελευταία 30 χρόνια έχει αφιερωθεί πολύ μεγάλος αριθμός δημοσιεύσεων (11) (12). Ο ρόλος τους είναι η κατάλυση της υδρόλυσης του εστερικού δεσμού στη sn-2 θέση των γλυκεροφωσφολιπιδίων απελευθερώνοντας ελεύθερα λιπαρά οξέα και λυσοφωσφολιπίδια (13). Συχνά σε αυτή τη θέση τα γλυκεροφωσφολιπίδια περιέχουν αραχιδονικό οξύ το οποίο όταν ελευθερωθεί με την υδρόλυση, αποτελεί πρόδρομη ένωση για την παραγωγή εικοσανοειδών (προσταγλανδίνες, προστακυκλίνη και λευκοτριένια) και άλλων σχετικών βιοενεργών λιπιδίων (14).



Σχήμα 2.1: Μεταβολισμός του Αραχιδονικού οξέος

Τα εικοσανοειδή θεωρούνται τοπικές ορμόνες και είναι γνωστό ότι οι προσταγλανδίνες διεγείρουν τη φλεγμονή, ρυθμίζουν τη ροή του αίματος σε συγκεκριμένα όργανα, ελέγχουν τη μεταφορά σιδήρου διαμέσου των μεμβρανών, τροποποιούν τη

συναπτική μεταβίβαση και επάγουν τον ύπνο (1). Τα λυσοφωσφολιπίδια από την άλλη, όπως το λυσοφωσφατιδικό οξύ (LPA) και η 1-φωσφορική σφιγγοσίνη (S1P), είναι ισχυροί βιολογικά ενεργοί λιπιδικοί μεσολαβητές οι οποίοι ασκούν μεγάλη επίδραση στα κύτταρα μέσω των G πρωτεϊνικών υποδοχέων (15). Παράλληλα, το LPA και η λυσοφωσφατιδυλοχολίνη (LPC) αποτελούν πρόδρομες ενώσεις για άλλες βιοδραστικές ενώσεις όπως ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) (16). Η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η πνευμονική φλεγμονή, νευρολογικές διαταραχές όπως σκλήρυνση κατά πλάκας, καρδιαγγειακές παθήσεις συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρυνσης και ο καρκίνος είναι παθήσεις στις οποίες εμπλέκονται οι φωσφολιπάσες A<sub>2</sub> καθιστώντας τις έτσι ως έναν πολύ ενδιαφέροντα και υποσχόμενο στόχο στη φαρμακευτική βιομηχανία (17) (18).

## 2.1 Κατηγοριοποίηση των PLA<sub>2</sub>

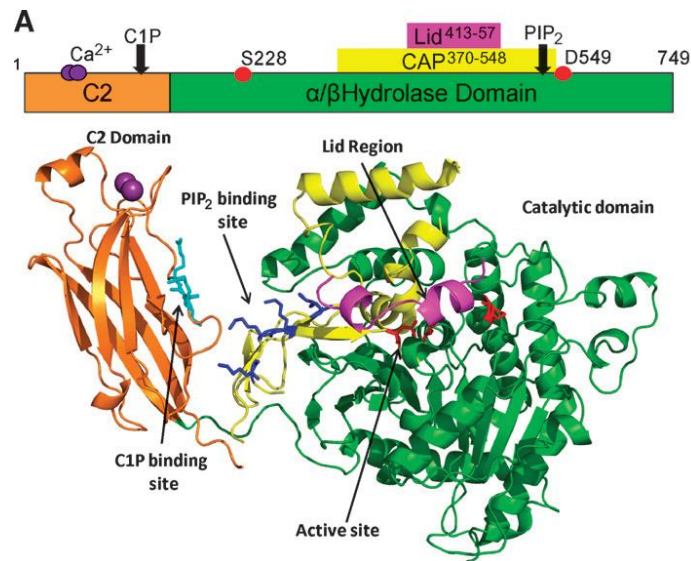
Η υπεροικογένεια των φωσφολιπασών A<sub>2</sub> αποτελείται από δεκαπέντε ομάδες στις οποίες τα ένζυμα διαφέρουν ως προς την πρωτοταγή αλληλουχία, τη δομή και το μηχανισμό δράσης. Οι PLA<sub>2</sub>s μπορούν να διαχωριστούν σε τέσσερις κύριους τύπους-κατηγορίες ενζύμων (11).

- Οι κυτοσολικές cPLA<sub>2</sub>
- Οι Ca<sup>2+</sup> ανεξάρτητες iPLA<sub>2</sub>
- Οι εκκρινόμενες sPLA<sub>2</sub>
- Οι λιποπρωτεϊνικές LpPLA<sub>2</sub>

Για να θεωρηθεί ένα ένζυμο φωσφολιπάση και να συμπεριληφθεί στην ομάδα των PLA<sub>2</sub> εξετάζεται ο καταλυτικός μηχανισμός (His/Asp, Ser/Asp ή Ser/His/Asp υδρολάση), η λειτουργία του και τα δομικά χαρακτηριστικά (19).

### 2.1.1 Κυτοσολικές cPLA<sub>2</sub>

Οι κυτοσολικές PLA<sub>2</sub> είναι πρωτεΐνες μεγάλου μοριακού βάρους που κυμαίνεται μεταξύ 61-114 kD. Στην κατηγορία αυτή εμπεριέχονται οι ομάδες IVA, IVB, IVC, IVD, IVE, IVF. Όλες οι cPLA<sub>2</sub> εκτός της IVC ομάδας απαιτούν την παρουσία Ca<sup>2+</sup> για τη δράση τους μέσω της C2 περιοχής και σε αντίθεση με τις sPLA<sub>2</sub> τα ιόντα Ca<sup>2+</sup> είναι απαραίτητα για τη μεταφορά του ενζύμου στην ενδοκυτταρική περιοχή και όχι για τη καταλυτική του δράση. Τα διαφορετικά GIV ένζυμα διαφέρουν ως προς την εκλεκτικότητά τους ως προς το λιπαρό οξύ που υπάρχει στην sn-2 θέση (20). Καλύτερα χαρακτηρισμένη είναι η GIVA ομάδα η οποία έχει καταλυτική δυάδα Ser/Asp και παρουσιάζει εκλεκτικότητα στο αραχιδονικό οξύ (AA) (21). Αναστολείς των ενζύμων αυτών μπορούν να βρουν εφαρμογή ως φάρμακα κατά φλεγμονωδών παθήσεων, του καρκίνου του προστάτη (22) και της νόσου Alzheimer (23).



**Σχήμα 2.2:** Η κρυσταλλική δομή της ομάδας IVA PLA<sub>2</sub> όπως προσδιορίστηκε από το Dessen και τους συνεργάτες του (24). Η C2 περιοχή φαίνεται με πορτοκαλί, με δεσμευμένα δύο Ca<sup>2+</sup> με μωβ. Η καταλυτική περιοχή φαίνεται στα δεξιά με τη περιοχή πρόσδεσης να είναι με κίτρινο και η περιοχή «καλύματος» 415–432 με ροζ. Το ενεργό κέντρο Ser-228, Asp-549, και Arg-200 είναι με κόκκινο χρώμα. Η PIP<sub>2</sub> περιοχή πρόσδεσης φαίνεται με σκούρο μπλε και η C1P περιοχή πρόσδεσης με γαλάζιο. (13)

### 2.1.2 Οι Ca<sup>2+</sup> ανεξάρτητες iPLA<sub>2</sub>

Οι iPLA<sub>2</sub> είναι ένζυμα μοριακού βάρους 85-88kD και σε αντίθεση με τις άλλες κατηγορίες PLA<sub>2</sub> δεν είναι απαραίτητη η παρουσία ιόντων Ca<sup>2+</sup> για τη δράση τους. Η κατηγορία αυτή εμπεριέχει έξι τύπους (GVIA, GVIB, GVIC, GVID, GVIE και GVIF PLA<sub>2</sub>) και όπως και οι cPLA<sub>2</sub> στο ενεργό τους κέντρο υπάρχει μία σερίνη (19). Παρόλα αυτά δεν φαίνεται να παρουσιάζουν εκλεκτικότητα για το λιπαρό οξύ αντίθετα με τις cPLA<sub>2</sub> (20). Οι iPLA<sub>2</sub> θεωρούνται υπεύθυνες για την αναδόμηση των φωσφολιπιδίων στις μεμβράνες (25). Το πλέον χαρακτηρισμένο είναι το ένζυμο GVIA το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο σε πολλών ειδών κύτταρα παρόλο που ο ρόλος του διαφέρει από κύτταρο σε κύτταρο (17). Τέλος οι φωσφολιπάσες αυτού του τύπου σύμφωνα με τον Ramanadham S. εμπλέκονται στη διαδικασία σχηματισμού των οστών (26).

### 2.1.3 Φωσφολιπάσες A<sub>2</sub> που σχετίζονται με τη λιποπρωτεΐνη (Lp-PLA<sub>2</sub>)

Η κατηγορία αυτή αναφέρεται και ως PAF ακετοϋδρολάση (PAF-AH) ή GVIIA λόγω της ικανότητας της να αποσπά την ακετυλο ομάδα από την sn-2 θέση του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF), καθώς και της σύνδεσής της με λιποπρωτεΐνες (17). Η LpPLA<sub>2</sub> είναι εκκρινόμενο ένζυμο και έχει πρόσβαση σε υποστρώματα στην υδατική φάση, αντίθετα με τις υπόλοιπες PLA<sub>2</sub> (27). Έχει καταλυτική τριάδα Ser-His-Asp και όχι δυάδα, ενώ για τη δράση της δεν απαιτείται παρουσία ιόντων Ca<sup>2+</sup>. Η αντιφλεγμονώδης δράση της LpPLA<sub>2</sub> είναι γνωστή από το 1995 (28). Ωστόσο, νεώτερες μελέτες απέδειξαν ότι η Lp-PLA<sub>2</sub> αποικοδομεί τα πολικά οξειδωμένα φωσφολιπίδια που παράγονται κατά την οξειδωτική τροποποίηση της LDL, ή την οξείδωση κυτταρικών μεμβρανών ή κατά την κυτταρική απόπτωση. Η υδρόλυση των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων από την Lp-PLA<sub>2</sub> έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή λυσοφωσφατιδυλοχολίνης (lysoPC) και οξειδωμένων ελεύθερων λιπαρών οξέων τα οποία εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα προφλεγμονωδών και προαποπτωτικών δράσεων (29). Πιο πρόσφατες κλινικές δοκιμές έχουν καθορίσει το ένζυμο αυτό ως δείκτη πρόγνωσης της στεφανιαίας νόσου (30), (31).

#### 2.1.4 Εκκρινόμενη sPLA<sub>2</sub>

Οι sPLA<sub>2</sub> είναι ένζυμα μικρού μοριακού βάρους 14-18kDa, περιέχουν την καταλυτική δυάδα His/Asp στο ενεργό τους κέντρο (32) και για την καταλυτική τους δράση απαιτείται η παρουσία ιόντων Ca<sup>2+</sup> (και η πρόσδεσή τους στη θηλιά του ενζύμου) και η ύπαρξη έξι έως οκτώ δισουλφιδικών δεσμών (33) (19). Στα θηλαστικά υπάρχουν δέκα είδη sPLA<sub>2</sub> (IB (GIB), IIA, IIC, IID, IIE, IIF, III, V, X και XII) εκ των οποίων τα εννέα υπάρχουν και στον άνθρωπο. Οι διαφορετικές sPLA<sub>2</sub> διαφέρουν ως προς την κατανομή τους στους ιστούς, την υδρολυτική τους δράση και ως προς την εκλεκτικότητά τους για τα φωσφολιπίδια (34). Οι περισσότερες sPLA<sub>2</sub> παρουσιάζουν την ιδιότητα της μεσεπιφανειακής ενεργοποίησης δηλαδή αύξηση της δραστηριότητας όταν το υπόστρωμα υπάρχει ως μεγάλα λιπιδικά συσσωματώματα (large lipid aggregate) και όχι όταν υπάρχει ως μονομερές (13). Σε μερικές περιπτώσεις η δραστηριότητα των sPLA<sub>2</sub> φάνηκε να εξαρτάται ή να συνδέεται με τη δραστηριότητα της GIVA cPLA<sub>2</sub> (17).

**Πίνακας 2.1:** Η κατανομή των sPLA<sub>2</sub> στους ιστούς, τα χαρακτηριστικά και οι λειτουργίες τους ανά ομάδα στα θηλαστικά.

<b>Θηλαστικά - sPLA<sub>2</sub>s</b>		
<b>sPLA<sub>2</sub>s</b>	<b>Κατανομή στους ιστούς</b>	<b>Χαρακτηριστικά και Λειτουργίες</b>
<b>IB</b>	Παγκρεατικά εκκρίματα, πνεύμονες, συκώτι, σπλήνα, νεφρά. Ωοθήκες και εγκέφαλος.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πέψη των διαιτητικών PLAs αντιβακτηριακή, παραγωγή εικοσανοειδών, συσπάσεις κυττάρων, κυτταρικός πολλαπλασιασμός και μετανάστευση</li> </ul>
<b>II A</b>	Εντερική βλεννογόνος, δακρυϊκός αδένας, επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πρωτείνες οξείας φάσης, αντιβακτηριακή, πολλαπλασιασμός κυττάρων, απόπτωση, αθηρογένεση</li> </ul>
<b>C</b>	Ψευδογονιδια (στους ανθρώπους), όρχεις, πάγκρεας (στα ποντίκια)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μη καθορισμένο</li> </ul>
<b>D</b>	Πάγκρεας, σπλήνα θύμος, δέρμα, πνεύμονες, ωοθήκες, ηωσινόφιλα	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μη καθορισμένο</li> </ul>
<b>E</b>	Θυροειδής αδένας, μήτρα, έμβρυο	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αντιβακτηριακή</li> </ul>
<b>F</b>	Πλακούντας, όρχεις, θύμος ήπαρ, νεφρό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αντιβακτηριακή</li> </ul>
<b>III</b>	Νεφρό, καρδιά, συκώτι, μύες, πλακούντα, λευκοκύτταρα	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεγάλου μοριακού βάρους ένζυμα, ανττική.</li> </ul>
<b>V</b>	Καρδιά, μάτια, πάγκρεας, μακροφάγα, ουδετερόφιλα, μαστοκύτταρα	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αντιβακτηριακή, ανττική, αθηρογενετική, απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος, παραγωγή εικοσανοειδών</li> </ul>
<b>X</b>	Έντερο, πνεύμονας, όρχεις, στομάχι, ουδετερόφιλα, μακροφάγα	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εκκρίνεται ως προένζυμο, αντιβακτηριακή, ανττική, αθηρογενετική, απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος, παραγωγή εικοσανοειδών</li> </ul>
<b>XII A</b>	Καρδιά, σκελετικοί μύες, νεφρός, πάγκρεας	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αντιβακτηριακή</li> </ul>
<b>B</b>	Συκώτι, νεφρός, σκελετικοί μύες, καρδιά	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μη καθορισμένο</li> </ul>

### 2.1.4.1 Λειτουργίες των sPLA<sub>2</sub>

Πιο κάτω αναφέρονται οι λειτουργίες των sPLA<sub>2</sub> και αναλύονται οι σημαντικότερες εξ αυτών.

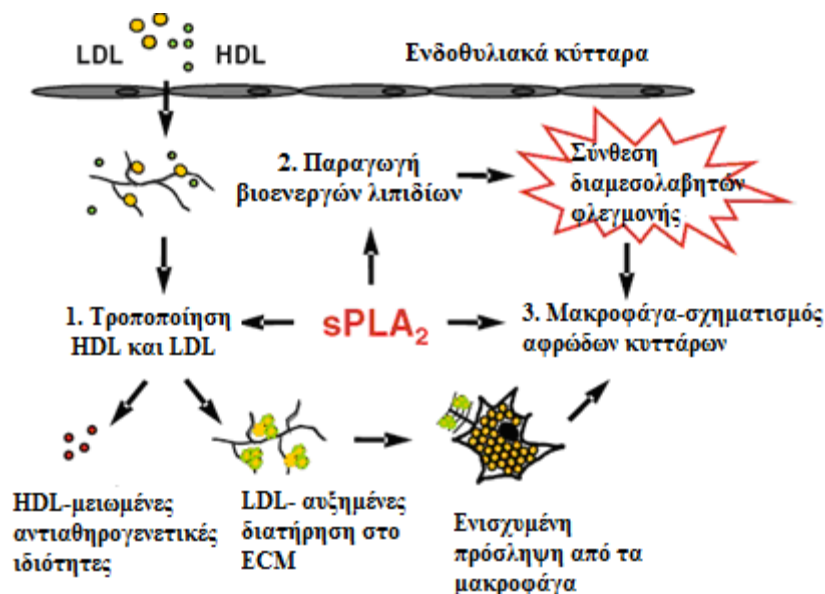
- *Ανοσία ξενιστή / Αντιμικροβιακή δράση:*

Η ομάδα ΠΑ sPLA<sub>2</sub> έχει αποδειχθεί ότι έχει σημαντική αντιμικροβιακή δράση υδρολύοντας την αρνητικά φορτισμένη μεμβράνη των Gram αρνητικών βακτηρίων (35). Επίσης, αργότερα ανακαλύφθηκε η άμεση και ισχυρή αντιβακτηριακή δράση ενάντια σε πολλά θετικά Gram βακτηρίδια συμπεριλαμβανομένων των *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes* και *Bacillus anthracis* (36). Τα ένζυμα αυτά βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα δάκρυα, στο σπερματικό πλάσμα, τον εντερικό αυλό, στις φλεγμονώδεις εκκρίσεις, στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και στον ορό των ασθενών με βακτηριακές λοιμώξεις, υποδεικνύοντας έτσι ότι το ένζυμο υπάρχει σε στρατηγικά σημεία συμβάλλοντας στην αντιβακτηριακή άμυνα του οργανισμού *in vivo*.

- *Αθηροσκλήρωση*

Οι sPLA<sub>2</sub> ασκούν πολλαπλές προαθηρογενετικές δράσεις στο τοίχωμα των αγγείων με τρεις πιθανούς τρόπους: 1) παράγοντας προφλεγμονώδεις λιπιδικούς μεσολαβητές, όπως οι προσταγλανδίνες, τα θρομβοξάνια, τα λευκοτριένια και τα λυσοφωσφολιπίδια, 2) υδρολύοντας LDL σωματίδια και μετατρέποντάς τα σε προαθηρωματικά σωματίδια και 3) προωθώντας πολλαπλές φλεγμονώδεις διεργασίες σε διάφορα κύτταρα από το αρτηριακό τοίχωμα (37).

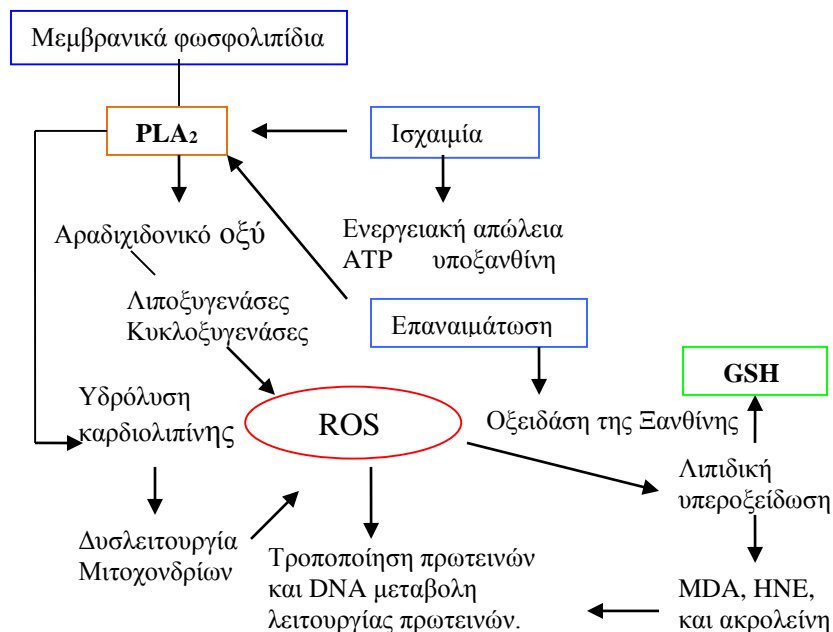




**Σχήμα 2.3:** Προαθηρογενετικές δράσεις των sPLA<sub>2</sub> στα τοιχώματα των αγγείων.

- *Παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και κυτταροτοξικότητα (38) (39),*

Η υδρόλυση της καρδιολιπίνης από τη μιτοχονδριακή sPLA<sub>2</sub> διαταράσσει την μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα και αυξάνει την παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Επίσης, ο οξειδωτικός μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος παράγει ROS (40). Αυτές λοιπόν οι δυο διαδικασίες συμβάλλουν στο σχηματισμό των υπερόξυ λιπιδίων, τα οποία αποικοδομούνται σε δραστικά προϊόντα αλδεϋδης (μηλονοδιαλδεϋδη, 4-υδροξυνονενάλη, και ακρολεΐνη), που προσδέονται ομοιοπολικά με πρωτεΐνες / νουκλεϊκά οξέα, μεταβάλλοντας τη λειτουργία τους και προκαλώντας κυτταρικές βλάβες (38). Έχει αποδειχθεί με διαγονιδιακά ποντίκια ότι οι ROS συμβάλλουν στην πρόκληση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (38).

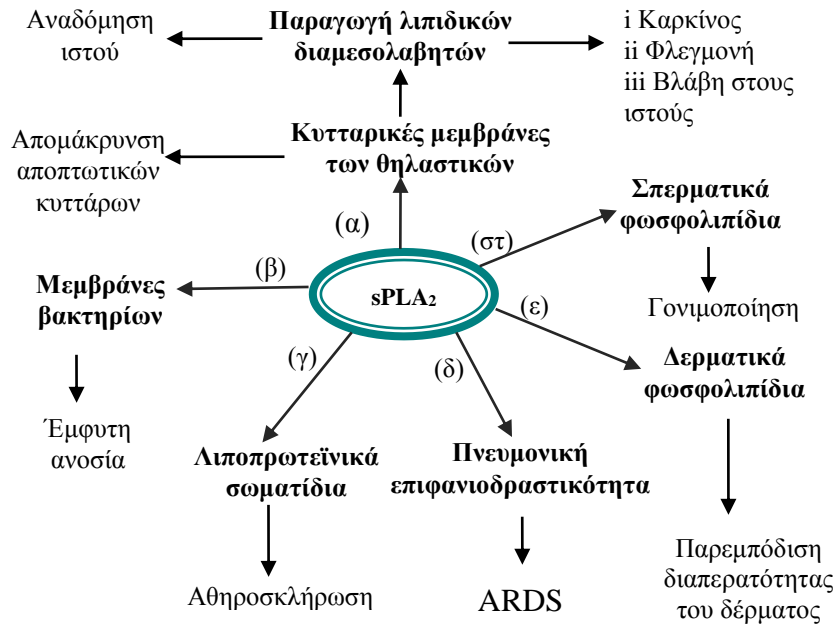


**Σχήμα 2.4:** Σχηματική απεικόνιση της εμπλοκής της PLA<sub>2</sub> στο σχηματισμό δραστικών μορφών οξυγόνου.

- *Φλεγμονή - Μεταβολισμός αραχιδονικού οξέος:*

Συγκεκριμένες ομάδες sPLA<sub>2</sub> συμμετέχουν στο μεταβολισμό του AA και το σχηματισμό εικοσανοειδών και επομένως φλεγμονής. Τα ένζυμα των ομάδων GIA, GIII, GV και GX υδρολύουν το AA από τα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών των θηλαστικών μέσω της πρόσδεσης τους στην εξωτερική στοιβάδα. Παράλληλα οι sPLA<sub>2</sub> υδρολύουν πολύ αποτελεσματικά και άλλα λιπαρά οξέα από τα φωσφολιπίδια οδηγώντας στην παραγωγή λυσοφωσφολιπιδίων (41). Όπως αναφέρθηκε στην αρχή του κεφαλαίου, τα λυσοφωσφολιπίδια επιδρούν στα φλεγμονώδη και ανοσολογικά κύτταρα και δρουν ως πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση του PAF συμβάλλοντας έτσι στη φλεγμονή.

Επιπρόσθετα οι φωσφολιπάσες εμπλέκονται στην *κυτταρική μετανάστευση* (42), στην *απόπτωση* (43) (39) (44), στον κυτταρικό *πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση* (45) (46), στην *πήξη του αίματος* (47) αλλά και στον *καρκίνο* (48) (49).



Σχήμα 2.5: Λειτουργίες των sPLA<sub>2</sub>

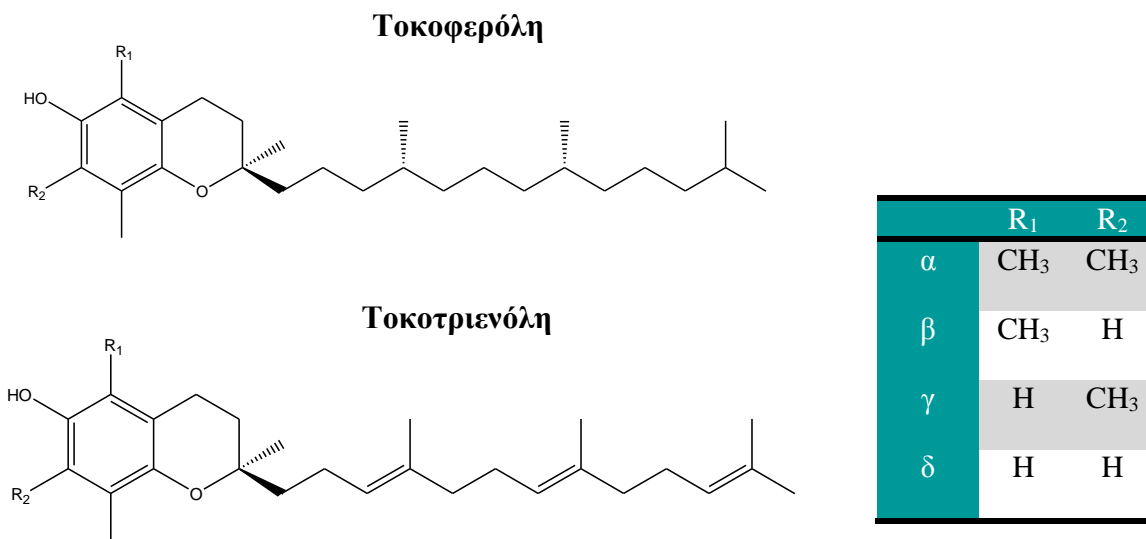
## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ - ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ (ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε, ΛΙΠΟΪΚΟ ΟΞΥ, ΚΑΦΕΪΚΟ ΟΞΥ) - ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ sPLA<sub>2</sub>**

### **3.1 Αντιοξειδωτικές ενώσεις**

Τα αντιοξειδωτικά γενικά είναι ουσίες φυσικές ή συνθετικές οι οποίες απαλλάσσουν τον οργανισμό από τις ελεύθερες ρίζες που παράγονται κατά το οξειδωτικό στρες, είτε σαρώνοντας τις, είτε αναστέλλοντας τη δημιουργία δραστικών μορφών οξυγόνου ή δεσμεύοντας τα μέταλλα που συμμετέχουν στη δημιουργία τους. Η αποτελεσματικότητα ενός αντιοξειδωτικού *in vivo* καθορίζεται από πολλούς παράγοντες, όπως τη δραστικότητα του προς την ελεύθερη ρίζα, τον εντοπισμό του από τον οργανισμό, τόσο τη συγκέντρωση όσο και την κινητικότητά του στο μικροπεριβάλλον, τις αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιοξειδωτικά, την απορρόφηση, την κατανομή, τη διατήρησή του στον οργανισμό, το μεταβολισμό και την ασφάλειά του. Επιπλέον, το αντιοξειδωτικό θα πρέπει να βρίσκεται εκεί όπου παράγονται οι ελεύθερες ρίζες επομένως να χορηγείται συνεχώς στον οργανισμό και στοχεύοντας προς την περιοχή στην οποία παρατηρείται η βλάβη .

### **3.2 Βιταμίνη Ε**

Η βιταμίνη Ε είναι γνωστή από το 1922. Ανακαλύφθηκε αρχικά από τους Evans και Bishop (50) αλλά το όνομά της το πήρε τρία χρόνια αργότερα. Η βιταμίνη Ε θεωρήθηκε υπεύθυνη για την ανάκαμψη της γονιμότητας σε ένα πείραμα με αρουραίους (51) και για το λόγο αυτό δόθηκε το όνομα α-τοκοφερόλη, από τις λέξεις «τόκος» και «φέρω». Ο χαρακτηρισμός και η δομή της ένωσης έγινε πολύ αργότερα, το 1936 από τον Evans (52) και ολοκληρώθηκε αργότερα με την περιγραφή τριών νέων συστατικών της βιταμίνης Ε, τις β-, γ- και δ- τοκοφερόλες (53). Τέλος, το 1963 ο Mayer σε δημοσίευσή του συμπλήρωσε ότι η ενεργή στερεοχημεία στο χώρο της α- τοκοφερόλης είναι η R και για τα τρία στερεοχημικά κέντρα (54).



**Σχήμα 3.1:** Οι δομές των τοκοφερολών και τοκοτριενολών που συμπεριλαμβάνονται στο σύμπλεγμα της βιταμίνης E.

Η πλέον βιοενεργή μορφή είναι η α-τοκοφερόλη η οποία και συντέθηκε πρώτη φορά από τον Karrer και τους συνεργάτες του το 1938 (55). Επίσης, παράγωγα των τοκοφερολών, οι τοκοτριενόλες συμπεριλαμβάνονται στην οικογένεια της βιταμίνης E, η οποία αποτελείται τελικά από οκτώ διαφορετικές ενώσεις παρόμοιας δομής. Είναι γνωστό ότι όλες οι ενώσεις που ανήκουν στην κατηγορία αυτής της βιταμίνης είναι φυσικής προέλευσης και δεν συντίθενται από ζωικούς οργανισμούς. Εντούτοις είναι απαραίτητη στα ζωικά κύτταρα για ένα πλήθος αντιοξειδωτικών λειτουργιών ουσιαστικής σημασίας για την ομαλή λειτουργία τους. Οι πλουσιότερες πηγές τοκοφερολών θεωρούνται το ελαιόλαδο, οι ηλιόσποροι, το λάδι από σόγια και το καλαμπόκι ενώ οι τοκοτριενόλες είναι τα κύρια συστατικά της βιταμίνης E στο φοινικέλαιο, στο κριθάρι και στο φλοιό του ρυζιού (56).

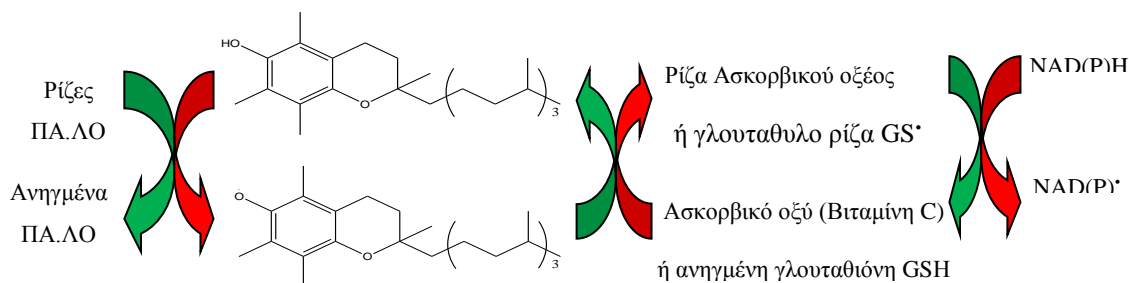
### 3.2.1 Αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης E (τοκοφερολών)

Τα αντιοξειδωτικά μπορούν να χωριστούν σε δύο ευρείες κατηγορίες:

- i. Τα προληπτικά αντιοξειδωτικά και τα
- ii. Διακοπής αλυσίδας (διάδοσης) αντιοξειδωτικά (chain-breaking). Μπορούν να διακόψουν ένα ή περισσότερα στάδια από την διαδικασία της λιπιδικής υπεροξείδωσης.

Η βιταμίνη E ανήκει στη δεύτερη κατηγορία. Ο βενζοπυρανικός δακτύλιος είναι αυτός που προσδίδει στην ένωση την αντιοξειδωτική ικανότητα ενώ η πλευρική αλυσίδα βοηθά το μόριο να συγκρατηθεί στη μεμβράνη (57).

Είναι σαφές ότι η βιολογική λειτουργία αυτής της βιταμίνης δεν είναι ειδική υπό την έννοια του να είναι ένας συμπαράγοντας για μια ενζυματική αντίδραση. Η α-τοκοφερόλη πραγματοποιεί μια πολύ αποδοτική ανακυκλώσιμη αντίδραση τερματισμού αλυσίδας για την απομάκρυνση των ριζών των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (ΠΑ.Λ.Ο) που παράγονται κατά την λιπιδική υπεροξείδωση.



**Σχήμα 3.2:** Η εμπλοκή της βιταμίνης E στην απομάκρυνση των ριζών των ΠΑ.Λ.Ο (58).

Οι ρίζες των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ανάγονται παίρνοντας ένα υδρογόνο από την υδροξυλομάδα της τοκοφερόλης σχηματίζοντας τη ρίζα της α-τοκοφερόλης η οποία εύκολα ανάγεται ξανά προς τη βιταμίνη E από το ασκορβικό οξύ ή την ανηγμένη

γλουταθειόνη. Η ρίζα του ασκορβικού ή η γλουτάθυλο ρίζα που σχηματίζεται ανακυκλώνεται ξανά προς τα αρχικά αντιοξειδωτικά (Βιταμίνη C ή GSH) αποσπώντας ένα άτομο υδρογόνου από το NADPH ή το NADH. Η γρήγορη αναγέννηση των τοκοφερολών από το ασκορβικό οξύ και την γλουταθειόνη επιτρέπουν τη συμμετοχή της τοκοφερόλης στη διακοπή πολλών αλυσιδωτών αντιδράσεων πριν καταναλωθεί.

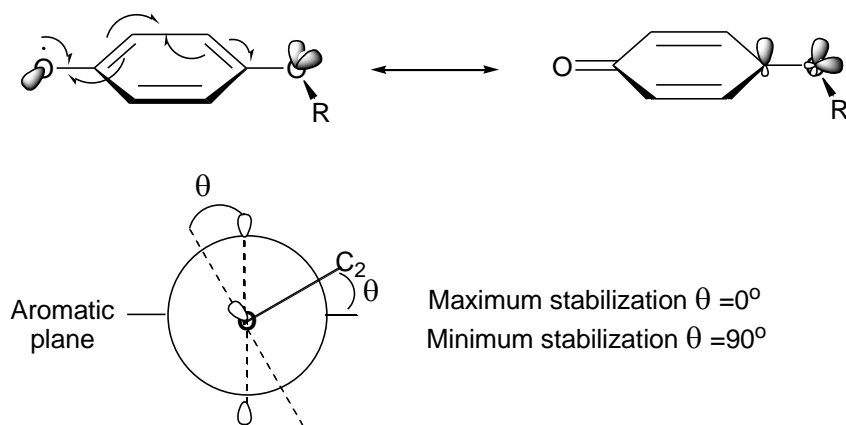
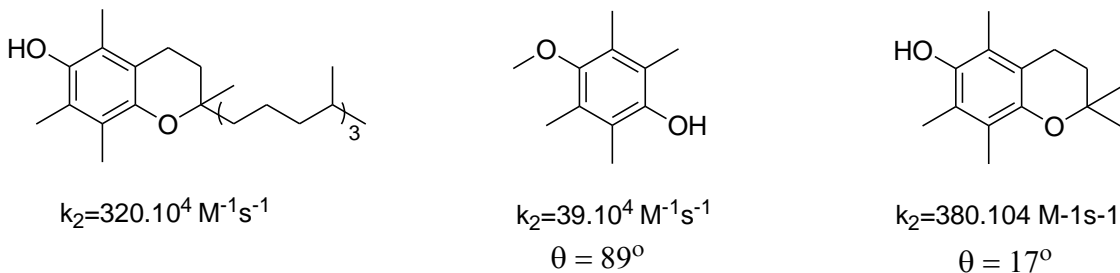
### 3.2.2 Σύγκριση αντιοξειδωτικής ικανότητας της Βιταμίνης Ε και άλλων φαινολών.

Η αναστολή της διαδικασίας της υπεροξειδωσης των λιπιδίων από φαινόλες περιλαμβάνει τις αντιδράσεις:



Η ταχύτητα της αντίδρασης (5), όταν πρόκειται για την α-τοκοφερόλη, είναι δέκα φορές μεγαλύτερη απ'ότι όταν πρόκειται για την 2,3,5,6-τετραμεθυλοφαινόλη σύμφωνα με τους Burton και Ingold. (57) Αυτό οφείλεται στο ότι η φαινοξυλική ρίζα της α-τοκοφερόλης που σχηματίζεται είναι σταθερότερη αφού η επικάλυψη του μονήρους ζεύγους του οξυγόνου του OH με το SOMO της ρίζας είναι ευνοϊκότερη. Σύμφωνα με τον Van Acker και όπως είναι εμφανές από τη δομή Newman (σχήμα 3.3) όσο μειώνεται η γωνία θ τόσο αυξάνεται η αντιοξειδωτική ικανότητα. Η γωνία θ στη περίπτωση της 2,3,5,6-τετραμέθυλοφαινόλη είναι 89° ενώ της βενζοπυρανόλης είναι μόλις 17° (10).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Θεραπευτική Προσέγγιση – Αντιοξειδωτικά (βιταμίνη E, λιποϊκό οξύ, καφεϊκό οξύ) – Αναστολείς sPLA<sub>2</sub>



**Σχήμα 3.3:** Όσο η γωνία  $\theta$  τείνει στο  $0$  αυξάνεται η αντιοξειδωτική ικανότητα της ένωσης λόγω της ευνοϊκότερης επικάλυψης των τροχιακών.

Συνοπτικά, το σύστημα του βενζοπυρανικού δακτυλίου διατηρεί ένα σχεδόν τέλειο προσανατολισμό του p μονήρους ζεύγους του αιθερικού οξυγόνου προς τον αρωματικό δακτύλιο ο οποίος, σε συνδυασμό με άλυκο υποκατάσταση στις άλλες τέσσερις θέσεις του δακτυλίου, εξηγεί τη πολύ καλή αντιοξειδωτική ιδιότητα της  $\alpha$ -τοκοφερόλης (59).

### 3.2.3 Αναστολή φωσφολιπασών A<sub>2</sub> από τη βιταμίνη E

Η βιταμίνη E εκτός από τις αντιοξειδωτικές τις ικανότητες έχει βρεθεί ότι ενεργοποιεί ή απενεργοποιεί ένα αριθμό ενζύμων. Το πρώτο ένζυμο που ανακαλύφθηκε ότι αναστέλλεται από τη βιταμίνη E είναι η πρωτεϊνική κινάση C (PKC) το 1988 (60). Άλλα παραδείγματα τέτοιων ενζύμων, που η δράση τους ρυθμίζεται από τη βιταμίνη E

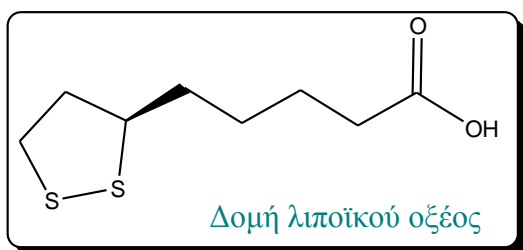


είναι η NADP οξειδάση (61), PKB/Akt (62), η 5-λιποξυγενάση (63), η κυκλοξυγενάση-2 (64) και οι φωσφολιπάσες A<sub>2</sub>.

Η δραστηριότητα των PLA<sub>2</sub> αναστάλθηκε στα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα, και λιποσώματα, αλλά παραδόξως ενισχύθηκε σε ενδοθηλιακά κύτταρα. Η αναστολή αποδίδεται στη μη-προσβασιμότητα υποστρώματος για τις PLA<sub>2</sub> στην μεμβράνη λόγω παρουσίας της α-τοκοφερόλης (65). Αυτό που δεν έχει εξακριβωθεί ακόμη είναι ποια κατηγορία PLA<sub>2</sub> επηρεάζεται. Πάντως η διαφορετική συμπεριφορά στα ενδοθηλιακά κύτταρα δείχνει ότι πιθανό να επηρεάζονται διαφορετικές PLA<sub>2</sub>.

### 3.3 α-Λιποϊκό Οξύ

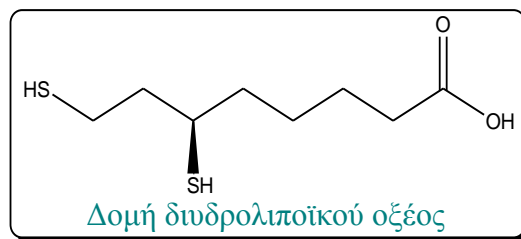
Το λιποϊκό οξύ γνωστό και ως 1,2-διθειολανο-3-πεντανοϊκό οξύ, 1,2-διθειολανο-3-βαλερικό οξύ και 6,8-διθειο-οκτανοϊκό ή θειοκτικό οξύ, είναι ένα αντιοξειδωτικό που



βρίσκεται ενδογενώς ως λιποαμίδιο σε πέντε πρωτεΐνες σε ευκαρυωτικά κύτταρα, όπου είναι ομοιοπολικά δεσμευμένο σε ένα μόριο λυσίνης. Λειτουργεί ως συμπράγοντας σε

πολυενζυμικά σύμπλοκα καταλύοντας την οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση των α-κετο οξέων όπως το πυρουβικό, το α-κετογλουταρικό και α-κετονοξέων με διακλαδισμένη αλυσίδα. Επίσης, συνδέει άκυλο-ομάδες και τις μεταφέρει από τη μία άκρη του ενζυμικού συμπλόκου στην άλλη ενώ συμμετέχει στη σύνθεση και αποικοδόμηση της γλυκίνης (66).

Πρώτη φορά απομονώθηκε από τον Reeds και τους συνεργάτες του το 1951 (67) και αρχικά θεωρήθηκε ως βιταμίνη. Αργότερα βρέθηκε ότι συντίθεται στα μιτοχόνδρια ανθρώπινων και ζωικών κυττάρων και η θεωρία αυτή αναιρέθηκε. Στον οργανισμό παράγεται από ένα λιπαρό οξύ με αλυσίδα

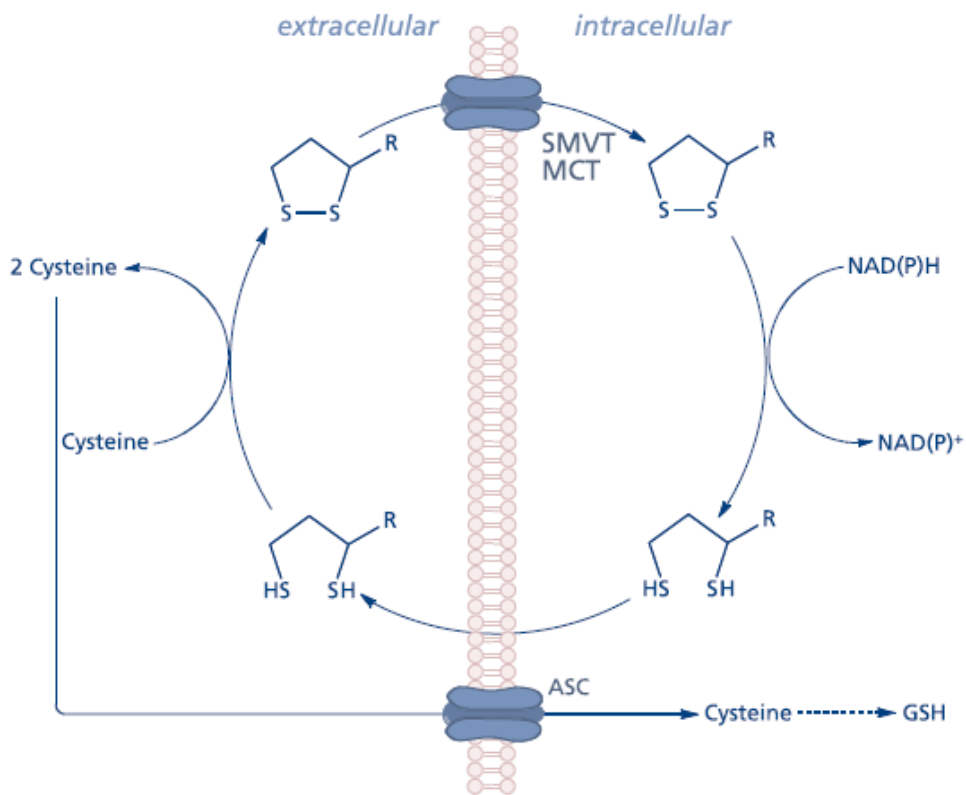


οκτώ ανθράκων ενώ το δισουλφίδιο προέρχεται από την κυστεΐνη. Λόγω της παρουσίας

ασύμμετρου ατόμου άνθρακα είναι μία οπτικά ενεργή ένωση. Στη φύση βρίσκεται ως R-εναντιομερές και είναι δεξιόστροφο. Η εναντιοκλεκτική σύνθεσή του είναι γνωστή από το 1985 (68).

### 3.3.1 Αντιοξειδωτική δράση του Λιποϊκού οξέος

Η αντιοξειδωτική δράση του λιποϊκού οξέος προτάθηκε νωρίς, το 1959, από τους Rosenberg και Culik (69). Η αποτελεσματικότητα του α-λιποϊκού οξέος ως αντιοξειδωτικό οφείλεται ουσιαστικά στο διυδρολιποϊκό οξύ. Το λιποϊκό οξύ απορροφάται από τον οργανισμό και μετατρέπεται στα κύτταρα σε διυδρολιποϊκό οξύ (70).



**Σχήμα 3.4:** Κυτταρική πρόσληψη και ελευθέρωση του λιποϊκού οξέος και τροποποίηση της εξωκυττάριας οξειδωτικής κατάστασης (71).

Το διυδρολιποϊκό οξύ που βρίσκεται στο εξωκυτταρικό περιβάλλον μετατρέπεται σε λιποϊκό οξύ ανάγοντας την κυστίνη σε κυστεΐνη. Το λιποϊκό οξύ εισέρχεται στο εσωτερικό του κυττάρου μέσω του μεταφορέα λιπαρών οξέων μεσαίας αλυσίδας (MCT). Εκεί ανάγεται ξανά προς διυδρολιποϊκό οξύ με τη συμβολή NAD(P)H και την οξείδωσή του σε NAD(P)<sup>+</sup> και ελευθερώνεται ξανά έξω από το κύτταρο (71).

Τόσο το λιποϊκό οξύ όσο και το και διυδρολιποϊκό οξύ δρουν ως ισχυρά αντιοξειδωτικά μέσω διαφόρων μηχανισμών όπως: (72)

- *Σάρωση των ελεύθερων ριζών.* Η αντιοξειδωτική δράση του λιποϊκού οξέος πηγάζει από την ύπαρξη της δισουλφιδικής ομάδας. Ο πενταμελής δακτύλιος που περιέχει τη δισουλφιδιομάδα με διέδρη γωνία 35° έχει μεγάλη τάση. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των τροχιακών των μονήρων ζευγών ηλεκτρονίων των ατόμων S δεν είναι ενεργειακά ευνοϊκή. Έτσι, το σχετικά υψηλό ενεργειακό φορτίο της δισουλφιδικής ομάδας στο λιποϊκό οξύ είναι υπεύθυνο για την υψηλή δραστηριότητά του έναντι οξειδωτικών παραγόντων.
- *Συμπλοκοποίηση μεταλλικών ιόντων* όπως σιδήρου, χαλκού και ψευδαργύρου.
- *Αναγέννηση ενδογενών και εξωγενών αντιοξειδωτικών*, όπως ουμπικινόνη, γλουταθειόνη, και ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C).

Η ικανότητα του λιποϊκού οξέος να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και η ανακύκλωση του διυδρολιποϊκού οξέος από το λιποϊκό οξύ κατά την καταστροφή των ελεύθερων ριζών είναι καταλυτικής σημασίας για την αντιοξειδωτική τους δράση. Επιπλέον, το ότι είναι αμφίφιλα μόρια τους προσδίδει ένα ακόμα πλεονέκτημα αφού τους επιτρέπει να εκδηλώνουν την αντιοξειδωτική τους δράση τόσο σε υδρόφιλο όσο και σε υδρόφοβο περιβάλλον.

### 3.3.2 Άλλες θεραπευτικές δράσεις του α-λιποϊκού οξέος

Το Λ.Ο είναι αποτελεσματικό σε πολλές παθολογικές καταστάσεις - συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη. Στο διαβήτη συγκεκριμένα αποτρέπει τη β-καταστροφή κυττάρων, ενισχύει την πρόσληψη της γλυκόζης, καθώς και η αντιοξειδωτική δράση του επιβραδύνει την ανάπτυξη των διαβητικών επιπλοκών όπως είναι η διαβητική νευροπάθεια (73). Ρακεμικό μίγμα R και S εναντιομερών 1:1 του συνθετικού ΛΟ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας (74).

Επίσης προηγουμένως αναφέρθηκε ότι το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή παίζουν σημαντικό ρόλο στις καρδιαγγειακές παθήσεις. Η ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τις καρδιαγγειακές παθήσεις όλων των τύπων (75). Σε πρόσφατη έρευνα με αρουραίους το 2010, βρέθηκε ότι συμπληρώματα Λ.Ο είχαν καρδιοπροστατευτική δράση σε μεγάλης ηλικίας αρουραίους. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι μπορεί να παρεμποδίσει την αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου λόγω ηλικίας και σε ανθρώπους (76).

Η χρόνια φλεγμονή εκτός από καρδιαγγειακές παθήσεις, μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο και νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Ο Odabasoglu και οι συνεργάτες του έχουν αναφέρει ότι το Λ.Ο. παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση κατά της οξείας και χρόνιας φλεγμονής (77).

Επιπρόσθετα το Λ.Ο. βοηθά στη απομάκρυνση των τοξικών ουσιών στο συκώτι (72), ενώ αναστέλλει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (78). Εκτός αυτών χρησιμοποιείται σε διάφορες περιπτώσεις νευροεκφυλιστικών διαταραχών όπως η γήρανση, οι νόσοι Parkinson και Alzheimer καθώς και η εγκεφαλική ισχαιμία-επαισιμότητα. Σε ένα μοντέλο τραυματικής βλάβης του εγκεφάλου, ο Toklu και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι το Λ.Ο. βελτίωσε την λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού με παράλληλη εξασθένηση της κεντρικής και συστηματικής φλεγμονής (79). Γενικότερα, μελέτες έχουν δείξει την ευεργετική του δράση σε καταστάσεις οξειδωτικού στρες όπως η μυοκαρδιακή ισχαιμία-επαισιμότητα, η φλεγμονή, το AIDS και ηπατικές

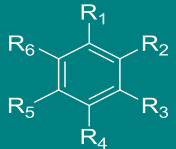
διαταραχές. Τέλος, βρέθηκε ότι η βιταμίνη Ε και το α-λιποϊκό οξύ αυξάνουν την καρδιακή απόδοση κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης μετά την ισχαιμία σε αρουραίους (80).

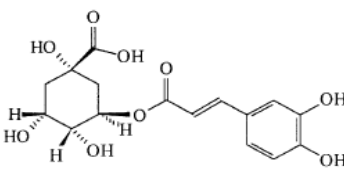
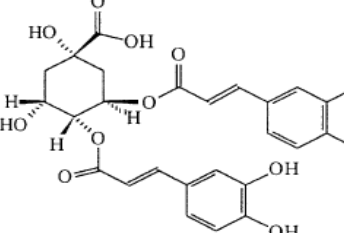
### 3.4 Φαινολικές ενώσεις και αντιοξειδωτική δράση

Οι φαινολικές ενώσεις είναι δευτερογενείς μεταβολίτες των φυτών και βρίσκονται σε όλα σχεδόν τα φυτικά υλικά, συμπεριλαμβανομένου των τροφίμων φυτικής προέλευσης. Η αποδοτικότητα των φαινολικών ενώσεων κατά των ριζών και ως αντιοξειδωτικά διαφοροποιείται και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως:

- i) Τον αριθμό των ομάδων υδροξυλίου που συνδέονται με τον αρωματικό δακτύλιο
- ii) Τη θέση των υδροξυλίων στον αρωματικό δακτύλιο. Για παράδειγμα, οι Rice-Evans (81) και Joyeux (82) περιέγραψαν την πλεονεκτική επίδραση μιας ο-υδροξυλο υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο κατά των ελευθέρων ριζών και την αντιοξειδωτική δράση των φαινολικών οξέων.
- iii) Τον χαρακτήρα των άλλων υποκαταστατών και τη σχετική τους θέση με τις υδροξυλομάδες του δακτυλίου. Επιπλέον οι Z. Sroka, και W. Cisowski έκαναν μία εκτενή έρευνα εξετάζοντας την αναστολή της λιπιδικής υπεροξειδωσης και σάρωσης του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> και της ρίζας 1,1-diphenyl-2-picrylhy-drazyl (DPPH<sup>•</sup>) από διαφορετικές φαινολικές ενώσεις, τα αποτελέσματα της οποίας φαίνονται στον πίνακα 3.1 (83).

**Πίνακας 3.1:** Σύγκριση φαινολικών οξέων ως προς την αναστολή λιπιδικής υπεροξειδωσης, τη σάρωση της ρίζας του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> και της ρίζας DPPH\*

Φαινολικό οξύ	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Αναστολή Λιπιδικής Υπεροξειδωσης Pi (%)	Σάρωση H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Hs (%)	Σάρωση ρίζας DPPH* Rs (%)
 3,4,5-Trihydroxybenzoic (Gallic)	COOH	H	OH	OH	OH	H	96±2	90.0±0.1	75±2
1,2,3- Trihydroxybenzene (Pyrogallol)	OH	OH	OH	H	H	H	95±3	74±2	79.5±0.6
3,4-Dihydroxycinnamic (Caffeic)	CH=CHCOOH	H	OH	OH	H	H	81.5	59±3	44.0±0.5
3,4-Dihydroxybenzoic (Protocatechuic)	COOH	H	OH	OH	H	H	89±4	55 ±2	41.2±0.6
3,4- Dihydroxyphenylacetic	CH <sub>2</sub> COOH	H	OH	OH	H	H	56±6	52 ±2	70.8±0.3
2,3-Dihydroxybenzoic (o-Pyrocatechuic)	COOH	OH	OH	H	H	H	65±7	47±3	46±3
2,5-Dihydroxybenzoic (Gentisic)	COOH	OH	H	H	OH	H	65±7	59 ±3	30.50±0.07
3,5-Dihydroxybenzoic (a-Resorcylic)	COOH	H	OH	H	OH	H	64±6	18±2	0.60±0.08
2,4-Dihydroxybenzoic (b-Resorcylic)	COOH	OH	H	OH	H	H	60±10	0.3±1.43	0.11±0.07
3-Hydroxybenzoic	COOH	H	OH	H	H	H	48±13	0.3±1.00	0.07±0.15
2-Hydroxybenzoic (Salicylic)	COOH	OH	H	H	H	H	0±13	0±2	0.11±0.07
4-Hydroxyphenylacetic	CH <sub>2</sub> COOH	H	H	OH	H	H	20±7	18±50.1	0.11±0.07

<p><b>3-Caffeoylquinic</b> (Chlorogenic)</p>		<p>93±4</p>	<p>20.2±0.6</p>	<p>93±4</p>
<p><b>3,4-Dicaffeoylquinic</b> (Isochlorogenic)</p>		<p>86±3</p>	<p>19.8±0.7</p>	<p>86±3</p>

### 3.5 Καφεϊκό οξύ

Το καφεϊκό οξύ, 3,4-διυδροξυκινναμικό οξύ ή αλλιώς 3-(3,4-διυδροξυφαιnyλο)-2-προπενοϊκό οξύ μπορεί να συγκαταλεγεί στην ευρύτερη κατηγορία των φαινολικών



ενώσεων. Βρίσκεται σε διάφορα φυτικά προϊόντα όπως καφέ, φασόλια, πατάτες, δημητριακά και τα λαχανικά (84) (85) (86). Επίσης, είναι μεταξύ των σημαντικότερων υδροξυκινναμικών οξέων που υπάρχουν στο κρασί. Τα υδροξυκινναμικά οξέα

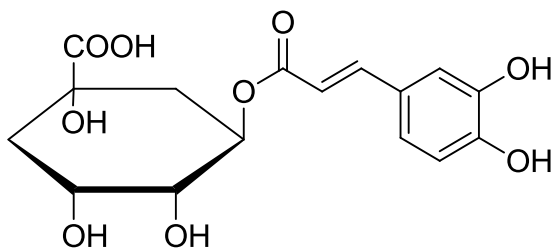
γενικά, έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω του ευρέος φάσματος βιολογικών δράσεων. Εμφανίζουν αντιοξειδωτικό χαρακτήρα, συμπλοκοποιούν μέταλλα, σαρώνουν τις ελεύθερες ρίζες ενώ παράλληλα έχουν αντιαλλεργικές, αντιφλεγμονώδες, αντιμικροβιακές, αντι-ικές, αντικαρκινικές ιδιότητες και δρουν ως UV-φίλτρα (87).

### 3.5.1 Αντιοξειδωτική δράση του καφεϊκού οξέος

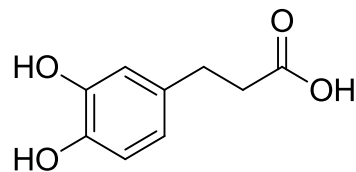
Οι μελέτες για την αντιοξειδωτική δράση του καφεϊκού οξέος είναι πολυάριθμες. Το καφεϊκό οξύ που βρέθηκε στη πατάτα είναι σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στο φλοιό της. Μαζί με το χλωρογενικό οξύ (chlorogenic acid) παρεμποδίζουν την ενζυματική αμαύρωση και δρουν ως αντιοξειδωτικά. Στο καφεϊκό οξύ λόγω της ύπαρξης μίας δεύτερης υδροξυλομάδας στην όρθο θέση, αυξάνεται η αντιοξειδωτική δράση σε σχέση με άλλες φαινόλες λόγω της πρόσθετης σταθεροποίησης συντονισμού και το σχηματισμού της ο-κινόνης. Ο Gulcin απέδειξε ότι το καφεϊκό οξύ είναι ένα αποτελεσματικό αντιοξειδωτικό σε σύγκριση με άλλες πρότυπες αντιοξειδωτικές ενώσεις, όπως ΒΗΑ, ΒΗΤ, η α-τοκοφερόλη και το trolox ( ένα υδατοδιαλυτό ανάλογο της τοκοφερόλης), σε διαφορετικές in vitro δοκιμασίες συμπεριλαμβανομένης της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας με τη μέθοδο θειοκυανικού σιδήρου, σάρρωση της ABTS•+ της DPPH• και της ρίζας του ανιόντος του υπεροξειδίου και της ικανότητας συμπλοκοποίησης μετάλλου (88). Επιπλέον, σύμφωνα με τον Sroka και Cisowski είναι ισχυρός αναστολέας της υπεροξείδωσης των λιπιδίων (83).

Παρόλα αυτά ένα «μειονέκτημα» του είναι ο υδρόφιλος του χαρακτήρας ο οποίος μειώνει την αποτελεσματικότητά του στη σταθεροποίηση σε λιπόφιλα συστήματα, όπως τα λίπη και τα έλαια (89). Τέλος, το καφεϊκό οξύ, το διυδροκαφεϊκό οξύ και γενικά οι ο-διφαινόλες είναι καλά υποστρώματα της κατεχολικής οξειδάσης. Η αντίδραση οξειδωσης που συνδέεται με το μαύρισμα των κατεστραμμένων ιστών στα φρέσκα φρούτα, λαχανικά και στα γερασμένα φύλλα καταλύεται από πολυφαινολικές οξειδάσες. Έτσι το καφεϊκό οξύ υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να υφίστανται οξειδωση σε φυτικούς ιστούς ή στα τρόφιμα φυτικής προέλευσης, ενώ μεθυλιώνοντας ένα από τα δύο υδροξύλια δεν παρατηρείται καμία αλληλεπίδραση με το ένζυμο (90).





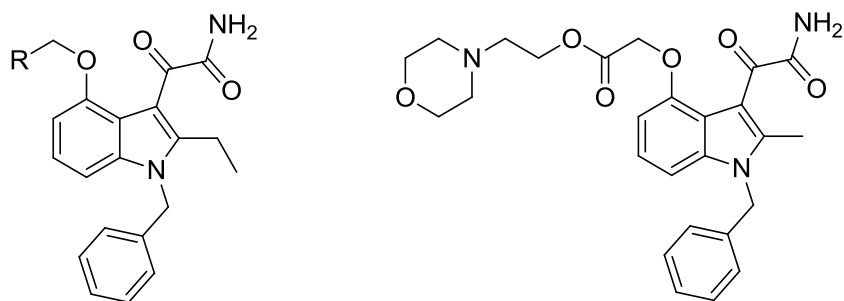
Χλωρογενικό οξύ



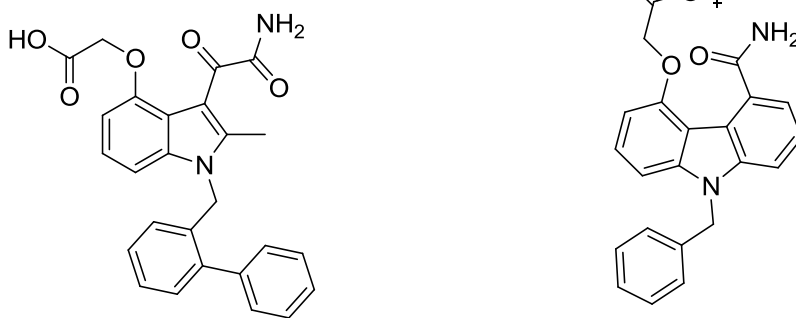
Διυδροκαφεϊκό οξύ

### 3.6 Αναστολείς sPLA<sub>2</sub>

Στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί διάφοροι αναστολείς για την sPLA<sub>2</sub> με ισχυρή ανασταλτική δράση, όπως ανάλογα φωσφολιπιδικών υποστρωμάτων, παράγωγα του μανοαλίδης, παράγωγα βενζολίου, λιπιδικές διαμίνες και άμινο αλκοόλες, παράγωγα κινολίνης, 4-αλκοξυβενζαμιδίνες, παράγωγα πιπεραζίνης, παράγωγα οξαδιαζολόνης, παράγωγα ινδολίου και ινδολιζίου, παράγωγα D-τυροσίνης, παράγωγα οξίμης της βεζοφαινόνης, παράγωγα καρβαζολίου, παράγωγα γλυκερόλης και φυσικά προϊόντα. Οι κυριότεροι από αυτούς, όπως συνοψίζονται από τους Μαγκριώτη και Κόκοτο, φαίνονται πιο κάτω (17):



Varespladib, R=COOH  
Varespladib methyl, R=COOCH<sub>3</sub>



Περισσότερο υποσχόμενες ενώσεις φάνηκαν οι Varespladib και Varespladib methyl, οι οποίες έχουν αναφερθεί ως sPLA<sub>2</sub> αναστολείς για τη θεραπεία καρδιαγγειακών παθήσεων και για τις οποίες, έχουν γίνει κλινικές μελέτες. Η πρώτη, είχε φθάσει στη φάση ΙΙ των κλινικών δοκιμών για τη θεραπεία σοβαρής σήψης. Παρόλα αυτά, οι δοκιμές τερματίστηκαν καθώς η αποτελεσματικότητα βρέθηκε χαμηλότερη από την αναμενόμενη (18).

Σύμφωνα με την Anthera Pharmaceuticals η χορήγηση αναστολέων sPLA<sub>2</sub> σε συνδυασμό με στατίνες βρέθηκε να μειώνει τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα (MACEs, major adverse cardiac events), τα επίπεδα φλεγμονής, καθώς και τα επίπεδα της LDL-C, σε άτομα που έχουν βιώσει πρόσφατα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από ότι οι στατίνες και μόνο (91).

Η ένωση Varespladib methyl το Μάιο του 2010 πέρασε στη φάση ΙΙΙ των κλινικών δοκιμών, η οποία θα αξιολογούσε την ασφάλεια καθώς και την αποτελεσματικότητα θεραπείας 16 εβδομάδων με μεθυλο varespladib στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα παράλληλα με τη χρήση ατορβαστατίνης και στα πρότυπα της περίθαλψης ατόμων με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Στις 9 Μαρτίου 2012, η Anthera Pharmaceuticals ανακοίνωσε ότι η μελέτη θα τερματιστεί λόγω της έλλειψης αποτελεσματικότητας μετά την σύσταση από την ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Ασφάλειας Δεδομένων (Data Safety Monitoring Board) παρόλο που η σύσταση αυτή ήταν εντελώς απροσδόκητη (18).

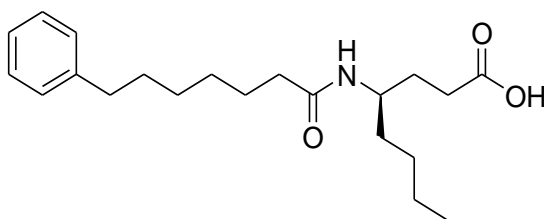
**ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ**

**ΜΕΡΟΣ**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2, οι εκκρινόμενες φωσφολιπάσες  $A_2$  είναι ένζυμα τα οποία εμπλέκονται έμμεσα σε πολλές παθολογικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένων της φλεγμονής και της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου στον οργανισμό. Εκλεκτικοί αναστολείς του ενζύμου sPLA<sub>2</sub> επομένως μπορούν να βρουν εφαρμογή ως φάρμακα κατά των παθολογικών αυτών καταστάσεων, και επιπρόσθετα εισάγοντας ένα αντιοξειδωτικό φαρμακοφόρο στο μόριο του αναστολέα πιθανό να αυξηθεί η αποτελεσματικότητά του ως φάρμακο.

Το 2008 το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών πρότεινε ένα αναστολέα ο οποίος παρουσίασε μεγάλη εκλεκτικότητα για την sPLA<sub>2</sub> και βασίζεται στο μη-φυσικό αμινοξύ (*R*)- $\gamma$ -νορλευκίνη (92).

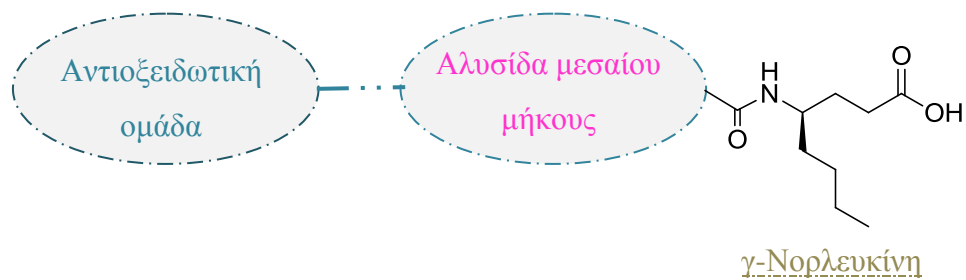


Τα χαρακτηριστικά του αναστολέα αυτού είναι η (*R*)- $\gamma$ -νορλευκίνη, ο αμιδικός δεσμός, μια μέσου μήκους αλειφατική αλυσίδα και ο αρωματικός δακτύλιος στο άλλο άκρο. Στα χαρακτηριστικά αυτά βασιστήκαμε όσον αφορά τη μία ομάδα αναστολέων που σχεδιάσαμε σε αυτή την έρευνα.

**Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν ο σχεδιασμός και η σύνθεση ενώσεων αναστολέων της sPLA<sub>2</sub> συνδυάζοντας παράλληλα και αντιοξειδωτική δράση.**

Για το σκοπό αυτό σχεδιάστηκαν:

- i. αμιδικά παράγωγα που βασίζονται στη γ-νορλευκίνη και εμπεριέχουν προστατευμένες και ελεύθερες αντιοξειδωτικές ομάδες του παρακάτω γενικού τύπου:



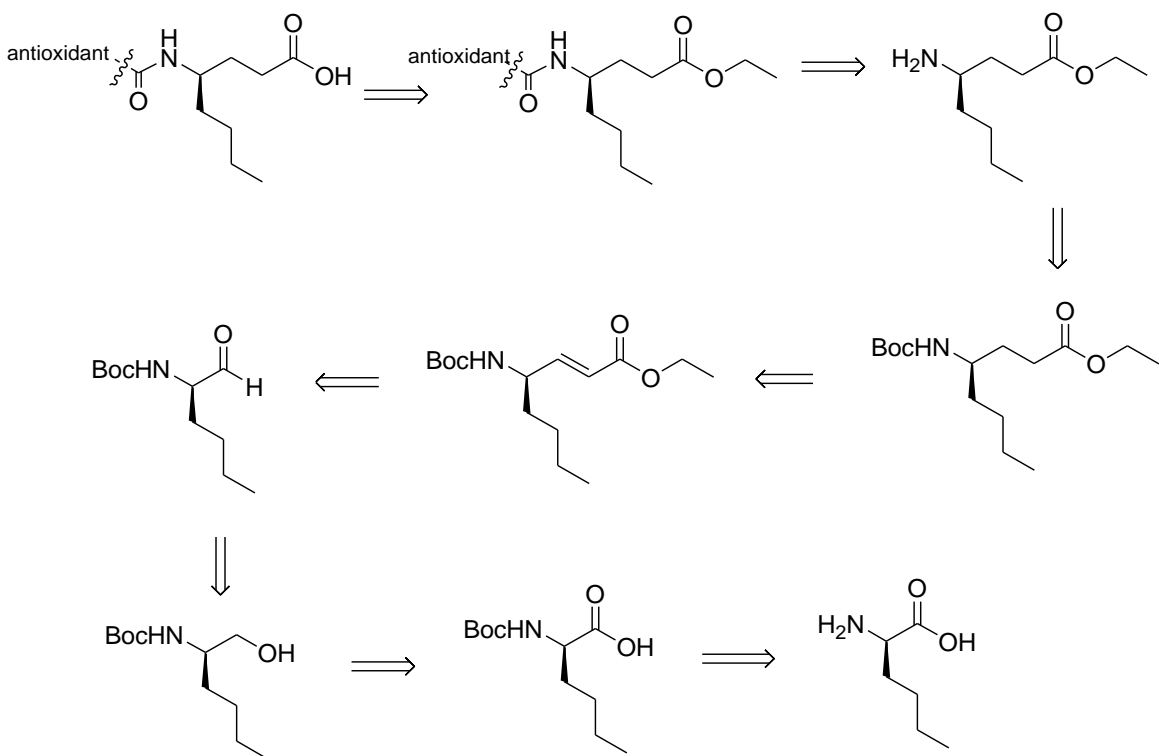
- ii. 2-οξοαμιδικό παράγωγο.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΩΝ

### 5.1 Σύνθεση αμιδικών παραγώγων που βασίζονται στη γ-νορλευκίνη και εμπεριέχουν αντιοξειδωτικές ομάδες.

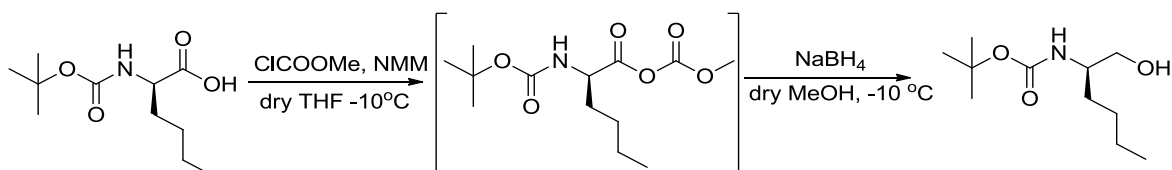
Στο σχήμα που ακολουθεί παρουσιάζεται η ρετροσυνθετική ανάλυση σύνθεσης των αμιδίων που σχεδιάστηκαν. Κοινό χαρακτηριστικό των ενώσεων αυτών είναι ένα μη φυσικό αμινοξύ, η γ-νορλευκίνη, στο τελικό άκρο. Οι αντιοξειδωτικές ομάδες που εμπεριέχουν βασίζονται σε φαινολικά ανάλογα, ανάλογα της βιταμίνης E, του λιποϊκού οξέος καθώς και του καφεϊκού οξέος.



**Σχήμα 5.1:** Ρετροσυνθετική ανάλυση των αναστολέων που βασίζονται στη γ-νορλευκίνη

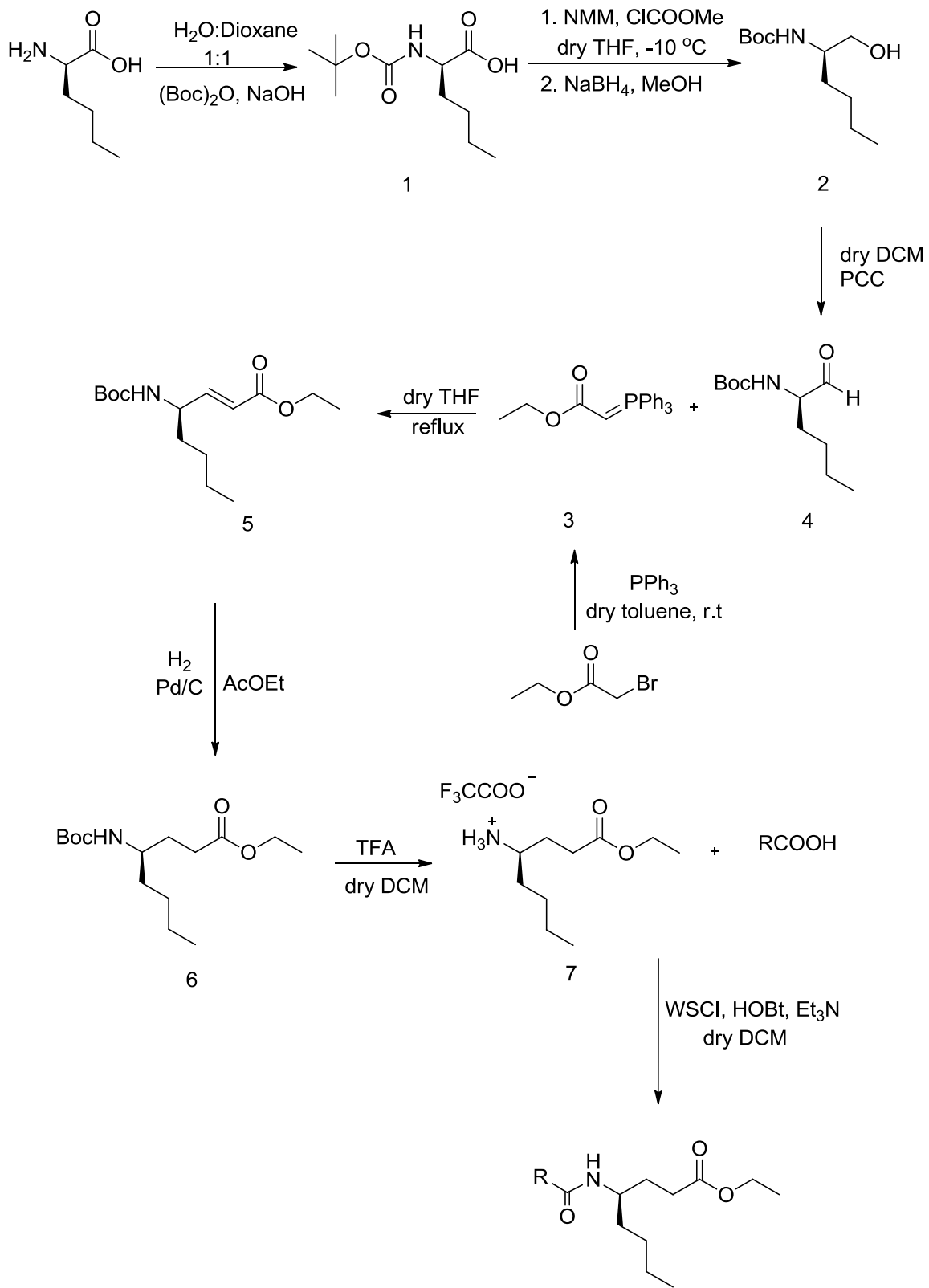
Όπως φαίνεται στο σχήμα 5.1, τα τελικά οξέα μπορούν να προκύψουν από την υδρόλυση των αντίστοιχων εστέρων ενώ οι τελευταίοι προκύπτουν από τη σύζευξη του εστέρα της γ-νορλευκίνης με το οξύ του εκάστοτε αντιοξειδωτικού αναλόγου.

Η σύνθεση της  $\gamma$ -νορλευκίνης βασίστηκε στην πειραματική πορεία που αναφέρθηκε από τον Κόκοτο και τους συνεργάτες του το 2004 και περιγράφεται στο σχήμα 5.2 (93). Πρώτο στάδιο για τη σύνθεση των αμιδικών παραγώγων που βασίζονται στη  $\gamma$ -νορλευκίνη είναι η προστασία του αμινοτελικού άκρου ώστε να μην υπάρχει ελεύθερο πυρηνόφιλο στις αντιδράσεις. Ακολούθως γίνεται αναγωγή του οξέος σε αλκοόλη με τη μέθοδο των μεικτών ανυδρίτων/ $\text{NaBH}_4$  (94) και στη συνέχεια οξείδωση προς την αντίστοιχη αλδεΐδη. Η αναγωγή γίνεται σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο σχηματίζεται ο μεικτός ανυδρίτης της Boc-Nle και έπειτα γίνεται η αναγωγή με  $\text{NaBH}_4$ .

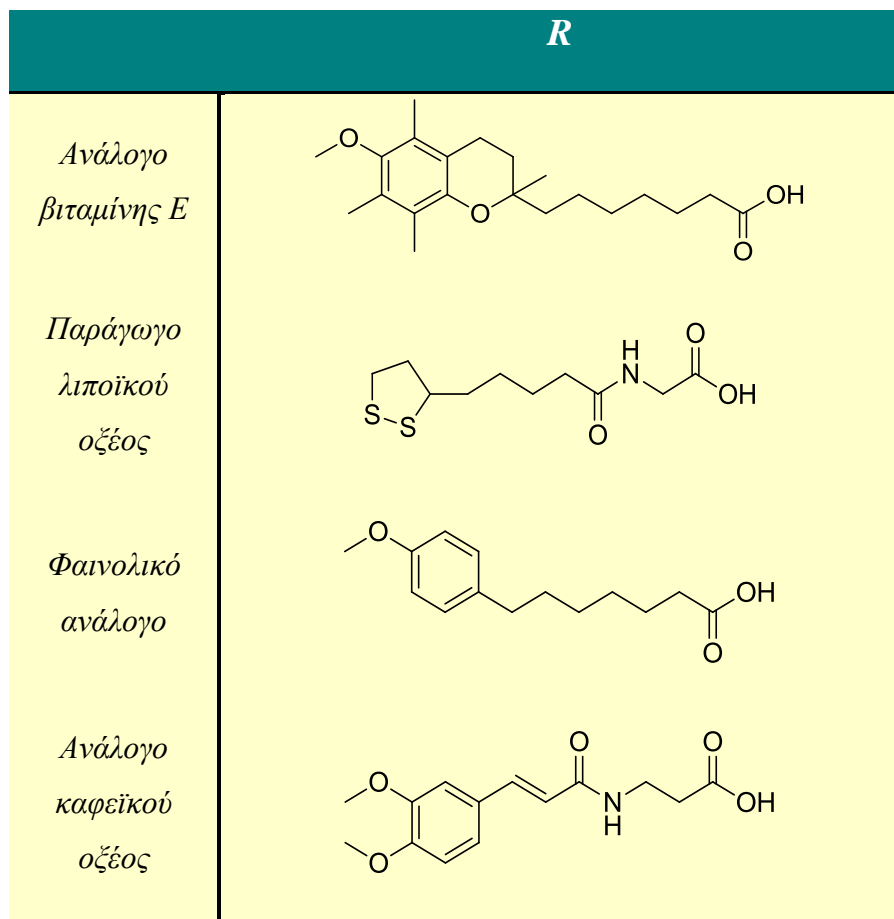


Στη βιβλιογραφία για την οξείδωση χρησιμοποιείται TEMPO/ $\text{NaOCl}$  (93) (92) παρόλα αυτά στην παρούσα έρευνα η οξείδωση πραγματοποιήθηκε με PCC. Η μέθοδος αυτή ήταν σύντομη, σε θερμοκρασία δωματίου και με καλή απόδοση. Πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι μετά το τέλος της αντίδρασης χρειάζεται μόνο διήθηση υπό celite για την απομόνωση του προϊόντος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Σύνθεση Αναστολέων φωσφολιπασών

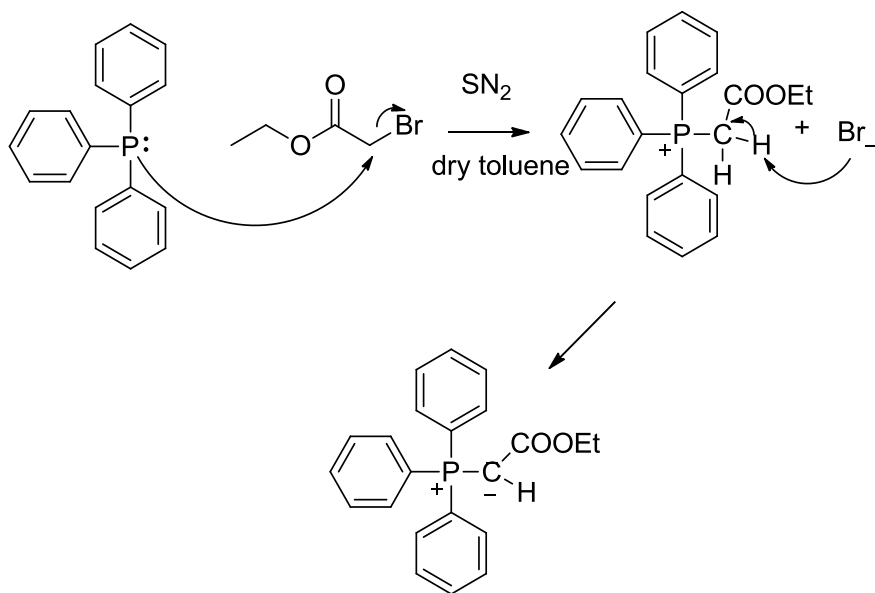






**Σχήμα 5.2:** Σύνθεση της γ-νορλευκίνης και σύζευξη με τα οξέα.

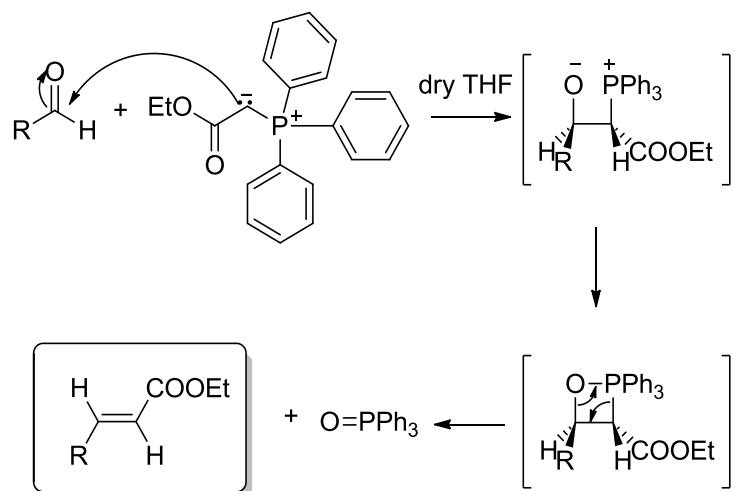
Η Boc-νορλευκινάλη ακολούθως χρησιμοποιείται σε μια αντίδραση Wittig με το πρόσφατα παρασκευασμένο, σταθεροποιημένο υλίδιο  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$  για να δώσει την ακόρεστη ένωση **5**. Το υλίδιο παρασκευάζεται από τη αντίδραση του βρωμοξικού αιθυλεστέρα με τριφαινυλοφωσφίνη, όπως φαίνεται στο σχήμα 5.3:



Σχήμα 5.3: Μηχανισμός παρασκευής υλιδίου

Τα υλίδια μπορούν να ταξινομηθούν σε σταθεροποιημένα, ημι-σταθεροποιημένα και μη-σταθεροποιημένα ανάλογα με τη δραστηρότητά τους. Τα σταθεροποιημένα υλίδια στον άνθρακα  $\text{C}=\text{P}$  φέρουν υποκαταστάτες που είναι ισχυροί δέκτες ηλεκτρονίων ( $\text{COOMe}$  στην προκειμένη περίπτωση) και σε αντιδράσεις Wittig συνήθως ευνοούν τον σχηματισμό (*E*)-αλκενίων. Βέβαια η τελική γεωμετρία του διπλού δεσμού εξαρτάται και από τη φύση της καρβονυλικής ένωσης (95).

Η αντίδραση Wittig με σταθεροποιημένο υλίδιο πραγματοποιείται σε δύο στάδια:  
 α) γίνεται πυρηνόφιλη προσθήκη του υλιδίου στην καρβονυλική ένωση και έπειτα β) διασπάται το ενδιάμεσο σχηματίζοντας έτσι το αλκένιο και φωσφινόξειδιο.

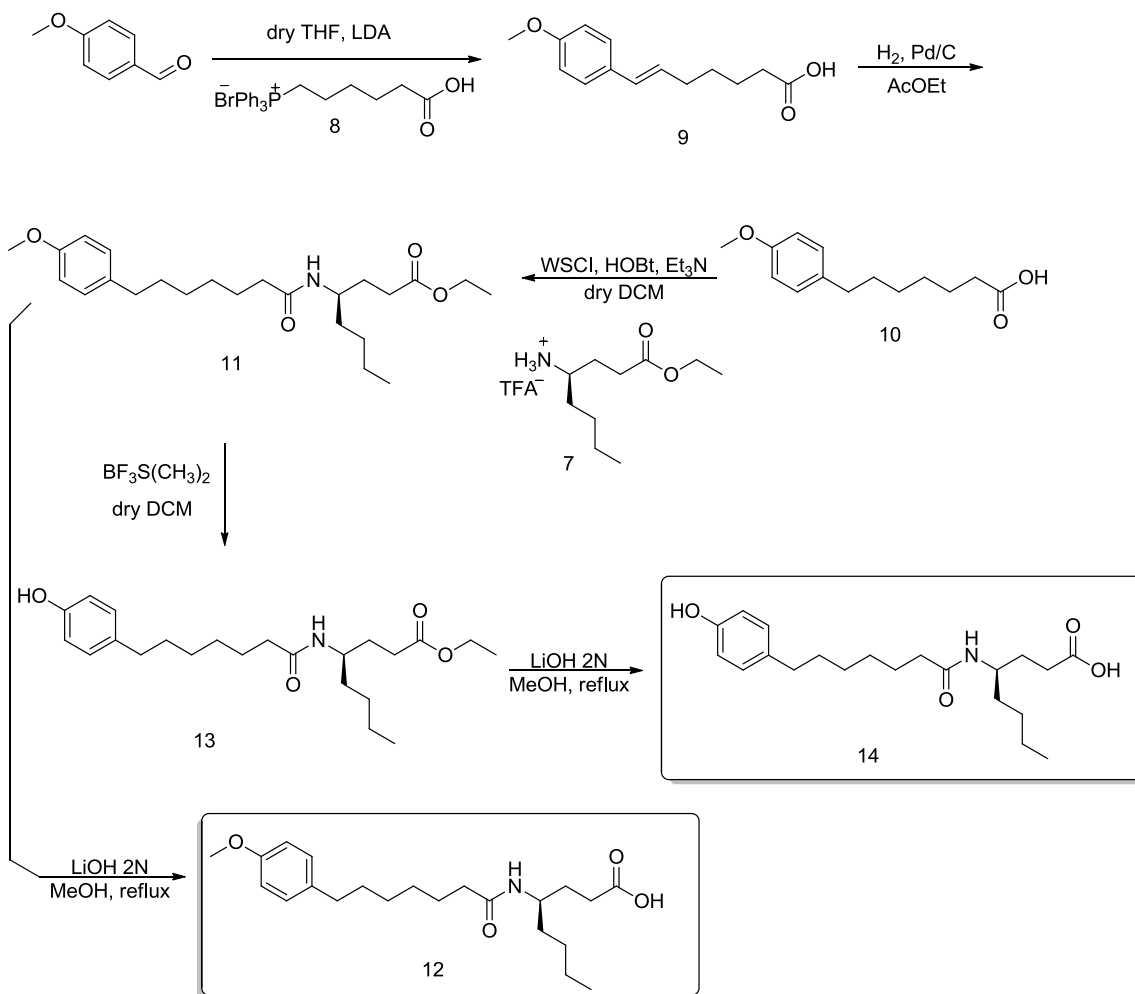


Σχήμα 5.4: Μηχανισμός αντίδρασης Wittig

Με καταλυτική υδρογόνωση παρουσία Pd σε ενεργό άνθρακα η ένωση **5** μετατρέπεται στη αντίστοιχη κορεσμένη ένωση **6** και στη συνέχεια απομακρύνεται η Boc προστατευτική ομάδα. Η Boc ομάδα γενικά είναι ασταθής σε όξινες συνθήκες και στη βιβλιογραφία συνήθως απομακρύνεται με HCl (92) ή με TFA. Εμείς προτιμήσαμε την αποπροστασία με TFA σε DCM λόγω του ότι ο χρόνος της αντίδρασης είναι πολύ μικρός.

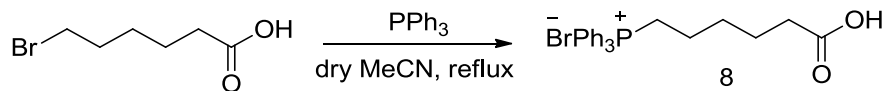
Τέλος γίνεται η σύζευξη του άλατος της αμίνης που προκύπτει με τα ανάλογα των αντιοξειδωτικών που έχουν παρασκευαστεί. Η παρασκευή των ενώσεων αυτών περιγράφεται ξεχωριστά στα επόμενα υποκεφάλαια καθώς και οι υπόλοιπες αντιδράσεις για το σχηματισμό των τελικών αναστολέων.

### 5.1.1 Σύνθεση φαινολικών αναλόγων

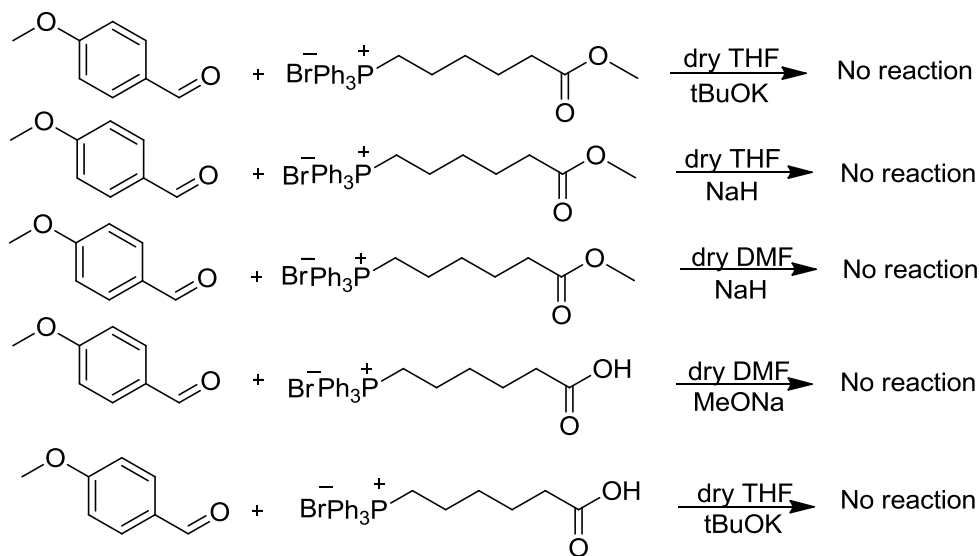


**Σχήμα 5.5:** Συνθετική πορεία φαινολικών αναλόγων

Ως αρχική ένωση στη σύνθεση των αναστολέων **12** και **14** χρησιμοποιήθηκε η 4-μεθοξυβενζαλδεΐδη που με μία αντίδραση Wittig με το κατάλληλο φωσφονιακό άλας έδωσε το οξύ **9**. Το φωσφονιακό άλας πρέπει να είναι πρόσφατα παρασκευασμένο και προκύπτει από την αντίδραση του 6-βρωμοεξανοϊκού οξέος με την τριφαινυλοφωσφίνη (**96**).



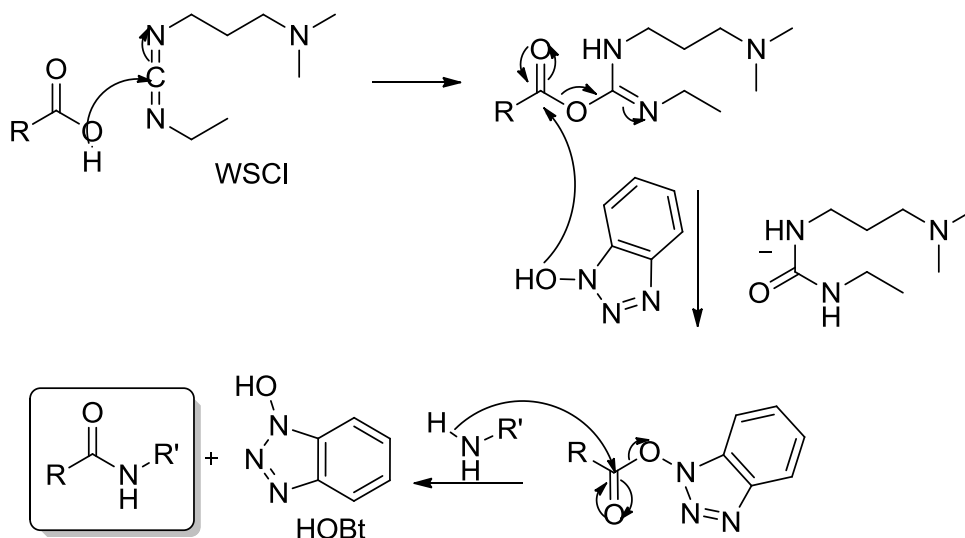
Το φωσφονιακό άλας για την αντίδραση Wittig θα μπορούσε επίσης να είναι εστέρας αντί για οξύ (**97**). Αρχικά δοκιμάστηκε ο 6-βρωμοεξανοϊκός αιθυλεστέρας αλλά επειδή το φωσφονιακό άλας ήταν στερεό κολλώδους υφής και θα ήταν δύσκολη η κατεργασία του στη συνέχεια προτιμήθηκε το 6-βρωμοεξανοϊκό οξύ. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας από την αρχή οξύ αντί εστέρα μειώνονται τα στάδια της σύνθεσης κατά ένα αφού δεν απαιτείται υδρόλυση του εστέρα στο επόμενο στάδιο. Επίσης, όσον αφορά την αντίδραση Wittig, αξίζει να σημειωθεί ότι έγιναν αρκετές αποτυχημένες προσπάθειες με διαφορετικές συνθήκες μέχρι να καταλήξουμε στη χρήση τη βάσης LDA σε άνυδρο THF. Οι προσπάθειες αυτές συνοψίζονται στο σχήμα που ακολουθεί.



**Σχήμα 5.6:** Αποτυχημένες προσπάθειες αντίδρασης Wittig

Το ακόρεστο οξύ **9** έπειτα από καταλυτική υδρογόνωση παρουσία παλαδίου σε ενεργό άνθρακα δίνει την ένωση **10** που στη συνέχεια συζεύγνυται με τη γ-νορλευκίνη. Για την ενεργοποίηση του καρβοξυλίου του 8-(4-μεθοξυφαινυλο)οκτανοϊκού οξέος χρησιμοποιούνται το N-αιθυλο-N'-διμεθυλαμινοπροπυλοκαρβοδιμίδιο (WSCl) και το 1-

υδροξυβενζοτρίαζόλιο (HOBT). Η τριαιθυλαμίνη (Et<sub>3</sub>N) που χρησιμοποιείται δε συμμετέχει ουσιαστικά στο μηχανισμό της μεθόδου αλλά ελευθερώνει το άλας της αμίνης.



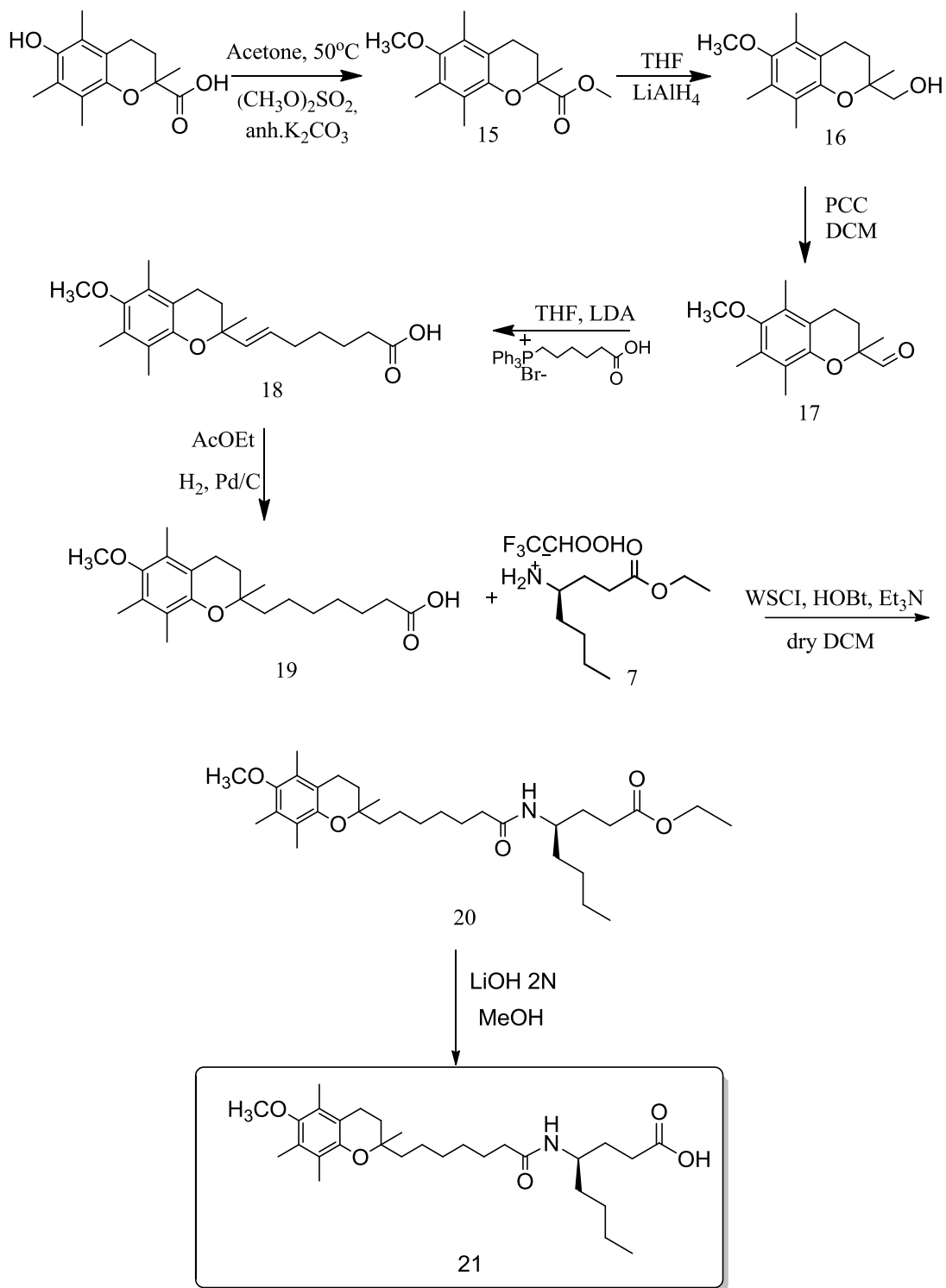
Σχήμα 5.7: Μηχανισμός μεθόδου WSCI/HOBT

Βασική υδρόλυση του εστέρα που παράγεται δίνει το τελικό προϊόν **12**. Για τη παρασκευή του αναστολέα **14** μετά τη σύζευξη με το γ-αμινοξύ γίνεται αποπροστασία της μεθόξυ ομάδας του δακτυλίου πριν την τελική υδρόλυση του εστέρα.

### 5.1.2 Σύνθεση του αναλόγου της βιταμίνης E

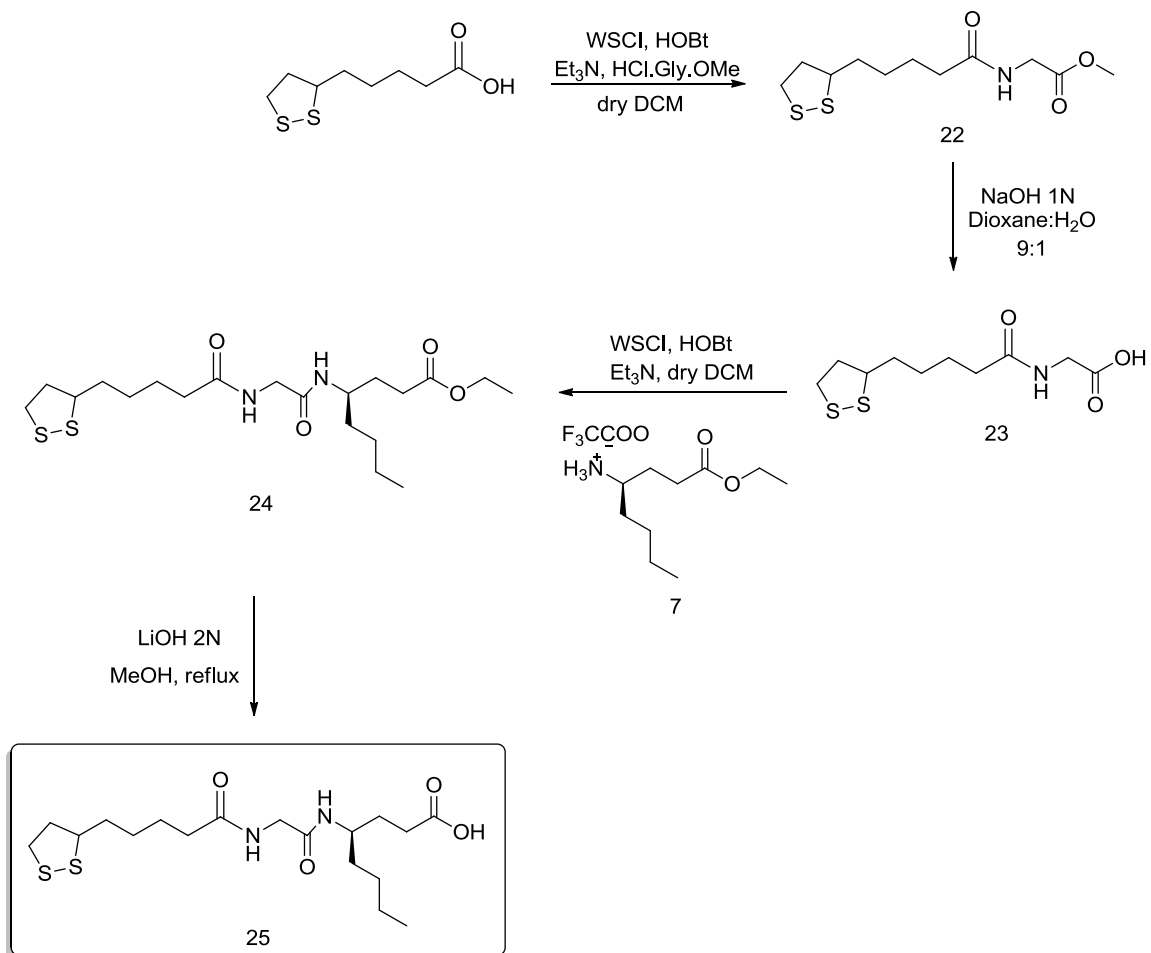
Στο σχήμα 5.8 παρουσιάζεται η σύνθεση του αναλόγου της βιταμίνης E. Αρχικά γίνεται προστασία του ελεύθερου υδροξυλίου και της καρβοξυλομάδας στο εμπορικά διαθέσιμο trolox (6-υδροξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλχρωμανο-2-καρβοξυλικό οξύ). Ο μεθυλεστέρας που προκύπτει ανάγεται προς την αντίστοιχη αλκοόλη με LiAlH<sub>4</sub> και στη συνέχεια με ήπιες συνθήκες οξειδώνεται σε αλδεΐδη (**98**). Ακολουθεί μια αντίδραση τύπου Wittig με το φωσφονιακό άλας του 6-βρώμοεξανοϊκού οξέος. Το φωσφονιακό άλας παρασκευάστηκε σύμφωνα με την αντίδραση του 6-βρωμοεξανοϊκού οξέος με τριφαινυλοφωσφίνη που περιγράφηκε στο εδάφιο 5.1.1. Ακολουθεί καταλυτική υδρογόνωση του διπλού δεσμού με Pd/C και η ένωση **19** συζεύγνται με τη γ-νορλευκίνη χρησιμοποιώντας ως αντιδραστήριο σύζευξης το WSCI παρουσία HOBT.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Σύνθεση Αναστολέων φωσφολιπασών



Σχήμα 5.8: Σύνθεση του οξέος **21**, ανάλογου της βιταμίνης E.

### 5.1.3 Σύνθεση του αναλόγου του λιποϊκού οξέος



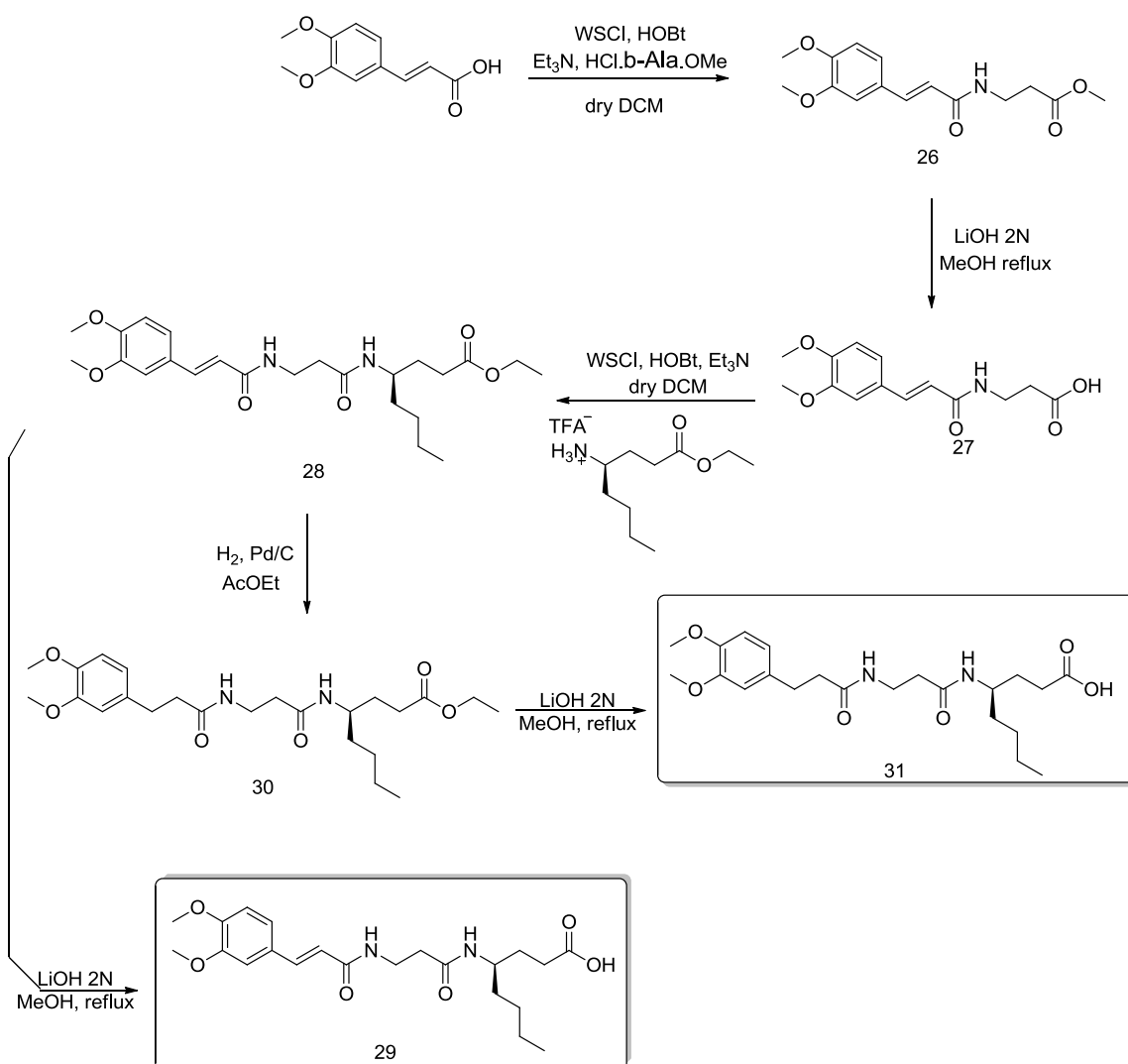
**Σχήμα 5.9:** Σύνθεση του αναστολέα **25** που περιέχει ως αντιοξειδωτικό το λιποϊκό οξύ

Η αλυσίδα του λιποϊκού οξέος επεκτείνεται σχηματίζοντας ένα αμιδικό δεσμό με το μεθυλεστέρα της γλυκίνης. Ακολούθως το εστερικό παράγωγο που προκύπτει υδρολύεται κάτω από βασικές συνθήκες με υδροξείδιο του νατρίου σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα. Έπειτα το οξύ **23**, συζευγνυται με τη γ-νορλευκίνη δίνοντας τον αντίστοιχο αιθυλεστέρα. Τέλος, μετά από υδρόλυση με υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του λιθίου παράγεται το οξύ **25**.



### 5.1.4 Σύνθεση του αναλόγου του καφεϊκού οξέος

Ομοίως με το λιποϊκό οξύ γίνεται σύζευξη του 3,4-διμεθοξυκινναμικού οξέος με τη β-αλανίνη ώστε να αυξηθεί το μήκος της αλυσίδας κατά τρεις άνθρακες και ακολουθεί η σύζευξη με τη γ-νορλευκίνη. Ο εστέρας που προκύπτει υδρολύεται με LiOH 2N σε μεθανόλη στο αντίστοιχο οξύ δίνοντας το τελικό προϊόν **29**. Παράλληλα από τον ίδιο εστέρα προκειμένου να μελετηθεί η σημασία του διπλού δεσμού στην ανασταλτική-αντιοξειδωτική δράση της ένωσης, γίνεται υδρογόνωση του διπλού δεσμού με Pd/C δίνοντας το κορεσμένο ανάλογο **30**, το οποίο με βασική υδρόλυση δίνει το αντίστοιχο οξύ.



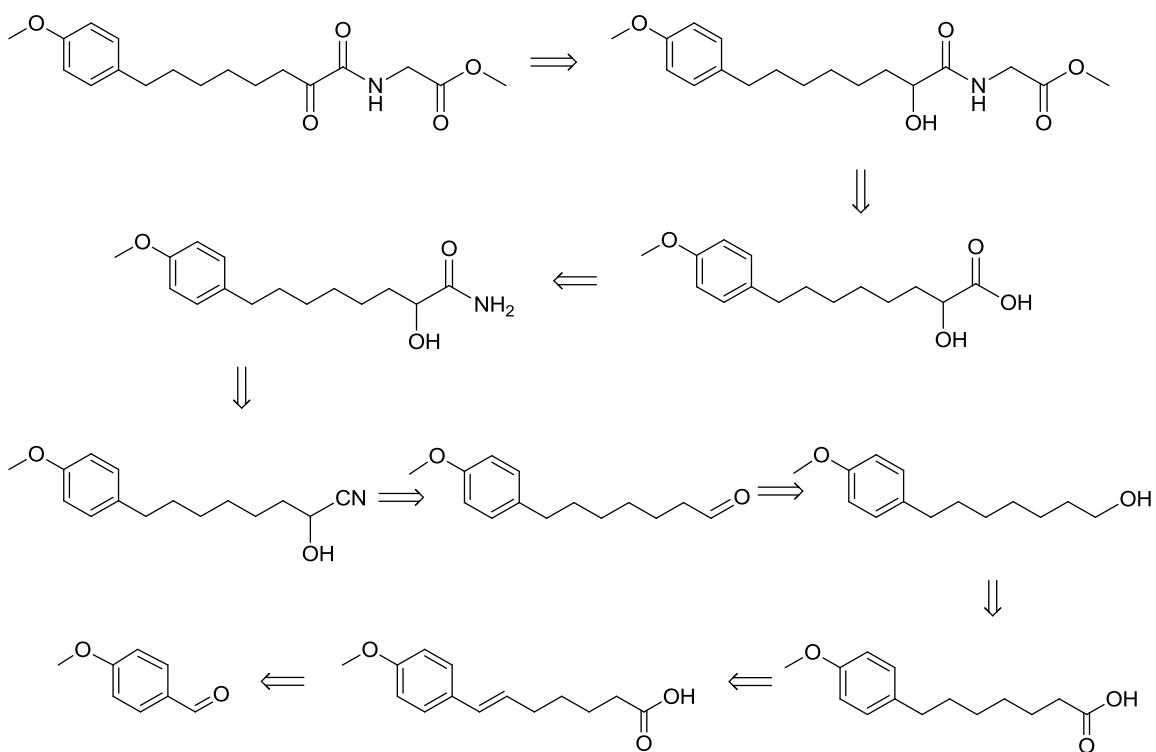
Σχήμα 5.10: Σύνθεση των ενώσεων **29** και **31**, αναλόγων του καφεϊκού οξέος

Η μέθοδος αυτή δοκιμάστηκε επίσης και με το 3,4-διυδροξυκιναμικό οξύ (καφεϊκό οξύ), αλλά η υδρόλυση του εστέρα μετά τη σύζευξη με τη β-αλανίνη δεν κατέστη δυνατή. Αποπροστατεύοντας επομένως την ένωση **29**, αποφεύγοντας να ξεκινήσουμε με το καφεϊκό οξύ θα μπορούσε να εξεταστεί η σημασία του υδροξυλίου και της μεθόξυ υποκατάστασης στο φαινολικό δακτύλιο για τη βιολογική δράση του τελικού διαμιδίου.

## 5.2 Σύνθεση 2-όξο αμιδίων

### 5.2.1 Σύνθεση του μεθυλεστέρα του (2-όξο-8-(4-μεθοξυφαινυλο)οκτανουλαμινο)οξικού οξέος

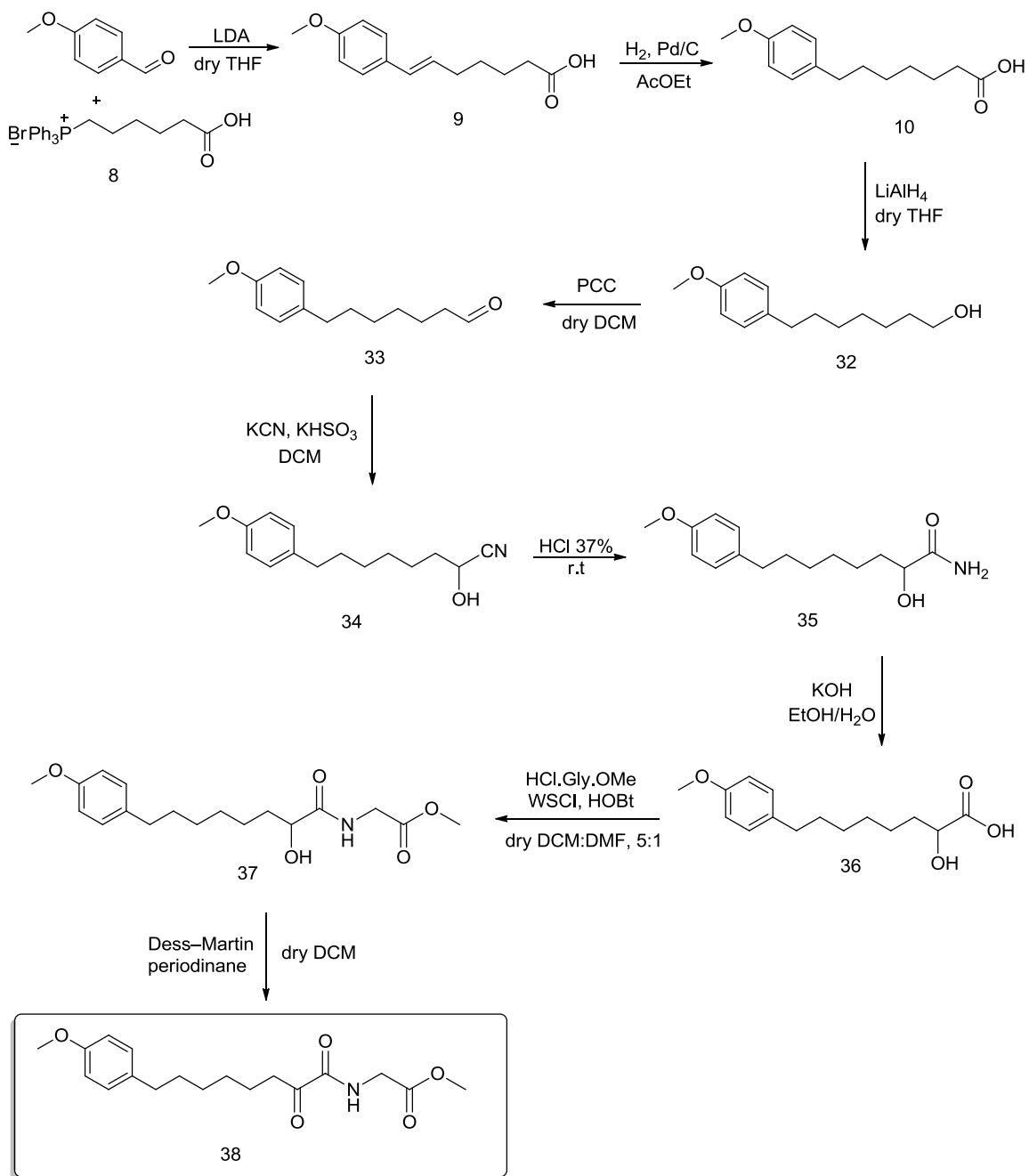
Αντίστροφη ανάλυση της σύνθεσης του μεθυλεστέρα του (2-όξο-8-(4-μεθοξυφαινυλο)οκτανουλαμινο)οξικού οξέος



**Σχήμα 5.11:** Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης του μεθυλεστέρα του (2-όξο-8-(4-μεθοξυφαινυλο)οκτανουλαμινο)οξικού οξέος.

Το σκεπτικό που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση του οξοαμιδικού παραγώγου φαίνεται αναλυτικά στο σχήμα 5.11. Το 2-οξο-αμίδιο μπορεί να προέλθει από το αντίστοιχο 2-υδροξυ-αμίδιο. Το υδροξυ-αμίδιο προκύπτει έπειτα από σύζευξη του 7-(4-μεθοξυφαινυλο)υδροξυεπτανοϊκού οξέος με το μεθυλεστέρα της γλυκίνης, ενώ το ίδιο παρασκευάζεται από το αντίστοιχο πρωτοταγές υδροξυ-αμίδιο. Το τελευταίο προέρχεται από μια κυανυδρίνη η οποία προκύπτει από την αλδεύδη προϊόν της οξείδωσης της αλκοόλης. Η 4-μεθοξυφαινυλοεπτανόλη παράγεται από το 4-μεθοξυ-φαινυλο-επτανοϊκό οξύ, το οποίο λαμβάνεται με υδρογόνωση του προϊόντος μίας αντίδρασης Wittig της 4-μεθοξυβενζαλδεύδης με το φωσφονιακό άλας του 6-βρωμοεξανοϊκού οξέος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Σύνθεση Αναστολέων φωσφολιπασών



**Σχήμα 5.12:** Συνθετική πορεία του μεθυλεστέρα του [8-(4-μεθοξυ-φαινυλ)-2-οξο-οκτανουλαμινο)οξικού οξέος

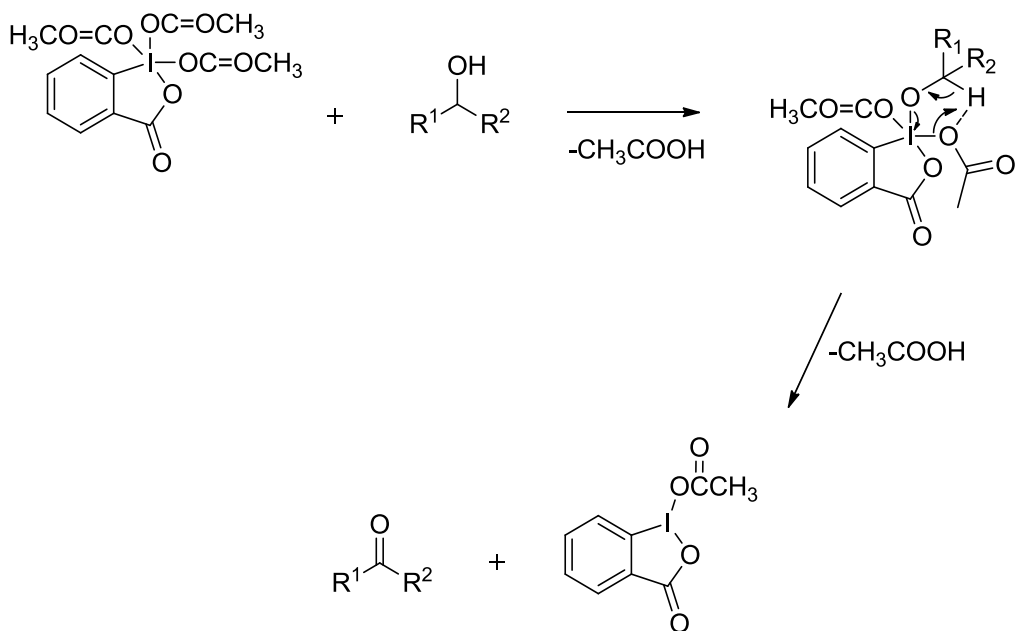
Ως πρώτη ύλη για τη σύνθεση του (8-(4-μεθοξυφαινυλ)-2-οξο-οκτανουλαμινο)οξικού οξέος χρησιμοποιήθηκε και πάλι η 4-μεθοξυβενζαλδεΐδη η οποία με μία αντίδραση Wittig με το φωσφονιακό άλας του 6-βρωμοεξανοϊκού οξέος και καταλυτική υδρογόνωση μετατρέπεται στο 8-(4-μεθοξυφαινυλο)επτανοϊκό οξύ. Στη συνέχεια το οξύ ανάγεται σε αλκοόλη με  $\text{LiAlH}_4$  σε THF και έπειτα οξειδώνεται σε αλδεΐδη με PCC. Ακολούθως με υδατικό διάλυμα KCN και  $\text{KHSO}_3$  σε DCM σχηματίζεται η κυανυδρίνη **34**

Ο σχηματισμός του υδροξυ-οξέος σε αρκετά άρθρα στη βιβλιογραφία αναφέρεται να γίνεται κατευθείαν με πυκνό HCl και θέρμανση με αναρροή για 12 ώρες (99) (100). Παρόλα αυτά στη παρούσα έρευνα σχηματισμός του υδροξυ-οξέος έγινε σε δύο στάδια. Πρώτα με περίσσεια πυκνού HCl και σε θερμοκρασία δωματίου σχηματίστηκε το πρωτοταγές υδροξυ-αμίδιο **35** το οποίο υδρολύθηκε κάτω από βασικές συνθήκες δίνοντας το υδροξυ-οξύ **36**.

Στο επόμενο στάδιο έγινε η ενεργοποίηση του υδροξυ-οξέος και η δημιουργία ενός πεπτιδικού δεσμού με το μεθυλεστέρα της γλυκίνης. Όπως διαπιστώθηκε από τη βιβλιογραφία για την ενεργοποίηση υδροξυ-οξέων χρησιμοποιείται κατά κόρον το WSCI και HOBt και στην παρούσα έρευνα η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε μείγμα διαλυτών DCM:DMF με αναλογία 5:1.

Το τελευταίο στάδιο είναι μία οξείδωση Dess-Martin του δευτεροταγούς υδροξυλίου σε καρβονύλιο παράγοντας έτσι την ένωση **38**. Το αντιδραστήριο Dess-Martin είναι μία υπερσθενής ένωση ιωδίου που χρησιμοποιείται για εκλεκτικές και ήπιες οξειδώσεις αλκοολών προς αλδεΐδες και κετόνες χωρίς να επηρεάζει άλλες δραστικές ομάδες, όπως για παράδειγμα διπλούς δεσμούς (101). Είναι μία αντίδραση πολύ γρήγορη χωρίς παραπροϊόντα και τα προϊόντα απομονώνονται εύκολα. Για το λόγο αυτό προτιμάται όταν πρόκειται για ευαίσθητες ενώσεις, μικρές ποσότητες και τελικά στάδια. Το μοναδικό μειονέκτημα του είναι το γεγονός ότι είναι ευαίσθητο στην υγρασία και όταν εκτίθεται στο φως για μεγάλο χρονικό διάστημα, ενώ επίσης είναι ακριβό.

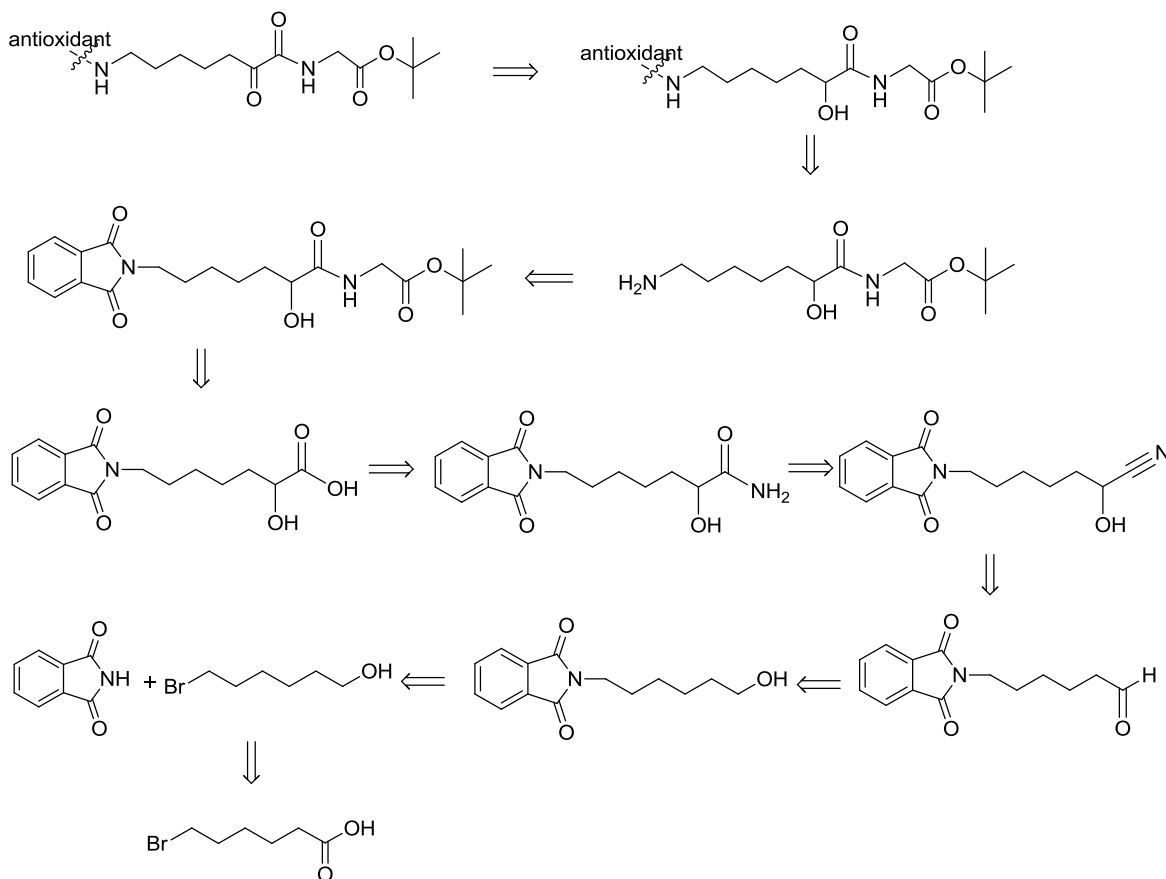
Ο μηχανισμός αντίδρασης φαίνεται στο πιο κάτω σχήμα:



**Σχήμα 5.13:** Μηχανισμός οξείδωσης Dess-Martin

### 5.2.2 Σύνθεση του ω-αμινο-υδροξυ οξέος

Με βάση την προηγούμενη μεθοδολογία για τη σύνθεση των 2-οξο-αμιδικών παραγώγων έγινε προσπάθεια για σύνθεση του ανάλογου 2-οξο-αμιδίου που φέρει ως αντιοξειδωτικό μέρος το 6-μεθοξυχρωμάνιο στη θέση του 4-μεθοξυφαινυλίου. Δεδομένου όμως των ισχυρών συνθηκών που χρησιμοποιούνται δεν είναι δυνατή η σύνθεσή του και έτσι σχεδιάστηκε η σύνθεση που φαίνεται στο σχήμα που ακολουθεί

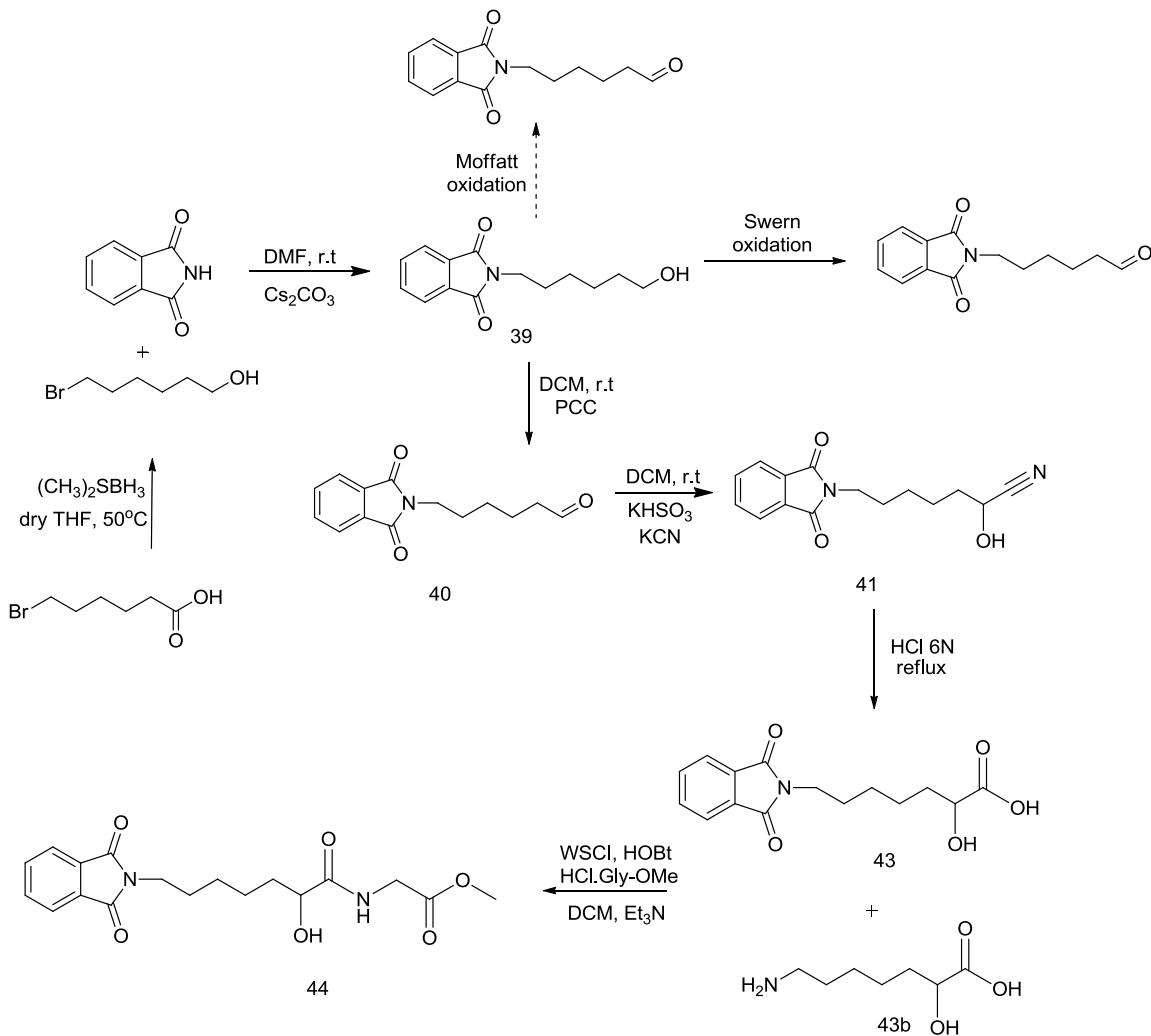


**Σχήμα 5.14:** Πετροσυνθετική ανάλυση της νέας μεθόδου σύνθεσης των 2-οξο-αμιδίων

Η προσέγγιση αυτή δίνει τη δυνατότητα επιλογής οποιουδήποτε αντιοξειδωτικού μορίου αφού η σύζευξη του γίνεται στο τελευταίο στάδιο και επομένως δεν επηρεάζεται από τις ισχυρές συνθήκες των προηγούμενων αντιδράσεων. Επιπλέον, δίνει τη δυνατότητα

επιλογής του μήκους της αλυσίδας αλλά και την επιλογή ως προς το αμινοξύ που θα συζευχθεί με το υδρόξυ οξύ.

Η πρώτη προσέγγιση για τη σύνθεση αυτή φαίνεται στο σχήμα 5.15.



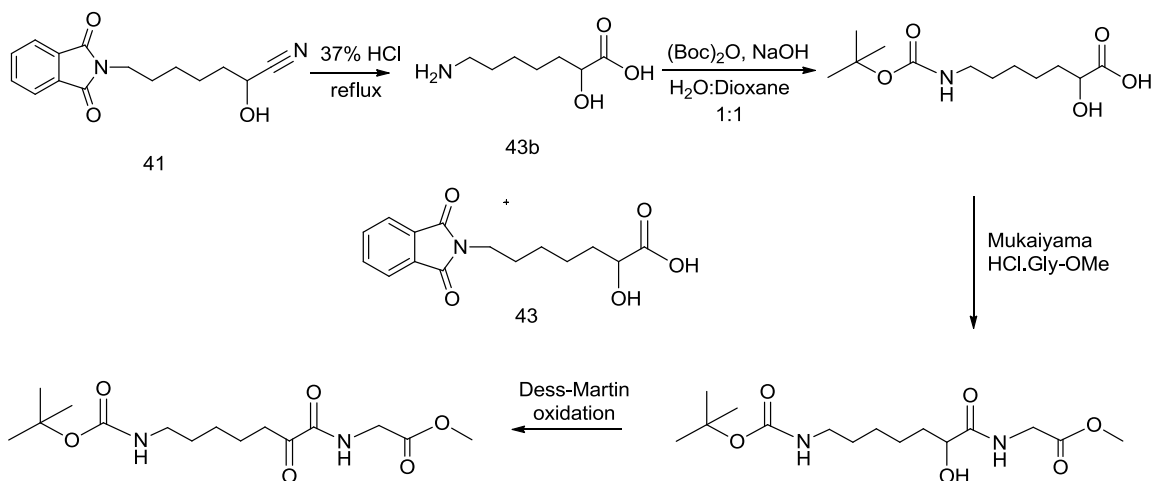
**Σχήμα 5.15:** Πρώτη προσέγγιση για τη γενική μέθοδο σύνθεσης των 2-οξο-αμιδίων.

Από το φθαλιμίδιο με αντίδραση Gabriel με την 6-βρωμοεξανόλη, παράγεται η ένωση **39**. Η 6-βρωμοεξανόλη παρασκευάζεται με αναγωγή του 6-βρωμοεξανοϊκού οξέος



με βοράνιο-διμεθυλοσουλφίδιο σε άνυδρο THF. Η αντίδραση του οξέος με  $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ , βοράνιο THF και κατεχολοβοράνιο/DCM δεν έδωσαν την επιθυμητή 6-βρωμοεξανόλη. Ακολούθως ο στόχος ήταν η οξείδωση προς την αντίστοιχη αλδεύδη **40**. Η οξείδωση έγινε αρχικά με τις μεθόδους Moffatt και Swern, η πρώτη χωρίς επιτυχία και η δεύτερη με χαμηλή απόδοση. Τελικά η οξείδωση πραγματοποιήθηκε επιτυχώς με PCC σε άνυδρο DCM. Στη συνέχεια με επίδραση υδατικού διαλύματος  $\text{KHSO}_3$  και υδατικού διαλύματος KCN σχηματίζεται η κυανυδρίνη **41** που με HCl 6N και αναρροή για 48 ώρες δίνει μείγμα του υδροξυ-οξέος **43** και **43b** με πολύ χαμηλές αποδόσεις αφού παράλληλα με το σχηματισμό του υδροξυ-οξέος αποκόπτεται το φθαλιμίδιο και αποπροστατεύεται η αμινομάδα (102).

Η δεύτερη προσέγγιση που ακολουθήθηκε παρουσιάζεται στο σχήμα 5.16.

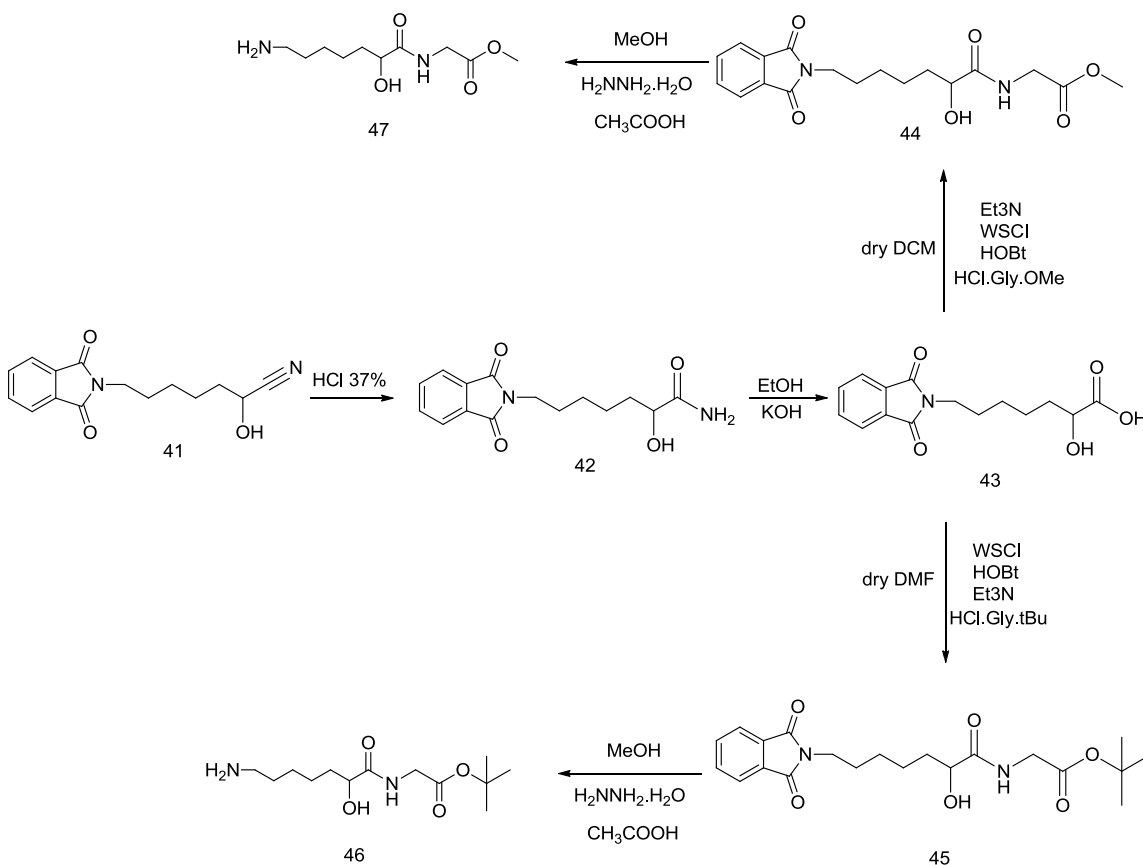


**Σχήμα 5.16:** Δεύτερη προσέγγιση για τη γενική μέθοδο σύνθεσης των 2-οξο-αμιδίων.

Το φθαλιμίδιο είναι ασταθές σε ισχυρές όξινες συνθήκες και από τη βιβλιογραφία φαίνεται να απομακρύνεται με πυκνό οξύ (103) (104). Έτσι με HCl 37% και θέρμανση υπό αναρροή για 12 ώρες θεωρήσαμε ότι μπορούμε να πάρουμε σε μεγαλύτερη απόδοση

το **43b** και κατευθείαν χωρίς να απομονωθεί η ένωση να ακολουθήσει Boc-προστασία στο αμινοτελικό άκρο με *tert*-βουτυλοξυκαρβονυλο-ανυδρίτη και βάση υδροξείδιο του νατρίου σε μείγμα νερού:διοξάνης 1:1. Η συνολική απόδοση των δύο αυτών αντιδράσεων είναι γενικά πολύ χαμηλή. Από το Boc-προστατευμένο ανάλογο ελήφθη μόνο το φάσμα μάζας.

Τα μειονεκτήματα αυτής της προσέγγισης είναι ουσιαστικά οι πολύ χαμηλές αποδόσεις αλλά και οι πολύ ισχυρές συνθήκες στις οποίες εκτίθεται η ένωση. Για το λόγο αυτό σχεδιάστηκε και μια τρίτη προσέγγιση κατά την οποία ο σχηματισμός του υδροξυ-οξέος γίνεται σε δύο στάδια και χωρίς να αποκόπτεται το φθαλιμίδιο.



**Σχήμα 5.17:** Τρίτη προσέγγιση για τη γενική μέθοδο σύνθεσης των 2-οξο-αμιδίων.

Μετά το σχηματισμό της κυανιδρίνης, με πυκνό HCl 37% και σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες παράγεται το πρωτοταγές υδροξυ-αμίδιο **42**, με πολύ καλή απόδοση.

Ακολουθεί βασική υδρόλυση του προϊόντος δίνοντας το επιθυμητό υδροξυ-οξύ που φέρει ακέραια την ομάδα του φθαλιμιδίου στο άλλο άκρο, σε πολύ καλύτερες αποδόσεις σε σχέση με την προηγούμενη προσέγγιση.

Στο υδροξυ-οξύ με τη μέθοδο WSCI/HOBt έγινε σύζευξη με το <sup>1</sup>Bu εστέρα της γλυκίνης ενώ χρησιμοποιώντας το αντιδραστήριο Mukaiyama έγινε σύζευξη με το μεθυλεστέρα της γλυκίνης. Και οι δύο περιπτώσεις χαρακτηρίζονται από χαμηλές αποδόσεις.

Η απομάκρυνση του φθαλιμιδίου και η ελευθέρωση της αμινομάδας πραγματοποιείται με υδραζίνη και οξικό οξύ σε μεθανόλη (105). Έτσι η ένωση που σχηματίζεται μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να συζευχθεί με ένα οποιοδήποτε οξύ με αντιοξειδωτικές ικανότητες, όπως για παράδειγμα το trolox, και κάνοντας στο τέλος μια οξείδωση Dess-Martin παράγονται 2-οξοαμίδια τα οποία μπορούν να διαφοροποιούνται ως προς το αντιοξειδωτικό κομμάτι αλλά και την υποκατάσταση που φέρει ο εστέρας.

Η σύνθεση αυτή παρόλο που δίνει πολλές επιλογές όσον αφορά

- i. την **αντιοξειδωτική ένωση** που θα χρησιμοποιηθεί αφού συζευγνύεται στο τέλος και άρα δεν επηρεάζεται από τις ισχυρές συνθήκες που απαιτούνται στις προηγούμενες αντιδράσεις και κυρίως για την παραγωγή του υδροξυ-οξέος
- ii. το **μήκος της αλυσίδας** που μπορεί να εξαρτηθεί τόσο από το μήκος της αλυσίδας της αλκοόλης που χρησιμοποιείται στο πρώτο στάδιο της σύνθεσης αλλά και από το αμινοξύ που συζευγνύεται με το υδροξυ-οξύ
- iii. τη **φύση του εστέρα** στο τελικό άκρο του αναστολέα ανάλογα με τη προστασία που προϋπάρχει στο αμινοξύ που θα χρησιμοποιηθεί.

εντούτοις, έχει και κάποια σημαντικά μειονεκτήματα. Είναι σύνθεση πολλών σταδίων, κάποια από τα στάδια αυτά έχουν αρκετά χαμηλές αποδόσεις αλλά και η δυσκολία στην ενεργοποίηση του υδροξυ-οξέος και της τελικής σύζευξης της ένωσης **46**, με την αντιοξειδωτική ένωση.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

### 6.1 Γενικά

Σε όλα τα πειράματα χρησιμοποιήθηκαν χημικώς καθαρά αντιδραστήρια και διαλύτες των εταιριών Sigma-Aldrich, Fluka, Merck, Alfa Aesar και ChemLab.

Το THF ξηράθηκε έπειτα από απόσταξη με νάτριο / βενζοφαινόνη ενώ το DCM με απόσταξη με KOH. Για τη ξήρανση του διαιθυλαιθέρα χρησιμοποιήθηκε νάτριο. Οι υπόλοιποι ξηροί διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν παρέμειναν παρουσία μοριακών κοσκίνων. Οι συμπυκνώσεις των διαλυτών έγιναν υπό ελαττωμένη πίεση και σε θερμοκρασία 40-50°C.

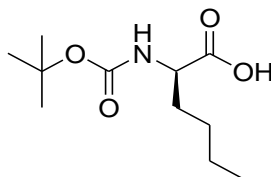
Ο καθαρισμός των προϊόντων έγινε με χρωματογραφία στήλης με εφαρμοζόμενη πίεση (flash column chromatography) και χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (0.040-0.063 mm) της εταιρείας Merck. Για την παρακολούθηση των αντιδράσεων χρησιμοποιήθηκε χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (thin layer chromatography, TLC) με πλακίδια αλουμινίου ή γυάλινα επιστρωμένα με silica gel 60, φθορίζοντα δείκτη F<sub>254</sub> και πάχος 0,2 mm. Η ανάπτυξη των TLCs έγινε σε διαφορετικής σύστασης μείγματα διαλυτών όπως πετρελαϊκού αιθέρα:ακετοξικού αιθυλεστέρα ή διχλωρομεθανίου:μεθανόλης και ακολούθως εμβαπτίστηκαν σε διάλυμα φωσφομολυβδενικού οξέος σε αιθανόλη (PMA), διάλυμα νινυδρίνης σε αιθανόλη 3% ή βρωμοκρεσόλη.

Για την ταυτοποίηση των ενώσεων χρησιμοποιήθηκε η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητισμού (NMR) και η φασματομετρία μάζας (MS). Τα φάσματα NMR ελήφθησαν σε φασματογράφο Varian 300 MHz και Varian 600 MHz και τα φάσματα μάζας UHPLC - LTQ Orbitrap Velos, Thermo Scientific και HPLC-LCQ Fleet, Thermo Scientific. Στις πειραματικά δεδομένα οι χημικές μετατοπίσεις είναι εκφρασμένες σε ppm ενώ οι σταθερές σύζευξης σε Hz.

Για τα σημεία τήξεως των στερεών προϊόντων χρησιμοποιήθηκε όργανο Buchi 510 και δίνονται χωρίς διόρθωση. Οι οπτικές στροφικές ικανότητες μετρήθηκαν σε ηλεκτρονικό πολωσίμετρο Perkin-Elmer 141 χρησιμοποιώντας κυψελίδα 10 cm σε θερμοκρασία δωματίου.

## 6.2 Πειραματικές πορείες και δεδομένα

### 🌀 (R)-2-((tert-Βουτοξυκαρβονυλ)αμινο)εξανοϊκό οξύ (1) (106)



Σε διάλυμα της D-Nle (0.500 g, 3.81 mmol) σε μίγμα νερό:διοξάνη 5:1 (6 mL) προστίθεται NaOH (0.165 g, 4.12 mmol) στους 0 °C και t-βουτυλοξυκαρβονυλο-ανυδρίτης (boc ανυδρίτης) και το μείγμα αναδεύεται για 3 h και στην συνέχεια σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Ακολουθεί οξύνιση του διαλύματος με 10% HCl και εκχύλιση με AcOEt. Η οργανική φάση εκπλένεται μία φορά με κορεσμένο διάλυμα NaCl ξηραίνεται με άνυδρο Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και διηθείται. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν που προκύπτει είναι άχρωμο υγρό.

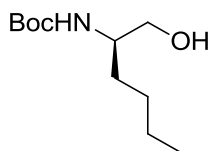
**Απόδοση:** 100%

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ=11.19 (s, 1H,OH), 5.33 (d, 1H, J=8.1 Hz, NHCO), 3.86 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=7.2 Hz, J<sub>2</sub>=14.3 Hz, CHCOO), 1.26 (s, 9H,3xCH<sub>3</sub>), 1.19 (bs, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 0.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ=176.3 (COOH), 155.5 (COO), 79.3(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.1(CHNH), 31.7 (CH<sub>2</sub>CH), 27.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.9 (3xCH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.5 (CH<sub>3</sub>).

**MS:** 230.08 [M-H]<sup>-</sup>

● **tert-Βουτυλοξυκαρβονυλο-(R)-νορλευκινόλη (2) (94)**



Σε αναδεδυμένο διάλυμα του καρβοξυλικού οξέος **1** (0.882 g 3.81 mmol) σε ξηρό THF (5 mL) και στους  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  προστίθεται NMM (0.42 mL, 3.81 mmol) και ClCOOMe (0.30 mL, 3.81 mmol). Μετά από 10 min γίνεται απευθείας προσθήκη του  $\text{NaBH}_4$  (3 eq., 11.44 mmol) και στάγδην προσθήκη MeOH (5 mL). Στους  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  προστίθεται στάγδην η υπόλοιπη ποσότητα της MeOH (5 mL) και το διάλυμα παραμένει υπό ανάδευση για 10 λεπτά στους  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  και 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη  $\text{H}_2\text{O}$  εξουδετέρωση με 5% κιτρικό οξύ και συμπύκνωση των οργανικών διαλυτών. Η υδατική φάση εκχυλίζεται με AcOEt τρεις φορές. Η οργανική στιβάδα εκπλένεται με 5% κιτρικό οξύ, κορεσμένο διάλυμα NaCl, 10%  $\text{NaHCO}_3$  και κορεσμένο διάλυμα NaCl. Ξηραίνεται με άνυδρο  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθείται και συμπυκνώνεται.

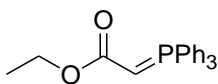
Το προϊόν καθαρίζεται με υγρή χρωματογραφία στήλης με DCM:MeOH 97:3 και είναι άχρωμο έλαιο.

**Απόδοση:** 72%

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta=4.95$  (d, 1H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{NHCO}$ ), 3.63-3.42 (m, 4H,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 1.35 (bs, 11H,  $3\times\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.25-1.23 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 0.80 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta=156.4$  ( $\text{CONH}$ ), 79.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 65.1 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 52.5 ( $\text{CHNH}$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 28.3 ( $3\times\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

● **Αιθυλεστέρας του 2-(τριφαινυλφωσφωρανυλιδεν)οξικού οξέος (3) (107)**



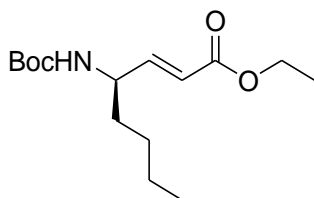
Σε διάλυμα της  $\text{PPh}_3$  (0.666 g, 2.54 mmol) σε ξηρό τολουόλιο (5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται αιθυλεστέρας του 2-βρωμο οξικού οξέος (0.26 mL, 2.39 mmol) σε διάστημα 15 min. Το μίγμα αναδεύεται για 2:30 ώρες και στη συνέχεια ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το λευκό στερεό που σχηματίζεται διαλύεται σε μικρή ποσότητα νερού και προστίθεται διάλυμα  $\text{NaOH}$  2N έως ότου το pH γίνει 12. Ακολουθεί εκχύλιση τρεις φορές με  $\text{AcOEt}$ . Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα  $\text{NaCl}$ , ξηραίνεται με άνυδρο  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  και διηθείται. Το διήθημα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν που προκύπτει είναι λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 82 %

**MS:** 349.23 [ $\text{M}^+$ ]

**Σημείο Τήξεως:** 122-123 °C (βιβλ. (107) 122-123 °C)

● **Αιθυλεστέρας του (*E*)-(*R*)-4-tert-Βουτυλοξυκαρβονυλαμινο-οκτ-2-ενοϊκού οξέος (5) (92)**



Σε διάλυμα PCC (0.704 g, 3.27 mmol) σε ξηρό DCM προστίθεται υπό ψύξη διάλυμα της N-Boc-νορλευκινόλης **2** (0.355 g, 1.63 mmol). Το μίγμα αναδεύεται για 5 h σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα αργού. Ακολουθεί διήθηση υπό silica gel με Et<sub>2</sub>O. Η παραγόμενη tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-(*R*)-νορλευκινάλη **4** είναι κιτρινοπράσινο έλαιο και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο κατευθείαν χωρίς επιπλέον καθαρισμό.

Σε αναδεδυμένο διάλυμα της αλδεϋδης **4** (0.08 g, 0.37 mmol) σε ξηρό THF προστίθεται το υλίδιο Ph<sub>3</sub>P=CHCOOEt (0.142 g, 0.41 mmol) και ακολουθεί θέρμανση υπό αναρροή για μία ώρα. Στο μίγμα ης αντίδρασης προστίθεται κορεσμένο διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl και εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O τρεις φορές. Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με άνυδρο Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν καθαρίζεται με γρήγη χρωματογραφία στήλης με PE:AcOEt 90:10 και είναι λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 73%

**Σημείο Τήξεως:** 48-50 °C (βιβλ. (92) σ.τ.: 48- 50 °C)

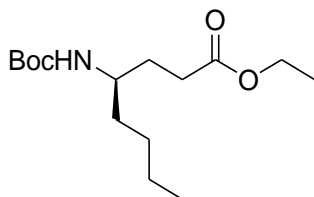
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 6.75 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=5.1 Hz, J<sub>2</sub>=15.6 Hz, CHCH), 5.81 (d, 1H, J<sub>1</sub>=15.6 Hz, CHCO), 4.81 (d, 1H, J=8.2 Hz, NHCO), 4.12-3.97 (m, 3H, CHNHCO, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.23-1.13 (m, 9H, 3xCH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 0.79 (bs, 3H, CH<sub>3</sub>).



**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ=166.4 (COOEt), 155.1 (CONH), 148.7 (CHCH), 120.5 (CHCOO), 79.6(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.4 (OCH<sub>2</sub>), 51.4 (CHNHCO), 34.3 (CH<sub>2</sub>CHNH), 28.3 (3xCH<sub>3</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

**MS:** 286.14 [M+H]<sup>+</sup>, 308.07 [M+Na]<sup>+</sup>, 331.08 [M+2Na]<sup>+</sup>, 592.75 [2M+Na]<sup>+</sup>

● **Αιθυλεστέρας του (R)-4-tert-βουτυλοξυκαρβονυλαμινο-οκτανοϊκού οξέος (6)**  
(92)



Σε διάλυμα του αιθυλεστέρα του (E)-(R)-4-tert-βουτυλοξυκαρβονυλαμινο-οκτ-2-ενοϊκού οξέος (0.260 g, 0.91 mmol) σε οξικό αιθυλεστέρα και αφού πρώτα έγινε απαέρωση προστέθηκε καταλύτης παλλαδίου σε ενεργό άνθρακα περιεκτικότητας 10% (0.052 g, 20%). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 24 h υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε διήθηση υπό celite με διχλωρομεθάνιο υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν είναι άχρωμο έλαιο.

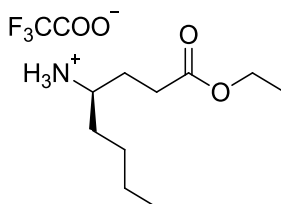
**Απόδοση:** 92%

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 4.43 (d, 1H, J=9.3 Hz, NHCO), 4.02 (q, 2H, J<sub>1</sub>=7.0 Hz, J<sub>2</sub>=7.1 Hz CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.63-3.46 (m, 1H, CHNHCO), 2.26 (t, 2H, J=7.5 Hz, CH<sub>2</sub>COOEt) 1.80-1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOEt) 1.58-1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.33 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.22-1.12 (m, 7H, 2xCH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 0.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=173.6$  (COOEt), 155.6 (CONH), 78.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 60.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 50.2 ( $\text{CHNHCO}$ ), 35.4 ( $\text{CH}_2\text{CHNH}$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 28.2(3x $\text{CH}_3$ ), 27.9( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 22.5( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.1( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ).

$[\alpha]_D$ : +5.5 (c 1.5,  $\text{CHCl}_3$ ) (βιβλ. (92)  $[\alpha]_D$  +3.4 (c 1  $\text{CHCl}_3$ ))

● Τριφθοροξικό άλας του αιθυλεστέρα του (*R*)-4-αμινο-οκτανοϊκού οξέος. (7)

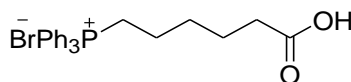


Σε διάλυμα του αιθυλεστέρα του (*R*)-4-tert-βουτυλοξυκαρβονυλαμινο-οκτανοϊκού οξέος (0.050 g, 0.17 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (2.2 mL) προστίθεται στάγδην και σε θερμοκρασία δωματίου το τριφθορο-οξικό οξύ (0.74 mL) και αναδεύεται για 30 min. Ακολούθως ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Προστίθεται εναλλάξ MeOH και AcOEt και γίνεται συμπύκνωση ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια του τριφθορο-οξικού οξέος. Το προϊόν είναι καφέ ελαιώδους μορφής και χρησιμοποιείται απευθείας στο επόμενο στάδιο.

Απόδοση: 100%

MS: 188.04 ( $\text{M}^+$ )

● Βρωμιούχο (5-καρβοξυπεντυλο)τριφαινυλ-φωσφονιακό άλας (8) (96)



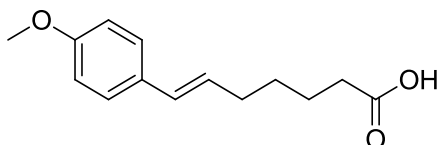
Σε διάλυμα του 6-βρωμοεξανοϊκού οξέος (0.164 g, 0.84 mmol) σε ξηρό ακετονιτρίλιο (5 mL) προστίθενται η (0.221 g, 1.01 mmol) τριφαινυλοφωσφίνη. Το μίγμα αναδεύεται υπό ατμόσφαιρα αργού για μία νύχτα με επαναρροή. Εξατμίζεται ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση και προστίθεται ξηρός διαιθυλαιθέρας. Το μίγμα ψύχεται και ακολούθως αφαιρείται το υπερκείμενο. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται για 3 φορές. Το προϊόν που λαμβάνεται είναι λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 97%

**$^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 23.853

**MS:** 914.58  $[2\text{M}]^+$

● **(*E*)-7-(4-Μεθοξυφαινυλ)-επτ-6-ενοϊκό οξύ (9)**



**Αντίδραση Wittig**

Σε διάλυμα του φωσφονιακού άλατος **8** (0.400g, 0.88 mmol) σε (5 mL) άνυδρο τετραϋδροφουράνιο προστίθεται στάγδην η βάση LDA (διϊσοπροπυλαμίδιο λιθίου) (1.22 mL, 2.19 mmol) και το μίγμα παίρνει πορτοκαλί-κόκκινο χρώμα. Το μίγμα αναδεύεται για 30 min υπό αργό σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα προστίθεται η αλδεΐδη (0.060 g, 0.44 mmol) υπό ψύξη στους 0 °C. Το μίγμα της αντίδρασης γίνεται μπεζ σκούρο και συνεχίζει να αναδεύεται για 3 h. Όταν τελειώσει η αντίδραση το διάλυμα οξινίζεται με HCl 10% και ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται με θειϊκό νάτριο και συμπυκνώνεται.

Ο καθαρισμός επιτυγχάνεται με υγρή χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ , 97:3. Το τελικό προϊόν έχει καφέ χρώμα και είναι ελαιώδους μορφής.

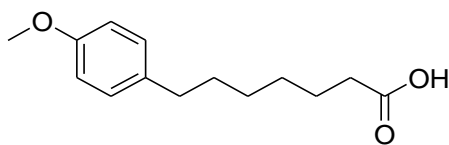
**Απόδοση:** 75%

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.28$  (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, 2 x CH αρωματικά), 6.84 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, 2 x CHC(OMe) αρωματικά), 6.39 (d, 1H,  $J=15.8$  Hz, ArCH=), 6.11-6.01 (m, 1H, =CHCH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.04 (t, 2H,  $J=7.4$ , CH<sub>2</sub>COOH), 2.22 (dd, 2H,  $J_1=6.9$ ,  $J_2=7.0$ , CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH), 1.75-1.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), 1.57-1.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 180.0$  (COOH), 158.7 (C-OCH<sub>3</sub>), 132.2 (=CHCH<sub>2</sub>), 130.5 (CH<sub>ar</sub>), 129.6 (CH<sub>ar</sub>), 128.0 (CCH=), 127.0 (ArCH=), 113.9 (2xCH<sub>ar</sub>-C(OMe)), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH), 32.6 (CH<sub>2</sub>COOH), 28.9 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH), 24.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH).

**MS:** 233.17 [M-H]<sup>-</sup>

● **7-(4-Μεθοξυφαινυλ)επτανοϊκό οξύ (10) (108)**



Η διαδικασία που ακολουθείται περιγράφεται στη σύνθεση του προϊόντος **6** στη σελίδα 70. Το προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό και χρησιμοποιείται ως είναι στην επόμενη αντίδραση.

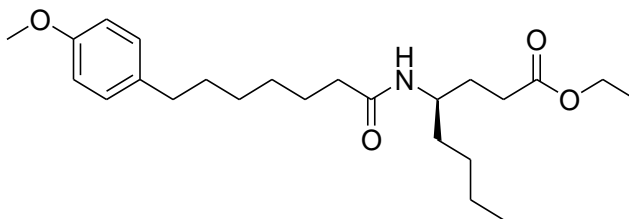
**Απόδοση:** 100%

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.08 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, 2xCH αρωματικά), 6.82 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, 2x CHC(OMe) αρωματικά), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.56-2.51 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.34 (t, 2H,  $J=7.5$ , CH<sub>2</sub>COOH), 1.68-1.53 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.36-1.33 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 180.0 (COOH), 157.6 (C-OCH<sub>3</sub>), 134.8 (CCH<sub>2</sub>), 129.2 (2xCH<sub>ar</sub>), 113.7 (2xCH<sub>ar</sub>-C(OMe)), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 34.9 (ArCH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>COOH), 28.9 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>COOH), 28.8 (2xCH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH).

**MS:**235.14 [M-H]<sup>-</sup>

● **Αιθυλεστέρας του (R)-4-(7-(4-μεθοξυφαινυλ)επτανουλαμινο)οκτανοϊκού οξέος (11)**



Σε διάλυμα του υδροχλωρικού άλατος της αμίνης **7** (0.041 g, 0.22 mmol) σε 5 mL ξηρό διχλωρομεθάνιο, προστίθεται η Et<sub>3</sub>N (0.11 mL, 0.77 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα αργού. Εν συνεχεία στους 0 °C προστίθεται το οξύ **10** (0.052 g, 0.22 mmol), το WSCI (0.055 g, 0.28 mmol) και η HOBT (0.030 g, 0.22 mmol). Το μείγμα αναδεύεται στους 0 °C για 30 min και σε θερμοκρασία δωματίου για 48 h. Η οργανική στοιβάδα εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl, στη συνέχεια με HCl 10%, κορεσμένο διάλυμα NaCl, NaHSO<sub>3</sub> 10% και τέλος με κορεσμένο διάλυμα NaCl. Ακολούθως ξηραίνεται με άνυδρο NaSO<sub>4</sub>, διηθείται και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό ελαττωμένη πίεση.

Υγρή χρωματογραφία στήλης με διαλύτες έκλουσης PE:AcOEt 60:40 έδωσε το καθαρό προϊόν ως λευκό στερεό κολλώδους υφής.

**Απόδοση:** 40%

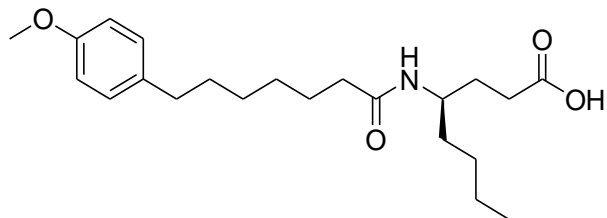
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.07 (d, 2H, J=8.6, 2xCH αρωματικά), 6.81 (d, 2H, J=8.6, 2xCH αρωματικά), 5.28 (d, 1H, J=9.1, NHCO), 4.13-4.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.95-3.89 (m, 1H, CHNH) 3.78(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.55-250 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.36-2.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>COOEt), 2.14-2.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CONH), 1.87-1.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOEt), 1.70-1.52 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 1.34-1.21 (m, 11H, 4xCH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, 3H, J=6.7, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 173.9 (CONH), 172.7 (COOEt), 157.6 (C-OCH<sub>3</sub>), 134.8 (CCH<sub>2</sub>), 129.2 (2xCH<sub>ap</sub>CCH<sub>2</sub>), 113.6 (2xCH<sub>ap</sub>C-OMe), 60.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 48.9 (CHNH), 37.0 (CH<sub>2</sub>CONH), 35.2 (ArCH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CONH), 31.1 (CH<sub>2</sub>COOEt), 30.0 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH), 29.1 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CONH), 28.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH), 25.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOEt), 22.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub> N	[M+H]	406.2952	406.2953
C <sub>24</sub> H <sub>39</sub> O <sub>4</sub> NNa	[M+Na]	428.2771	428.2767

● **(R)-4-(7-(4-Μεθοξυφαινυλ)επτανοϋλαμινο)οκτανοϊκό οξύ (12)**



Σε διάλυμα του εστέρα **11** (0.019 g, 0.05 mmol) σε 5 mL μεθανόλη προστίθεται υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του λιθίου (0.05 mL, 0.09 mmol) και το μίγμα αναδεύεται υπό αναρροή για 3 h. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό ελαττωμένη πίεση και το αφού προστεθεί νερό το διάλυμα οξυνίζεται με HCl 3N έως pH=2. Ακολουθούν εκπλύσεις με AcOEt. Η οργανικές φάσεις συλλέγονται και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν είναι λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 100%

**Σημείο Τήξεως:** 55-58°C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.07 (d, 2H, J=8.5 Hz, 2xCH αρωματικά), 6.81 (d, 2H, J=8.6 Hz, 2xCH αρωματικά), 5.47 (d, 1H, J=9.1 Hz, NHCO), 3.97-3.92 (m, 1H, CHNH) 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.55-2.50 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.37 (t, 2H, J=7.1 Hz CH<sub>2</sub>COOH), 2.17(t, 2H, J=7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CONH), 1.92-1.81(m, 1H, CHHCH<sub>2</sub>COOH), 1.68-1.38 (m, 7H, 3xCH<sub>2</sub>, CHHCH<sub>2</sub>COOH), 1.32-1.25 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>), 0.87(t, 3H, J=6.6 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

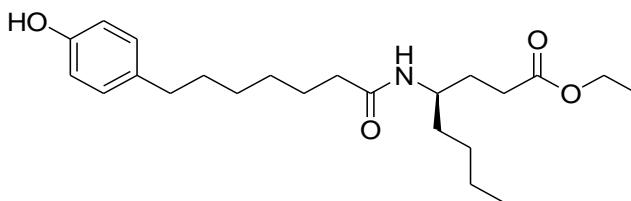
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 177.3 (COOH), 174.0 (CONH), 157.6 (C<sub>αρ</sub>-OCH<sub>3</sub>), 134.7 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>), 129.2 (CH<sub>αρ</sub>CCH<sub>2</sub>), 129.2 (CH<sub>αρ</sub>CCH<sub>2</sub>), 113.6 (2xCH<sub>αρ</sub>C-OMe), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 49.0 (CHNH), 36.8 (ArCH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>CONH), 31.5 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CONH), 31.2 (CH<sub>2</sub>COOH), 30.5 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH), 29.1

(CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CONH), 28.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH), 25.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), 22.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> N	[M-H] <sup>-</sup>	376.2493	376.2481

- Αιθυλεστέρας του (*R*)-4-(7-(4-υδροξυφαινυλ)επτανοϋλαμινο)οκτανοϊκού οξέος (13)



**Αποπροστασία υδροξυλίου**

Σε διάλυμα του εστέρα **11** (0.015 g, 0.04 mmol) σε 5 mL ξηρό διχλωρομεθάνιο στους 0 °C προστίθεται BF<sub>3</sub>S(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.04 mL, 0.37 mmol) και αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για ένα βράδυ. Η περίσσεια του αντιδραστηρίου εξατμίζεται με αργό και το υπόλειμμα εκχυλίζεται με AcOEt. Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με άνυδρο Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν δε χρειάζεται χρωματογραφικό καθαρισμό.

**Απόδοση:** 100%

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 6.99 (d, 2H, J=8.4 Hz, 2xCH αρωματικά), 6.75 (d, 2H, J=8.4 Hz, 2xCH αρωματικά), 6.04 (d, 1H, J=8.7 Hz, NHCO), 4.11 (q, 2H, J=7.1 Hz,



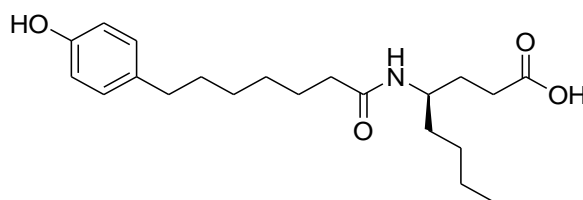
$CH_2CH_3$ ), 3.98-3.85 (m, 1H, CHNH), 2.50 (t, 2H, J=7.5 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 2.34 (t 2H, J=7.5 Hz, CH<sub>2</sub>COOEt), 2.20 (t, 2H, J=7.6 Hz, CH<sub>2</sub>CONH), 1.92-1.40 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>), 1.30-1.21(m, 11H, 4xCH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 0.87(t, 3H, J=6.6 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174.4 (CONH), 174.0 (COOEt), 153.9 (C-OH), 134.4 (CCH<sub>2</sub>), 129.4 (2xC<sub>ar</sub>), 115.1 (2xC<sub>ar</sub>), 60.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 49.8 (CHNH), 36.4 (ArCH<sub>2</sub>), 34.9, 34.7 (CH<sub>2</sub>CONH), 31.4, 31.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOEt), 29.7, 29.5, 28.9 (CH<sub>2</sub>COOEt), 28.7, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH) 28.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 25.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
C <sub>23</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub> N	[M+H] <sup>+</sup>	392.2795	392.2795
C <sub>23</sub> H <sub>37</sub> O <sub>4</sub> NNa	[M+Na] <sup>+</sup>	414.2615	414.2610

● **(R)-4-(7-(4-Υδροξυφαινυλ)επτανοϋλαμινο)οκτανοϊκό οξύ (14)**



Η διαδικασία που ακολουθείται περιγράφεται στη σύνθεση του προϊόντος **12** στη σελίδα 79. Το προϊόν είναι καφέ χρώματος και ελαιώδους μορφής.

**Απόδοση:** 100%

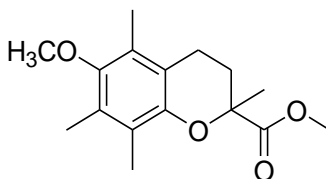
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 6.98 (dd, 2H, J<sub>1</sub>=2.7 Hz, J<sub>2</sub>=8.3 Hz, 2xCH αρωματικά), 6.71 (dd, 2H, J<sub>1</sub>=2.9 Hz, J<sub>2</sub>=8.5 Hz, 2xCH αρωματικά), 4.10-4.07 (m, 1H, CHNH), 2.50-2.45 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.31-2.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>COOH), 2.10(t, 2H, J=6.2 Hz, CH<sub>2</sub>CONH), 1.90-1.75(m, 1H, CHHCH<sub>2</sub>COOH), 1.62-1.38 (m, 7H, 3xCH<sub>2</sub>, CHHCH<sub>2</sub>COOH), 1.27-1.20 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>), 0.87-0.83 (m, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 176.0 (COOH), 174.0 (CONH), 154.3 (C-OH), 133.9 (CCH<sub>2</sub>), 129.2 (2xC<sub>αρ</sub>), 115.0 (2xC<sub>αρ</sub>), 49.8 (CHNH), 36.6 (ArCH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>CONH), 31.4, 31.0, 30.2 (CH<sub>2</sub>COOH), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.0, 28.6, 28.0, , 25.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> N	[M-H] <sup>-</sup>	362.2337	362.2324

● **3,4-Διϋδρο-6-μεθοξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλο-2H-βενζοπυρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας (15) (109)**



Σε διάλυμα του trolox (0.150 g, 0.60 mmol) σε 6 mL άνυδρη ακετόνη προστίθεται άνυδρο K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.332 g, 2.40 mmol) και το μίγμα θερμαίνεται στους 50 °C υπό ατμόσφαιρα αργού. Στη συνέχεια προστίθεται το (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> (0.33 mL, 2.70 mmol) θερμαίνεται με επαναροή για 24 h. Μετά το τέλος της αντίδρασης προστίθεται HCl 10% μέχρις ότου το pH γίνει όξινο ώστε να εξουδετερωθεί η περίσσεια του (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>. Ακολουθεί εκχύλιση με Et<sub>2</sub>O. Η υδατική φάση εκπλένεται τρεις φορές με Et<sub>2</sub>O ενώ η οργανική εκπλένεται πρώτα με

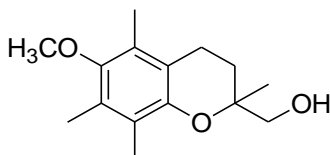
κορεσμένο διάλυμα  $\text{NH}_4\text{Cl}$  και εν συνεχεία με κορεσμένο διάλυμα  $\text{NaCl}$ . Τέλος η οργανική φάση ξηραίνεται με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  και εξατμίζεται ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση. Ο καθαρισμός του προϊόντος πραγματοποιείται με υγρή χρωματογραφία στήλης σε σύστημα  $\text{PE}:\text{AcOEt}$ , 95:5

**Απόδοση:** 72%

**$^1\text{H-NMR}$ :**  $\delta = 3.69$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.68-2.59 (m, 1H,  $\text{CHH}$ ), 2.52-2.40 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.20(s, 3H,  $\text{Ar-CH}_3$ ), 2.17 (s, 3H,  $\text{Ar-CH}_3$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{Ar-CH}_3$ ), 1.92-1.81 (m, 1H,  $-\text{CHH}$ ), 1.62 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

**MS:** 301.13  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 579.04  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ ,

● **3,4-Διϋδρο-6-μεθοξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλο-2H-βενζοπυρανο-2-μεθανόλη** (16)  
(98)



Σε εναιώρημα του  $\text{LiAlH}_4$  (0.017 g, 0.44 mmol) σε 2 mL άνυδρο τετραϋδροφουράνιο προστίθεται στάγδην στους  $0^\circ\text{C}$  διάλυμα του 3,4-Διϋδρο-6-μεθοξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλο-2H-βενζοπυρανο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα (0.061 g, 0.22 mmol) σε 5 mL άνυδρο τετραϋδροφουράνιο υπό ατμόσφαιρα αργού. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να έρθει σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια θερμαίνεται για 20 min με επαναροή. Στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) στο μίγμα της αντίδρασης υπό ψύξη, προς εξουδετέρωση της περίσσειας του  $\text{LiAlH}_4$  και αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ακολούθως προστίθεται θειικό νάτριο το μίγμα αναδεύεται για 15 min και

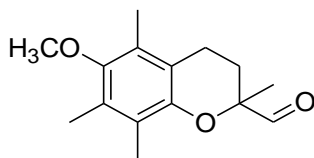
μετά διηθείται από με celite υπό κενό και εκπλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το προϊόν που λαμβάνεται είναι άχρωμο ελαιώδους μορφής.

**Απόδοση:** 81%

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 3.71-3.60 (m, 5H, CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>), 2.70-2.65 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.24 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.09-1.99 (m, 1H, CHH), 1.81-1.71 (m, 1H, CHH), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**MS:** 273.24 [M+Na]<sup>+</sup>

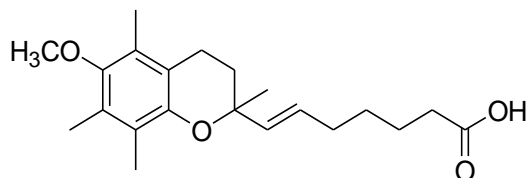
● **3,4-Διϋδρο-6-υδροξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλο-2H-βενζοπυρανο-2-καρβοξυαλδεϋδη (17) (98)**



Σε διάλυμα PCC (0.095 g, 0.44 mmol) σε 5 mL ξηρό DCM προστίθεται υπό ψύξη στους 0 °C διάλυμα της 3,4-διϋδρο-6-μεθοξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλο-2H-βενζοπυρανο-2-μεθανόλης (0.055 g, 0.22 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου 3 h υπό ατμόσφαιρα αργού και έχει καφέ σκούρο χρώμα. Μετά το τέλος της αντίδρασης το μίγμα διηθείται από silica gel υπό κενό, με Et<sub>2</sub>O και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν είναι κίτρινο ελαιώδους μορφής και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο απευθείας, χωρίς καθαρισμό.

**Απόδοση:** 96%

7-(6-Μεθοξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλο-2H-βενζοπυραν-2-υλ)-επτ-6-ενοϊκό οξύ (18)



*Αντίδραση Wittig*

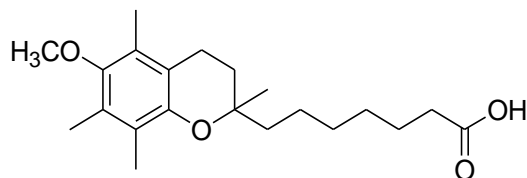
Η διαδικασία που ακολουθείται περιγράφεται στη σύνθεση του προϊόντος **9** στη σελίδα 75. Το προϊόν είναι κίτρινο έλαιο και δεν πραγματοποιείται χρωματογραφικός καθαρισμός.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 5.33 (s, 1H, CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 5.30 (s, 1H, =CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.60-2.55 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.32-2.27 (m, 3H, CH<sub>2</sub>COOH, CHH-C), 2.18 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 6H, 2xArCH<sub>3</sub>), 2.02-1.94 (m, 1H, CHHC), 1.81-1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.64-1.53 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36-1.22 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH).

**<sup>13</sup>C-NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 179.2 (COOH), 149.5 (C<sub>ap</sub>-OMe), 147.8 (C<sub>ap</sub>-O-CCH), 133.7 (=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>COOH), 131.8 (CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>COOH), 127.8 (C<sub>ap</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 125.7 (C<sub>ap</sub>), 122.6 (C<sub>ap</sub>), 117.9 (C<sub>ap</sub>), 75.8 (O-CCH=CH), 60.4 (OCH<sub>3</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>CCH=CH), 33.2 (CH<sub>2</sub>COOH), 29.3 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH), 27.5 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH), 27.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), 24.4 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 12.6 (ArCH<sub>3</sub>), 12.0 (ArCH<sub>3</sub>), 11.7 (ArCH<sub>3</sub>).

**MS:** 345.33 [M-H]<sup>-</sup>

7-(6-Μεθοξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλο-2H-βενζοπυραν-2-υλ)επτανοϊκό οξύ (19)



Η διαδικασία που ακολουθείται περιγράφεται στη σύνθεση του προϊόντος **6** στη σελίδα 73. Το προϊόν είναι κίτρινο ελαιώδους μορφής και παραλαμβάνεται καθαρό.

**Απόδοση:** 91%

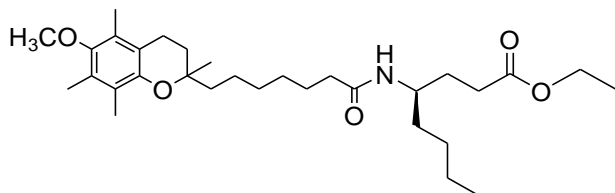
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.58 (t, 2H, J=6.7Hz, ArCH<sub>2</sub>), 2.35 (t, 2H, J=7.5 Hz, CH<sub>2</sub>COOH), 2.19 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.84-1.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C), 1.66-1.53 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.46-1.28 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 1.23(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 179.7 (COOH), 149.3 (C<sub>ap</sub>-OMe), 147.7 (C<sub>ap</sub>-O-CCH), 127.8 (C<sub>ap</sub>CH<sub>2</sub>), 125.7 (C<sub>ap</sub>-Me), 122.9 (C<sub>ap</sub>-Me), 117.5 (C<sub>ap</sub>-Me), 74.7 (O-CCH<sub>2</sub>), 60.5 (OCH<sub>3</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 11.8 (ArCH<sub>3</sub>), 11.8 (ArCH<sub>3</sub>), 11.7 (ArCH<sub>3</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> O <sub>4</sub>	[M-H] <sup>-</sup>	347.2228	347.2224
C <sub>42</sub> H <sub>63</sub> O <sub>8</sub>	[2M-H] <sup>-</sup>	695.4528	695.4521

● **Αιθυλεστέρας του (4R)-4-(7-(6-Μεθοξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλο-2H-βενζοπυραν-2-υλ)επτανούλαμινο)οκτανοϊκού οξέος (20)**



Η διαδικασία που ακολουθείται περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **11** στη σελίδα 77.

Η αντίδραση διαρκεί 1 βράδυ.

Το προϊόν είναι καφέ έλαιο.

**Απόδοση:** 32%

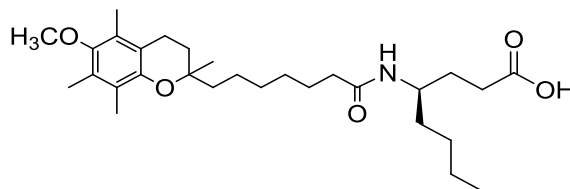
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 5.28 (d, 1H, J=8.7 Hz, NHCO), 4.11 (q, 2H, J=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.98-3.86 (m, 1H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOEt), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.57 (t, 2H, J=6.6 Hz, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 2.43-2.25 (m, 3H, CH<sub>2</sub>COOEt, CHCCH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.84-1.73 (m, 3H CHHCCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOEt), 1.69-1.51 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 1.49-1.38 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.32-1.28 (m, 5H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1.28-1.21 (m, 10H, 5xCH<sub>2</sub>), 0.88 (t, 3H, J=6.7 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 173.8 (COOEt), 172.7 (CONH), 149.4 (C<sub>ap</sub>-OMe), 147.6 (C<sub>ap</sub>-O-CCH), 127.7 (C<sub>ap</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 125.7 (C<sub>ap</sub>), 122.8 (C<sub>ap</sub>), 117.5 (C<sub>ap</sub>), 74.7 (O-CCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 60.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.4 (OCH<sub>3</sub>), 48.9 (CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOEt), 39.7 (CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 35.2(CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>C), 23.8 (CH<sub>2</sub>) 22.6 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>2</sub>), 12.5 (2C, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>) 11.7 (3x ArCH<sub>3</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
C <sub>31</sub> H <sub>52</sub> O <sub>5</sub> N	[M+H] <sup>+</sup>	518.3840	518.3843
C <sub>31</sub> H <sub>52</sub> O <sub>5</sub> NNa	[M+Na] <sup>+</sup>	540.3659	540.3639

● **(4R)-4-(7-(6-Μεθοξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλο-2H-βενζοπυραν-2-υλ)επτανοϋλαμινο) οκτανοϊκό οξύ (21)**



Σε διάλυμα του εστέρα **20** (0.012 g, 0.02 mmol) σε 2 mL μεθανόλη προστίθεται υδατικό διάλυμα LiOH 2N (0.05 mL, 0.046 mmol) και το μίγμα αναδεύεται με αναροή για 2 h. Έπειτα αφήνεται να αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 h. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το λευκό στερεό που σχηματίζεται διαλύεται σε λίγο νερό και οξινίζεται με υδατικό διάλυμα HCl 10% έως pH=2. Ακολουθούν εκπλύσεις με AcOEt. Η οργανική στοιβάδα συλλέγεται και συμπυκνώνεται.

Το προϊόν είναι καφέ έλαιο.

**Απόδοση:** 100%

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ = 5.43 (d, 1H, J=9.0 Hz, CONH), 3.95 (bs, 1H CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.57 (t, 2H, J=6.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 2.38 (t, 2H, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>COOH), 2.20-2.15 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CONH, ArCH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.07 (m, 4H, CHHCCH<sub>3</sub>ArCH<sub>3</sub>), 1.84-1.71 (m, 3H, CHHCCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), 1.66-1.57 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.31-1.25 (m, 12H, 6xCH<sub>2</sub>), 1.21 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 0.88 (t, 3H, J=6.7 Hz, CH<sub>3</sub>).

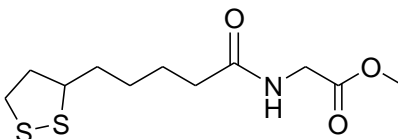


$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177.2$  (COOH), 174.0 (CONH), 149.3 ( $C_{\text{ap-O}}\text{Me}$ ), 147.7 ( $C_{\text{ap-O-CCH}}$ ), 127.7 ( $C_{\text{ap-CH}_2\text{CH}_2}$ ), 125.7 ( $C_{\text{ap}}$ ), 122.8 ( $C_{\text{ap}}$ ), 117.5 ( $C_{\text{ap}}$ ), 74.7 ( $\text{O-CCH}_2(\text{CH}_2)_5$ ), 60.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.1 ( $\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ), 39.7 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2)_6$ ), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2\text{C}$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 23.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 20.6 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{ArCH}_3$ ), 12.6 ( $\text{ArCH}_3$ ), 11.7 ( $\text{CH}_3$ ), 11.7 ( $\text{ArCH}_3$ ).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_5 \text{ N}$	$[\text{M-H}]^-$	488.3381	488.3367
$\text{C}_{58}\text{H}_{93}\text{O}_{10}\text{N}_2$	$[2\text{M-H}]^-$	977.6836	977.6805

● **Μεθυλεστέρας του 2-(5-(1,2-διθειολαν-3-υλο)πεντανοϋλαμινο)οξικού οξέος (22)**



Η διαδικασία που ακολουθείται για τη σύζευξη του λιποϊκού οξέος με το υδροχλωρικό άλας του μεθυλεστέρα της γλυκίνης περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **11** στη σελίδα 77.

Το προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό και δε χρειάζεται επιπλέον καθαρισμό.

**Απόδοση:** 96%

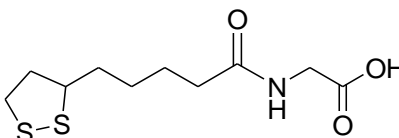
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 6.70 (t, 1H, J=5.2 Hz, CONH), 3.86 (d, 2H, J=5.5 Hz, CH<sub>2</sub>COOMe), 3.59 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.47-3.38 (m, 1H, SCH), 3.08-2.92 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.37-2.27 (m, 1H, CHHCHCH<sub>2</sub>), 2.13 (t, 2H, J=7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CONH), 1.83-1.71 (m, 1H, CHHCHCH<sub>2</sub>), 1.59-1.48 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.37-1.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 173.3 (CONH), 170.4 (COOMe), 56.3 (SCH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>COOMe), 40.1 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 38.4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	278.0879	278.0881
C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub> Na	[M+Na] <sup>+</sup>	300.0699	300.0699
C <sub>22</sub> H <sub>38</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> S <sub>4</sub> Na	[2M+Na] <sup>+</sup>	577.1505	577.1507

● **2-(5-(1,2-Διθειολαν-3-υλο)πεντανοϋλαμινο)οξικό οξύ (23)**



Σε διάλυμα του εστέρα **22** (0.388 g, 1.40 mmol) σε 10 mL μίγμα διοξάνης:νερού 9:1, προστίθεται υδατικό διάλυμα NaOH 1N (1.70 mL, 1.68 mmol) και το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 h. Στη συνέχεια ο οργανικός διαλύτης συμπυκνώνεται, προστίθεται νερό και το διάλυμα οξινίζεται με HCl 1N έως pH=2. Η υδατική φάση εκπλένεται με AcOEt 3 φορές και η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα

NaCl, ξεραίνεται με άνυδρο Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και διηθείται. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν δεν καθαρίζεται επιπλέον, και είναι άχρωμο έλαιο.

**Απόδοση:** 100%

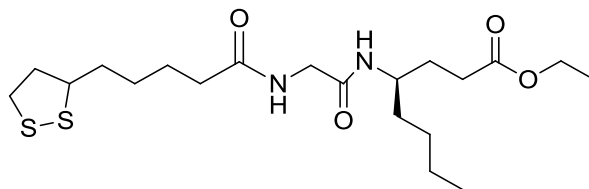
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ= 3.92 (d, 2H, J=7.9 Hz, CH<sub>2</sub>COOH), 3.60-3.55(m, 1H, SCH), 3.21-3.05 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.51-2.40(m, 1H, CHHCHCH<sub>2</sub>), 2.30-2.25 (t, 2H, J=7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CONH), 1.95-1.84 (m, 1H, CHHCHCH<sub>2</sub>), 1.71-1.60 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.52-1.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** 175.0 (COOH), 171.7 (CONH), 56.2 (SCH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 40.5 (CH<sub>2</sub>COOH), 40.0 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 38.1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> NS <sub>2</sub>	[M-H] <sup>-</sup>	262.0577	262.0573
C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	[2M-H] <sup>-</sup>	525.1227	525.1220

● **Μεθυλεστέρας του (4R)-4-[2-(5-(1,2-Διθειολαν-3-υλο)πεντανοϋλαμινο)ακετυλαμινο]οκτανοϊκού οξέος (24)**



Η διαδικασία που ακολουθείται περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **11** στη σελίδα 77. Ο καθαρισμός του προϊόντος πραγματοποιείται με υγρή χρωματογραφία στήλης με DCM:MeOH 97:3.

Το προϊόν είναι κίτρινο ελαιώδους μορφής.

**Απόδοση:** 25%

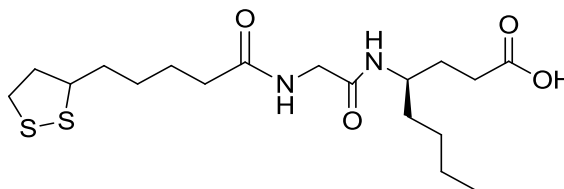
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 6.66 (s, 1H, CONH), 6.58 (d, 1H, J=9.0 Hz, CONH), 4.09 (q, 2H, J<sub>1</sub>=7.13 Hz, J<sub>2</sub>=7.13 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.90 (d, 2H, J=4.8 Hz, CH<sub>2</sub>CONHCH), 3.59-3.50 (m, 1H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOEt) 3.17-3.09 (m, 2H, SCH, SCHH), 2.49-2.39 (m, 1H, SHH), 2.31 (t, 2H, J=7.6 Hz, CH<sub>2</sub>COOEt), 2.24 (t, 2H, J= 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>) 1.91-1.83 (m, 2H, 2xCH, SCH<sub>2</sub>), 1.69-1.63 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.49-1.44 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.28-1.20 (m, 9H, 3xCH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 0.86 (t, 3H, J= 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 173.5 (CONH), 173.3 (COOEt), 168.6 (CONH), 60.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.3 (SCH), 49.4 (CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOEt), 43.4 (CH<sub>2</sub>CONH), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>) 14.0 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
$C_{20}H_{37}O_4N_2S_2$	$[M+H]^+$	433.2189	433.2186
$C_{20}H_{36}O_4N_2S_2$	$[M+Na]^+$	455.2009	455.2002

● **(4R)-4-(2-(5-(1,2-Διθειολαν-3-υλο)πεντανοϋλαμινο)ακετυλαμινο)οκτανοϊκό οξύ (25)**



Η υδρόλυση του εστέρα **24** προς σχηματισμό του οξέος **25** πραγματοποιείται όπως περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **12** στη σελίδα 79.

Το προϊόν είναι ελαιώδους μορφής λευκού χρώματος.

**Απόδοση:** 100%

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 6.93-6.81 (m, 2H, 2xNHCO), 4.05 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz,  $CH_2CONHCH$ ), 3.70-3.61 (m, 1H, SCHH), 3.61-3.51 (m, 1H,  $CH(CH_2)_2COOH$ ), 3.22-3.06 (m, 2H  $CH_2COOH$ ), 2.48-2.40 (m, 2H, SCHH, SCH), 2.38-2.34 (m, 2H,  $CH_2COOH$ ), 2.30-2.24 (m, 2H,  $CH_2CONHCH_2$ ), 1.96-1.85 (m, 2H,  $CH_2CHCH_2$ ), 1.76-1.64 (m, 4H, 2x $CH_2$ ), 1.53-1.42 (m, 4H, 2x $CH_2$ ), 1.35-1.24 (m, 6H, 4x $CH_2$ ), 0.91 (t, 3H,  $J=6.9$  Hz,  $CH_3$ ).

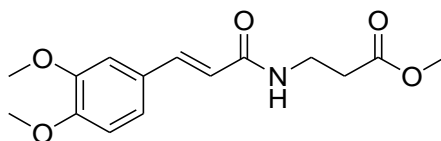
**$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 179.2 (COOH), 172.9 (CONH), 169.2 (CONH), 56.3 (SCH), 55.1 ( $CH(CH_2)_2COOH$ ), 43.2 ( $CH_2CONH$ ), 40.2 ( $CH_2$ ), 38.5 ( $CH_2$ ), 36.3 ( $CH_2$ ),

34.6 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 27.0(CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 14.0(CH<sub>3</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
C <sub>18</sub> H <sub>31</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	[M-H] <sup>-</sup>	403.1731	403.1725
C <sub>36</sub> H <sub>63</sub> O <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S <sub>4</sub>	[2M-H] <sup>-</sup>	807.3534	807.3523

- **Μεθυλεστέρας του 3-(3-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)ακρυλοϋλαμινο)προπιονικού οξέος (26)**



Η διαδικασία που ακολουθείται για τη σύζευξη του καφεϊκού οξέος με το υδροχλωρικό άλας του μεθυλεστέρα της β-αλανίνης περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **11** στη σελίδα 77.

Το προϊόν είναι λευκό στερεό, παραλαμβάνεται καθαρό και δε χρειάζεται επιπλέον καθαρισμό.

**Απόδοση:** 83%

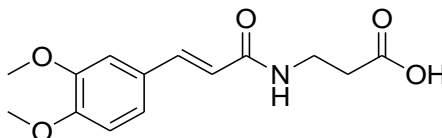
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ=7.39 (d, 1H, J=15.6 Hz, CH=), 7.10 (t, 1H, J=5.9 Hz, NHCO), 6.86-6.57 (m, 3H, αρωματικά), 6.30 (d, 1H, J= 15.6 Hz, CHCO), 3.66 (s, 3H,

$CH_3OAr$ ), 3.62 (s, 3H,  $CH_3OAr$ ), 3.48 (s, 5H,  $CH_3OCO$  &  $CH_2NH$ ), 2.47 (t, 2H,  $J=6.3$  Hz,  $CH_2COO$ ).

$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta=172.6$  ( $COOCH_3$ ), 166.4 ( $CONH$ ), 150.2 ( $C-OCH_3$ ), 148.8 ( $C-OCH_3$ ), 140.4 ( $C_{ar}-CH=CH$ ), 127.6 ( $C_{ar}CH=CH$ ), 121.6 ( $C_{ar}$ ), 118.7 ( $=CHCO$ ), 110.9 ( $C_{ar}$ ), 109.6 ( $C_{ar}$ ), 55.7 ( $CH_3OAr$ ), 55.5 ( $CH_3OAr$ ), 51.6 ( $CH_3OCO$ ), 35.1 ( $CH_2COO$ ), 33.8 ( $CH_2NH$ ).

MS: 294.08  $[M+H]^+$ , 316.27  $[M+Na]^+$

● 3-(3-(3,4-Διμεθοξυφαινυλ)ακρυλοϋλαμινο)προπιονικό οξύ (27)



Η διαδικασία που ακολουθείται περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **12** στη σελίδα 79. Το προϊόν είναι λευκό στερεό.

Απόδοση: 100%

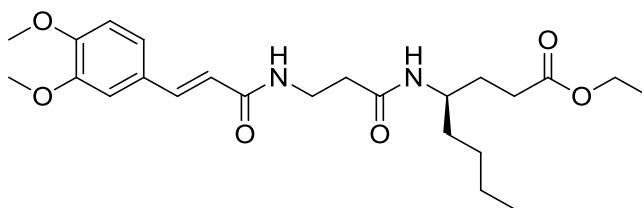
Σημείο Τήξεως: 158-160 °C

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta=7.46$  (d, 1H,  $J=15.7$  Hz,  $CH=$ ), 7.15-6.94 (m, 3H, αρωματικά), 6.48 (d, 1H,  $J=15.7$  Hz,  $CHCO$ ), 3.54 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz,  $CH_2NH$ ), 3.85 (d, 6H,  $2 \times CH_3OAr$ ), 2.57 (t, 2H,  $J=6.7$  Hz,  $CH_2COOH$ )

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ=185.9 (COOH), 167.6 (CONH), 149.3 (2x*C*<sub>ar</sub>-OCH<sub>3</sub>), 140.4 (*C*<sub>ar</sub>CH=CH), 127.9 (*C*<sub>ar</sub>C-CH), 121,8 (*C*<sub>ar</sub>), 118.0 ,111.2 109.8 55.0 (CH<sub>3</sub>OAr), 54.9 (CH<sub>3</sub>OAr), 35.2 (CH<sub>2</sub>COO), 33.5 (CH<sub>2</sub>NH).

**MS:** 278.08 [M-H]<sup>-</sup>

● **Αιθυλεστέρας του (R,E)-4-(3-(3-(3,4-Διμεθοξυ-φαινυλ)ακρυλοϋλαμινο)προπιονυλαμινο)οκτανοϊκού οξέος (28)**



Η διαδικασία που ακολουθείται περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **11** στη σελίδα 77. Ο καθαρισμός του προϊόντος επιτυγχάνεται με χρωματογραφία στήλης με DCM:MeOH 99:1. Το προϊόν είναι λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 83%

**Σημείο Τήξεως:** 106-108 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ=7.50 (d, 1H, J=15.6 Hz, CH=CHCO), 7.03-6.99 (m, 2H, CH αρωματικά), 6.91 (t, 1H, J=5.2 Hz, =CHCONH), 6.79 (d, 1H, J=8.2 Hz, CH αρωματικό), 6.32 (d, 1H, J=15.6 Hz, =CHCONH), 6.18 (d, 1H, J=8.9 Hz, CONHCH), 4.05 (q, 2H, J=7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>O), 3.71-3.58 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.48-2.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CONH), 2.30 (t, 2H, J=7.4 Hz, CH<sub>2</sub>COOEt), 1.93-1.79 (m, 1H, CHHCH<sub>2</sub>COOEt) 1.69-1.57(m, 1H, CHHCH<sub>2</sub>COOEt) 1.44-1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.26-1.16 (m, 7H, 2xCH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 0.81 (t, 3H, J=6.7 Hz, CH<sub>3</sub>).

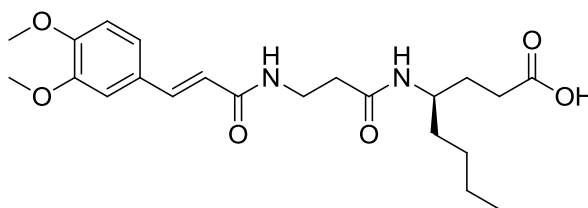


**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ=173.6 (COOEt), 171.5 (NHCO<sub>2</sub>), 166.5 (NHCO), 150.5 (C-OCH<sub>3</sub>), 149.1 (C-OCH<sub>3</sub>), 140.8 (CH=CHCO), 127.7 (C<sub>ar</sub>), 122.0 (=CHCONH), 118.5 (C<sub>ar</sub>), 111.0 (C<sub>ar</sub>), 109.6 (C<sub>ar</sub>), 60.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 55.8 (2xCH<sub>3</sub>O), 49.1 (NHCHCH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
C <sub>24</sub> H <sub>37</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	449.2646	449.2645
C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> Na	[M+Na] <sup>+</sup>	471.2466	471.2460

● **(R,E)-4-(3-(3-(3,4-Διμεθοξυ-φαινυλ)ακρυλοϋλαμινο)προπιονυλαμινο)οκτανοϊκό οξύ (29)**



Η διαδικασία που ακολουθείται περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **12** στη σελίδα 79.

**Απόδοση:** 100%

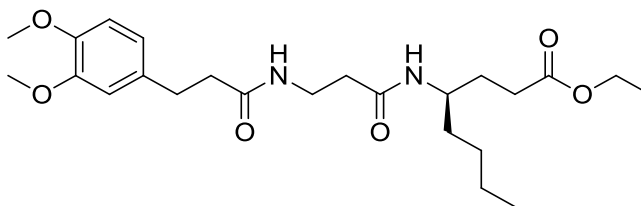
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ=7.49 (d, 1H, J=15.6 Hz, CH=CHCO), 7.02-6.98 (m, 2H, CH αρωματικά), 6.79-6.74 (m, 2H, CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH αρωματικό), 6.41 (d, 1H, J=15.7 Hz, =CHCONH), 3.84 (s, 7H, 2xCH<sub>3</sub>O, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.66-3.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CONH), 2.65-2.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH), 2.34 (t, 2H, J=6.8 Hz, CH<sub>2</sub>COOH), 1.88-1.82 (m, 1H, CHHCH<sub>2</sub>COOH) 1.70-1.62 (m, 1H, CHHCH<sub>2</sub>COOH) 1.47-1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30-1.23 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 0.83-0.77 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=176.7 (COOH), 172.2 (CONHCH), 167.4 (CONHCH<sub>2</sub>), 150.6 (C-OCH<sub>3</sub>), 149.0 (C-OCH<sub>3</sub>), 141.2 (CH=CHCO), 127.7 (C<sub>απ</sub>-CH=CH), 122.0 (=CHCONH), 118.4 (C<sub>απ</sub>), 111.0 (C<sub>απ</sub>), 109.7 (C<sub>απ</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>O), 55.8 (CH<sub>3</sub>O), 49.2 (NHCHCH<sub>2</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	[M-H] <sup>-</sup>	419.2188	419.2176

● Αιθυλεστέρας του (*R*)-4-(3-(3-(3,4-διμεθοξυ-φαινυλ)προπιονυλαμινο)προπιονυλαμινο)οκτανοϊκού οξέος (30)



Η διαδικασία που ακολουθείται περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **6** στη σελίδα 73. Το προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό και χρησιμοποιείται ως είναι στην επόμενη αντίδραση.

**Απόδοση:** 100%

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 6.79-6.71 (m, 3H, CH αρωματικά), 6.39 (bs, 1H, CONHCH<sub>2</sub>), 5.58 (d, 1H, J=9.1 Hz CONHCH), 4.10 (q, 2H, J=7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 3.53-3.46 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>COOEt), 2.91-2.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH), 2.46-2.27 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 1.92-1.76 (m, 2H CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>), 1.68-1.55

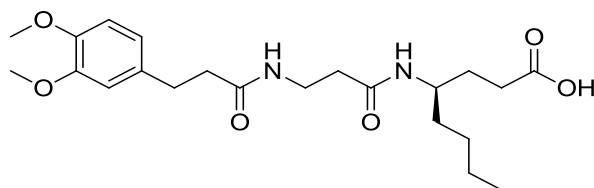
(m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOEt), 1.51-1.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30-1.20 (m, 7H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, 2xCH<sub>2</sub>), 0.87 (t, 3H, J= 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 173.6 (CONH), 172.4 (COOEt), 171.3 (CONH), 148.8 (C-OCH<sub>3</sub>), 147.4 (C-OCH<sub>3</sub>), 133.5 (C<sub>ar</sub>), 120.1 (C<sub>ar</sub>), 111.7 (C<sub>ar</sub>), 111.3(C<sub>ar</sub>), 60.6(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.9(OCH<sub>3</sub>), 55.8(OCH<sub>3</sub>), 49.1 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOEt), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 14.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
C <sub>24</sub> H <sub>39</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	451.2803	451.2811
C <sub>24</sub> H <sub>39</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> Na	[M+Na] <sup>+</sup>	473.2622	473.2622

● **(R)-4-(3-(3-(3,4-Διμεθοξυ-φαινυλ)προπιονυλαμινο)προπιονυλαμινο)οκτανοϊκό οξύ (31)**



Η διαδικασία που ακολουθείται περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **12** στη σελίδα 79. Το προϊόν είναι καφέ λάδι.

**Απόδοση:** 100%

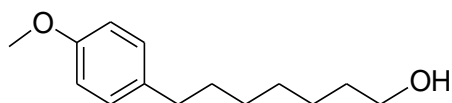
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 6.91 (s, 1H, CONHCH<sub>2</sub>), 6.74-6.69 (m, 3H, CH αρωματικά), 6.31 (d, 1H, J=8.9 Hz, CONHCH), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 3.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.57-3.39 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH), 2.88-2.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH), 2.52-2.30 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 1.29-1.24 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>), 0.87-0.85 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 177.0 (COOH), 173.5 (CONH), 172.0 (CONH), 148.8 (C-OCH<sub>3</sub>), 147.4 (C-OCH<sub>3</sub>), 133.3 (C<sub>ar</sub>), 120.2 (CH<sub>ar</sub>), 111.8 (CH<sub>ar</sub>), 111.3 (CH<sub>ar</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>O-), 55.8 (CH<sub>3</sub>O-), 49.3 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	[M-H] <sup>-</sup>	421.2344	421.2331

● **7-(4-Μεθοξυφαινυλ)-επτ-1-ανόλη (32) (110)**



Σε εναιώρημα του LiAlH<sub>4</sub> (0.025 g, 0.65 mmol, σε 5 mL άνυδρο THF) προστίθεται στάγδην στους 0 °C διάλυμα του οξέος **10** (0.044 g, 0,19 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 h. Στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα THF/H<sub>2</sub>O (1:1) στο μίγμα της αντίδρασης υπό ψύξη, προς εξουδετέρωση της περίσσειας του LiAlH<sub>4</sub> και αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ακολούθως προστίθεται θειικό νάτριο και το μίγμα αναδεύεται για 15 min. και μετά

διηθείται από με celite υπό κενό και εκπλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. και το προϊόν που λαμβάνεται είναι άχρωμο έλαιο

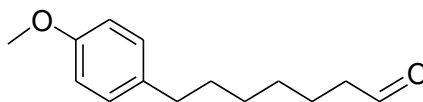
**Απόδοση:** 88%

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.05 (d, 2H, J=8.5 Hz, CH αρωματικά), 6.78 (d, 2H, J=8.5 Hz, CH αρωματικά), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57 (t, 2H, J=6.6 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 2.53-2.48 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.54-1.52 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.33-1.27(m, 6H, 2xCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 157.5 (C<sub>αρ</sub>-OCH<sub>3</sub>), 134.8 (C<sub>αρ</sub>), 129.2 (2xC<sub>αρ</sub>), 113.6 (C<sub>αρ</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>OH), 55.1 (OCH<sub>3</sub>), 35.0 (ArCH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 25.7(CH<sub>2</sub>).

**MS:** 245.08 [M+Na]<sup>+</sup>

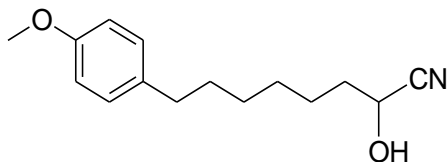
● **7-(4-Μεθοξυφαινυλ)επτανάλη (33) (110)**



Η ένωση παρασκευάσθηκε σύμφωνα με τη διαδικασία που περιγράφηκε για την ένωση **17** αλλά με 2.5eq. PCC. Το προϊόν χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς καθαρισμό και ταυτοποιείται από τις βασικές κορυφές που φαίνονται στο <sup>1</sup>H-NMR και τη φασματομετρία μάζας

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ = 9.74 (CHO), 7.08 (d, 2H,  $J$ =8.5 Hz, CH αρωματικά), 6.81 (d, 2H,  $J$ =8.4 Hz, CH αρωματικά), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.56-2.50 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ).

🌀 **2-Υδροξυ-8-(4-μεθοξυφαινυλ)οκτανιτρίλιο (34)**



Σε διάλυμα της αλδεΐδης **33** σε 5 mL διγλωρομεθάνιο (0.049 g, 0.22 mmol) προστίθεται υδατικό διάλυμα  $\text{KHSO}_3$  4.9M (0.06 mL, 0.29 mmol) και αναδεύεται για 30 min. Στη συνέχεια προστίθεται υδατικό διάλυμα  $\text{KCN}$  5.65M (0.06 mL, 0.33 mmol) στους  $0^\circ\text{C}$  στάγδην σε διάστημα 15 min. Το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για ένα βράδυ. Ακολουθεί εκχύλιση με  $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$  και η υδατική φάση εκπλένεται τρεις φορές με  $\text{DCM}$ . Η οργανική φάση εκπλένεται μία φορά με κορεσμένο διάλυμα  $\text{NaCl}$  και ξηραίνεται με άνυδρο  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Ακολούθως, γίνεται διήθηση και ο διαλύτης εξατμίζεται με ελαττωμένη πίεση.

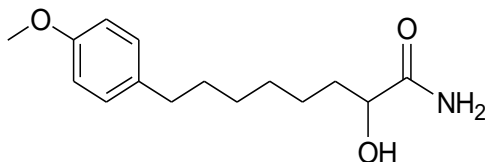
**Απόδοση:** 98%

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ =7.09 (d, 2H,  $J$ =8.5 Hz, CH αρωματικά), 6.83 (d, 2H,  $J$ =8.5 Hz, CH αρωματικά), 4.45 (t, 1H,  $J$ =6.7 Hz,  $\text{CHOH}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.55 (t, 2H,  $J$ =7.6 Hz,  $\text{ArCH}_2$ ), 1.83 (dd, 2H,  $J_1$ =6.9 Hz,  $J_2$ =15.1 Hz,  $\text{CH}_2\text{CHCN}$ ), 1.64-1.54 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.37-1.24 (m, 6H,  $3\times\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ =157.6 ( $\text{C-OCH}_3$ ), 134.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.0 (CN), 113.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 61.3( $\text{CHOH}$ ), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 35.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ).

**MS:** 270.17 [M+Na]<sup>+</sup>

● **Αμίδιο του 2-υδροξυ-8-(4-μεθοξυφαινυλ)οκτανοϊκού οξέος (35)**



Στο α-υδροξυ νιτρίλιο **34** (0.040 g, 0.16 mmol) προστίθενται 2mL πυκνού HCl 37% και αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20 h. Στη συνέχεια προστίθεται νερό προς αραίωση του HCl και ακολουθεί εκχύλιση με DCM. Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν είναι καφέ έλαιο και χρησιμοποιείται στην επόμενη αντίδραση χωρίς επιπλέον καθαρισμό.

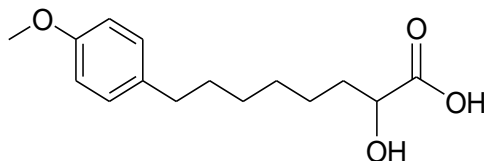
**Απόδοση:** 86%

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.05 (d, 2H, J=8.0 Hz, CH αρωματικά), 6.79 (d, 2H, J=8.3 Hz, CH αρωματικά), 4.02 (t, 1H, J=7.2 Hz, CHOH), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.50 (t, 2H, J=7.6 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 1.56-1.23 (m, 10H, 5xCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 177.0 (CONH<sub>2</sub>), 157.6 (C-OCH<sub>3</sub>), 134.8 (C<sub>ar</sub>), 129.3 (2xC<sub>ar</sub>), 113.6 (2xC<sub>ar</sub>), 71.7 (CHOH), 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 34.9 (ArCH<sub>2</sub>), 34.7 (CHCONH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>).

**MS:** 266.25 [M+H]<sup>+</sup>, 288.25 [M+Na]<sup>+</sup>.

● **2-Υδροξυ-8-(4-μεθοξυφαινυλ)οκτανοϊκό οξύ (36)**



Σε διάλυμα του  $\alpha$ -υδροξυ αμιδίου **35** (0.037 g, 0.14 mmol) σε 6 mL EtOH: H<sub>2</sub>O 2:1 προστίθεται υδροξείδιο του καλίου (0.078 g, 1.39 mmol) και το μείγμα θερμαίνεται υπό αναροή για 4 h. Η EtOH απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το μείγμα αραιώνεται με λίγο νερό. Η βάση εξουδετερώνεται με διάλυμα πυκνού HCl. Ακολουθεί εκχύλιση με AcOEt. και εξάτμιση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση.

**Απόδοση:** 86%

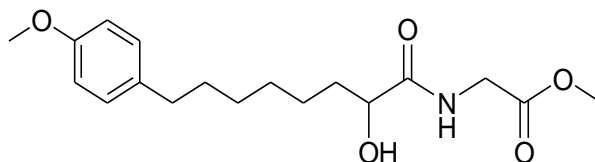
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ = 7.08 (d, 2H, J=8.6 Hz, CH), 6.81 (d, 2H, J=8.6 Hz, CH), 4.02 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=4.2 Hz, J<sub>2</sub>=7.4 Hz CHOH), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.56-2.51 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.68-1.30 (m, 10H, 5xCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ = 179.0 (COOH), 157.5 (C-OCH<sub>3</sub>), 134.9 (C<sub>ar</sub>), 129.2 (2xC<sub>ar</sub>), 113.6 (2xC<sub>ar</sub>), 70.2 (CHOH), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 34.9 (ArCH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>CHCOOH), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>).

**MS:** 265.25[M-H]<sup>-</sup>



● **Μεθυλεστέρας του (2-υδροξυ-8-(4-μεθοξυφαινυλ)οκτανοϋλαμινο)οξικού οξέος (37)**



Η διαδικασία που ακολουθείται για τη σύζευξη του υδρόξυ οξέος **36** με το υδροχλωρικό άλας του μεθυλεστέρα της γλυκίνης περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **11** στη σελίδα 77 σε μίγμα διαλυτών DCM:DMF 5:1. Για τον καθαρισμό της ένωσης χρησιμοποιήθηκε γρήγη χρωματογραφία στήλης με φορέα DCM:MeOH 95:5. Το προϊόν είναι λευκό στερεό κολλώδους υφής.

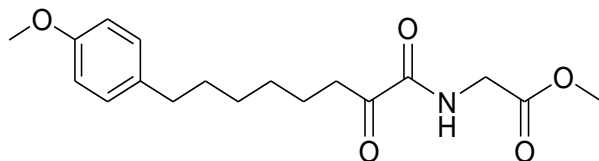
**Απόδοση:** 45%

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.07(d, 2H, J=8.4 Hz, CHαρωματικά), 7.02 (t, 1H, J=4.9 Hz, NHCO), 6.81 (d, 2H, J=8.5 Hz, CHαρωματικά), 4.13-4.17 (m, 1H, CHOH), 4.09-4.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>COOMe), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OCO), 2.89-2.88 (m, 1H, OH), 2.52 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.89-1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH), 1.65-1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) 1.48-1.33 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 174.3 (CONH), 170.3 (COOMe), 157.6 (C-OCH<sub>3</sub>), 134.8 (C<sub>ar</sub>), 129.2 (2xC<sub>ar</sub>), 113.6 (2xC<sub>ar</sub>), 72.2 (CHOH), 55.2 (CH<sub>3</sub>O-), 52.5 (CH<sub>3</sub>O-), 40.7 (CH<sub>2</sub>COOMe), 34.9 (ArCH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>CHOH), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>).

**MS:** 388.15 [M+H]<sup>+</sup>, 360.29 [M+Na]<sup>+</sup>, 383.10 [2M+Na]<sup>+</sup>

● **Μεθυλεστέρας του (8-(4-μεθοξυφαινυλ)-2-οξο-οκτανοϋλαμινο)οξικού οξέος (38)**



**Οξείδωση Dess-Martin**

Σε διάλυμα του αντιδραστηρίου Dess-Martin (0.019 g, 0.04 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (4 mL) προστίθεται διάλυμα της δευτεροταγής αλκοόλης (0.010 g, 0.03 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για δύο ώρες. Ακολουθεί εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο. Το προϊόν που λαμβάνεται είναι λευκό στερεό και δε χρειάζεται επιπλέον καθαρισμό.

**Απόδοση:** 100%

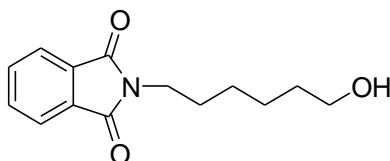
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.39 (bs, 1H, NHCO), 7.07(d, 2H, J=8.6 Hz, CH αρωματικά), 6.81 (d, 2H, J=8.6 Hz, CH αρωματικά), 4.07 (d, 2H, J=5.7 Hz, CH<sub>2</sub>COOMe), 3.78 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.90 (t, 2H, J=7.3 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 2.57-2.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>COCO), 1.65-1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.60-1.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35-1.33 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 198.1 (COCONH), 169.3 (COOMe), 160.2 (CONH), 157.6 (C<sub>απ</sub>-OCH<sub>3</sub>), 134.7 (C<sub>απ</sub>), 129.3 (C<sub>απ</sub>), 129.1 (C<sub>απ</sub>), 113.6 (C<sub>απ</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>O-Ar), 55.1 (CH<sub>3</sub>O-CO), 40.9 (CH<sub>2</sub>COOMe), 36.7 (ArCH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (2xCH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>).

**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub> N	[M-H] <sup>-</sup>	334.1660	334.1656

● **2-(6-Υδροξυ-εξυλ)ισοινδολο-1,3-διόνη (39) (111)**

**Αντίδραση Gabriel**

Σε διάλυμα του φθαλμιδίου (0.122 g, 0.83 mmol) σε 5 mL ξηρό διμέθυλοφορμαμίδιο (DMF) σε θερμοκρασία δωματίου και υπό αργό προστίθεται ανθρακικό καίσιο (0.270 g, 0.83 mmol) και διάλυμα της 6-βρομοεξανόλης (0.150 g, 0.83 mmol). Το μίγμα αναδεύεται για 20 h, συμπυκνώνεται και στη συνέχεια γίνεται εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται. Ο καθαρισμός του προϊόντος πραγματοποιείται με υγρή χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης PE:AcOEt 70:30. Το προϊόν είναι άχρωμο υγρό.

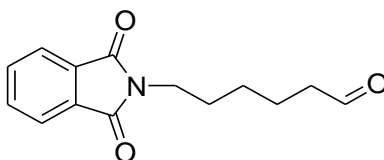
**Απόδοση:** 95%

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.55 (dd, 2H, J<sub>1</sub>=3.1 Hz, J<sub>2</sub>=5.5 Hz, 2xCH αρωματικά), 7.47 (dd, 2H, J<sub>1</sub>=3.1 Hz, J<sub>2</sub>=5.4 Hz, 2xCH αρωματικά), 3.43-3.36 (m, 5H, CH<sub>2</sub>OH, NCH<sub>2</sub>, OH), 1.48-1.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.38-1.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.23-1.11 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ=168.2 (2xCON), 133.7 (2xC<sub>αρ</sub>), 131.8 (2xC<sub>αρ</sub>), 122.9 (2xC<sub>αρ</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>OH), 37.7 (NCH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 25.2(CH<sub>2</sub>).

**MS:** 247.12 [M<sup>+</sup>], 248.12 [M+H]<sup>+</sup>, 270.11 [M+Na]<sup>+</sup>

● **6-(1,3-Διοξο-1,3-διϋδρο-ισοϊνδολ-2-υλ)εξανάλη (40) (112)**

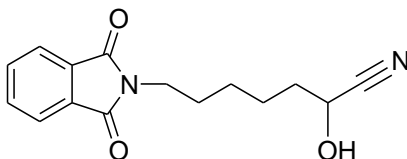


Η διαδικασία που ακολουθείται περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **17** στη σελίδα 84. Το προϊόν είναι άχρωμο ελαιώδους μορφής και χρησιμοποιείται στην επόμενη αντίδραση χωρίς επιπλέον καθαρισμό.

**Απόδοση:100%**

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 9.75 (s, 1H, CHO), 7.83 (dd, 2H, J<sub>1</sub>=3.1 Hz, J<sub>2</sub>=5.4 Hz, 2xCH αρωματικά), 7.70(dd, 2H, J<sub>1</sub>=3.0 Hz, J<sub>2</sub>=5.4 Hz, 2xCH αρωματικά), 3.68 (t, 2H, J=7.2 Hz, NCH<sub>2</sub>), 2.43 (t, 2H, J=7.3 Hz CH<sub>2</sub>CHO), 1.75-1.63 ( m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.42-1.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

7-(1,3-Διοξο-1,3-δihυδρο-ισοiνδολ-2-υλ)-2-υδρόξυ-επτανονιτρίλιο (41)



Ακολουθείται η πειραματική διαδικασία που περιγράφεται στη σελίδα 103 για τη σύνθεση της ένωσης **34**. Ο καθαρισμός του προϊόντος επιτυγχάνεται με υγρή χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης PE : AcOEt 60:40, λαμβάνοντας υπόλευκο στερεό.

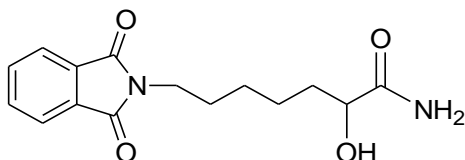
**Απόδοση:** 70%

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.78 (dd, 2H, J<sub>1</sub>=3.1 Hz, J<sub>2</sub>=5.3 Hz, 2xCH αρωματικά), 7.70 (dd, 2H, J<sub>1</sub>=3.0 Hz, J<sub>2</sub>=5.3 Hz, 2xCH αρωματικά), 4.45 (s, 1H, CHOH), 3.96 (s, 1H, OH), 3.63(t, 2H, J=7.2 Hz, NCH<sub>2</sub>), 1.84-1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCN), 1.68-1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.55-1.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.39-1.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 M Hz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 168.7 (2xNCO), 134.1 (2xC<sub>ar</sub>), 131.9 (2xC<sub>ar</sub>), 123.3 (2xC<sub>ar</sub>), 120.1 (C≡N), 61.0 (CHOH), 37.7 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CHCN), 35.0 (CH<sub>2</sub>CHCN), 28.3 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CHCN), 26.0 (CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHCN), 24.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCN).

**MS:** 295.12 [M+Na]<sup>+</sup>

● **Αμίδιο του 7-(1,3-Διοξο-1,3-διϋδρο-ισοϊνδολ-2-υλ)-2-υδροξυ-επτανοϊκού οξέος (42)**



Η διαδικασία που ακολουθείται περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **35** στη σελίδα 103.

Το προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό.

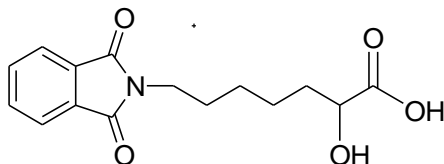
**Απόδοση:** 95%

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.69 (dd, 2H, J<sub>1</sub>=3.1 Hz, J<sub>2</sub>=5.4 Hz, 2xCH αρωματικά), 7.59 (dd, 2H, J<sub>1</sub>=3.1 Hz, J<sub>2</sub>=5.4 Hz, 2xCH αρωματικά), 6.99 (s, 1H, CONHH), 6.75 (s, 1H, CONHH), 4.67 (s, 1H, OH) 4.01 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2.9 Hz, J<sub>2</sub>=7.2.4 Hz, CHOH), 3.53 (t, 2H, J=7.0 Hz, NCH<sub>2</sub>), 1.71-1.53 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>) 1.41-1.24 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 178.6 (CONH<sub>2</sub>), 168.5 (2xNCO), 133.9 (2xC<sub>ap</sub>), 131.9 (2xC-CO), 123.1 (2xC<sub>ap</sub>), 71.5 (CHOH), 37.7(CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 24.4(CH<sub>2</sub>).

**MS:** 291.08 [M+H]<sup>+</sup>, 313.25 [M+Na]<sup>+</sup>, 336.00 [M+2Na]<sup>+</sup>

● **7-(1,3-Διοξο-1,3-διϋδρο-ισοϊνδολ-2-υλ)-2-υδροξυ-επτανοϊκό οξύ (43)**



Η διαδικασία που ακολουθείται περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **36** στη σελίδα 104.

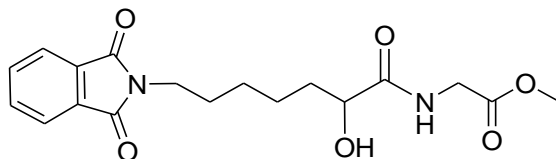
**Απόδοση:** 60%

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.90 (m, 1H, CH αρωματικό), 7.59-7.47 (m, 3H, 3xCH αρωματικά), 4.14 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=4.2 Hz, J<sub>2</sub>=7.6 Hz, CHOH), 3.36 (t, 2H, J=5.5 Hz, NCH<sub>2</sub>), 2.09-2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCOOH), 1.74-1.38 (m, 6H, 3x CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (150MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 178.6 (COOH), 167.5 (2xNCO), 131.6 (2xC<sub>ap</sub>), 130.1 (C-CO), 130.2 (C-CO) 129.4 (C<sub>ap</sub>) 127.4 (C<sub>ap</sub>), 69.9 (CHOH), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>).

**MS:** 290.08 [M-H]<sup>-</sup>

● **Μεθυλεστέρας του (7-(1,3-διοξο-1,3-διυδρο-ισοϊνδολ-2-υλ)-2-υδροξυ-επτανούλαμινο)οξικού οξέος (44)**



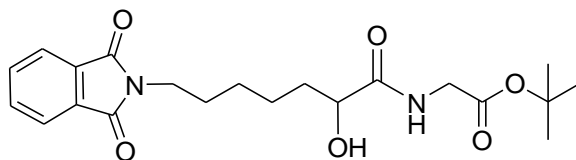
Η διαδικασία που ακολουθείται για τη σύζευξη του υδρόξυ οξέος **43** με το υδροχλωρικό άλας του μεθυλεστέρα της γλυκίνης περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **11** στη σελίδα 77.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.02 (d, 1H, J=8.4 Hz, NHCH<sub>2</sub>COOMe), 7.87 (dd, 2H, J<sub>1</sub>=3.1 Hz, J<sub>2</sub>=5.5 Hz, 2xCH<sub>α</sub>ρ), 7.74 (dd, 2H, J<sub>1</sub>=3.1 Hz, J<sub>2</sub>=5.5 Hz, 2xCH<sub>α</sub>ρ) 3.75 (bs, 5H, CH<sub>3</sub>OMe, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>).

*Αναφέρονται μόνο οι βασικές κορυφές.*

**MS:** 385.25 [M+Na]<sup>+</sup>

● **tert-Βουτυλεστέρας του (7-(1,3-διοξο-1,3-διυδρο--ισοϊνδολ-2-υλ)-2-υδροξυ-επτανοϋλαμινο)οξικού οξέος (45)**



Η διαδικασία που ακολουθείται για τη σύζευξη του υδρόξυ οξέος **43** με το υδροχλωρικό άλας του tert-βουτυλεστέρα της γλυκίνης περιγράφεται στη σύνθεση της ένωσης **11** στη σελίδα 77. Η αντίδραση γίνεται σε ξηρό DMF για 3 βράδια. Το προϊόν καθαρίζεται με υγρή χρωματογραφία στήλης με DCM:MeOH 95:5.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.57 (dd, 2H, J<sub>1</sub>= 4.2 Hz, J<sub>2</sub>=8.2 Hz, 2xCH αρωματικά), 7.48-7.42 (m, 2H, 2xCH αρωματικά), 7.21-7.18 (m, 1H, CONHCH<sub>2</sub>), 4.14-4.10 (m, 1H, CHOH), 4.06 (d, 2H, J=5.2 Hz, CH<sub>2</sub>COOBu<sup>t</sup>), 3.86 (t, 2H, J=5.2 Hz, NCH<sub>2</sub>), 1.61-1.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.44 (bs, 6H, -CH<sub>2</sub>).

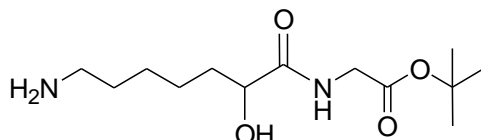
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 174.5 (CONH), 169.4 (COOBu<sup>t</sup>), 169.0 (CON), 168.5 (CON), 135.3(2xCCON), 134.1 (2xC<sub>α</sub>ρ), 128.4 (C<sub>α</sub>ρ) 128.1 (C<sub>α</sub>ρ), 82.5 (CHOH), 82.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.6 (CH<sub>2</sub>COOBu<sup>t</sup>), 41.5 (NCH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>CHCONH), 28.9(CH<sub>2</sub>), 28.0 (3xCH<sub>3</sub>) 25.7 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>).



**HRMS:**

		<u>Θεωρητικό</u>	<u>Πειραματικό</u>
$C_{21}H_{28}O_6N_2Na$	$[M+Na]^+$	427.1840	427.1847

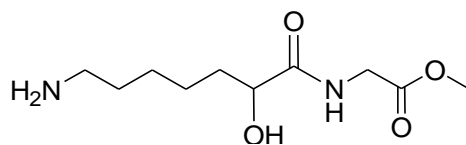
● **tert-Βουτυλεστέρας του (7-αμινο-2-υδροξυ-επτανοϊλαμιν)οξικού οξέος (46)**



Σε διάλυμα της προστατευμένης αμίνης **45** (0.024 g, 0.06 mmol) σε 5 mL MeOH προστίθεται ένυδρη υδραζίνη (0.03 mL, 0.49 mmol) και οξικό οξύ (0.03 mL, 0.049 mmol) και αναδεύονται σε θερμοκρασία δωματίου για ένα βράδυ. Ακολουθεί συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση και στο προϊόν δεν πραγματοποιείται χρωματογραφικός καθαρισμός.

**MS:** 275.08  $[M+H]^+$

● **Μεθυλεστέρας του (7-αμινο-2-υδροξυ-επτανοϊλαμιν)οξικού οξέος (47)**



Ακολουθείται η ίδια διαδικασία που περιγράφεται για τη σύνθεση του προϊόντος **46**.

**MS:** 233.15  $[M+H]$

## Βιβλιογραφία

1. Berg, J.; Tymoczko, J.; Stryer, L. *Βιοχημεία I*; Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης: Ηράκλειο, 2007; pp 706-707.
2. Kanno, T.; Tanaka, K.; Yanagisawa, Y.; Yasutake, K.; Hadano, S.; Yoshii, F.; Hirayama, N.; Ikeda, J. A novel small molecule, N-(4-(2-pyridyl)(1,3-thiazol-2-yl))-2-(2,4,6-trimethylphenoxy)acetamide, selectively protects against oxidative stress-induced cell death by activating the Nrf2–ARE pathway: Therapeutic implications for ALS. *Free Radical Biology and Medicine* **2012**, *53*, 2028-2042.
3. Poljsak, B.; Šuput, D.; Milisav, I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: When to use the synthetic antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2013**, 1-11.
4. Levine, R. L.; Stadtman, E. R. Oxidative modification of proteins during aging. *Experimental Gerontology* **2001**, *36*, 1495-1502.
5. Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd ed.; Oxford University Press: London, 1999.
6. Kohen, R.; Nyska, A. Oxidation of biological systems: Oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology* **2002**, *30* (6), 620-650.
7. Mokini, Z.; Marcovecchio, L.; Chiarelli, F. Molecular pathology of oxidative stress in diabetic angiopathy: Role of mitochondrial and cellular pathways. *Diabetes Research and Clinical Practice* **2010**, *87*, 313-321.
8. Fukuda, K.; Asoh, S.; Ishikawa, M.; Yamamoto, Y.; Ohsawa, I.; Ohta, S. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2007**, *361*, 670-674.

9. Lee, R.; Margaritis, M.; Channon, K. M.; Antoniadou, C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular diseases: Methodological aspects and considerations. *Current Medicinal Chemistry* **2012**, *19*, 2504-2520.
10. Van Acker, S.; Koymans, L.; Bast, A. Molecular pharmacology of vitamin E: Structural aspects of antioxidant activity. *Free Radical Biology & Medicine* **1993**, *15*, 311-328.
11. Dennis, E.; Cao, J.; Hsu, Y.; Magrioti, V.; Kokotos, G. Phospholipase A<sub>2</sub> Enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition and therapeutic intervention. *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 6130-6185.
12. Murakami, M.; Taketomi, Y.; Y, M.; Sato, H.; Hirabayashi, T.; Yamamoto, K. Recent progress in phospholipase A<sub>2</sub> research: from cells to animals to humans. *Progress in Lipid Research* **2011**, *50*, 152-192.
13. Bruke, J.; Dennis, E. Phospholipase A<sub>2</sub> structure/function, mechanism and signaling. *Journal of Lipid Research* **2009**, *50*, 237-242.
14. Funk, C. Prostaglandins and leukotrienes: Advances in eicosanoid biology. *Science* **2001**, *294*, 1871-1875.
15. Rivera, R.; Chun, J. Biological effects of lysophospholipids. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology* **2008**, *160*, 25-46.
16. Kudo, I.; Murakami, M. Phospholipase A<sub>2</sub> enzymes. *Prostaglandins & other Lipid Mediators* **2002**, *68-69*, 3-58.
17. Magrioti, V.; Kokotos, G. Phospholipase A<sub>2</sub> inhibitors as potential therapeutic agents for the treatment of inflammatory diseases. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2010**, *20* (1), 1-18.
18. Magrioti, V.; Kokotos, G. Phospholipase A<sub>2</sub> inhibitors for the treatment of inflammatory diseases: a patent review (2010 - present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2013**, 1-12.

19. Schaloske, R.; Dennis, E. The phospholipase A<sub>2</sub> superfamily and its group numbering system. *Biochimica et Biophysica Acta* **2006**, *1761*, 1246-1259.
20. Bruke, J.; Dennis, E. Phospholipase A<sub>2</sub> Biochemistry. *Cardiovasc Drugs Therapy* **2009**, *23*, 49-59.
21. Clark, J.; Lin, L.; Kriz, R.; Ramesha, C.; Sultzman, L.; Lin, A. A novel arachidonic acid-selective cytosolic PLA<sub>2</sub> contains a Ca(2+)-dependent translocation domain with homology to. *Cell* **1991**, *65*, 1043-1051.
22. Patel, I.; Singht, J.; Niknami, M. Cytosolic phospholipase A<sub>2</sub>-alpha a potential therapeutic target for prostate cancer. *Clinical Cancer Research* **2008**, *14*, 8070-8079.
23. Sanchez-Mejia, R.; Newman, W.; Toh, S. Phospholipase A<sub>2</sub> reduction ameliorates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer deases. *Nature Neuroscience* **2008**, *11*, 1311-1318.
24. Dessen, A.; Tang, J.; Schmidt, H.; Stahl, M.; Clark, D. J.; Seehra, J.; Somers, S. W. Crystal structure of human cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> reveals a novel topology and catalytic mechanism. *Cell* **1999**, *97*, 349-360.
25. Dennis, E. The growing phospholipase A<sub>2</sub> superfamily of signal transduction enzymes. *Trends in Biochemical Sciences* **1997**, *22* (1), 1-2.
26. Ramanadham, S.; Yiarasheski, K.; Silva, M. Age-related changes in bone morphology are accelerated in group VIA pospholipase A<sub>2</sub>(iPLA<sub>2</sub>beta)-null mice. *american journal of pathology* **2008**, *172*, 868-881.
27. Gelb, H.; Min, J. H.; Jain, K. Do membrane-bound enzymes access their substrates from the membrane or aqueous phase: interfacial versus non-interfacial enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta* **2000**, *1488*, 20-27.
28. Tjoelker, W.; Wilder, C.; Eberhardt, C.; Stafforini, M.; Dietsch, G.; Schimpf, B.; Hooper, S.; Le Trong, H.; Cousens, L. S.; Zimmerman, A. Anti-inflammatory

- properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* **1995**, *374*, 549-553.
29. Tsimikas, S.; Tsironis, L. D.; Tselepis, A. D. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **2007**, *27*, 2094-2099.
30. Lavi, S.; Herrmann, J.; Lavi, R.; McConnel, P.; Lerman, O.; Lerman, A. Role of lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* **2008**, *10*, 230-235.
31. Lerman, A.; McConnell, P. Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>: A risk marker or a risk factor? *American Journal of Cardiology* **2008**, *101*, 11F-22F.
32. Murakami, M.; Kudo, I. Diversity of phospholipase A<sub>2</sub> enzymes. Secretory phospholipase A<sub>2</sub>. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **2004**, *27* (8), 1158-1164.
33. Six, D.; Dennis, E. The expanding superfamily of phospholipase A(2) enzymes: classification and characterization. *Biochimica et biophysica acta* **2000**, *1488*, 1-19.
34. Boyanovsky, B.; Webb, N. Biology of secretory phospholipase A<sub>2</sub>. *Cardiovascular Drugs and Therapy* **2009**, *23*, 61-72.
35. Buckland, A. G.; Heeley, E. L.; Wilton, D. C. Bacterial cell membrane hydrolysis by secreted phospholipases A(2): a major physiological role of human group IIa sPLA(2) involving both bacterial cell wall penetration and interfacial catalysis. *Biochimica et Biophysica Acta* **2000**, *1484*, 195-206.
36. Huhtinen, H. T.; Gronroos, J. O.; Gronroos, J. M.; Uksila, J.; Gelb, M. H. Antibacterial effects of human group IIA and group XIIA phospholipase A<sub>2</sub> against *Helicobacter pylori* in vitro. *Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* **2006**, *114*, 127-130.

37. Lambeau, G.; Gelb, M. Biochemistry and physiology of mammalian secreted phospholipases A<sub>2</sub>. *Annual Review of Biochemistry* **2008**, *77*, 495-520.
38. Adibhatla, M. R.; Hatcher, J. F. Phospholipase A<sub>2</sub>, reactive oxygen species, and lipid peroxidation in cerebral ischemia. *Free Radical Biology & Medicine* **2006**, *40*, 376-387.
39. Giri, S.; Khan, M.; Rattan, R.; Singh, I.; Singh, A. K. Krabbe disease: psychosine-mediated activation of phospholipase A<sub>2</sub> in oligodendrocyte cell death. *Journal of Lipid Research* **2006**, *47*, 1478-1492.
40. Katsuki, H.; Okuda, S. Arachidonic acid as a neurotoxic and neurotrophic substance. *Progress in Neurobiology* **1995**, *46*, 607-636.
41. Chilton, F. H.; Averill, F. J.; Hubbard, W. C.; Fontech, A. N.; Triggiani, M.; Lui, M. C. Antigen-induced generation of lysophospholipids in human airways. *Journal of Experimental Medicine* **1996**, *183* (5), 2235.
42. Gambero, A.; Landucci, E. C.; Toyama, M. H.; Marangoni, S.; Giglio, J. R.; H.B, N. Human neutrophil migration in vitro induced by secretory phospholipases A<sub>2</sub>: a role for cell surface glycosaminoglycans. *Biochemical Pharmacology* **2002**, *63*, 65-72.
43. Taketo, M.; Sonoshita, M. Phospholipase A<sub>2</sub> and apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta* **2002**, *1585*, 72-76.
44. Zhao, M.; Brunk, U. T.; Eaton, J. W. Delayed oxidant-induced cell death involves activation of phospholipase A<sub>2</sub>. *FEBS Letters* **2001**, *509*, 399-404.
45. Masuda, S.; Yamamoto, K.; Hirabayashi, T.; Ishikawa, Y.; Ishii, T.; Kudo, I. Human group III secreted phospholipase A<sub>2</sub> promotes neuronal outgrowth and survival. *Biochemical Journal* **2008**, *409*, 429-438.
46. Ikeno, Y.; Konno, N.; Cheon, S.; Bolchi, A.; Ottonello, S.; Kitamoto, K. Secretory phospholipases A<sub>2</sub> induce neurite outgrowth in PC12 cells through

lysophosphatidylcholine generation and activation of G2A Receptor. *Journal of Biological Chemistry* **2005**, *280* (2), 8044-8052.

47. Mounier, C. M.; Bon, C.; Kini, R. M. Anticoagulant venom and mammalian secreted phospholipases A<sub>2</sub>: protein- versus phospholipid-dependent mechanism of action. *Haemostasis* **2001**, *31*, 279-287.
48. Gorovetz, M.; Schwob, O.; Krinsky, M.; Yedgar, S.; Reich, R. MMP production in human fibrosarcoma cells and their invasiveness are regulated by group IB secretory phospholipase A<sub>2</sub> receptor-mediated activation of cytosolic phospholipase A<sub>2</sub>. *Frontiers in Bioscience* **2008**, *13*, 1917-1925.
49. Cummings, B. S. Phospholipase A<sub>2</sub> as targets for anti-cancer drugs. *Biochemical Pharmacology* **2007**, *74*, 949-959.
50. Evans, H. M.; Bishop, K. S. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. *Science* **1922**, *56*, 650-651.
51. Evans, H. M.; Burr, G. O. The anti-sterility vitamin fat soluble E. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1925**, *11* (6), 334-341.
52. Evans, H. M.; Emerson, O. M.; Emerson, G. A. The isolation from wheat germ oil of an alcohol, α-tocopherol, having the properties of vitamin E. *Journal of Biological Chemistry* **1936**, *113*, 319-332.
53. Fernholz, E. On the constitution of α-tocopherol. *Journal of American chemical society* **1938**, *60*, 700-705.
54. Mayer, H.; Schudel, P.; Rüegg, R.; Isler, O. Chemistry of vitamin E. IV. Absolute configuration of natural α-tocopherol. *Helvetica Chimica Acta* **1963**, *46*, 963-982.
55. Karrer, P.; Fritzsche, H.; Ringier, B. H.; Salomon, H. α-Tocopherol. *Helvetica Chimica Acta* **1938**, *21*, 520-525.

56. Colombo, M. An Update on Vitamin E, Tocopherol and Tocotrienol—Perspectives. *Molecules* **2010**, *15*, 2103-2113.
57. Burton, G. W.; Le Page, Y.; Gabe, E. J.; Ingold, K. U. Antioxidant activity of vitamin E and related phenols. Importance of stereoelectronic factors. *Journal of American chemical society* **1980**, *102*, 7791-7792.
58. Fryer, M. The antioxidant effects of thylakoid Vitamin E (a-tocopherol). *Plant, Cell and Environment* **1992**, *15*, 381-392.
59. Burton, G. W.; Le Page, Y. Antioxidant activity of vitamin E and related phenols. Importance of stereoelectronic factors. *Journal of American Chemical Society* **1980**, *102*, 7792-7794.
60. Mahoney, C. W.; Azzi, A. Vitamin E inhibits protein kinase C activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1988**, *154*, 694-697.
61. Egger, T.; Hammer, A.; Wintersperger, A.; Goti, D.; Malle, E.; Sattler, W. Modulation of microglial superoxide production by alpha-tocopherol in vitro: attenuation of p67(phox) translocation by a protein phosphatase-dependent pathway. *Journal of Neurochemistry* **2001**, *79*, 1169–1182.
62. Kempna, P.; Reiter, E.; Arock, M.; Azzi, A.; Zingg, J. M. Inhibition of HMC-1 mast cell Inhibition of HMC-1 mast cell. *Journal of Biological Chemistry* **2004**, *279*, 50700-50709.
63. Devaraj, S.; Jialal, I. Alpha-tocopherol decreases tumor necrosis factor-alpha mRNA and protein from activated human monocytes by inhibition of 5-lipoxygenase. *Free Radical Biology & Medicine* **2005**, *38*, 1212-1220.
64. Wu, D.; Liu, L.; Meydani, M.; Meydani, S. N. Vitamin E increases production of vasodilator prostanoids in human aortic endothelial cells through opposing effects on cyclooxygenase-2 and phospholipase A2. *Journal of Nutrition* **2005**, *135*, 1847–1853.



65. Brigelius-Flohé, R. Vitamin E: The shrew waiting to be tamed. *Free Radical Biology & Medicine* **2009**, *46*, 543-554.
66. Packer, L.; Witt, E.; Tritschler, H. Alpha lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radical Biology and Medicine* **1995**, *19* (2), 227-250.
67. Reed, L. J.; DeBusk, B. G.; Gunsalus, I. C.; Hornberger, C. S. Crystalline  $\alpha$ -lipoic acid: A catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science* **1951**, *114*, 93-94.
68. Elliott, D. J.; Steele, J.; W, J. S. Asymmetric synthesis via acetal templates. 12. Highly diastereoselective coupling reactions with a ketene acetal. An efficient, asymmetric synthesis of R-(+)- $\alpha$ -lipoic acid. *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 2535-2538.
69. Rosenberg, R.; Culik, R. Effect of  $\alpha$ -lipoic acid on vitamin C and vitamin E deficiencies. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1959**, *80*, 86-93.
70. Packer, L.; Tritschler, H. J.; Wessel, K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radical Biology & Medicine* **1997**, *22*, 359-378.
71. Packer, L.; Cadenas, E. Lipoic acid:energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* **2010**, *48* (1), 26-32.
72. Foo, N. L. S.; Lee, Y.; Wu, M.; Wang, Y.  $\alpha$ -Lipoic acid inhibits liver fibrosis through the attenuation of ROS-triggered signaling in hepatic stellate cells activated by PDGF and TGF- $\beta$ . *Toxicology* **2011**, *282*, 39-46.
73. Golbidi, S.; Badran, M.; Laher, I. Diabetes and alpha lipoic acid. *Frontiers in Pharmacology* **2011**, *2*, 1-15.
74. Packer, L.; Kraemer, K.; Rimbach, G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* **2001**, *17*, 888-889.

75. Lakatta, G.; Levy, D. Arterial and cardiac aging:major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: The aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* **2003**, *107*, 346–354.
76. L, L.; Smith, A.; Hagen, T.; Frei, B. Vascular oxidative stress and inflammation increase with age: ameliorating effects of  $\alpha$ -lipoic acid supplementation. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2010**, *1203*, 151-159.
77. Odabasoglu, F.; Halici, Z.; Aygun, H.; Halici, M.; Atalay, F.  $\alpha$ -Lipoic acid has anti-inflammatory and anti-oxidative properties: an experimental study in rats with carrageenan-induced acute and cotton pellet-induced chronic inflammations. *British Journal of Nutrition* **2011**, *105* (1), 31-43.
78. Maczurek, A.; Hager, K.; Kenklies, M.; Sharman, M.; Martins, R.; Engel, J.; Carlson, D. A.; Munch, G. Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2008**, *60*, 1463-1470.
79. Toklu, H. Z.; Hakan, T.; Biber, N.; Solakoglu, S.; Ogunc, A. V.; Sener, G. The protective effect of alpha lipoic acid against traumatic brain injury in rats. *Free Radical Research* **2009**, *43*, 65-667.
80. Marsh, S.; Mason, S.; Ward, L.; Coombes, J. Dietary supplementation of vitamin E and  $\alpha$ -lipoic acid upregulates cell growth and signaling genes in rat myocardium. *International Journal of Biomedical Sciences* **2006**, *2* (4), 356–359.
81. Rice-Evans, C. A.; Miller, N. J.; Paganga, G. Structure-antioxidant activity relationship of flavonoids and phenolic acids.. *Free Radical Biology and Chemistry* **1996**, *20*, 933-956.
82. Joyeux, M.; Lobstein, A.; Anton, R.; Mortier, F. Comparative antilipoperoxidant, antinecrotic and scavenging properties of terpenes and biflavones from Ginkgo and some flavonoids. *Planta Medica* **1995**, *61*, 126-129.

83. Sroka, Z.; Cisowski, W. Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids. *Food and Chemical Toxicology* **2003**, *41*, 753-758.
84. Friedman, M. Biochemistry, and dietary role of potato polyphenols. A review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1997**, *45*, 1523-1540.
85. Hudson, B. J. F.; Mahgoub, S. E. Naturally occurring antioxidants in leaf lipids. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **1980**, *31*, 646-650.
86. Ky, C. L.; Noiro, M.; Hamon, S. Comparison of five purification methods for chlorogenic acids in green coffee beans (*Coffea* sp.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1997**, *45*, 768-790.
87. Figueroa-Espinoza, M. C.; Villeneuve, P. Phenolic acids enzymatic lipophilization. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2005**, *53*, 2779-2787.
88. Gulcin, I. Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). *Toxicology* **2006**, *217*, 213-220.
89. Menezes, J.; Kamat, S.; Cavaleiro, J.; Gaspar, A.; Garrido, J.; Borges, F. Synthesis and antioxidant activity of long chain alkyl hydroxycinnamates. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 773-777.
90. Rompela, A.; Fischerb, H.; Meiwes, D.; Buëldt-Karentzopoulos, K.; Magrini, A.; Eicken, C.; Gerdemann, C.; Krebs, B. Substrate specificity of catechol oxidase from *Lycopus europaeus* and characterization of the bioproducts of enzymic caffeic acid oxidation. *FEBS Letters* **1999**, *445*, 103-110.
91. Inc., A. P. Treatment of major adverse cardiac events and acute coronary syndrome using secretory phospholipase A2 (sPLA<sub>2</sub>) inhibitor or sPLA<sub>2</sub> inhibitor combination therapies. WO2010071854, 2010.
92. Antonopoulou, G.; Barbayianni, E.; Magrioti, V.; Cotton, N.; Stephens, D.; Kokotou, V.; Dennis, E.; Kokotos, G. Structure–activity relationships of natural

- and non-natural amino acid-based amide and 2-oxoamide inhibitors of human phospholipase A<sub>2</sub> enzymes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16*, 10257-10269.
93. Kokotos, G.; Six, D.; Loukas, V.; Smith, T.; Kokotou, V.; Litina, D.; Kotsovolou, S.; Chiou, A.; Beltzner, C.; Dennis, E. Inhibition of Group IVA Cytosolic Phospholipase A<sub>2</sub> by novel 2-oxoamides in Vitro, in Cells, and in Vivo. *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47*, 3615-3628.
94. Kokotos, G. A convenient one-pot conversion of N-protected amino acids and peptides into alcohols. *Synthesis* **1990**, 299-301.
95. Maryanoff, R.; Reitz, A. The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects. *Chemical Reviews* **1989**, *89*, 863-927.
96. Moman, E.; Nicoletti, D.; Mourino, A. Synthesis of novel analogues of 1R,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> with side chains at C-18. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 4615-4625.
97. Takizawa, S.; Patil, M.; Marubayashi, K.; Sasai, H. Development of new methods toward efficient immobilization of chiral catalysts. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6512-6528.
98. Koufaki, M.; Tsatsaroni, A.; Alexi, X.; Guerrand, H.; Zerva, S. Isoxazole substituted chromans against oxidative stress-induced neuronal damage. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19*, 4841-4850.
99. Sheppard, G.; Wang, J.; Kawai, M.; BaMaung, N.; Craig, R. 3-Amino-2-hydroxyamides and related compounds as inhibitors of methionine aminopeptidase-2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 865-868.

100. Naghi, M.; Bencze, L.; Brem, J.; Paizs, C.; Irimie, F.; Tosa, M. Sequential enzymatic procedure for the preparation of enantiomerically pure 2-heteroaryl-2-hydroxyacetic acids. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 181-187.
101. Dess, D.; Martin, J. A Useful 12-1-5 Triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin Periodinane) for the Selective Oxidation of Primary or Secondary Alcohols and a Variety of Related 12-1-5 Species. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 7277-7287.
102. Johnson, R. Renin inhibitors. Substitution of the leucyl residues of Leu-Leu-Val-Phe-OCH<sub>2</sub>, with 3-amino-2-hydroxy-5-methylhexanoic acid. *Journal of Medicinal Chemistry* **1982**, *25* (5), 605-610.
103. Zheng, W.; Nikulin, V.; Konkar, A. 2-Amino-4-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridines: Novel selective  $\alpha$ -adrenoceptor agonists. *Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, *42* (12), 2287-2294.
104. Eriks, J.; Van der Goot, H.; Stark, G.; Timmerman, H. Histamine H<sub>2</sub>-receptor agonists. Synthesis, in vitro pharmacology, and qualitative structure-activity relationships of substituted 4- and 5,4-(2-aminoethyl)thiazoles. *Journal of Medicinal Chemistry* **1992**, *35*, 3239-3246.
105. Janke, D.; Sommerhoff, C.; Schaschke, N. The arginine mimicking  $\beta$ -amino acid  $\beta$ -3-hydroxyphenylalanine (3-H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>) as S1 ligand in cyclotheonamide-based  $\beta$ -tryptase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19*, 7236-7243.
106. King, A.; Salome, C.; Dinsmore, J.; Salome-Grosjean, E.; De Ryck, M. Primary amino acid derivatives: Compounds with anticonvulsant and neuropathic pain protection activities. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 4815-4830.
107. Spencer, E.; Mariyatra, M.; Howard, J.; Kenwright, A.; Panchanatheswaran, K. The synthesis and structural characterisation of mercury (II) halide complexes of the

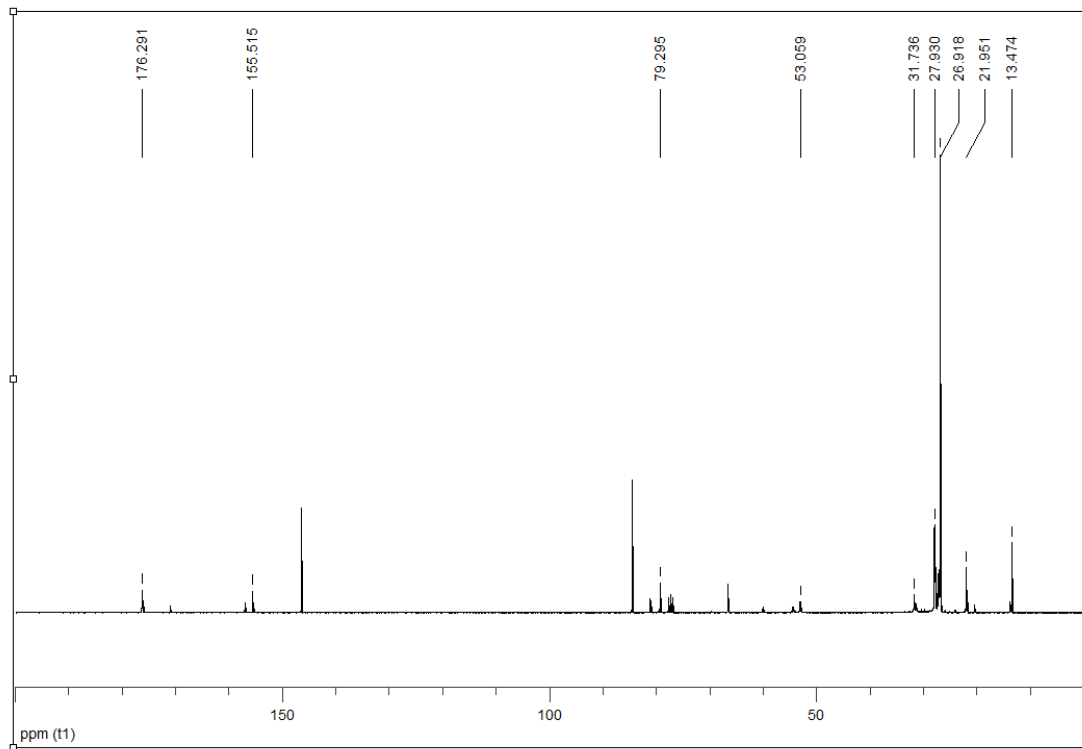
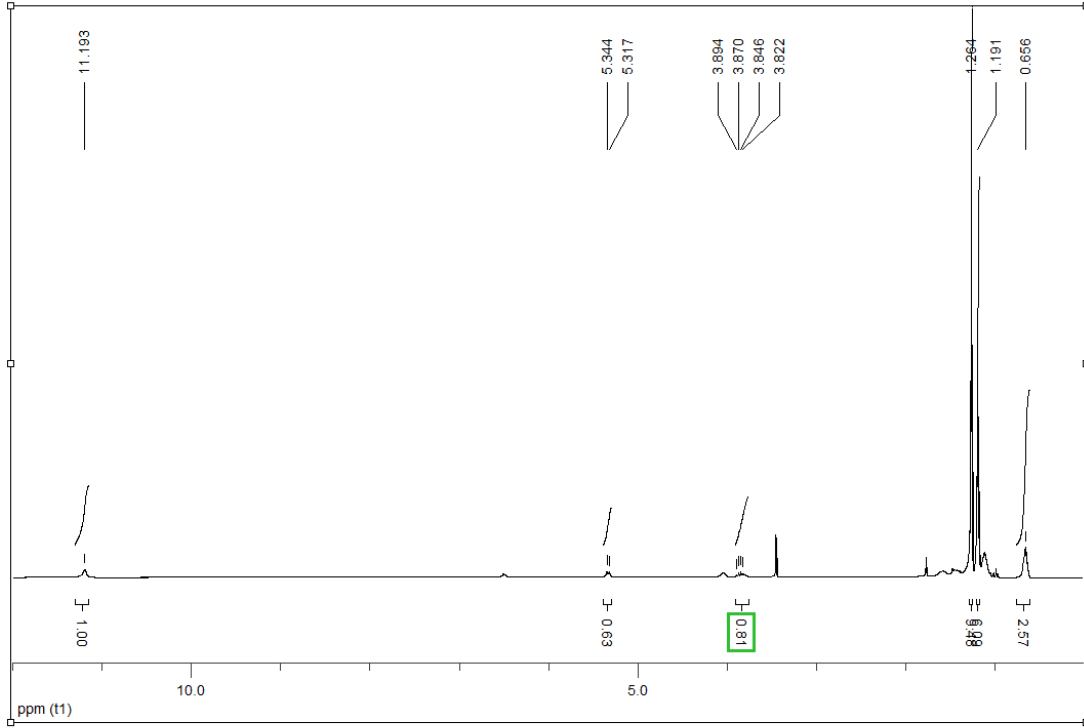
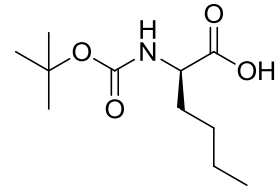
phosphorus ylide carbethoxymethylenetriphenylphosphorane. *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, *692*, 1081-1086.

108. Hardouin, C.; Kelso, M.; Romero, A.; Rayl, T.; Leung, D.; Hwang, I. Structure-activity relationships of r-ketooxazole inhibitors of fatty acid amide hydrolase. *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50*, 3359-3368.
109. Koufaki, M.; Theodorou, E.; Galaris, D.; Nouis, L.; Katsanou, E.; Alexis, M. Chroman/Catechol hybrids: Synthesis and evaluation of their activity against oxidative stress induced cellular damage. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 300-306.
110. Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Goto, Y. Synthesis of malabaricones, diarulnonanoids occurring in myristicaceous plants. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1991**, *39* (1), 18.
111. Gabriel, S. Ueber eine darstellung primärer amine aus den entsprechenden halogenverbindungen. *Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin* **1887**, *20*, 2224-2236.
112. Agathocleous, D.; Page, P.; Cosstick, R.; Galpin, I.; McLennant, A.; Prescott, M. Synthesis of bridged dinucleosides. *Tetrahedron* **1990**, *46* (6), 2047-2058.

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

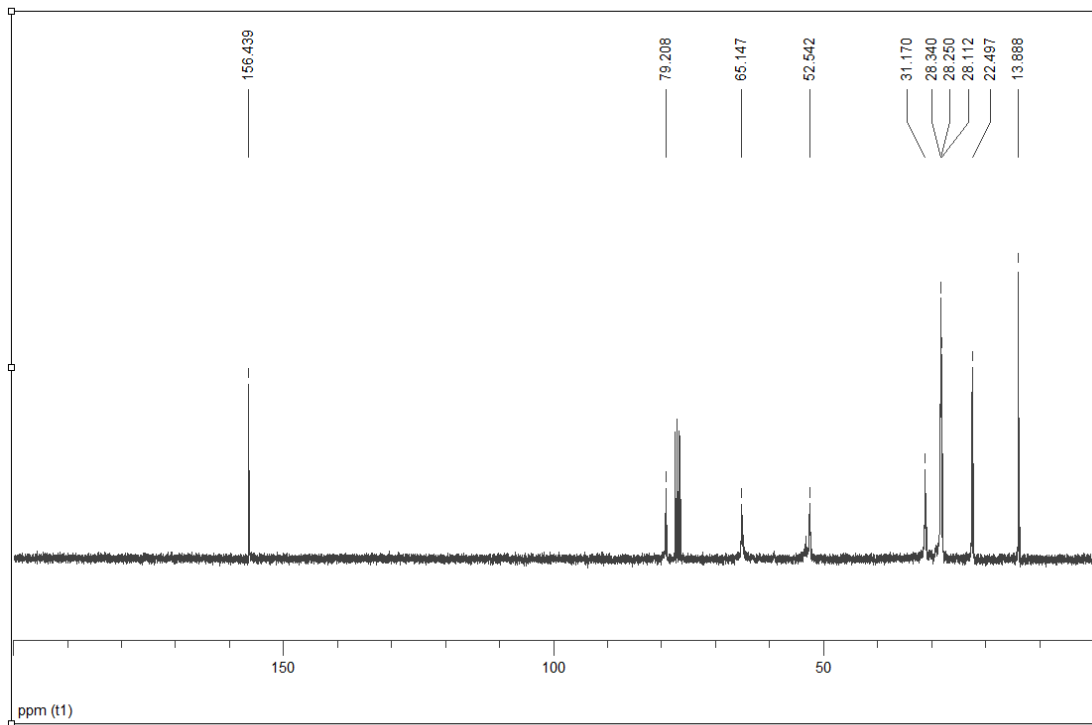
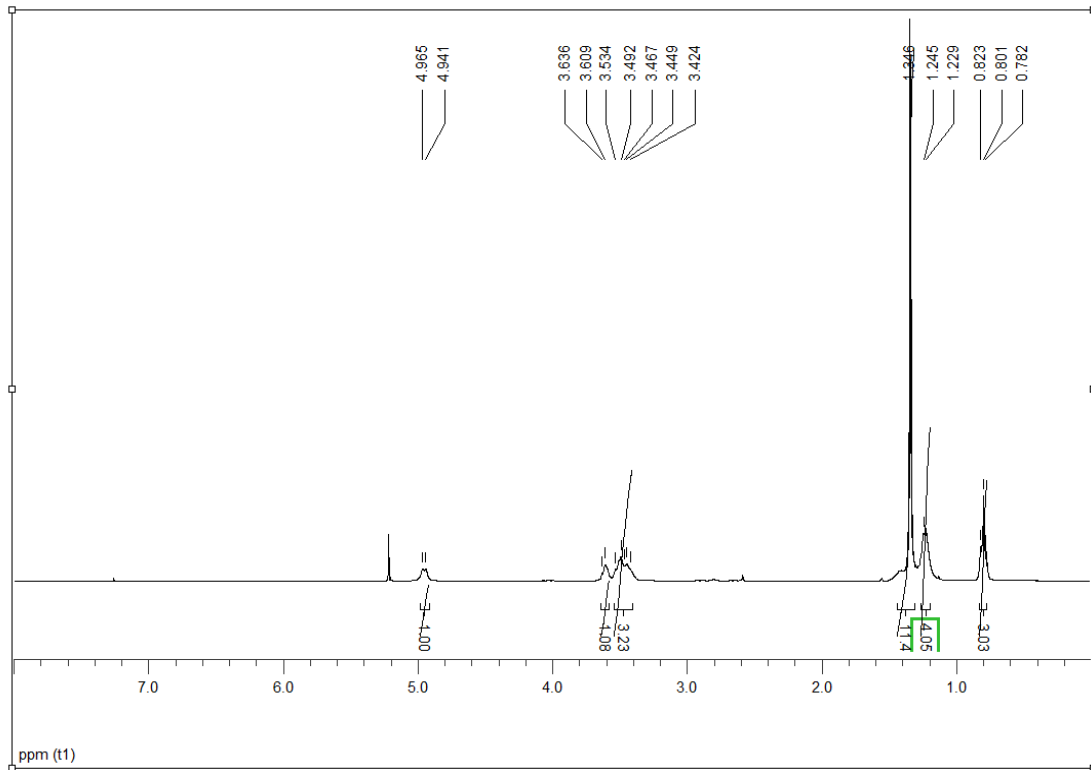
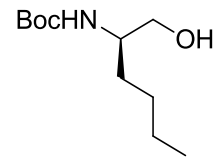
● (R)-2-((tert-Βουτοξυκαρβονυλ)αμινο)εξανοϊκό οξύ

(1)

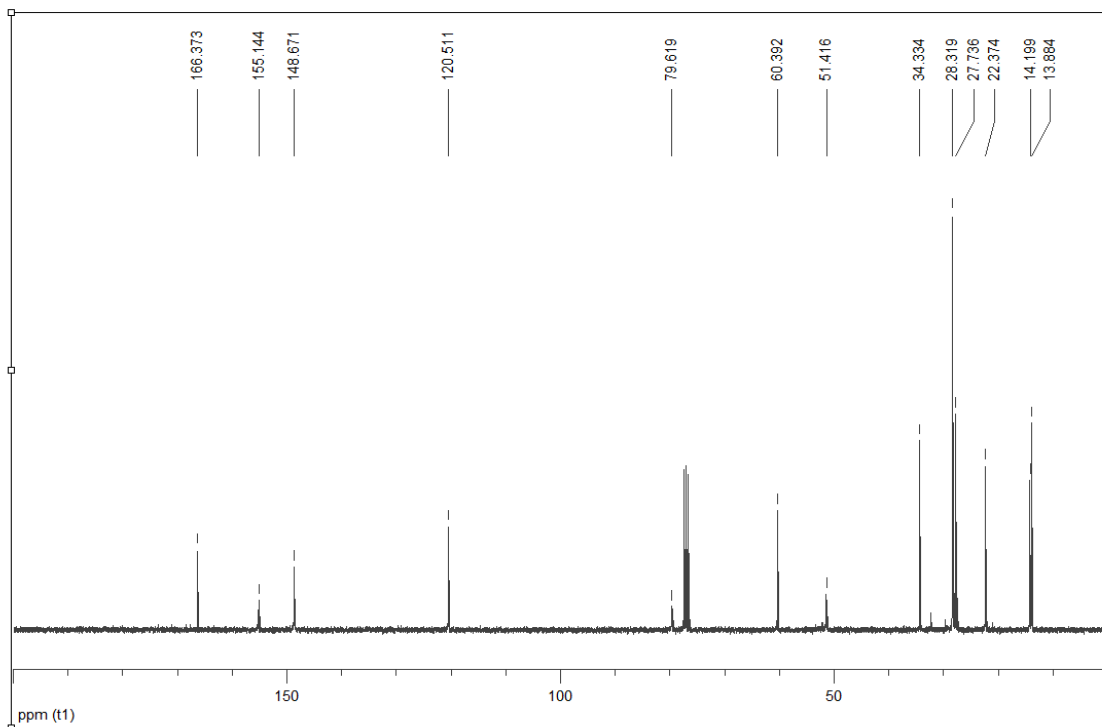
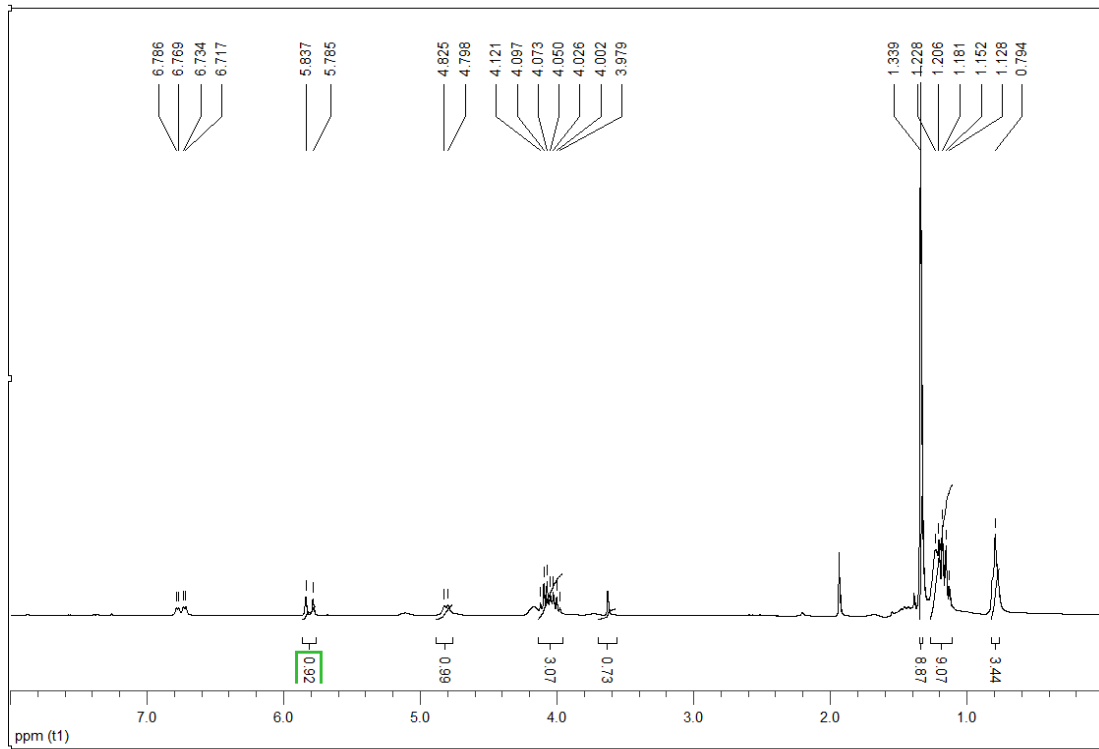
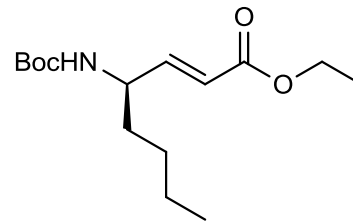




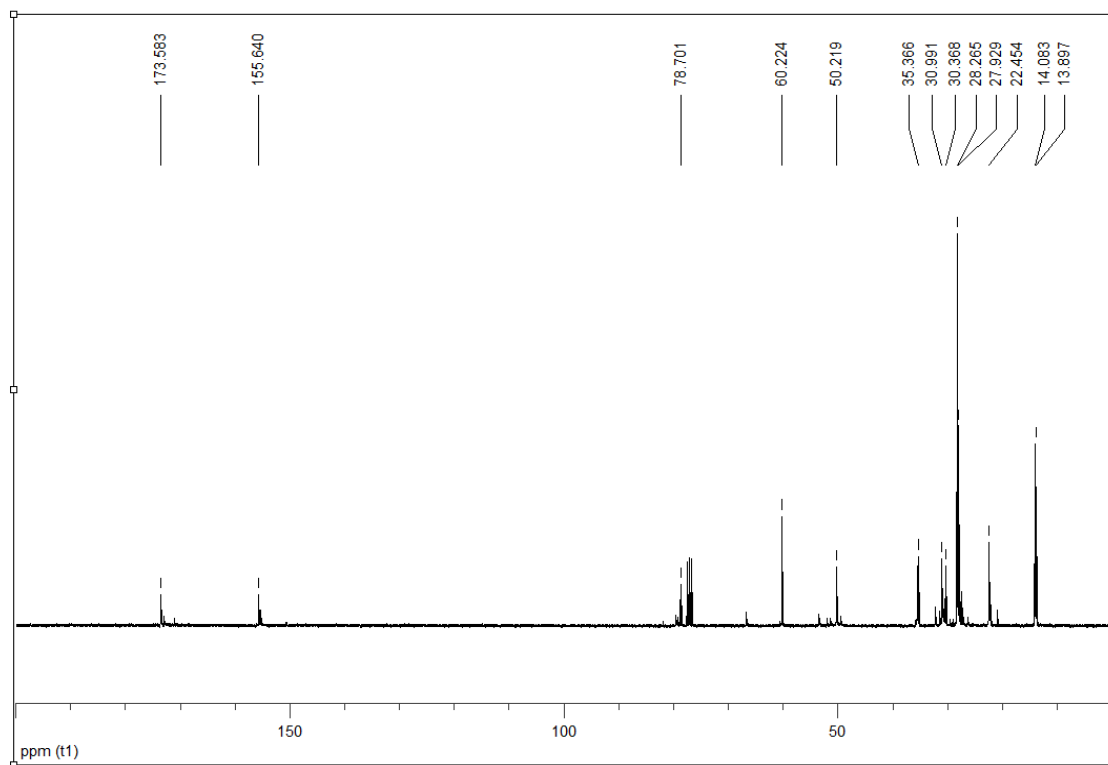
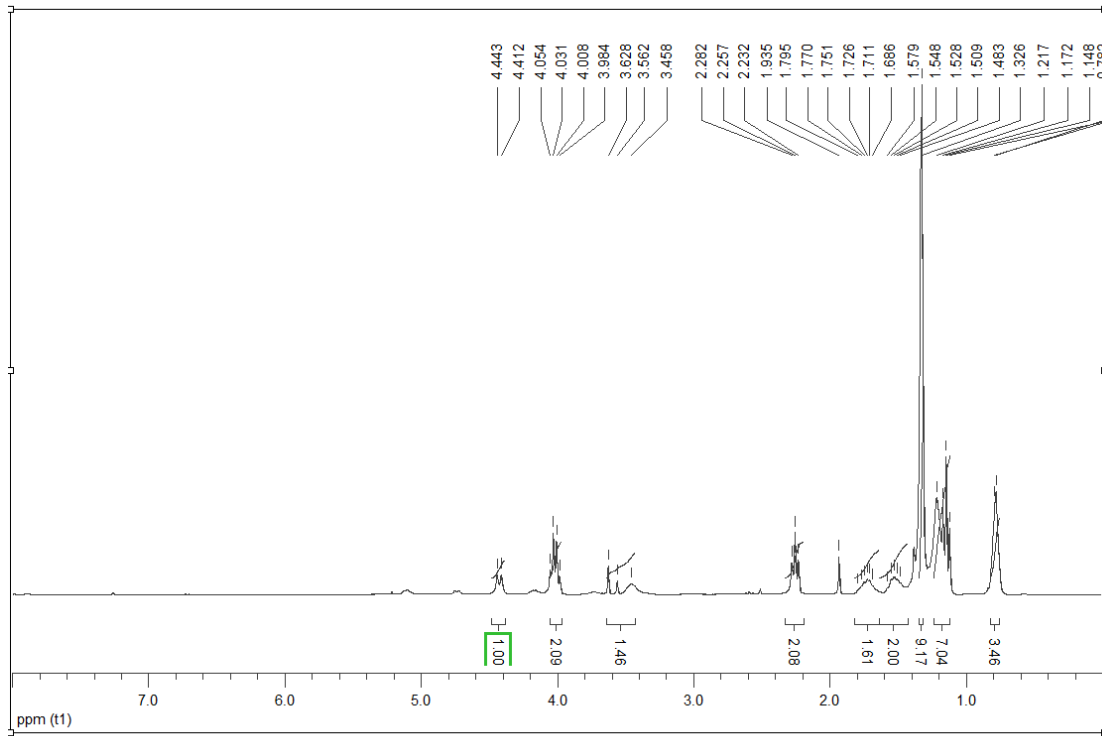
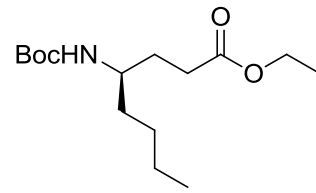
**tert-Βουτυλόξυκαρβονυλο-(R)-νορλευκινόλη (2)**



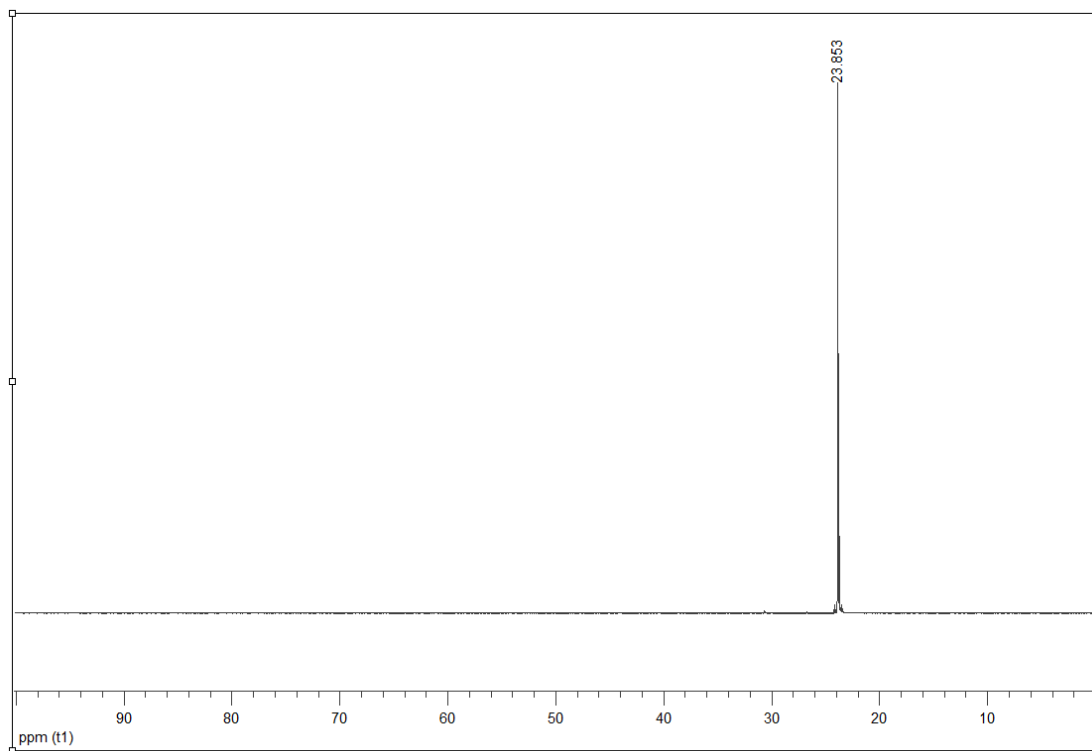
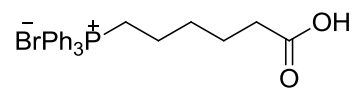
● Αιθυλεστέρας του (*E*)-(*R*)-4-*tert*-  
 Βουτυλοξυκαρβονυλαμινο-οκτ-2-ενοϊκού  
 οξέος (5)



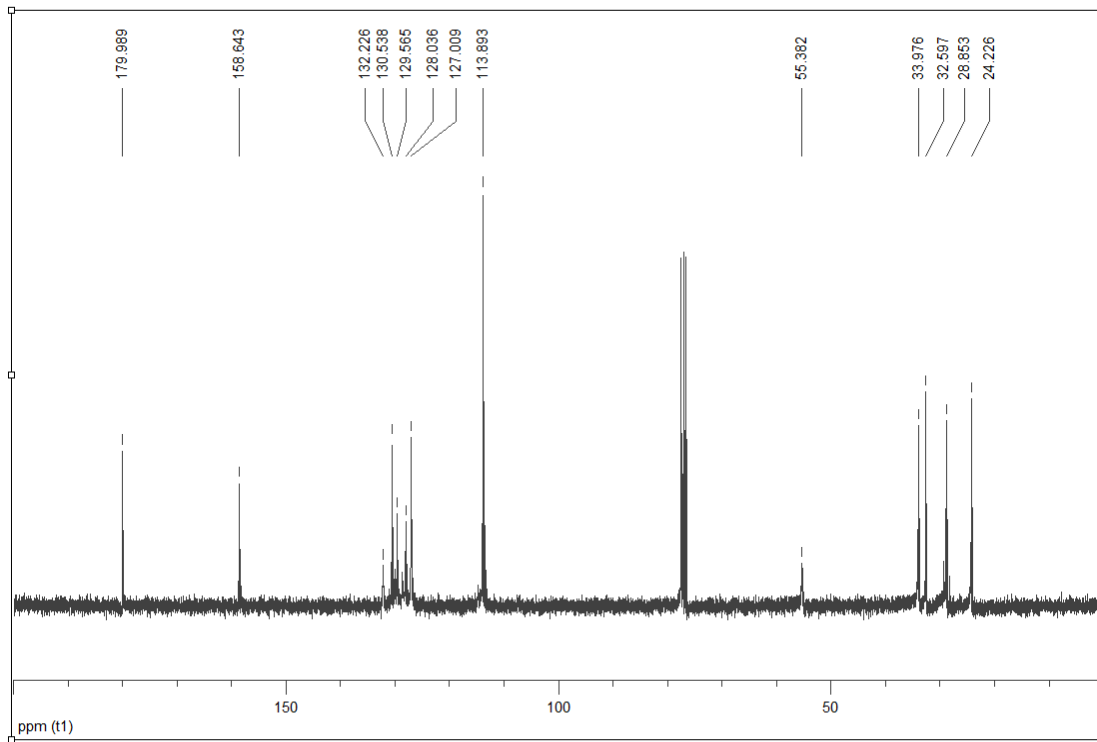
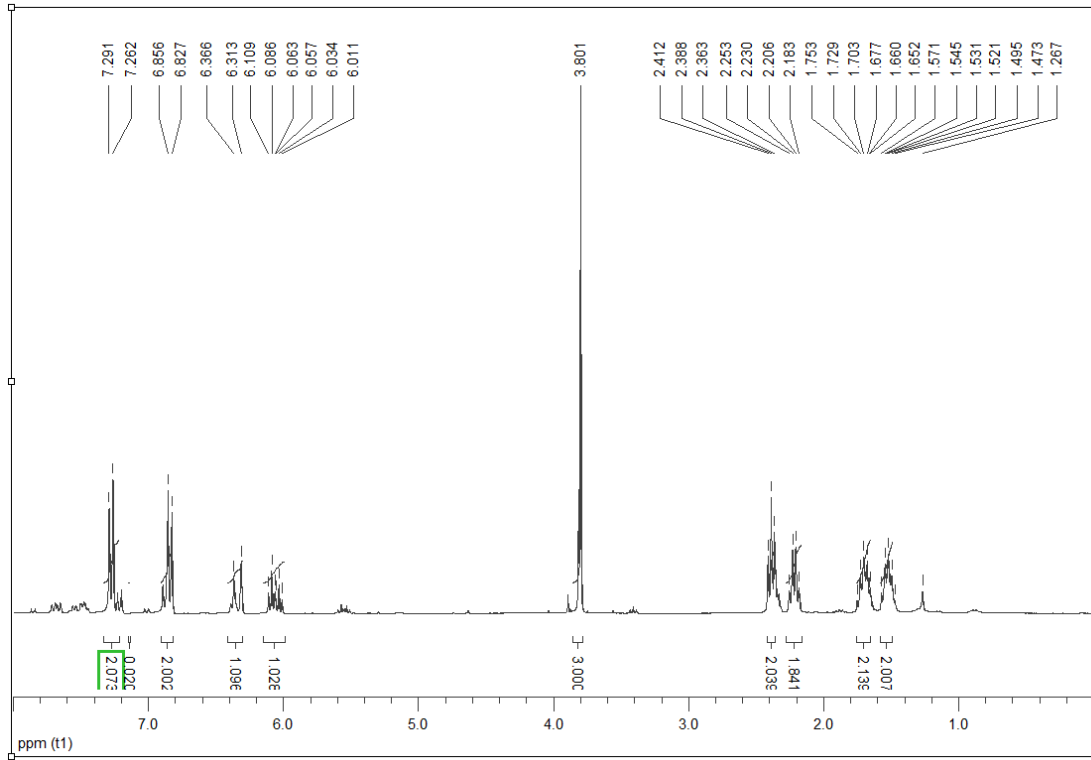
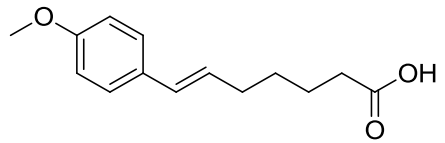
● Αιθυλεστέρας του (*R*)-4-tert-  
 βουτυλοξυκαρβονυλαμινο-  
 οκτανοϊκού οξέος (6)



● Βρωμιούχο (5-καρβοξυπεντυλο)τριφαινυλ-φωσφονιακό άλας (8) (96)

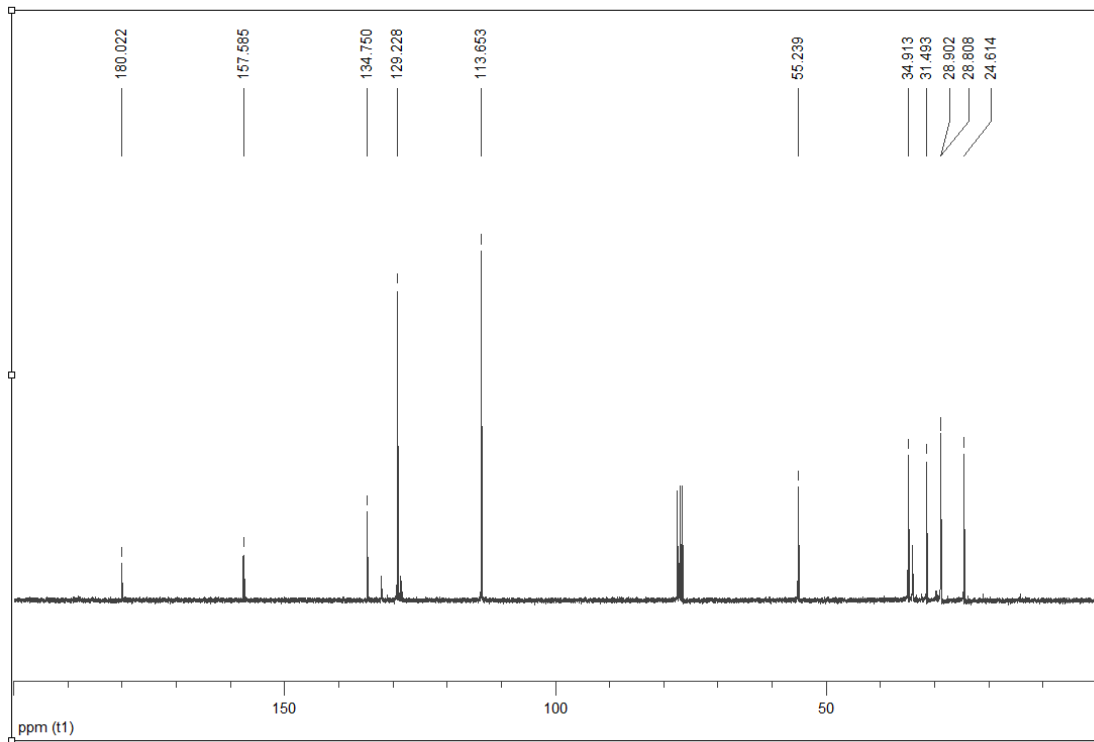
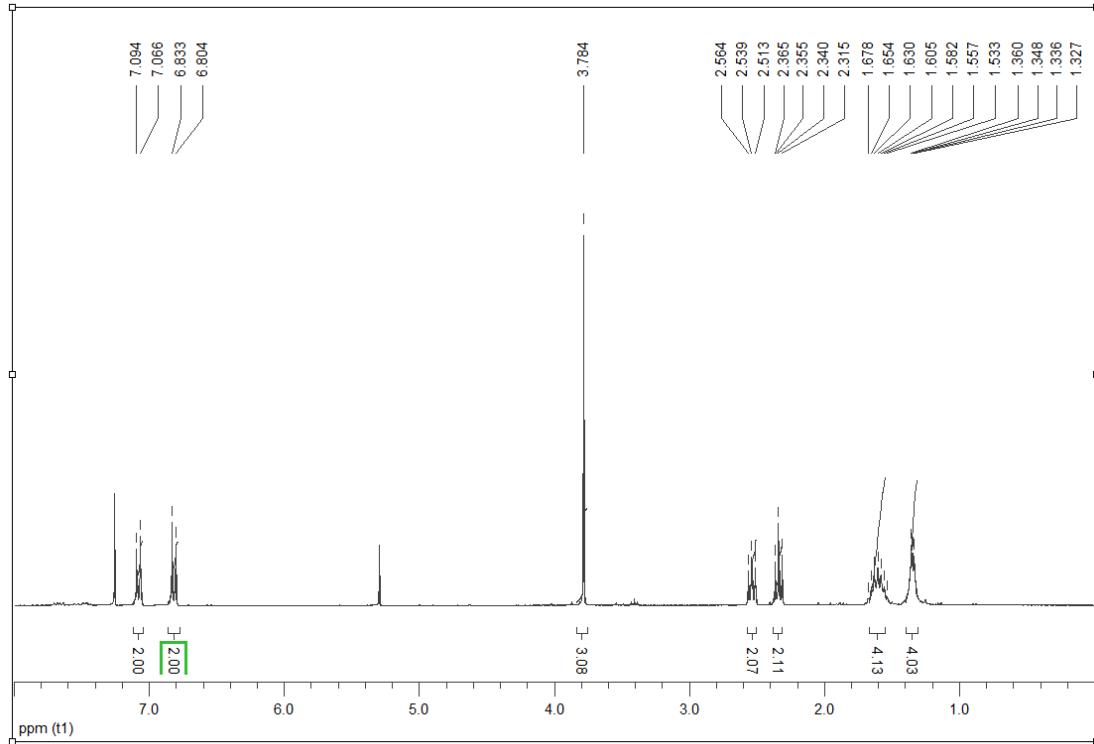
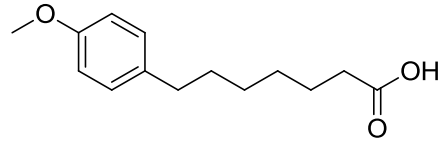


● (E)-7-(4-Μεθοξυφαινυλ)-επτ-6-ενοϊκό οξύ  
(9)

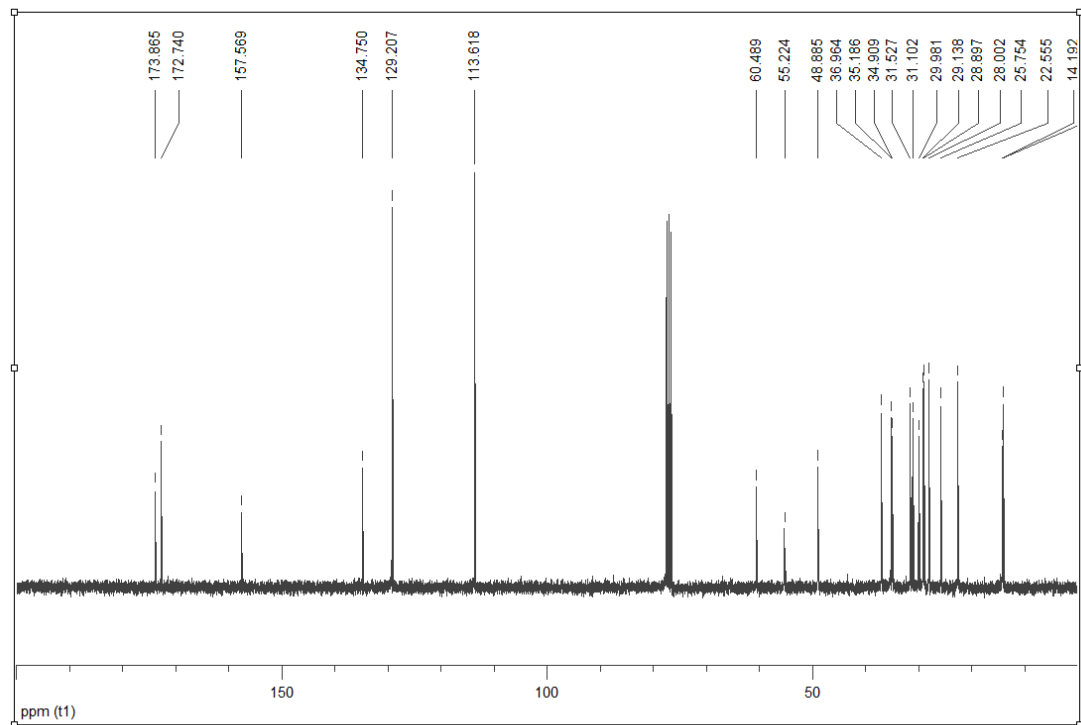
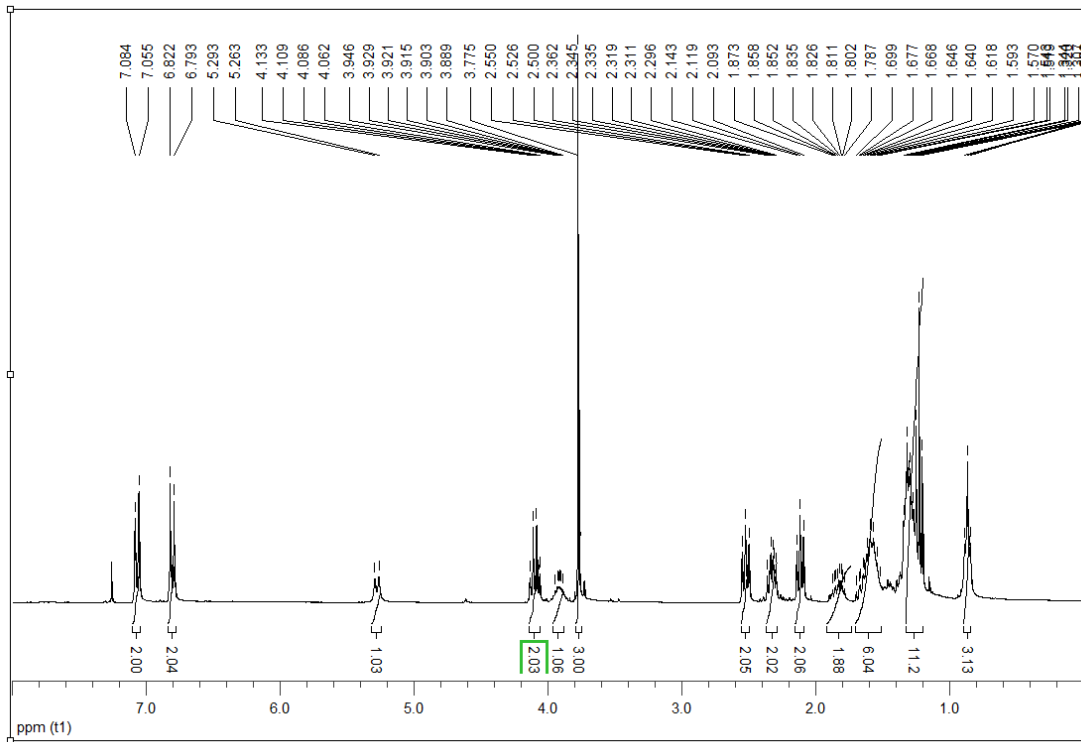
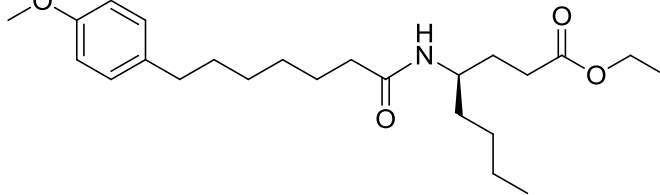


7-(4-Μεθοξυφαινυλ)επτανοϊκό  
(10)

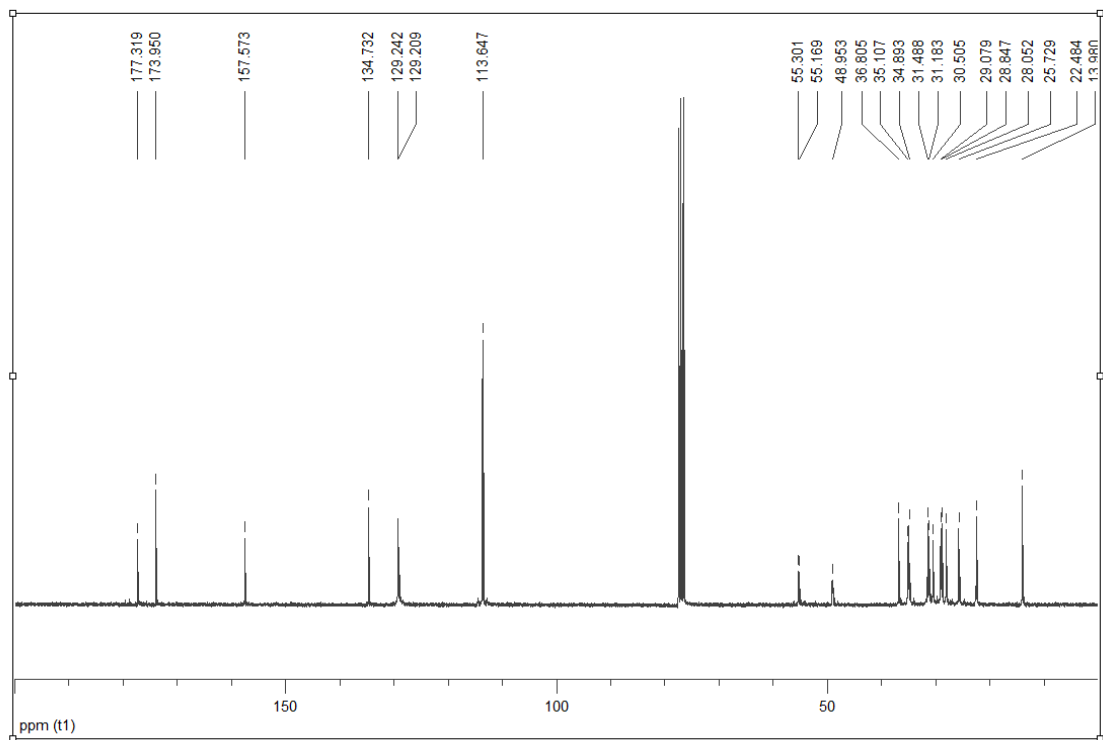
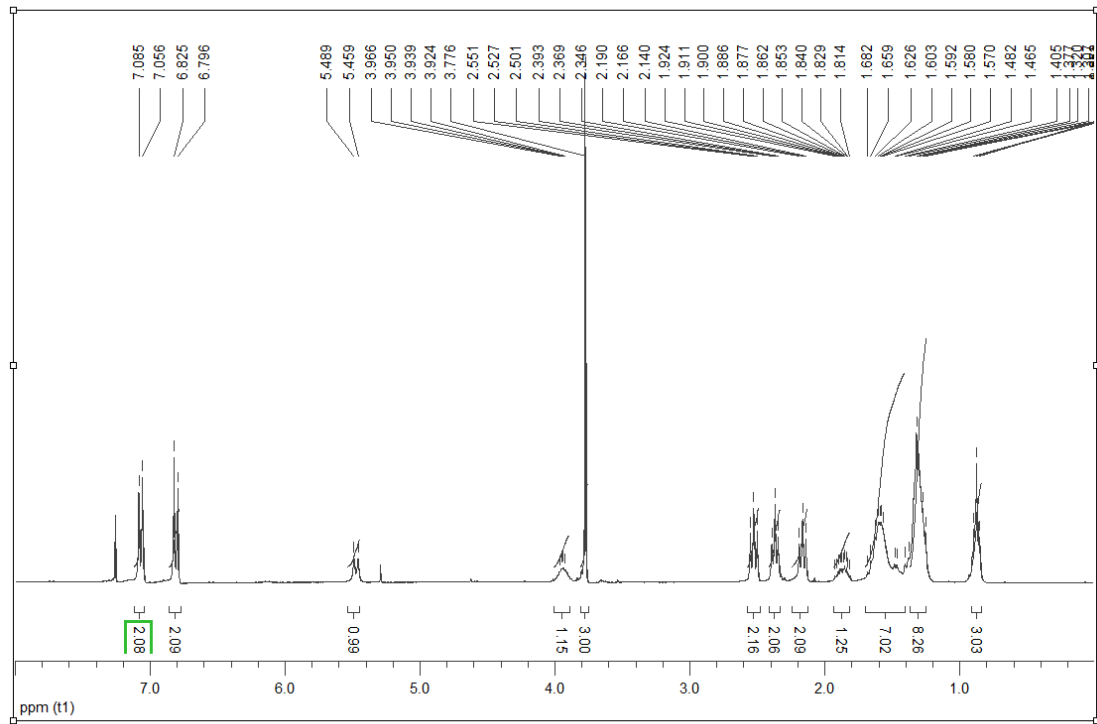
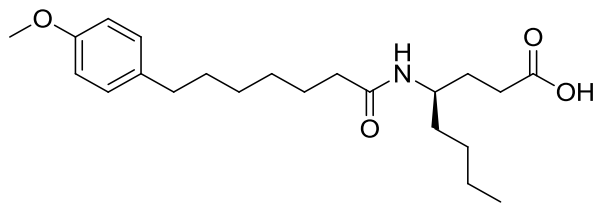
οξύ




● Αιθυλεστέρας του (R)-4-(7-(4-μεθοξυφαινυλ)-επτανοΐλαμινο) οκτανοϊκού οξέος (11)

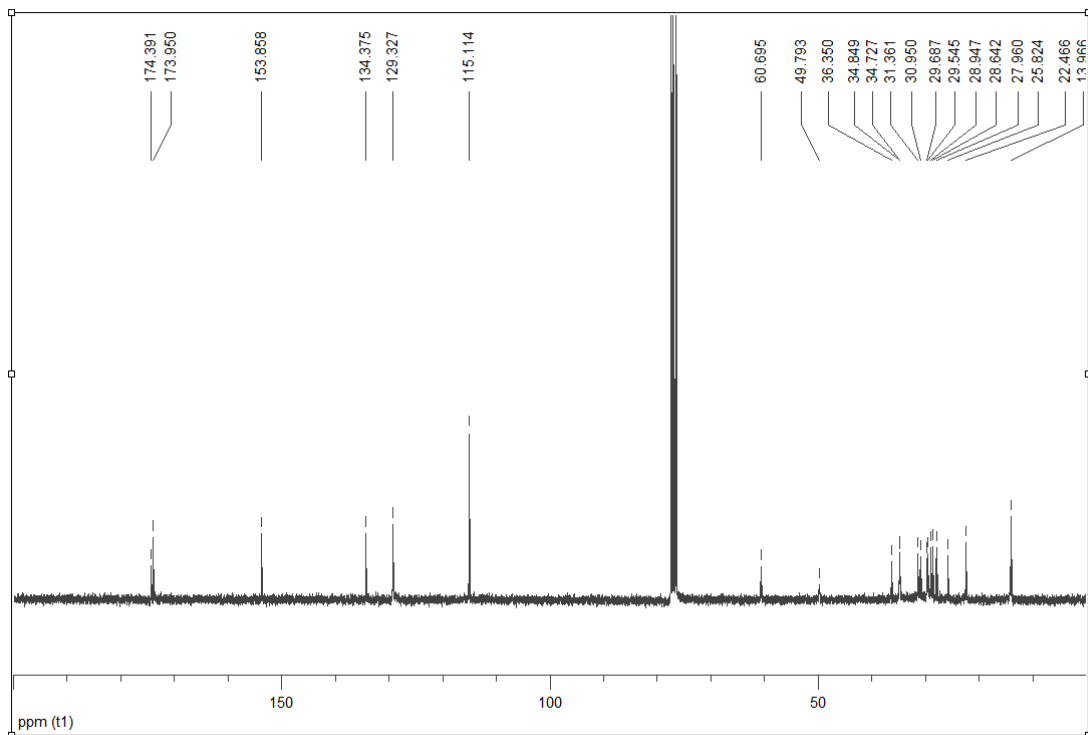
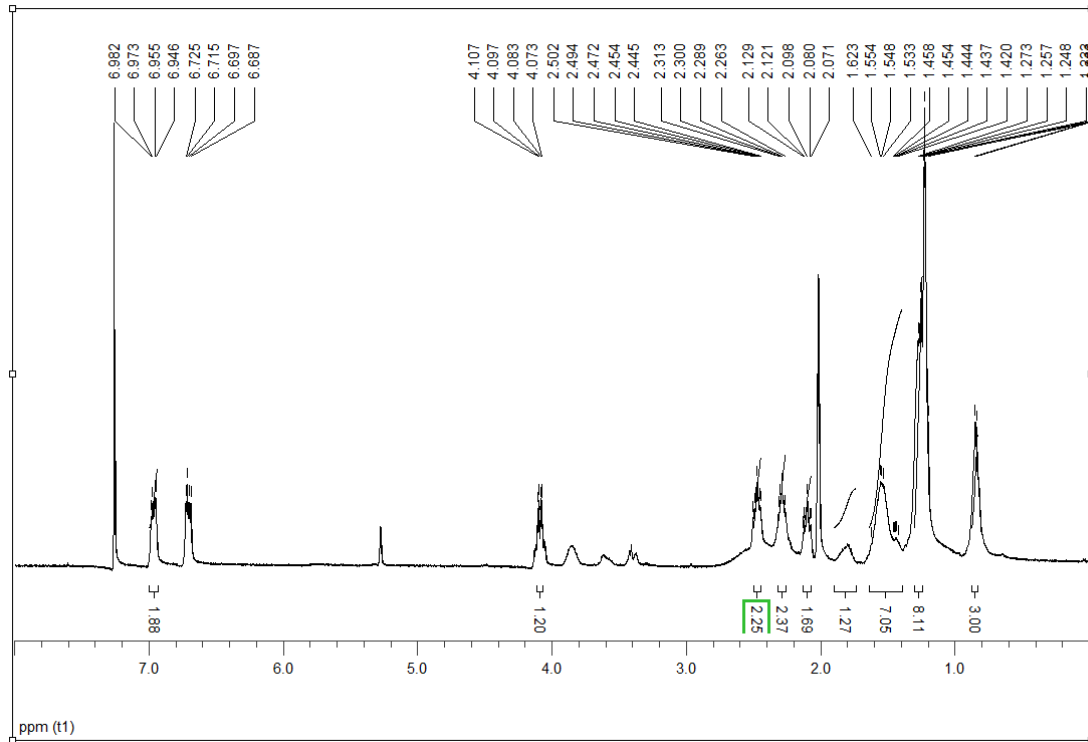
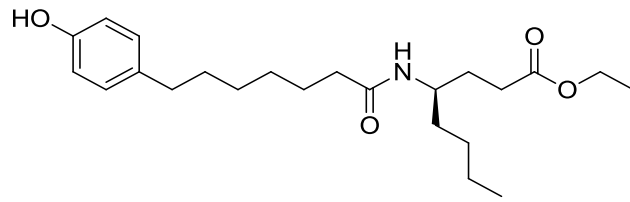


● (R)-4-(7-(4-Μεθοξυφαινυλ)επτανοϋλαμινο)οκτανοϊκό οξύ (12)

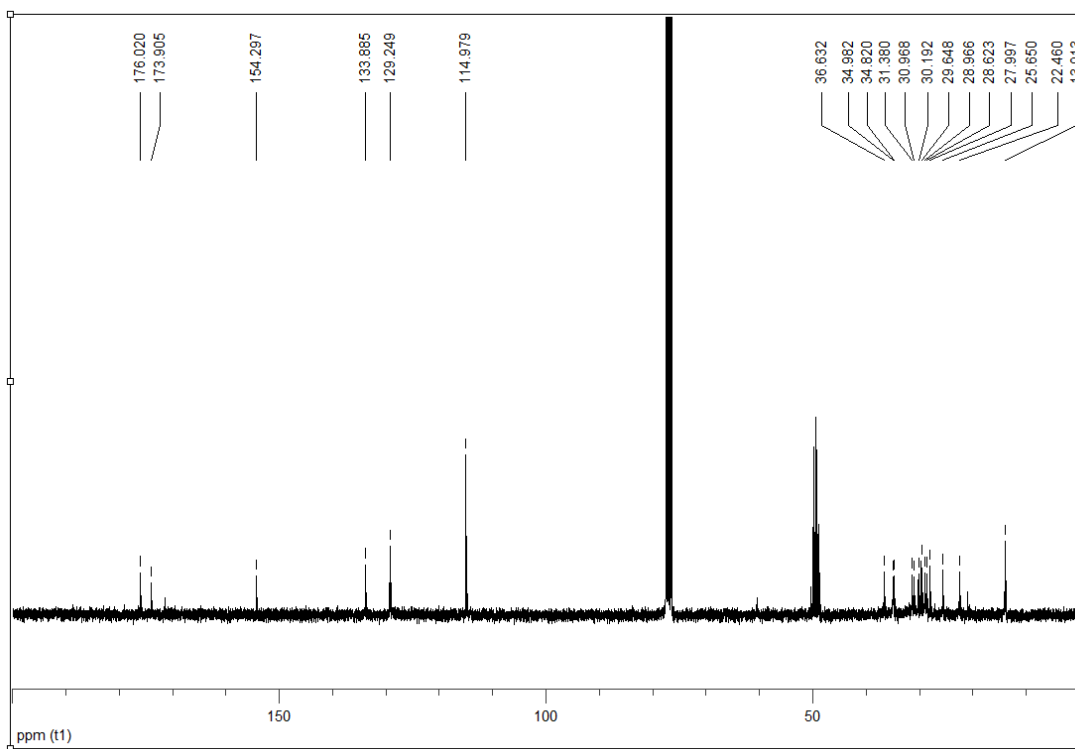
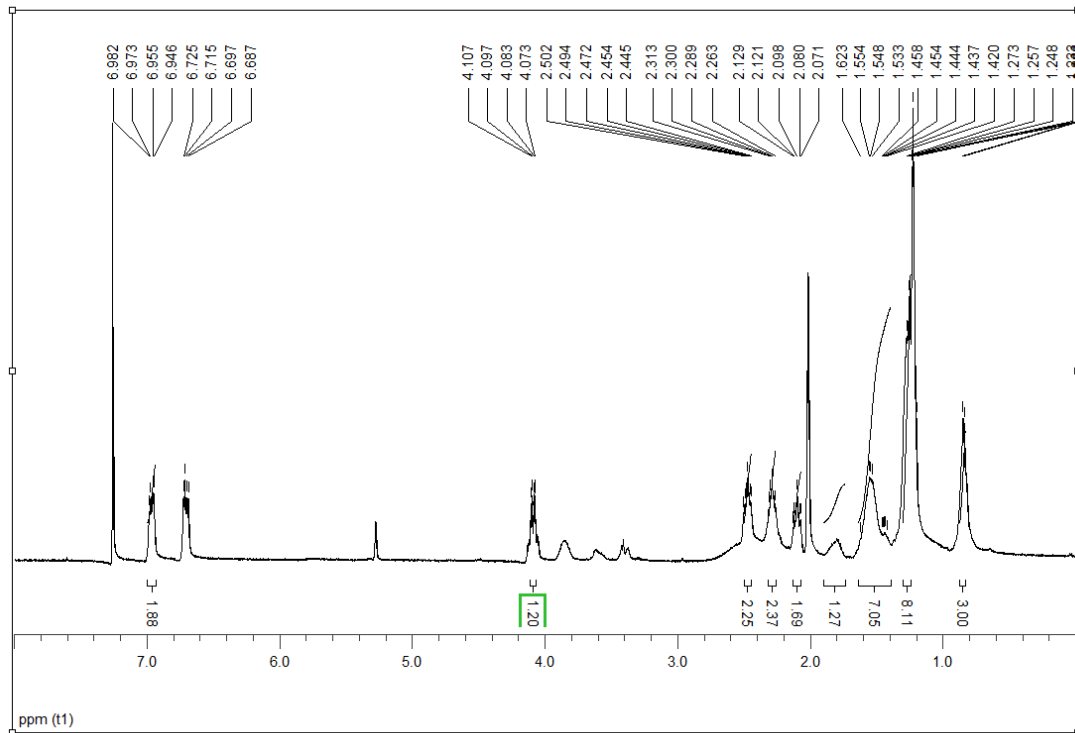
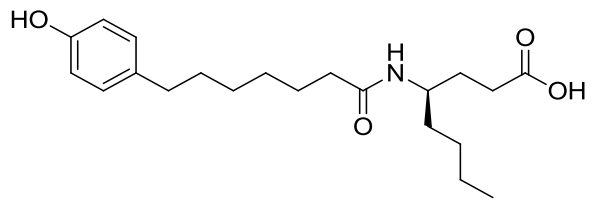




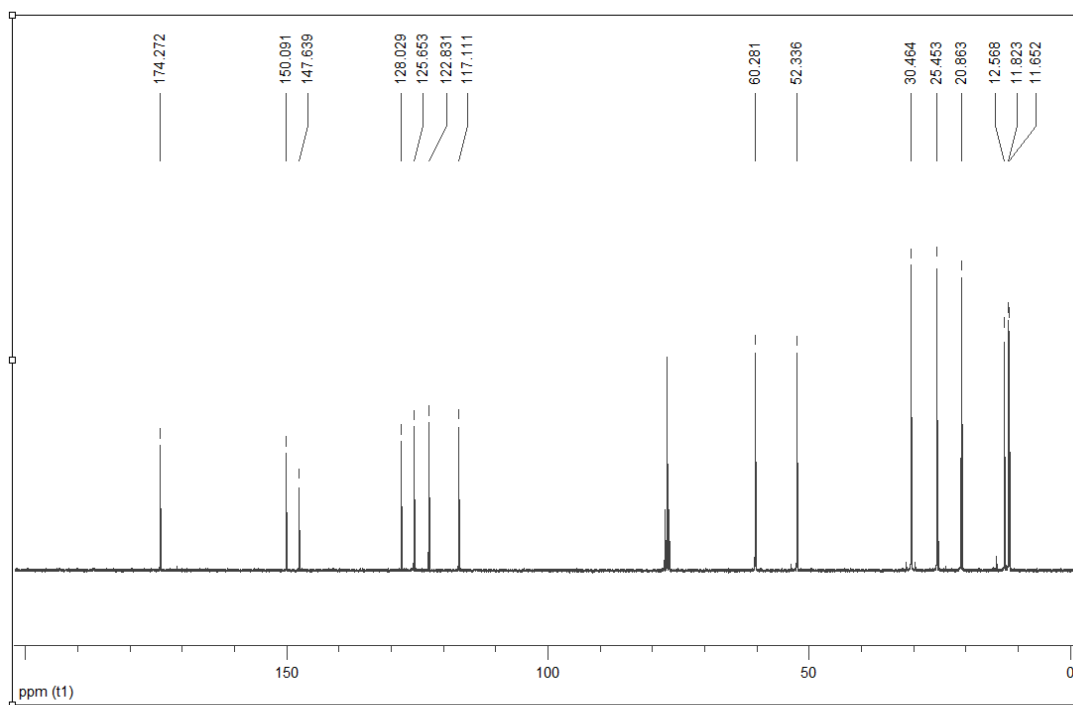
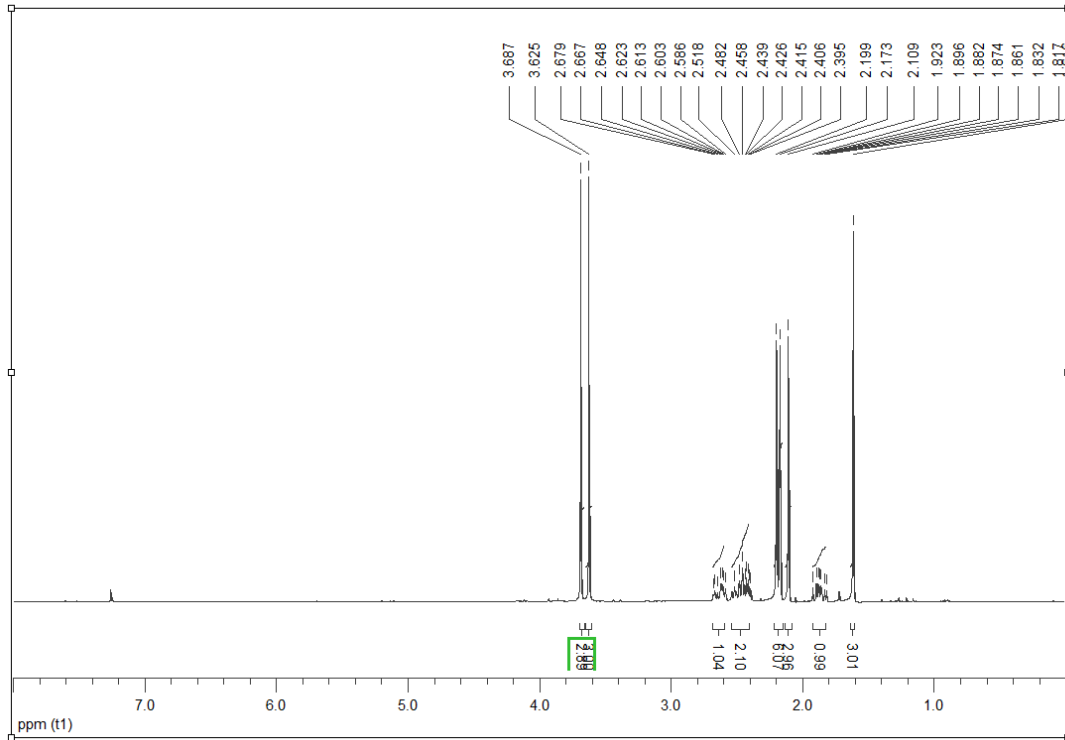
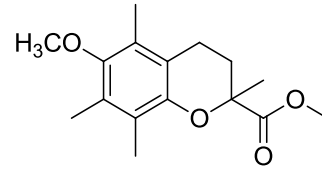

**Αιθυλεστέρας του (R)-4-(7-(4-υδροξυφαινυλ)επτανοΐλαμινο)οκτανοϊκού οξέος (13)**



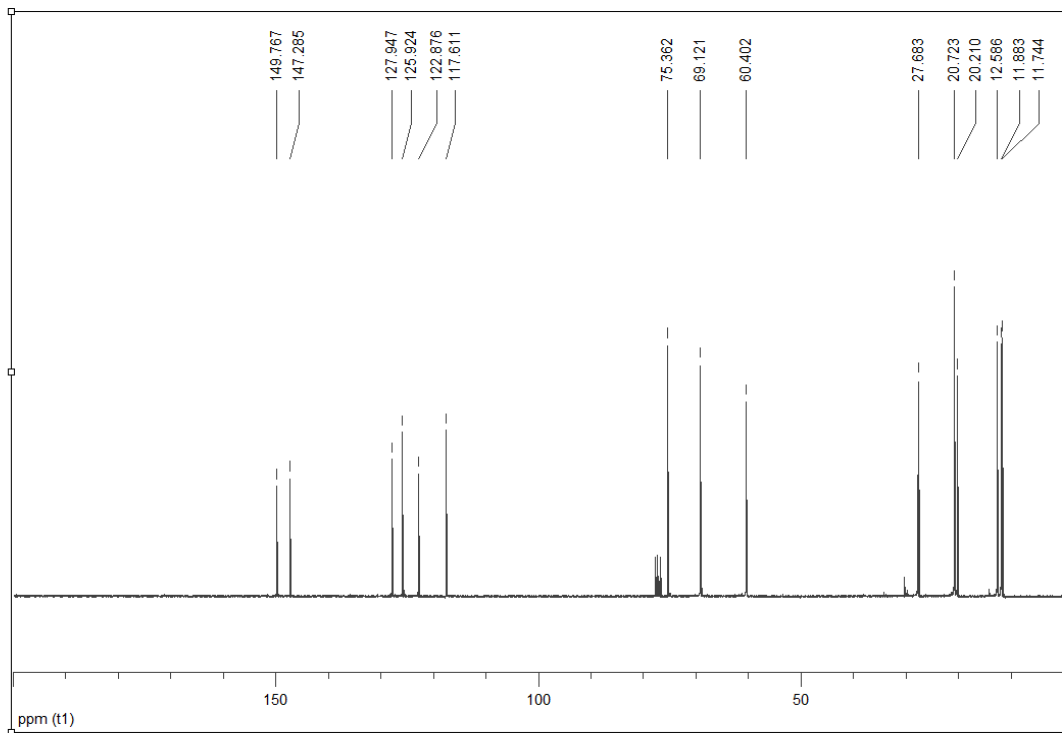
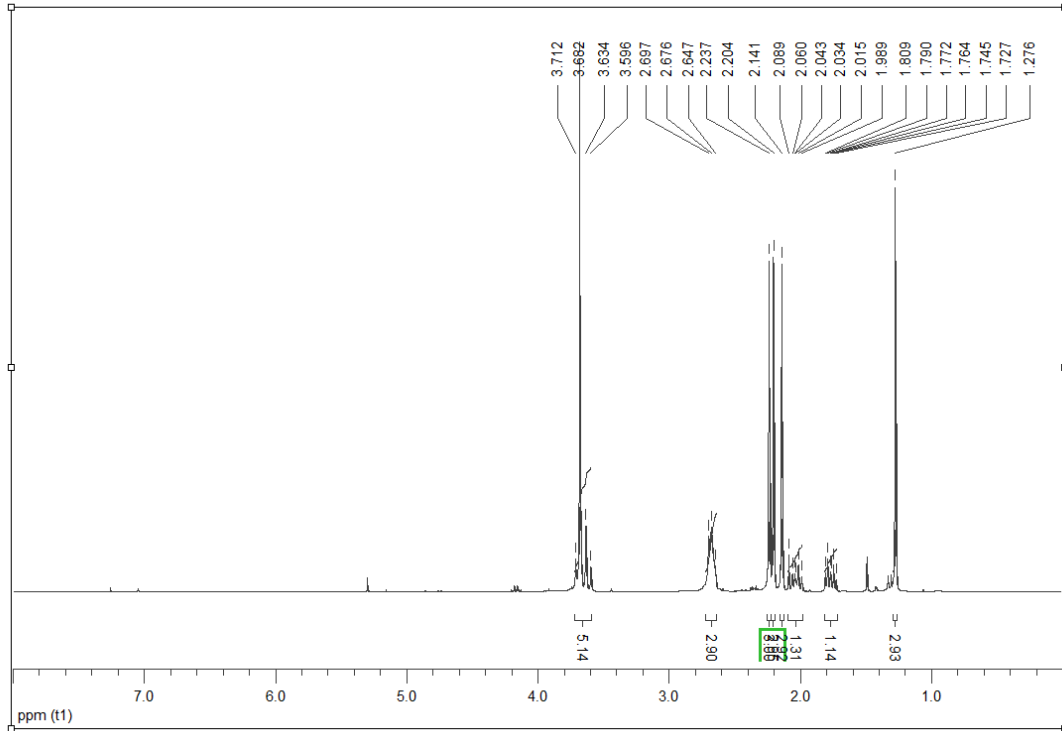
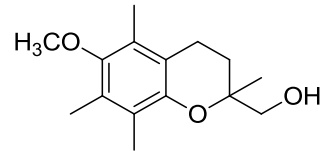
● (R)-4-(7-(4-Υδροξυφαινυλ)επτανοϋλαμινο)οκτανοϊκό οξύ (14)



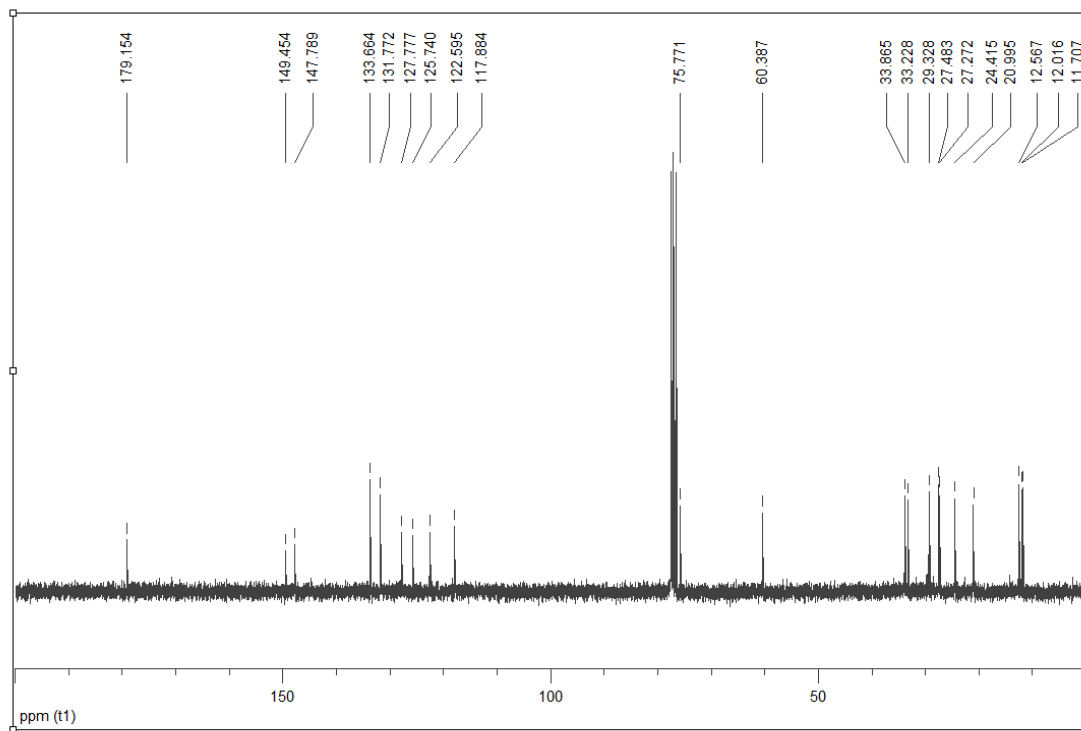
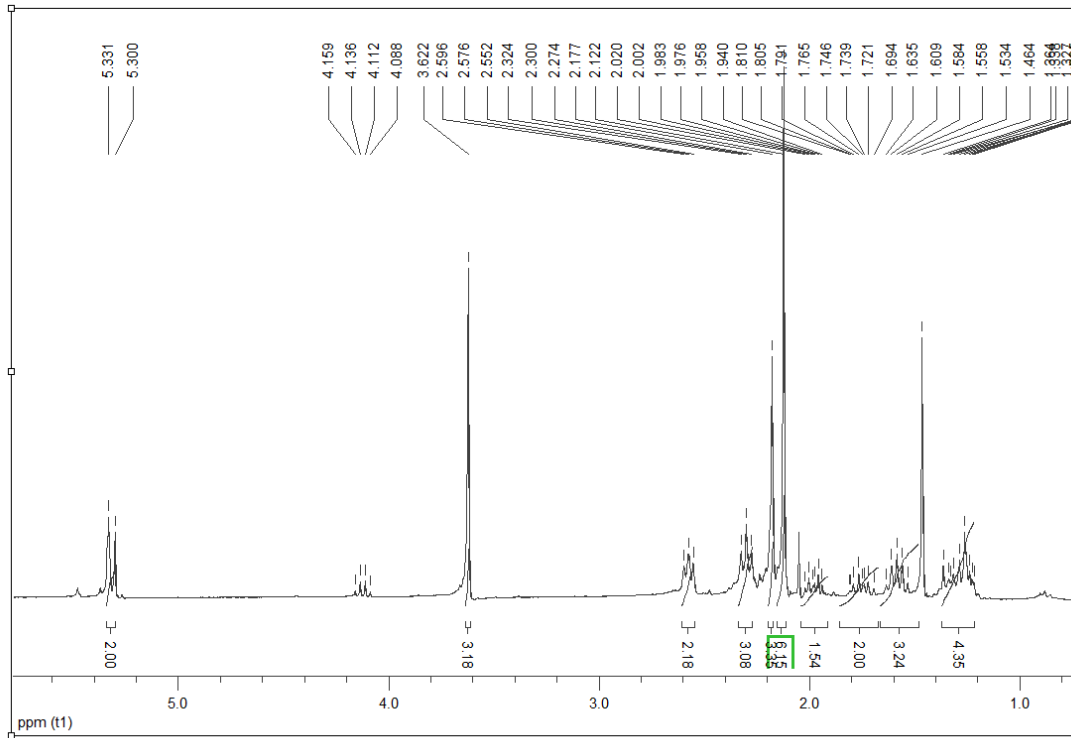
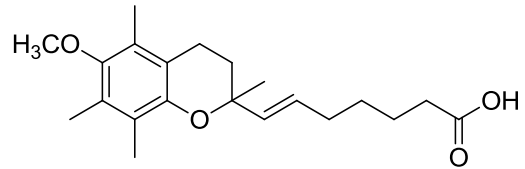
● 3,4-Διϋδρο-6-μεθοξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλο-2Η-βενζοπυρανο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας (15)



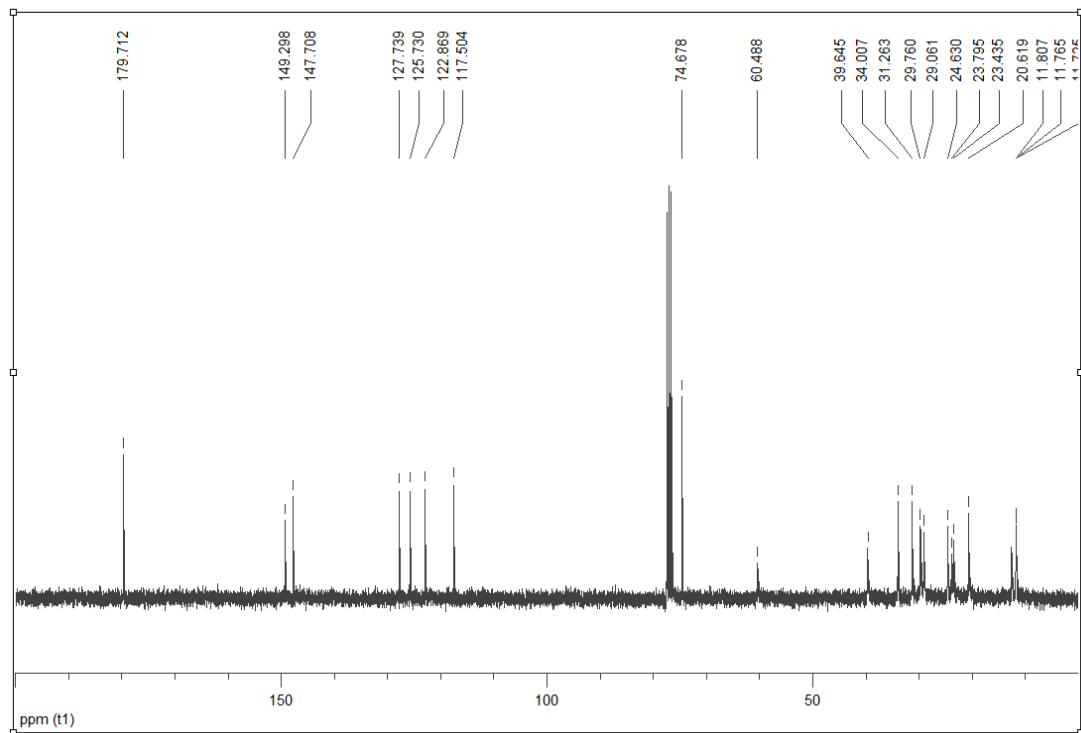
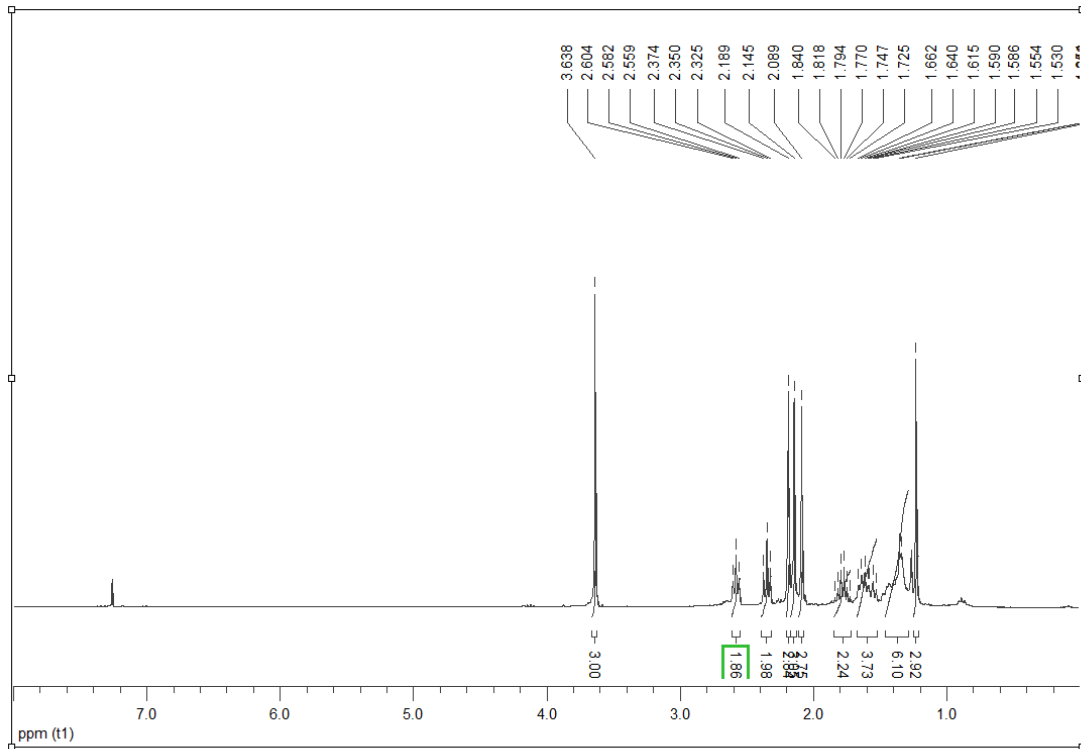
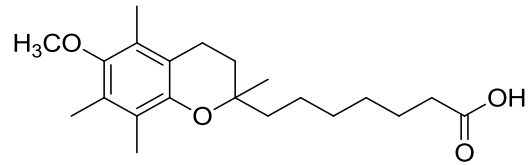
● 3,4-Διϋδρο-6-μεθοξϋ-2,5,7,8-τετραμεθυλο-2Η-βενζοπυρανο-2-μεθανόλη (16)




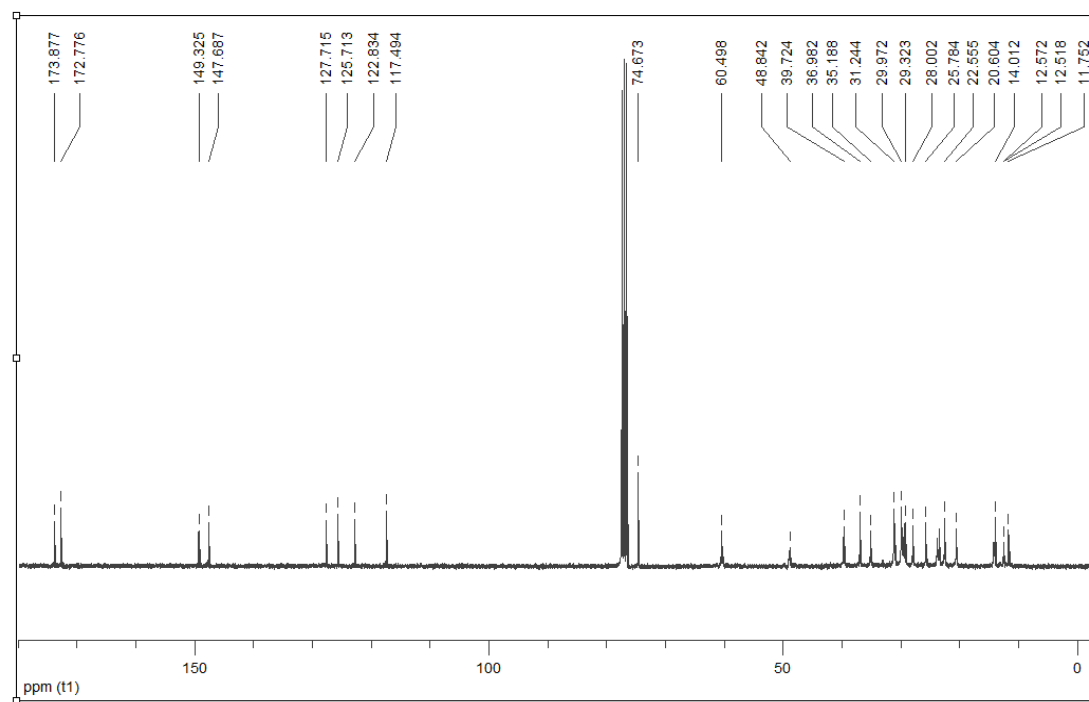
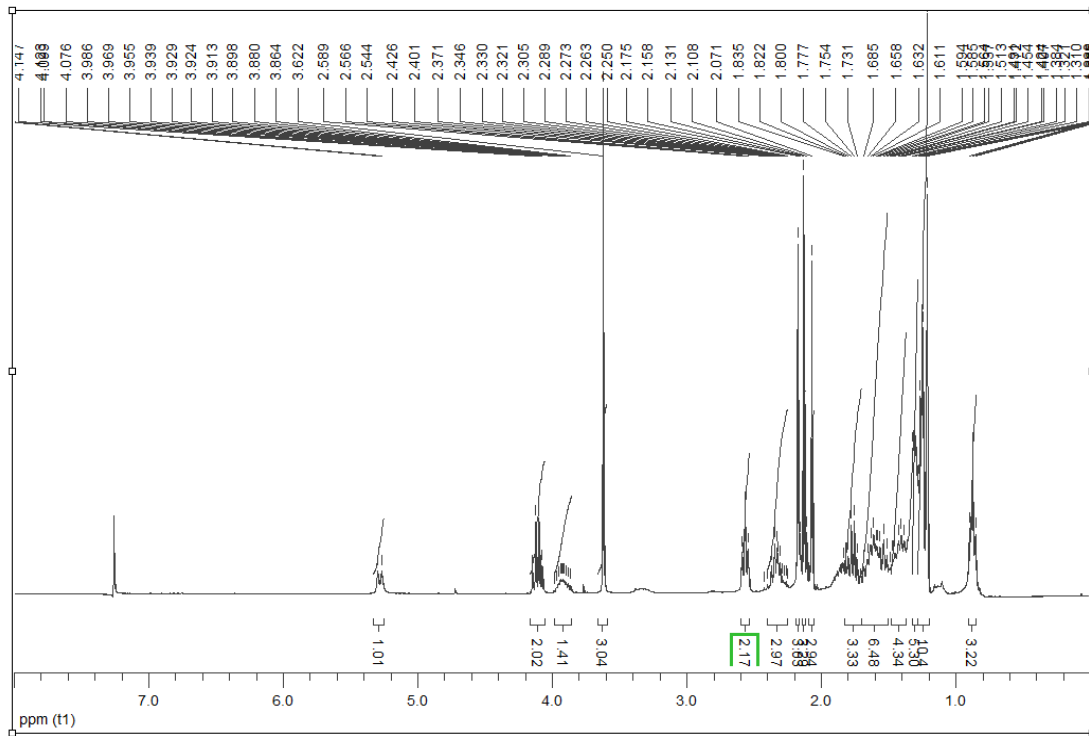
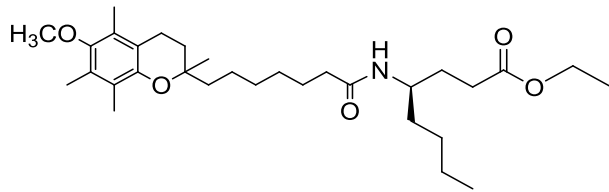
7-(6-Μεθοξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλο-2H-βενζοπυραν-2-υλ)-επτ-6-ενοϊκό οξύ (18)



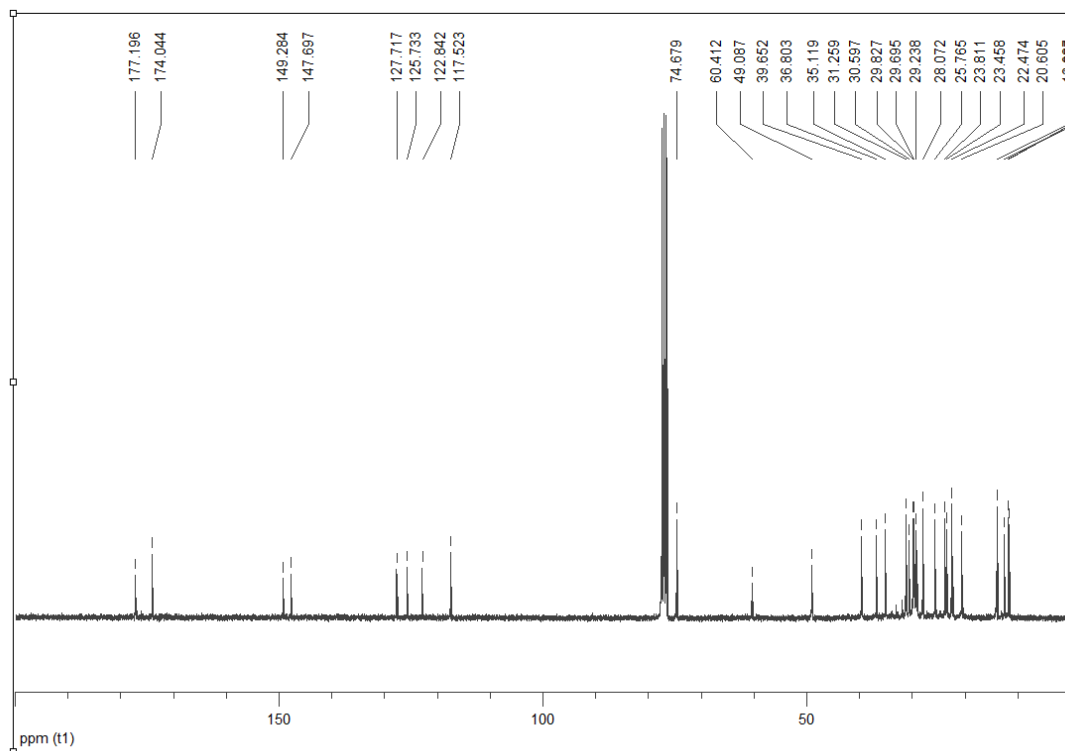
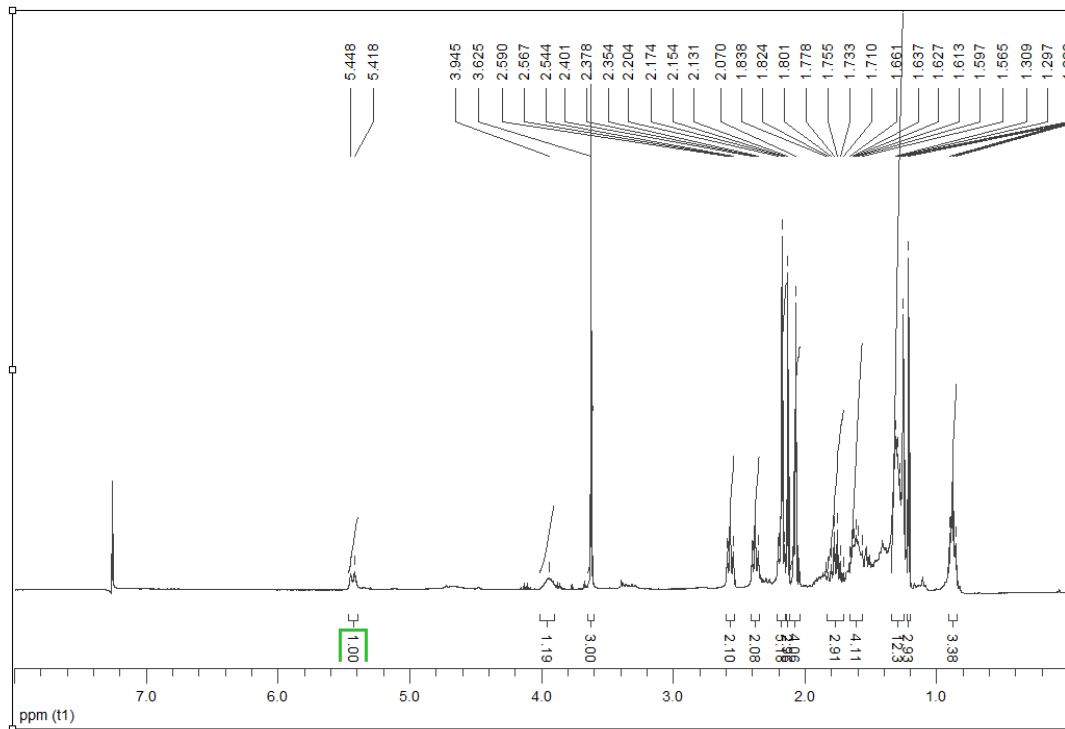
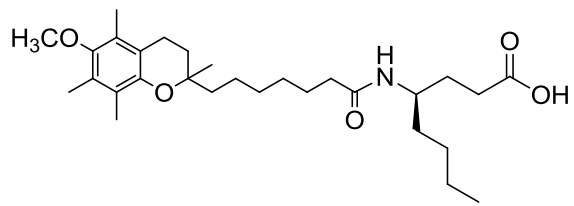
7-(6-Μεθοξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλο-2H-βενζοπυραν-2-υλ)-επτανοϊκό οξύ (19)





**Αιθυλεστέρας του (4R)-4-(7-(6-Μεθοξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλο-2H-βενζοπυραν-2-υλ)επτανοϋλαμινο)οκτανοϊκού οξέος (20)**

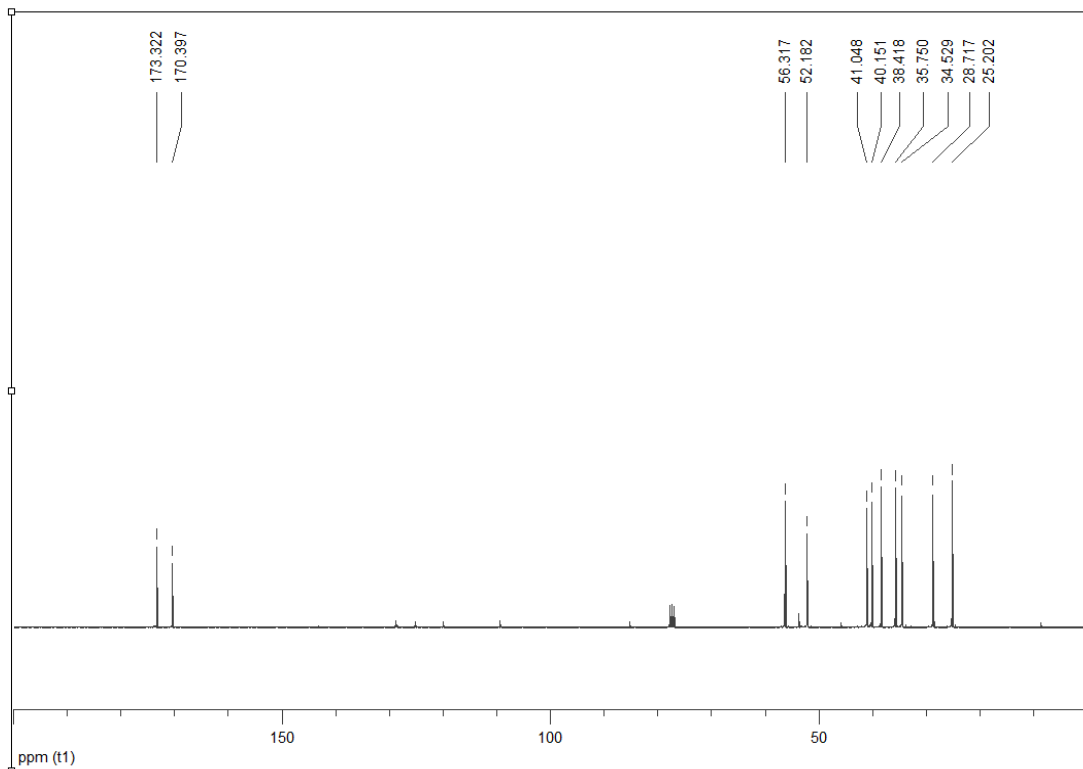
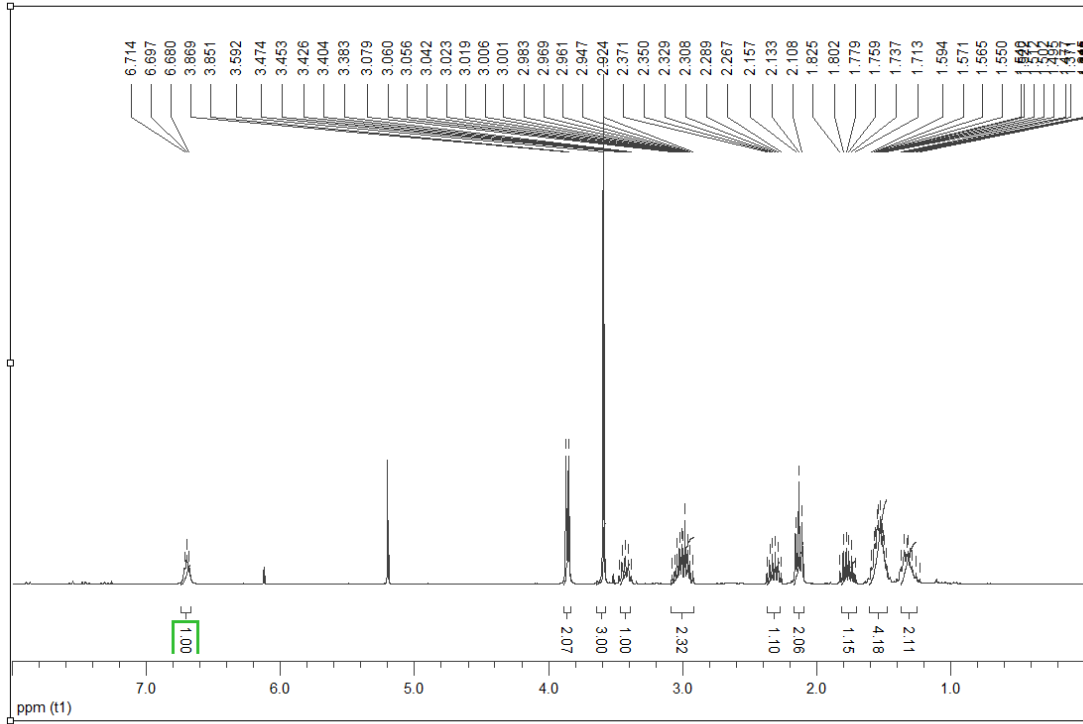
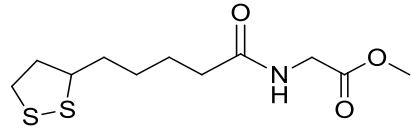


● **(4*R*)-4-(7-(6-Μεθοξυ-2,5,7,8-  
 τετραμεθυλο-2*H*-βενζοπυραν-2-  
 υλ)επτανοϋλαμινο)οκτανοϊκό  
 οξύ (21)**

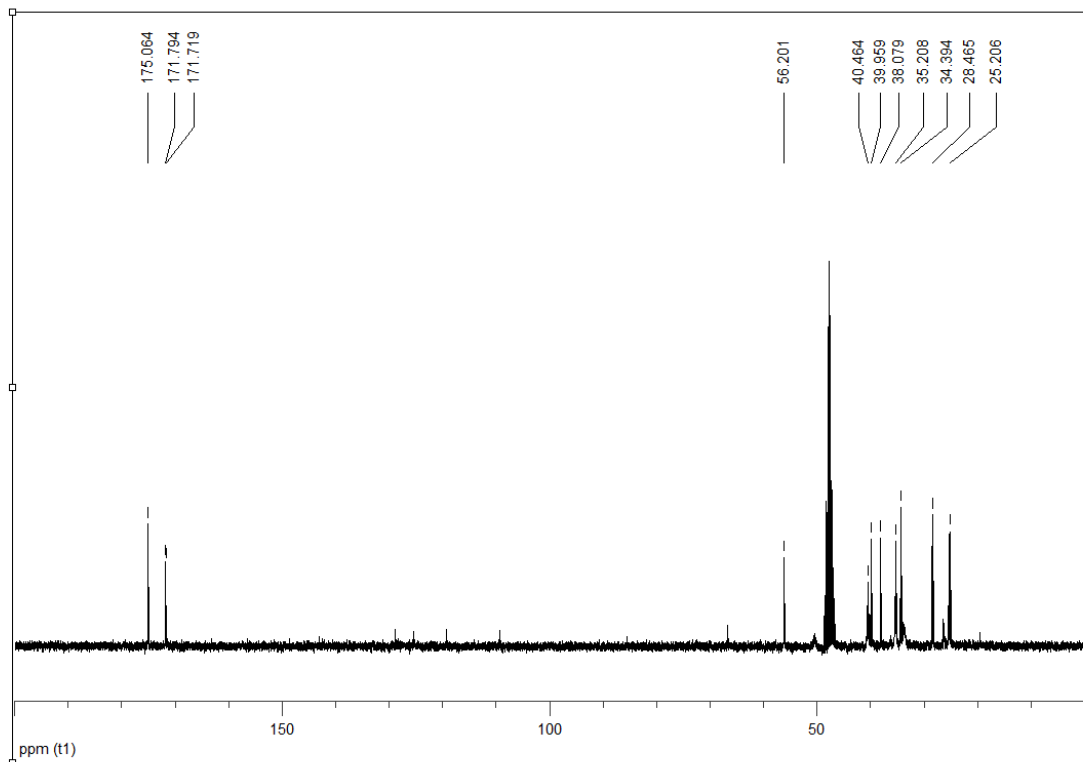
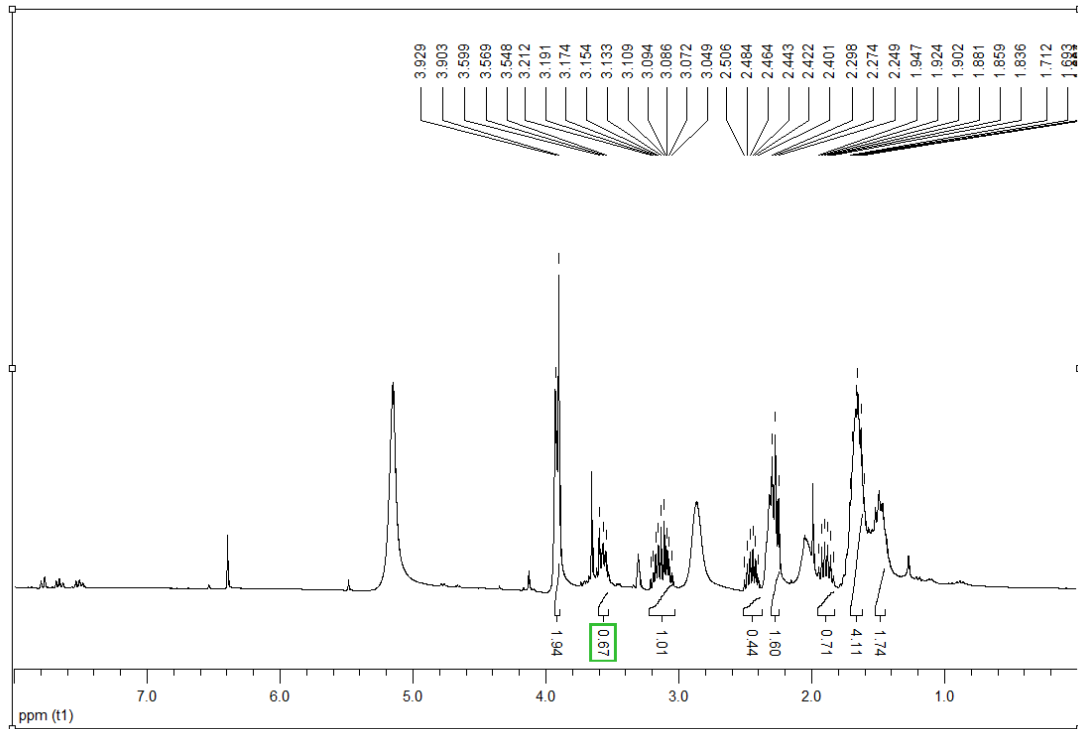
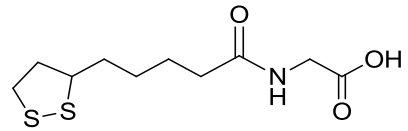




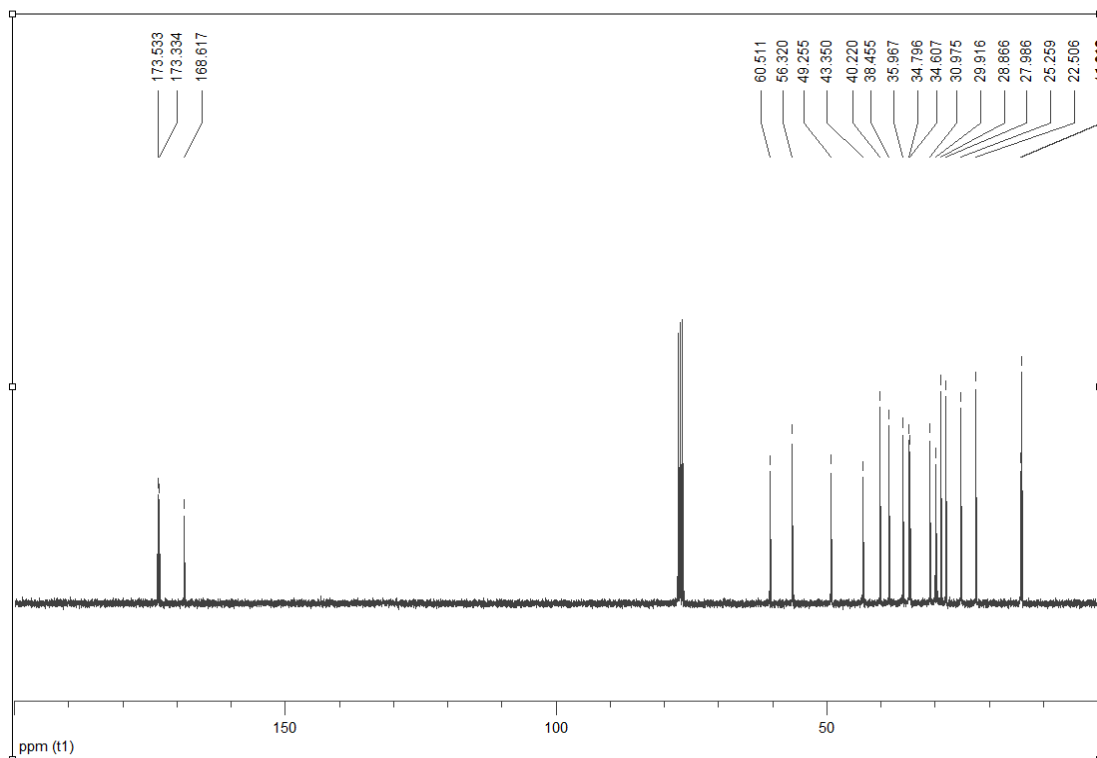
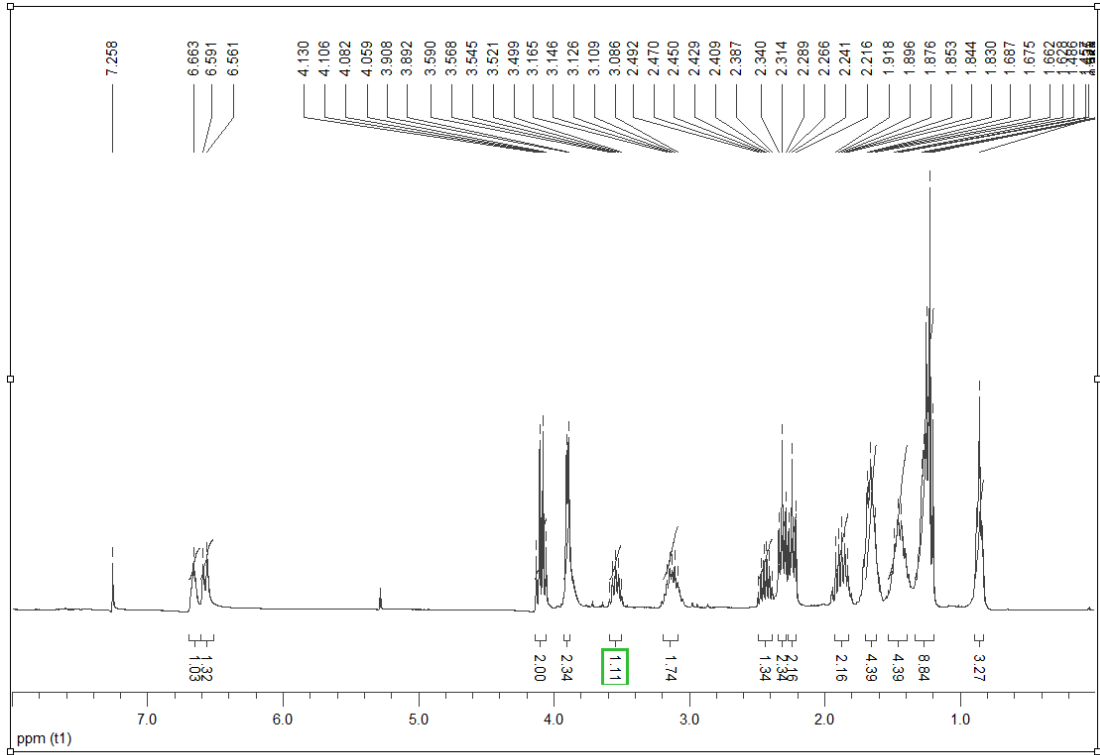
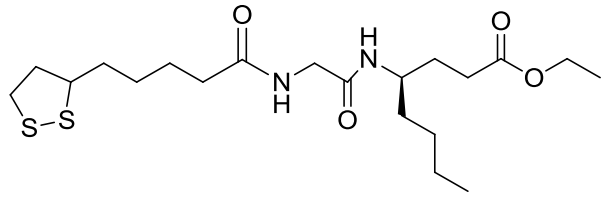

**Μεθυλεστέρας του 2-(5-(1,2-διθειολαν-3-υλο)πεντανουλαμινο)οξικού οξέος (22)**




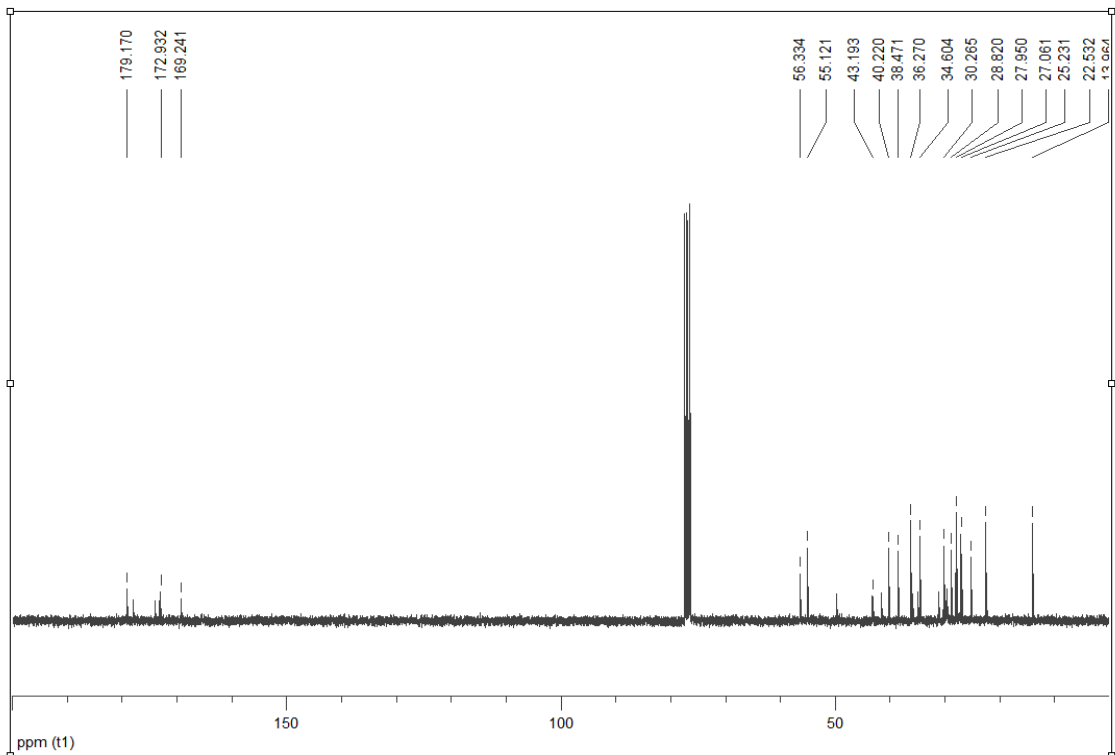
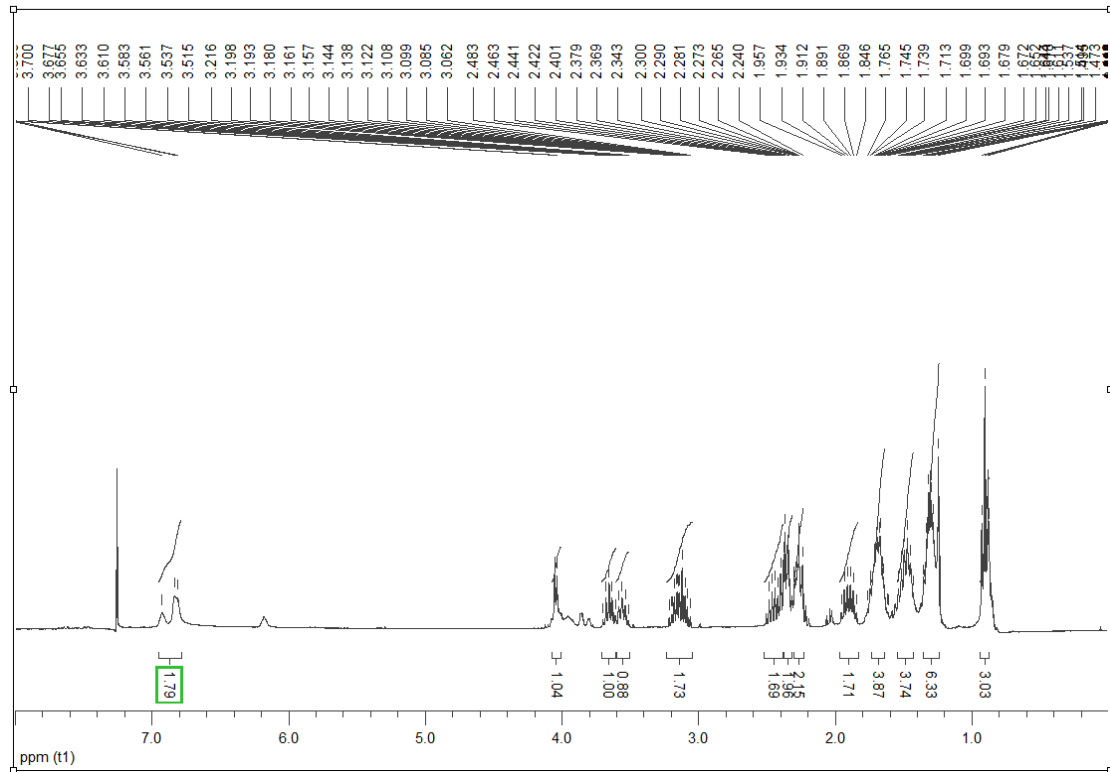
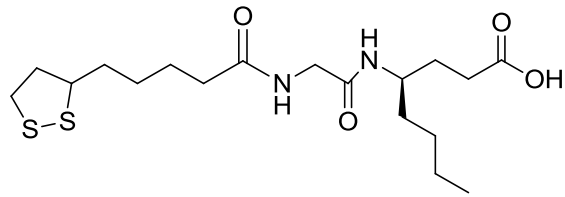
2-(5-(1,2-Διθειολαν-3-υλο)πεντανουλαμιν)οξικό οξύ (23)



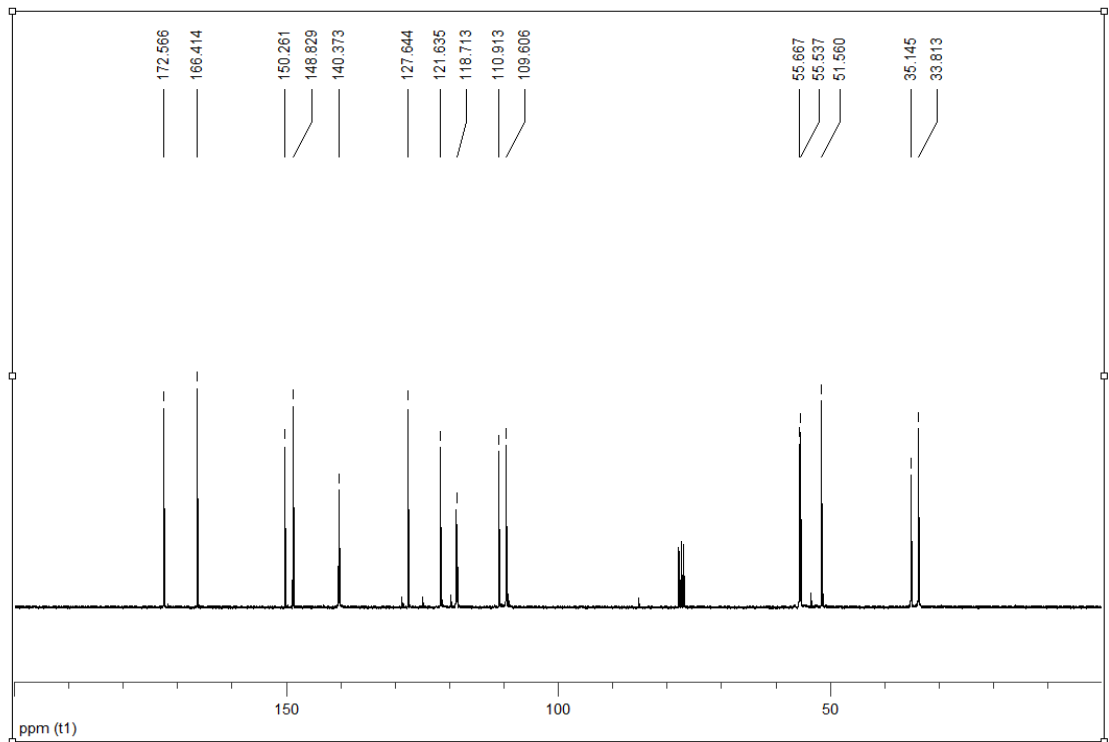
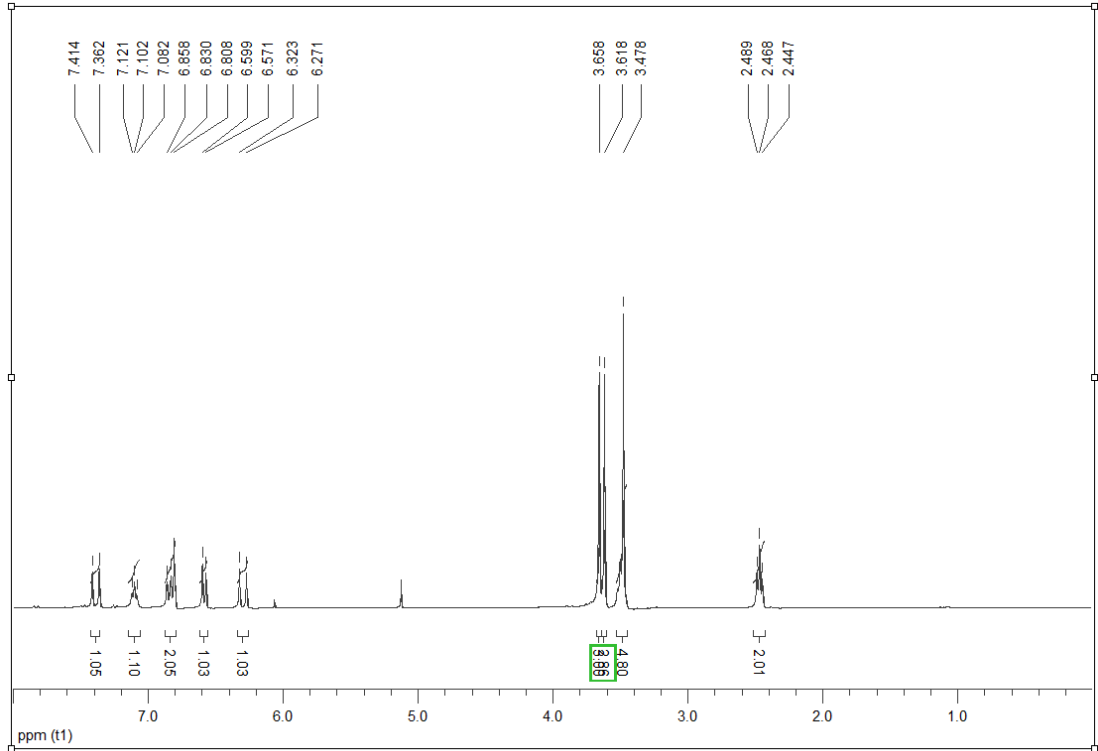
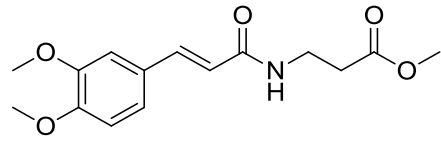
● Μεθυλεστέρας του (4*R*)-4-[2-(5-(1,2-Διθειολαν-3-υλο)πεντανούλαμινο)ακετυλαμινο]οκτανοϊκού οξέος (24)



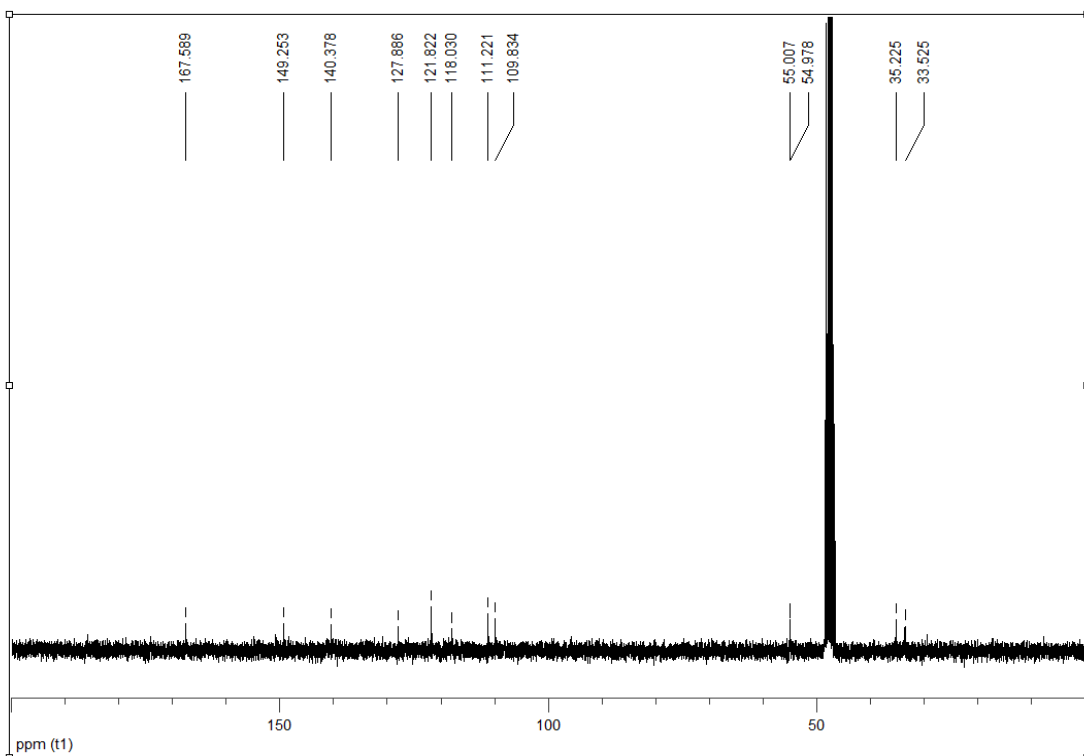
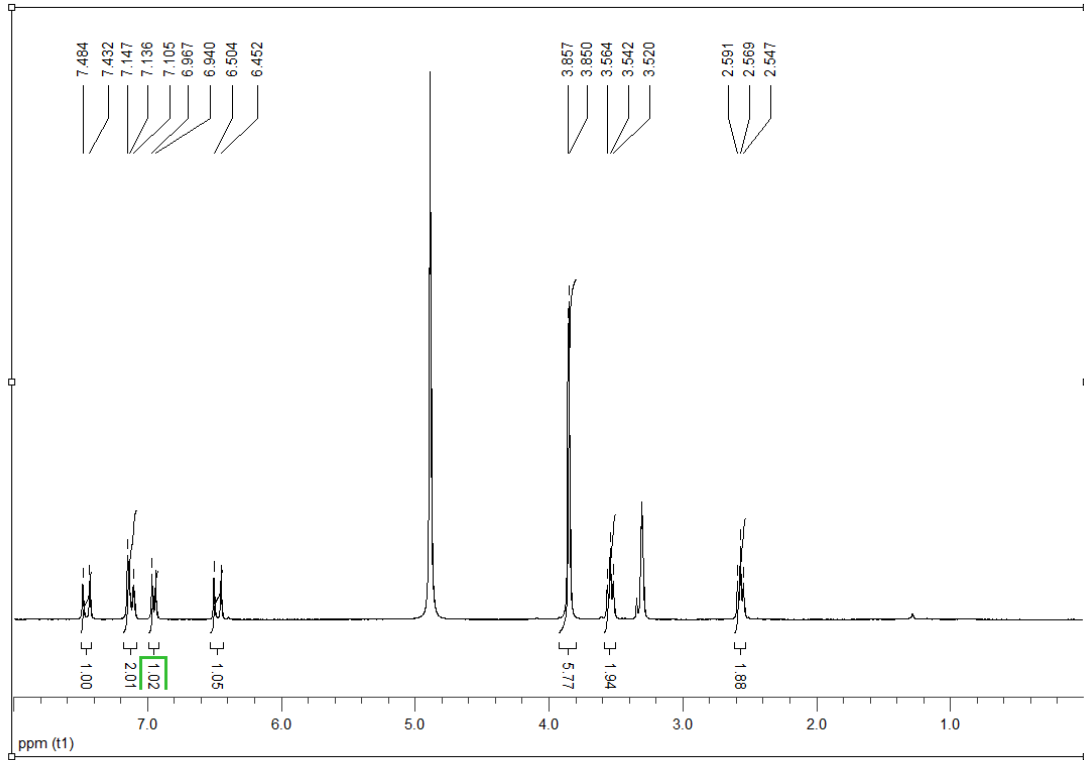
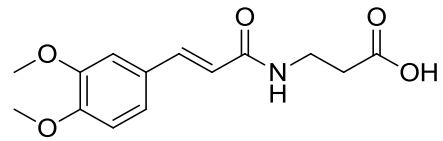

**(4R)-4-(2-(5-(1,2-Διθειολαν-3-υλο)πεντανοϋλαμινο)ακετυλαμινο)οκτανοϊκό οξύ (25)**




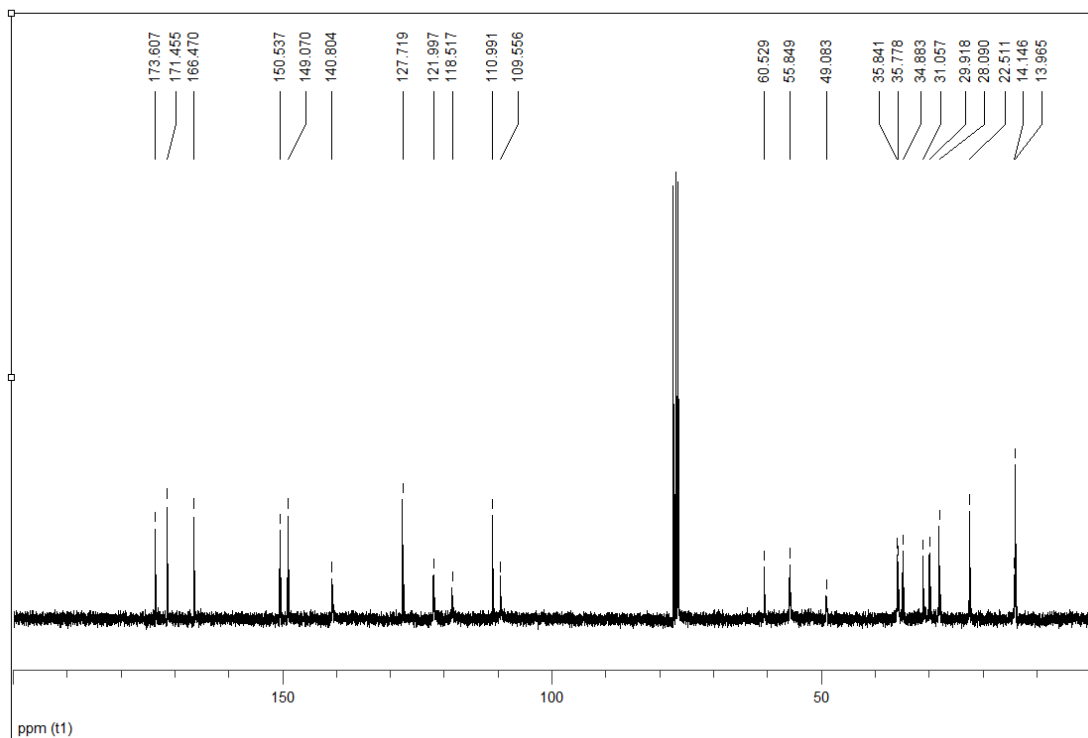
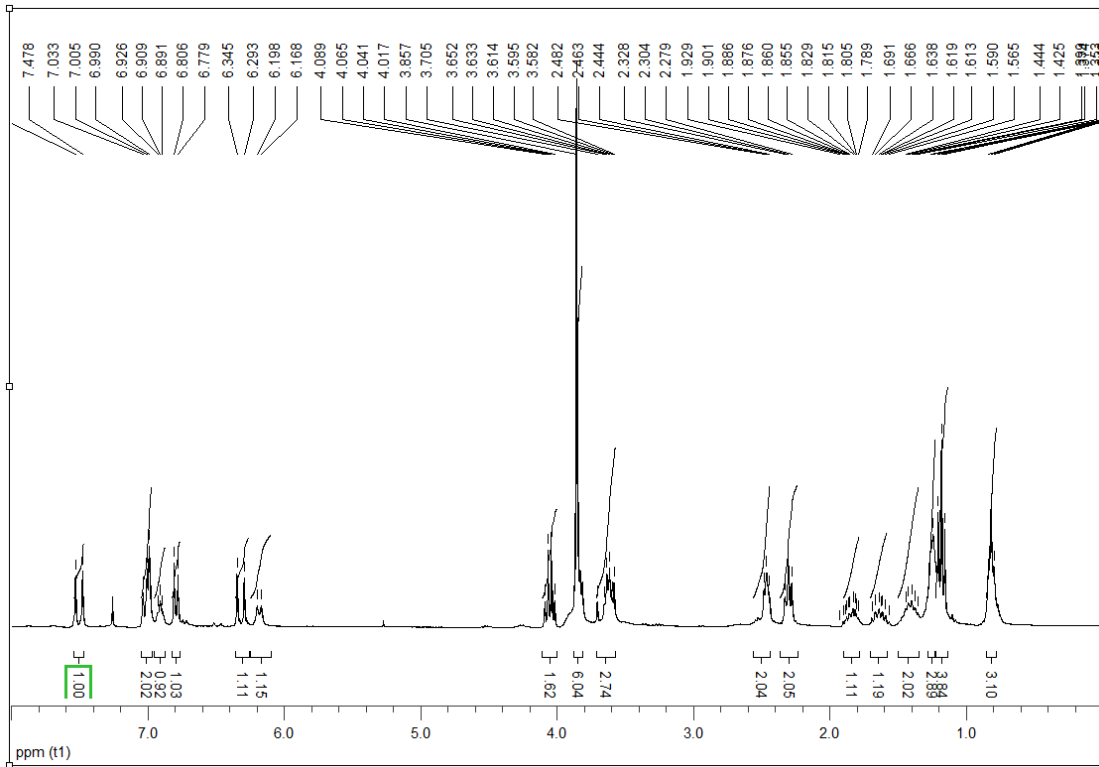
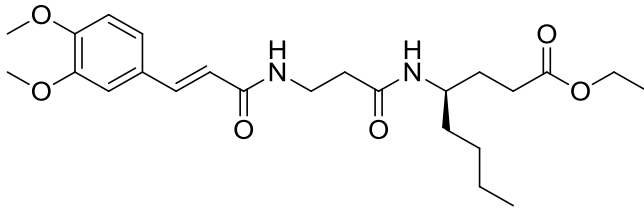
● Μεθυλεστέρας του 3-(3-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)ακρυλοϋλαμινο)προπιονικού οξέος (26)



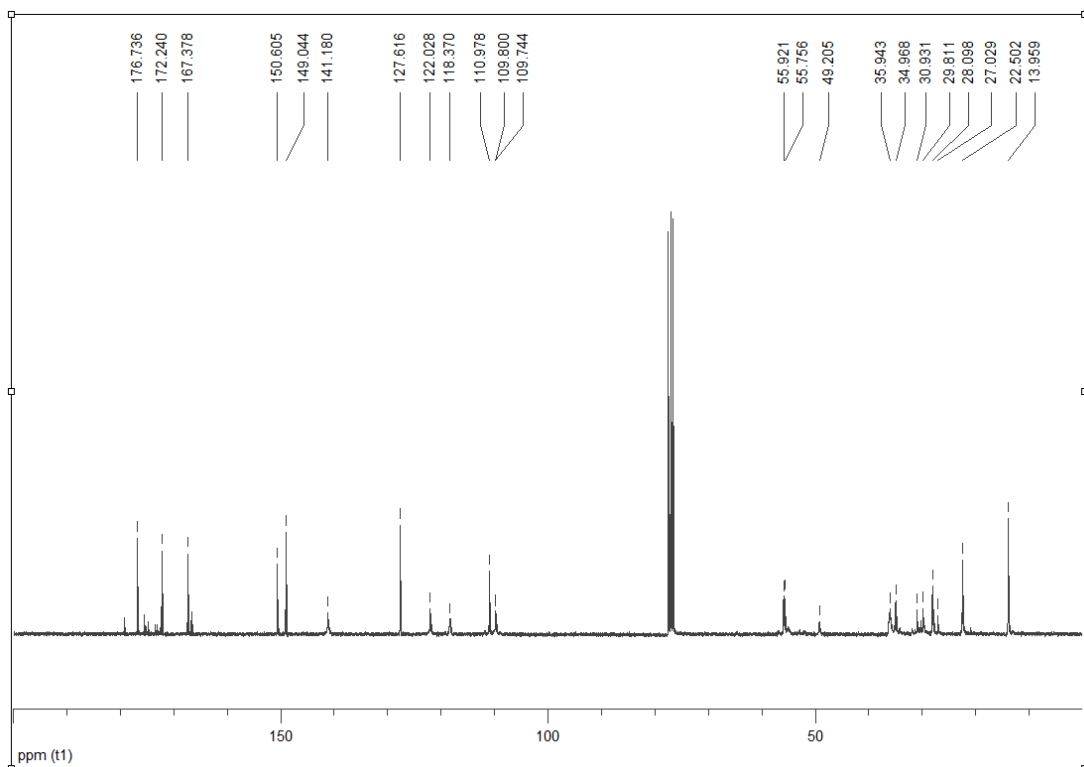
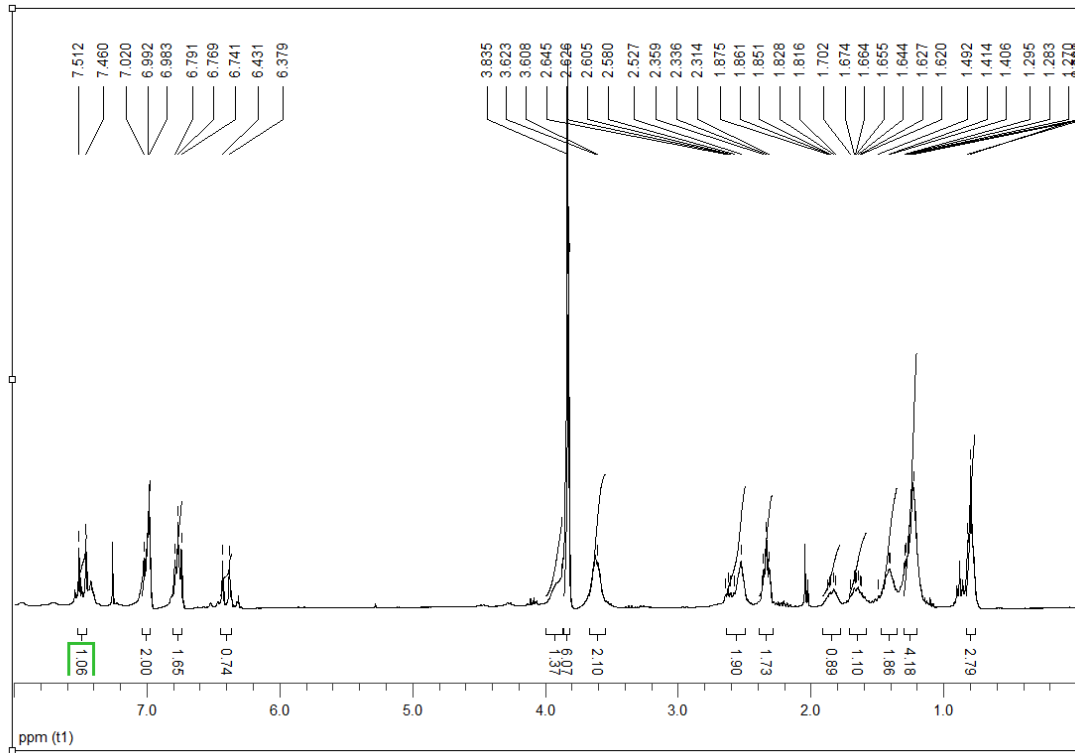
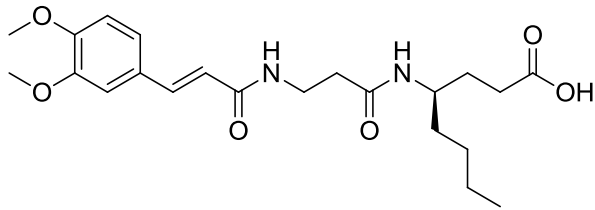
3-(3-(3,4-Διμεθοξυφαινυλ)ακρυλοΐλαμινο)προπιονικό οξύ (27)





**Λιθυλεστέρας του (R,E)-4-(3-(3-(3,4-Διμεθοξυ-φαινυλ)ακρυλοϋλαμινο) προπιονυλαμινο) οκτανοϊκού οξέος (28)**

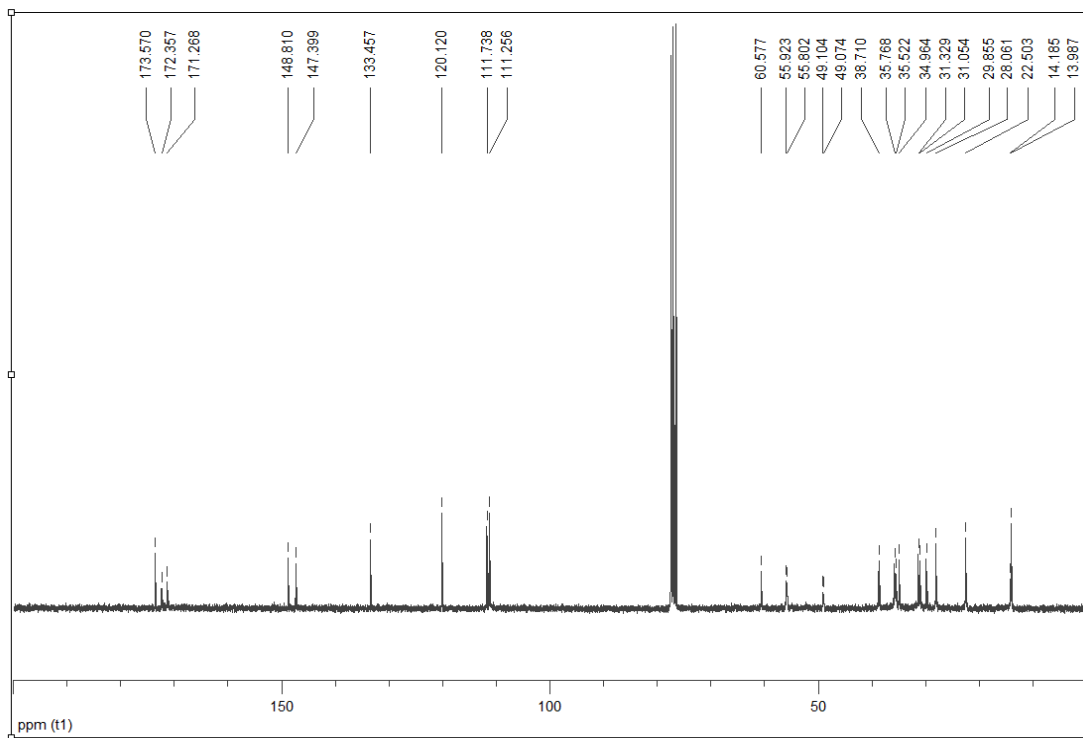
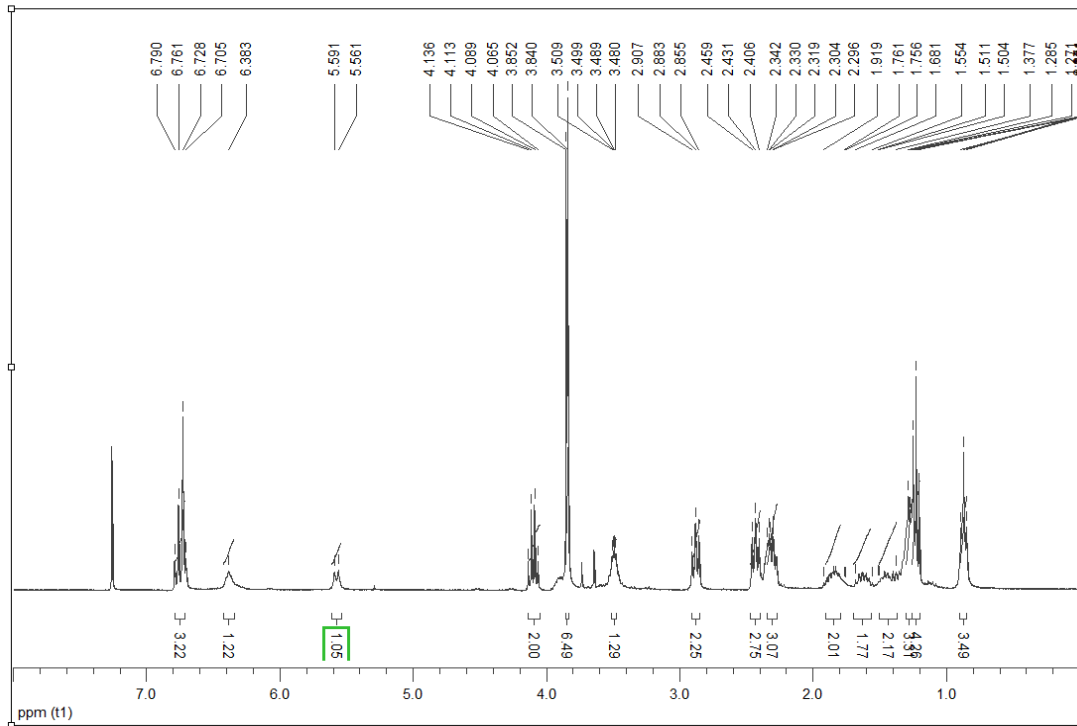
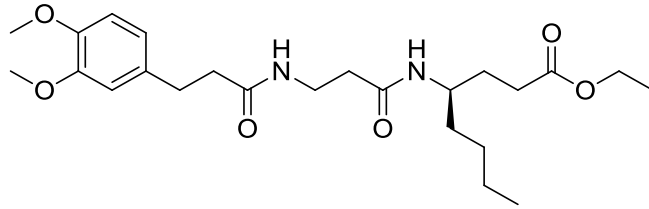


● **(*R,E*)-4-(3-(3-(3,4-Διμεθοξυ-φαινυλ)ακρυλοϋλαμινο)προπιονυλαμινο)οκτανοϊκό οξύ (29)**

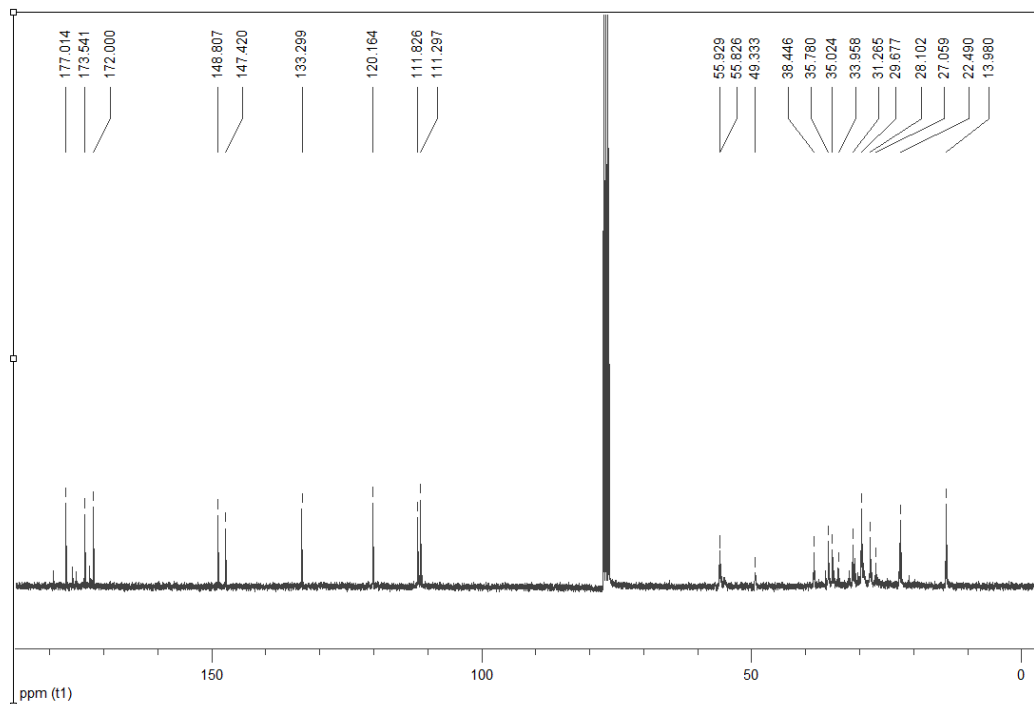
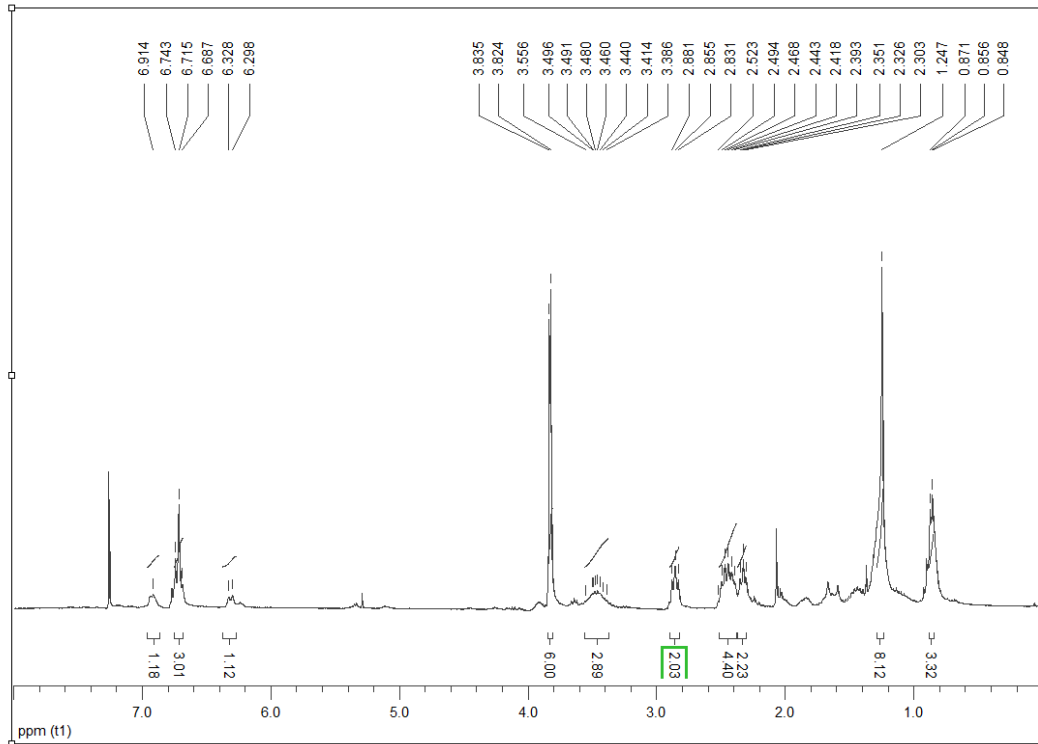
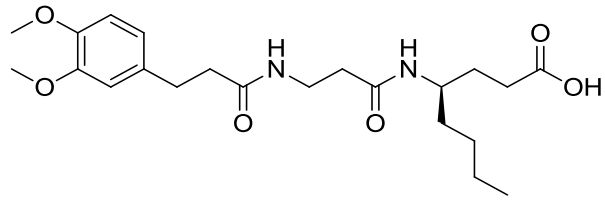




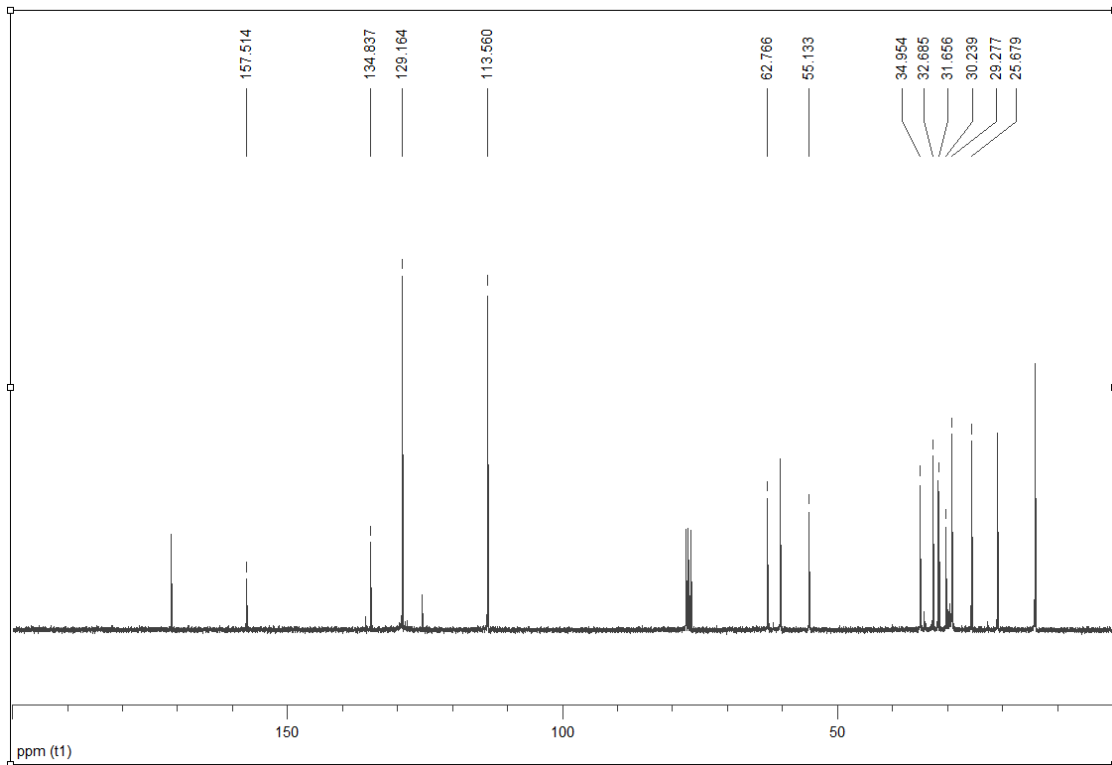
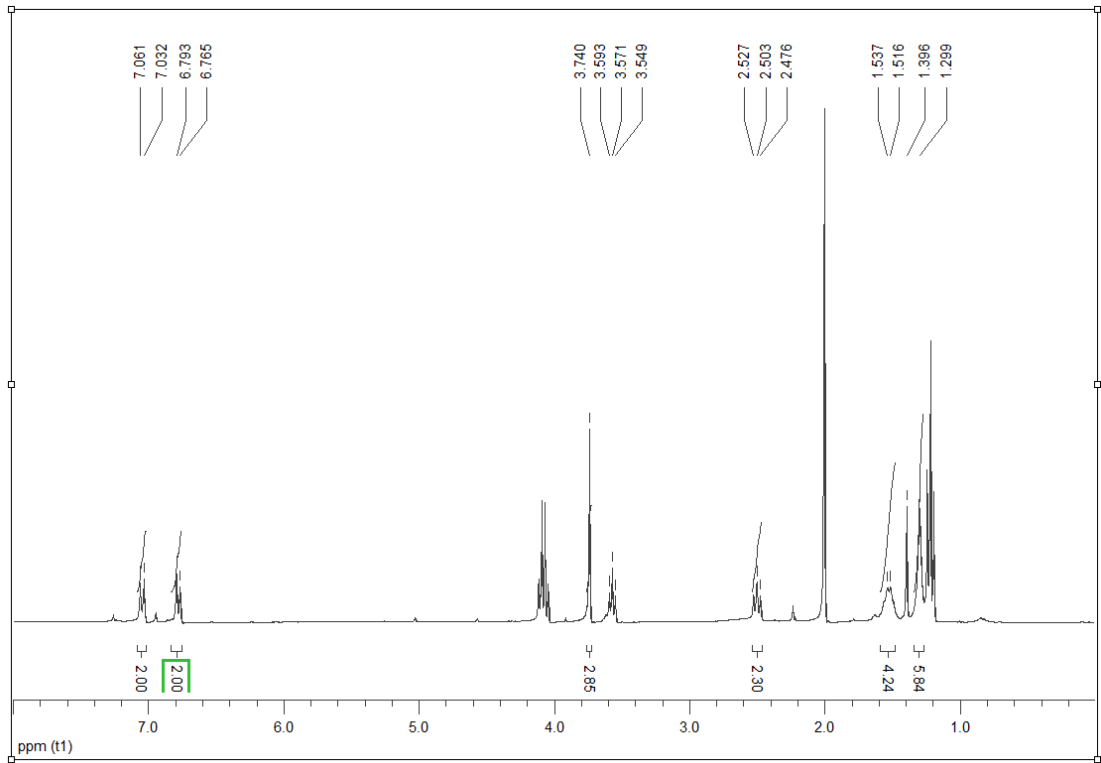
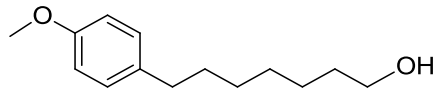

**Αιθυλεστέρας του (R)-4-(3-(3-(3,4-διμεθοξυ-φαινυλ)προπιονυλαμινο) οκτανοϊκού οξέος (30)**



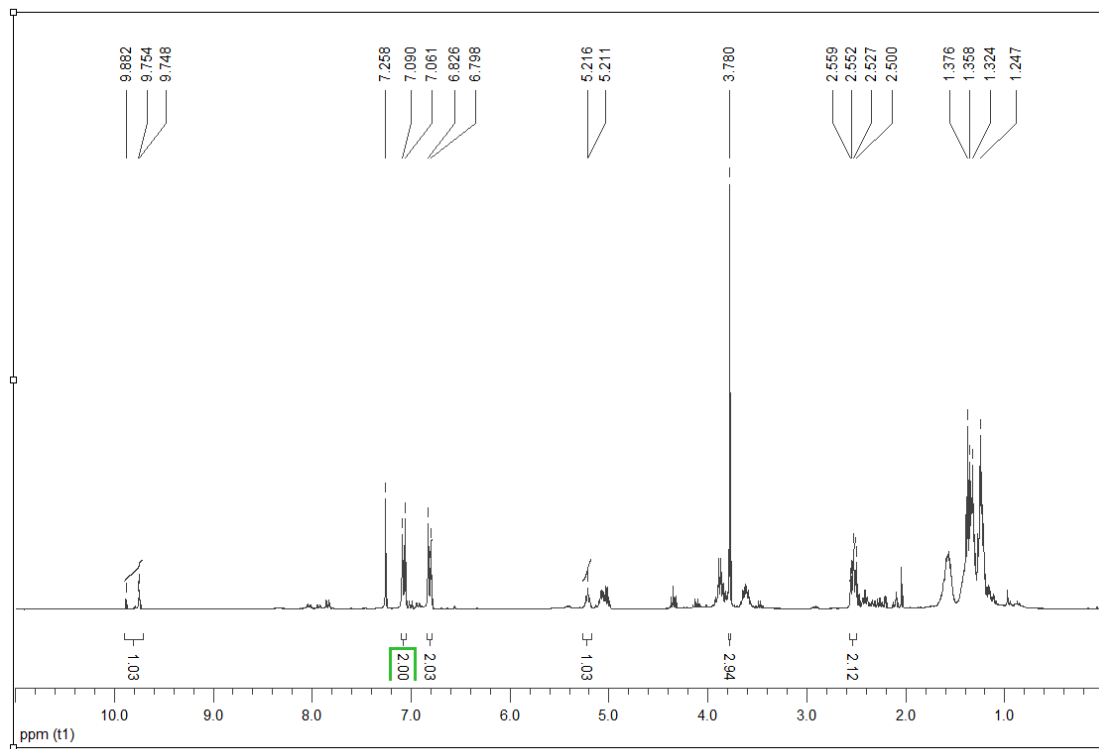
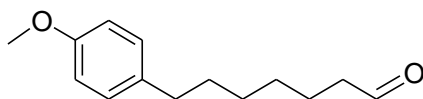
● **(R)-4-(3-(3-(3,4-Δμεθοξυ-φαινυλ)προπιονυλαμινο)προπιονυλαμινο)προπιονυλαμινο**  
**οκτανοϊκό οξύ (31)**



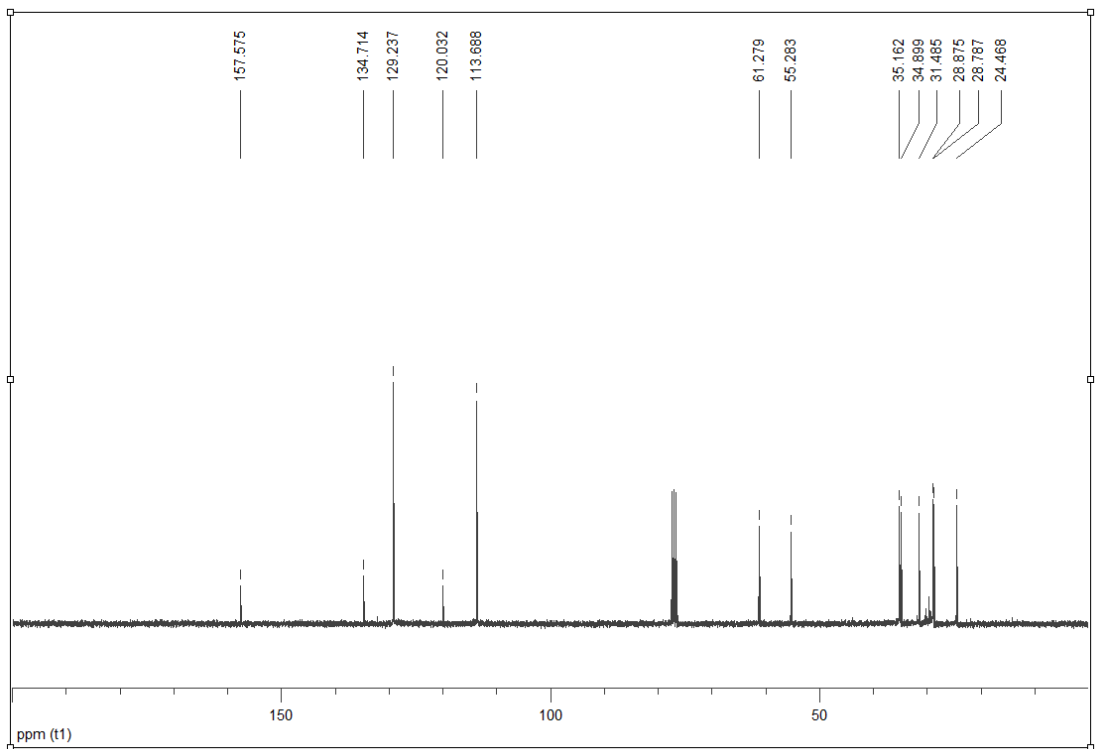
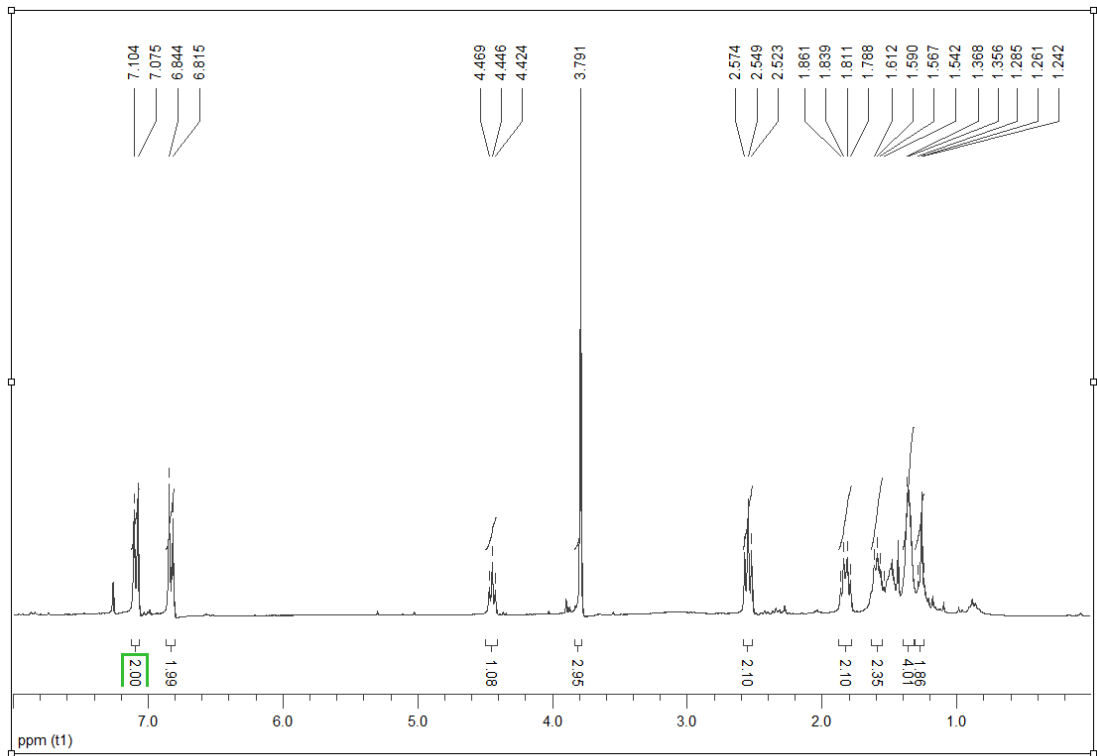
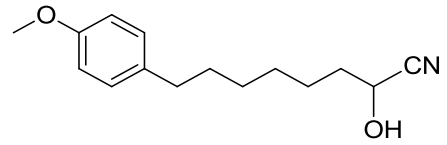
7-(4-Μεθοξυφαινυλ-) επτ-1-ανόλη (32)



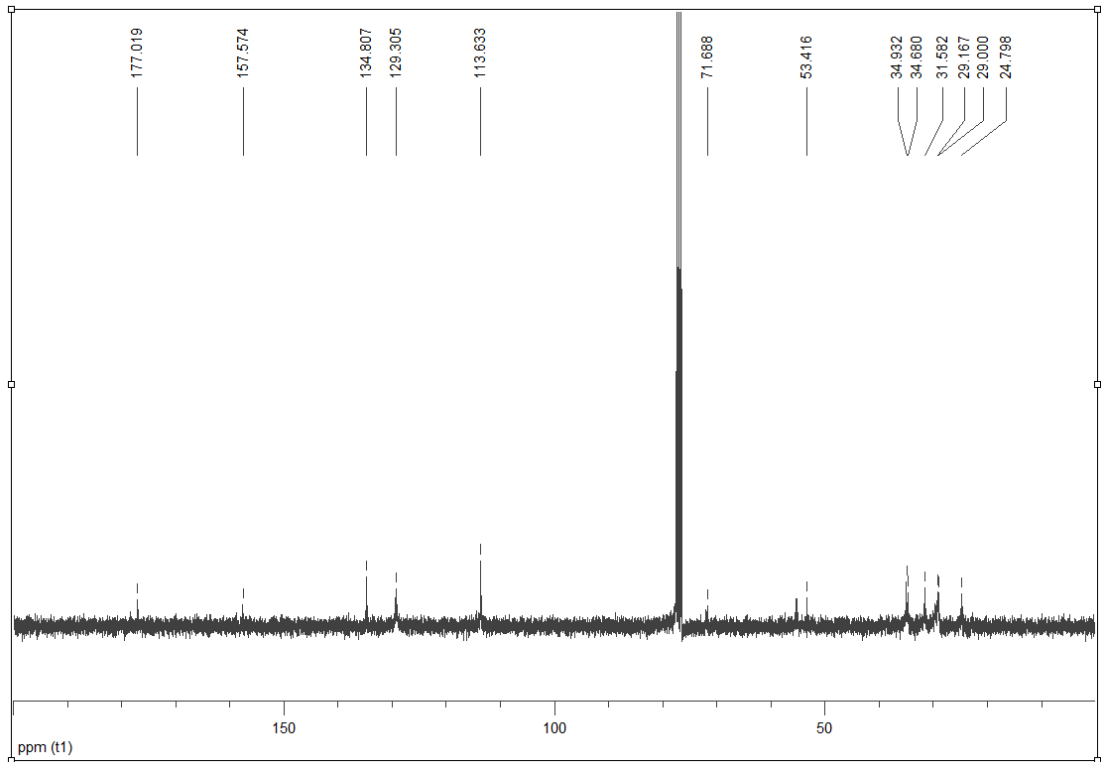
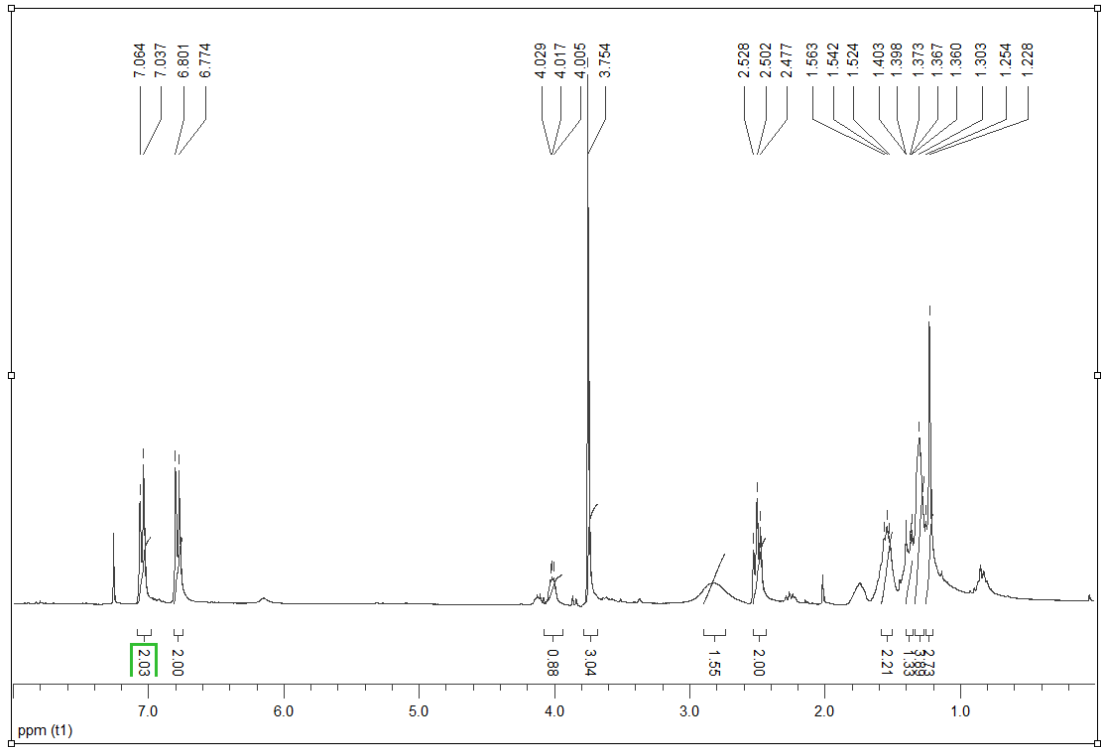
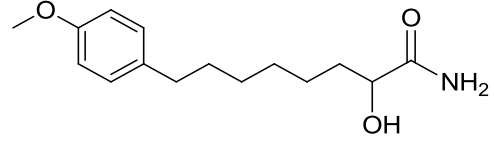
7-(4-Μεθοξυφαινυλ)επτανάλη (33)



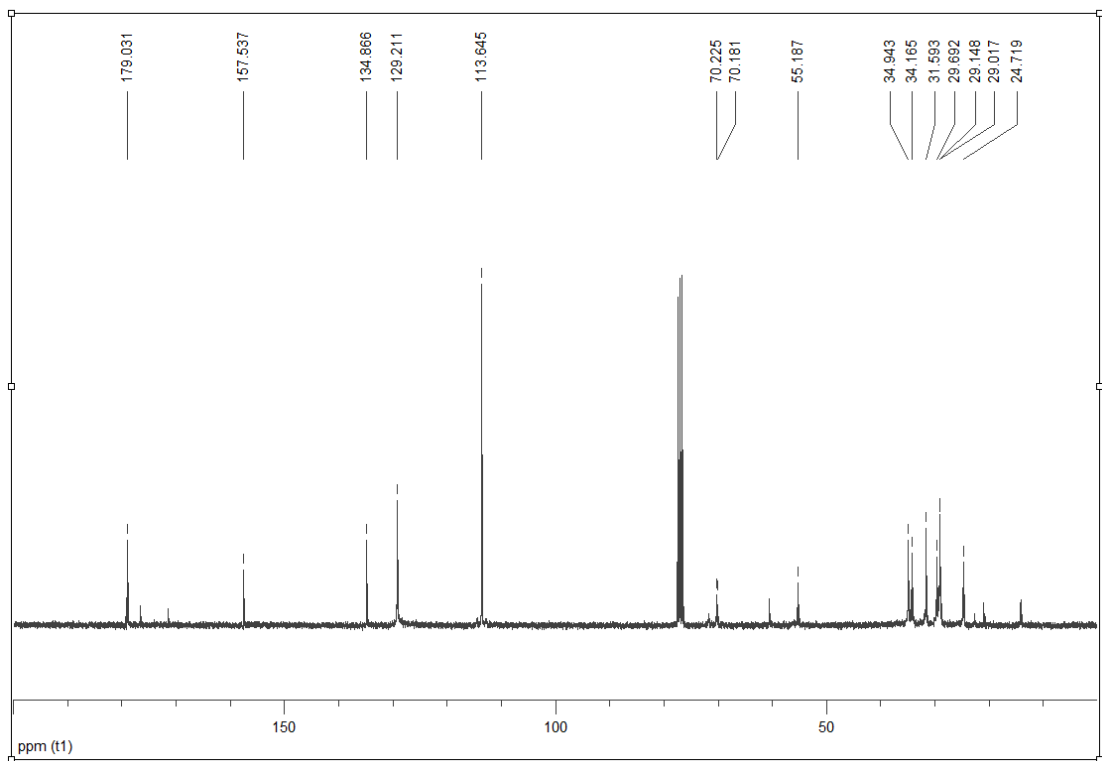
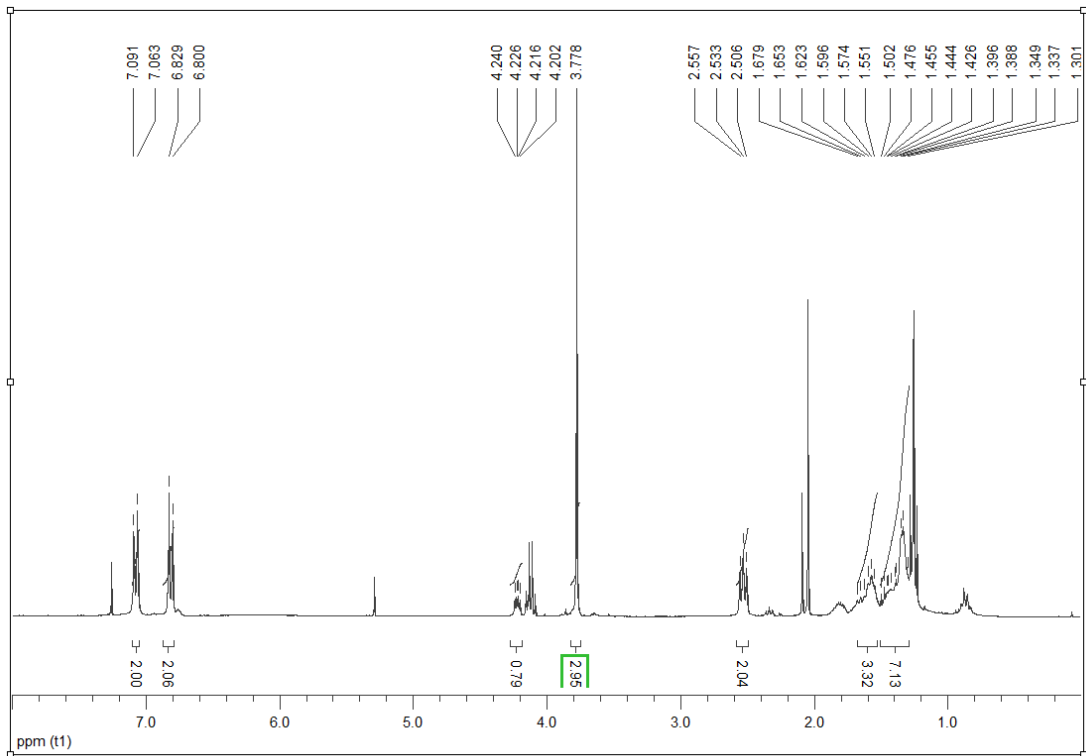
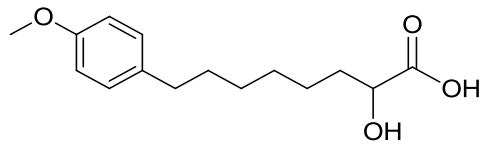
2-Υδροξυ-8-(4-μεθοξυφαινυλ)  
οκτανιρίλιο (34)




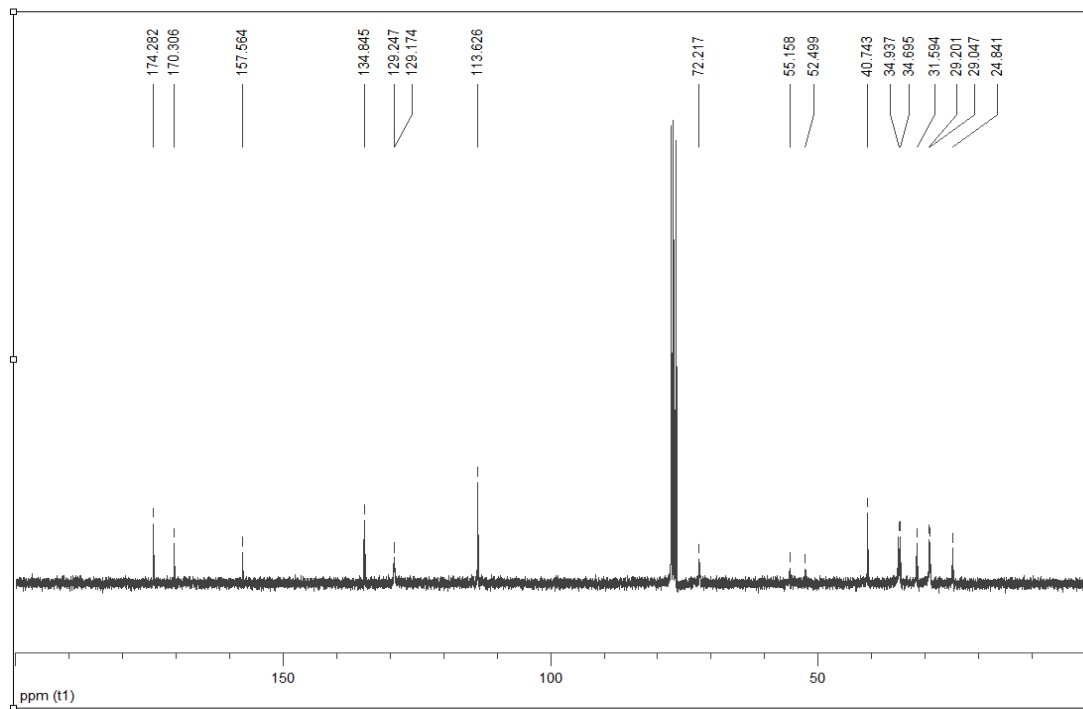
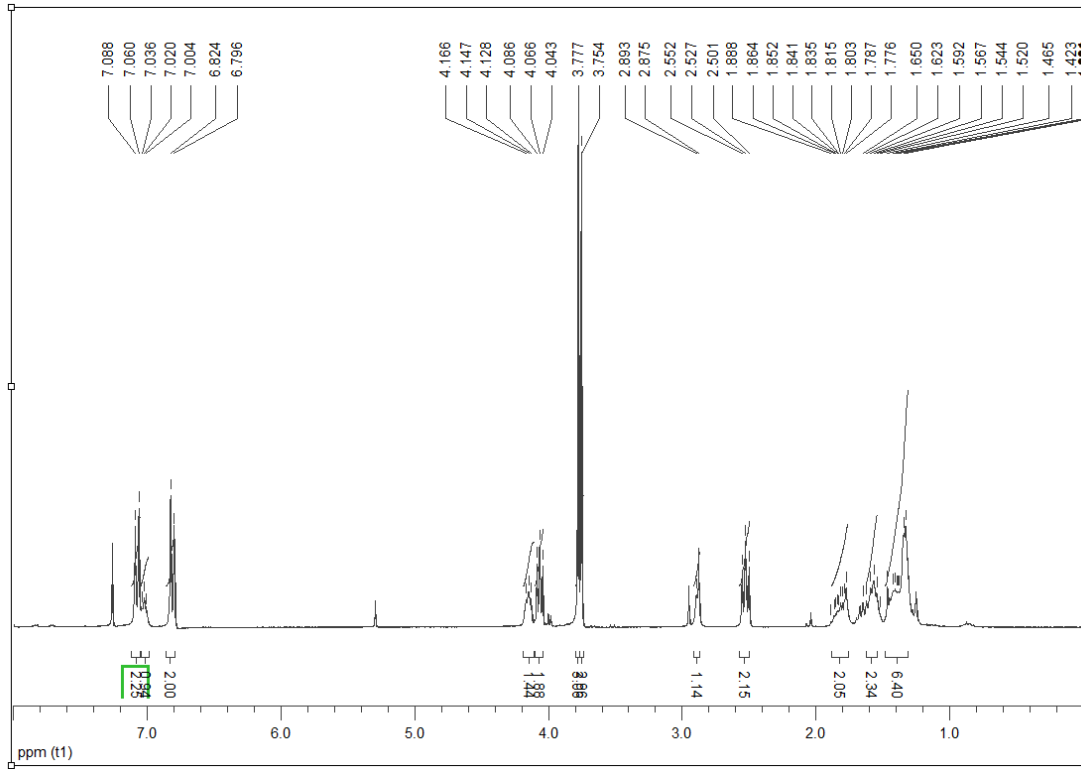
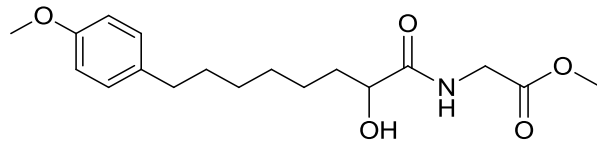
●
**Αμίδιο του 2-υδροξυ-8-(4-μεθοξυφαινυλ)οκτανοϊκού οξέος (35)**




2-Υδροξυ-8-(4-μεθοξυφαινυλ)  
οκτανοϊκό οξύ (36)

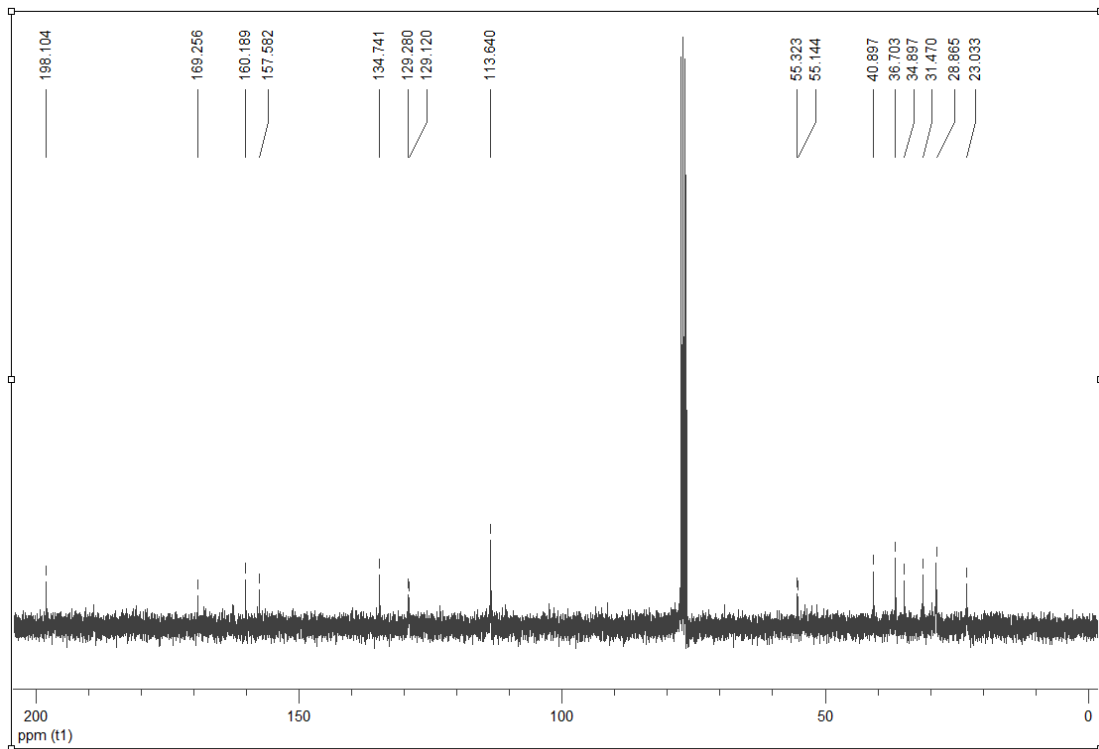
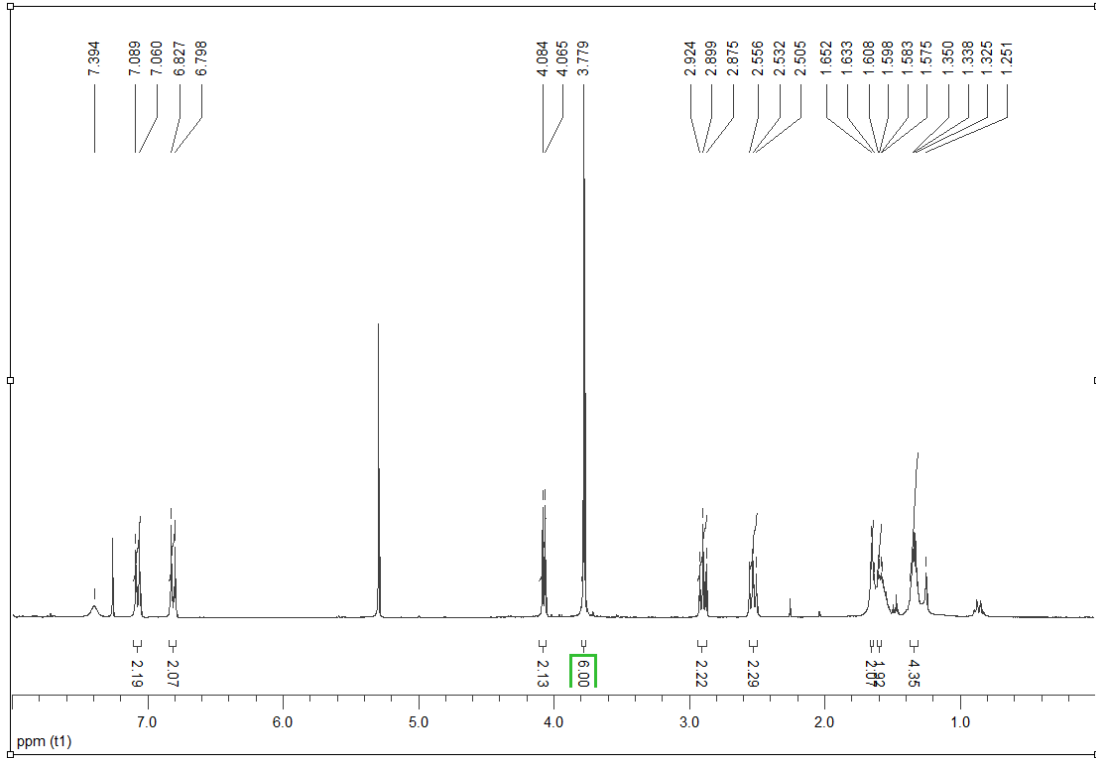
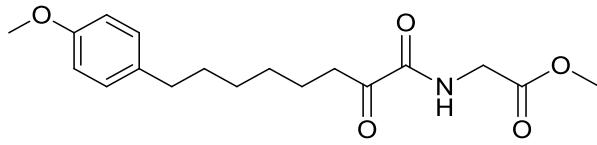



**Μεθυλεστέρας του (2-υδροξυ-8-(4-μεθοξυφαινυλ)οκτανουλαμινο)οξικού οξέος (37)**

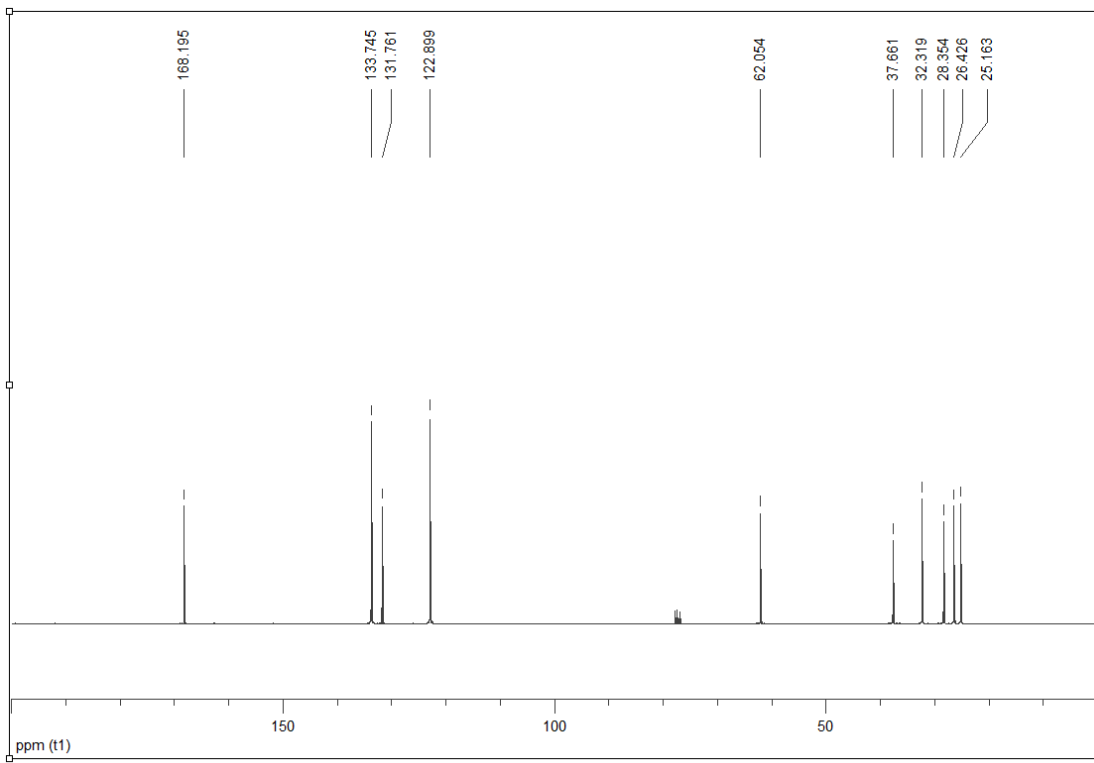
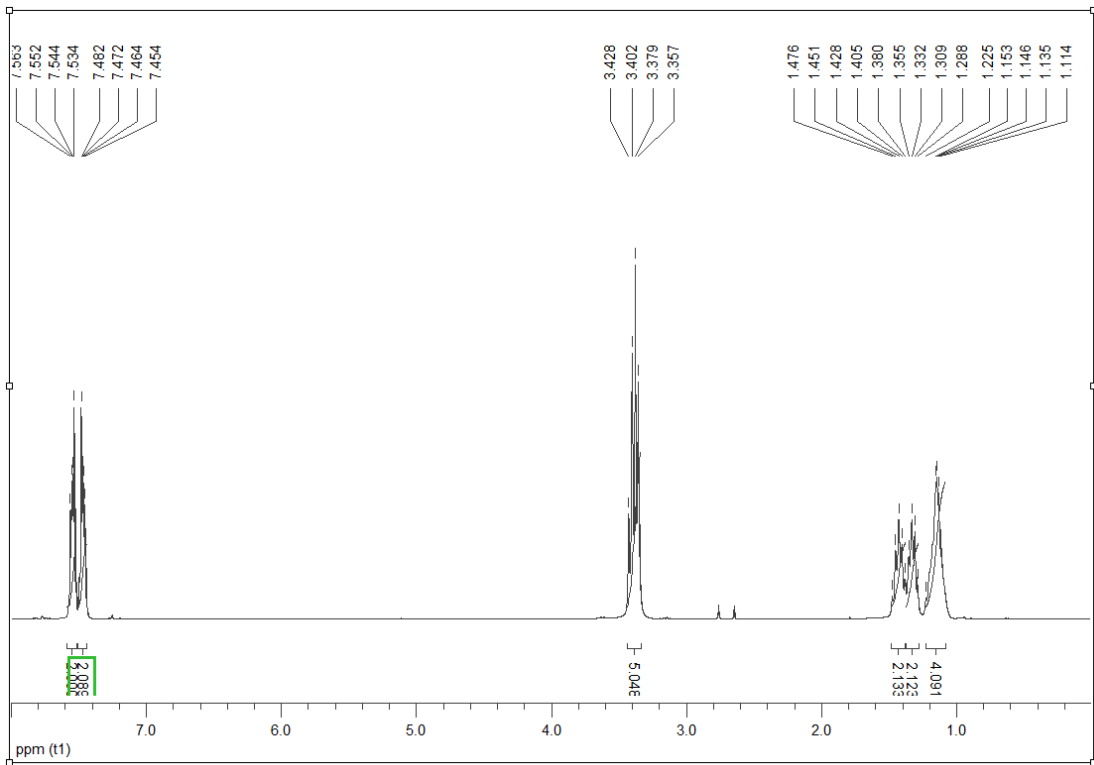
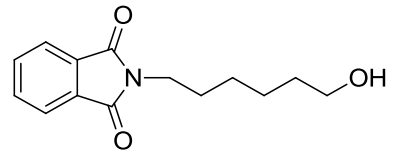




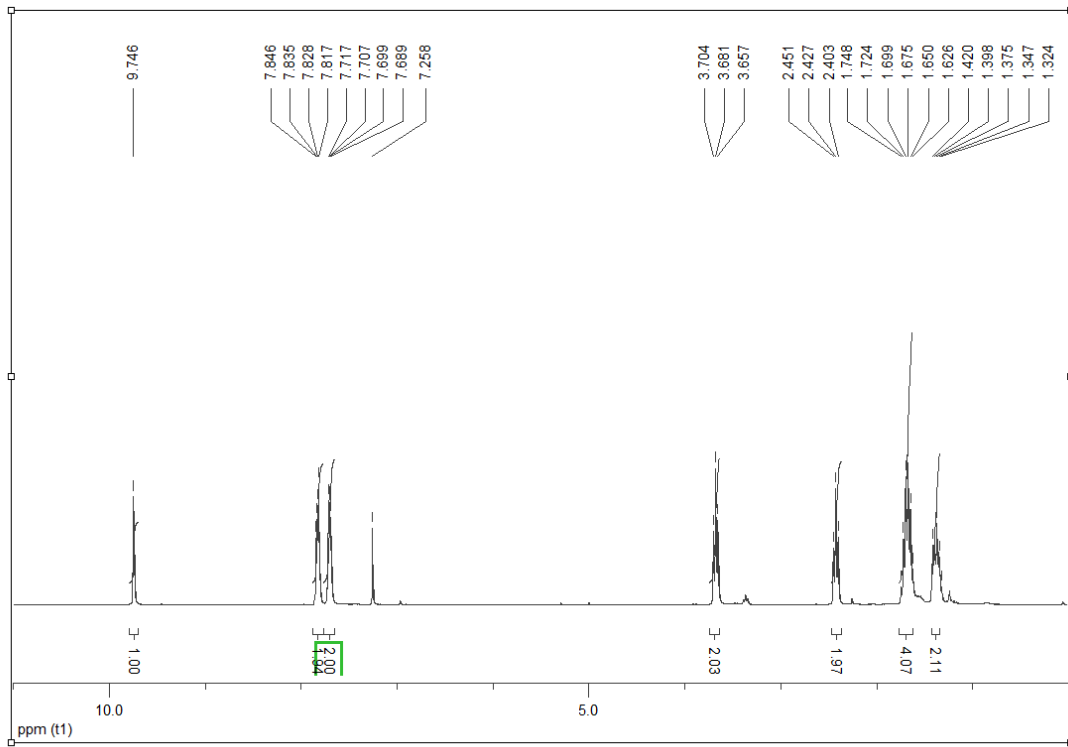
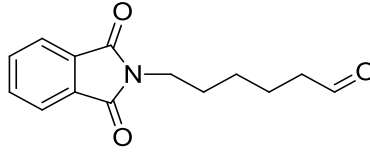

**Μεθυλεστέρας του (8-(4-μεθοξυφαινυλ)-2-οξο-οκτανοϋλαμινο)οξικού οξέος**  
**(38)**



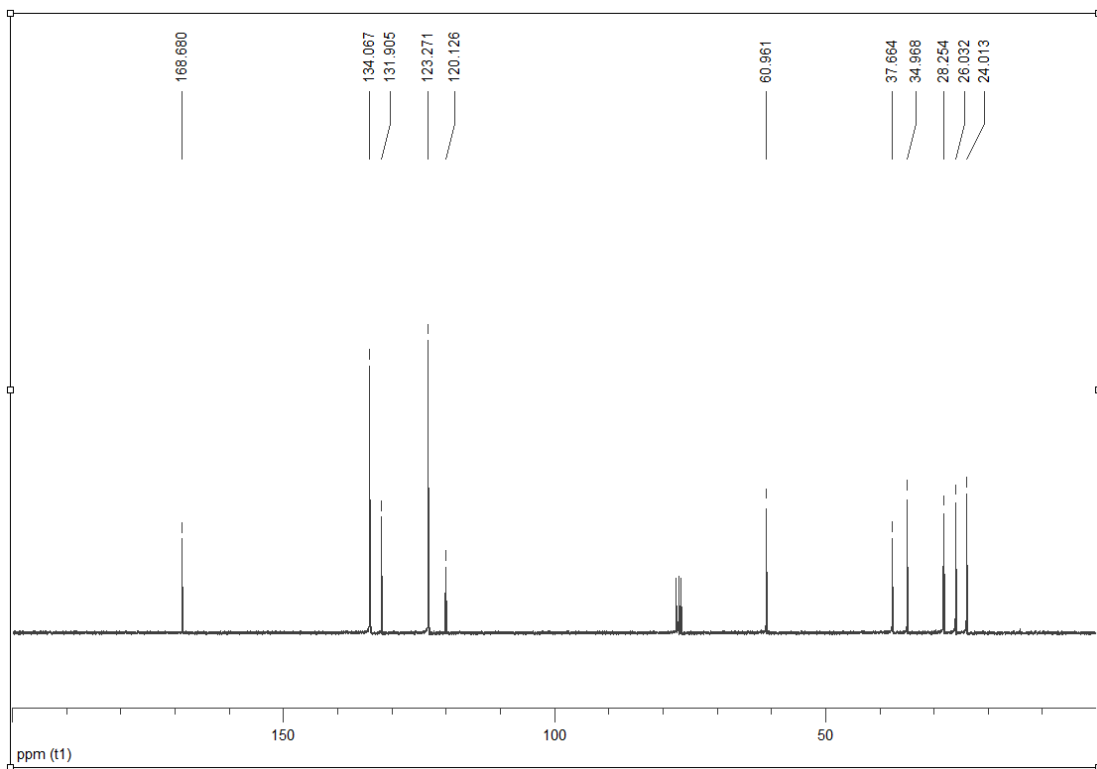
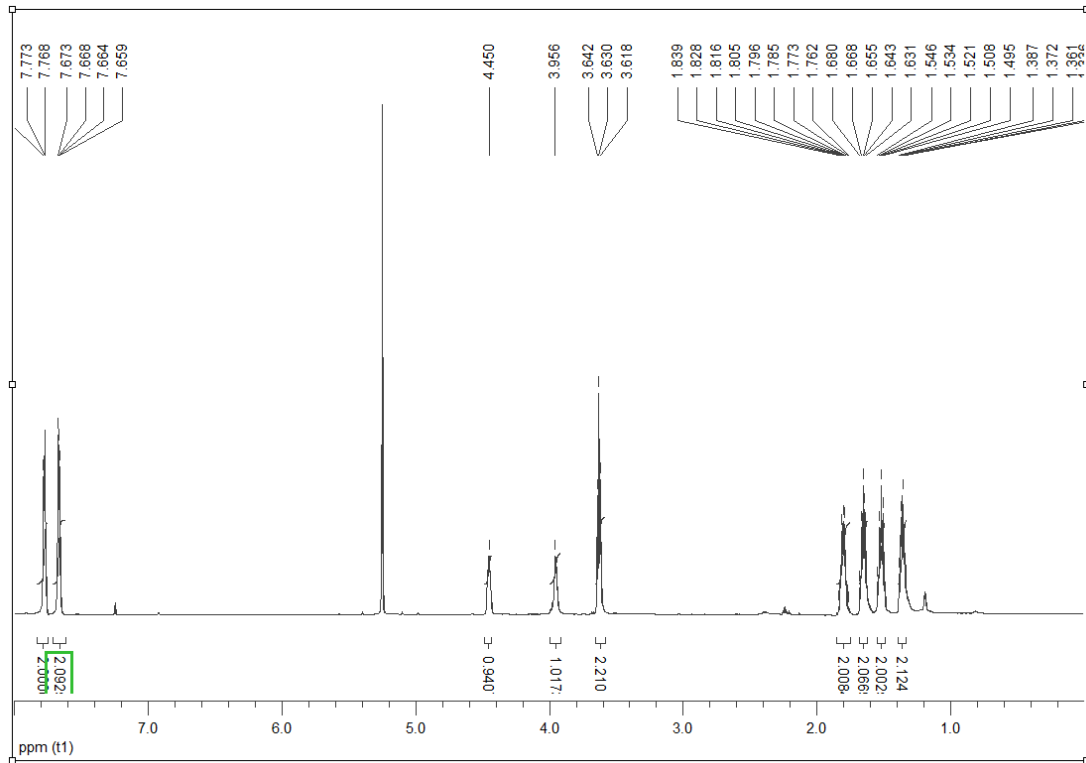
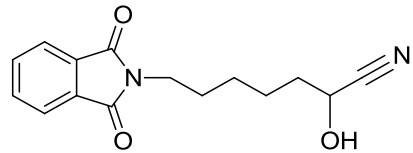
2-(6-Υδροξυ-εξυλ)-ισοινδολο-1,3-διόνη (39)



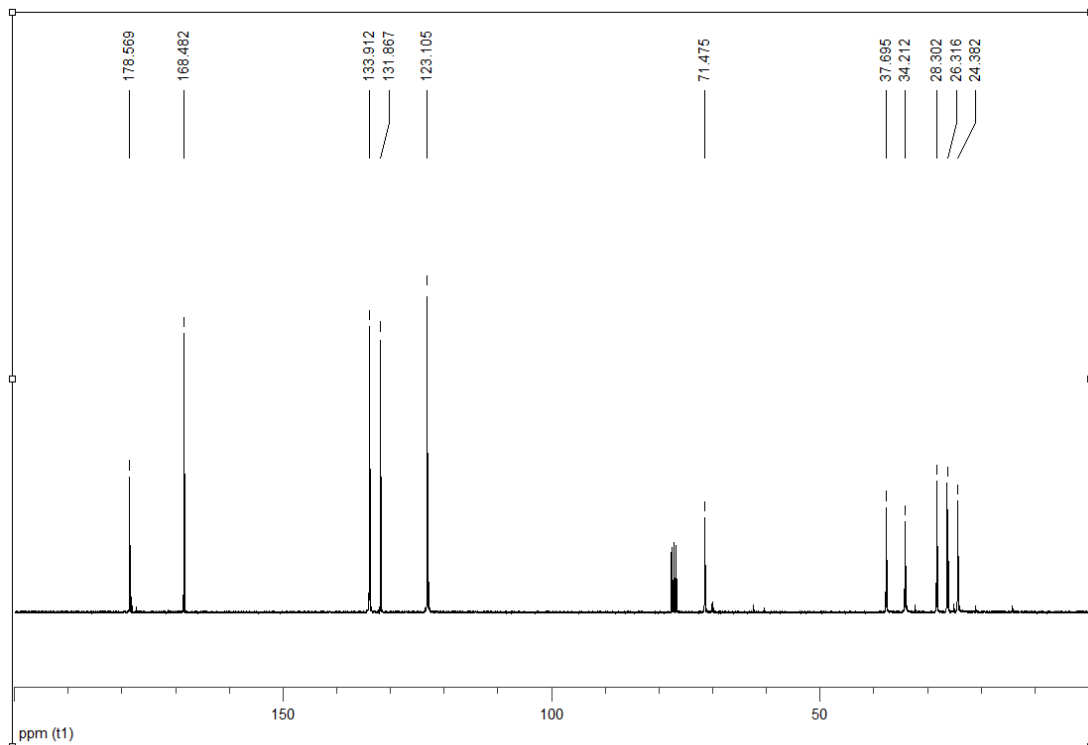
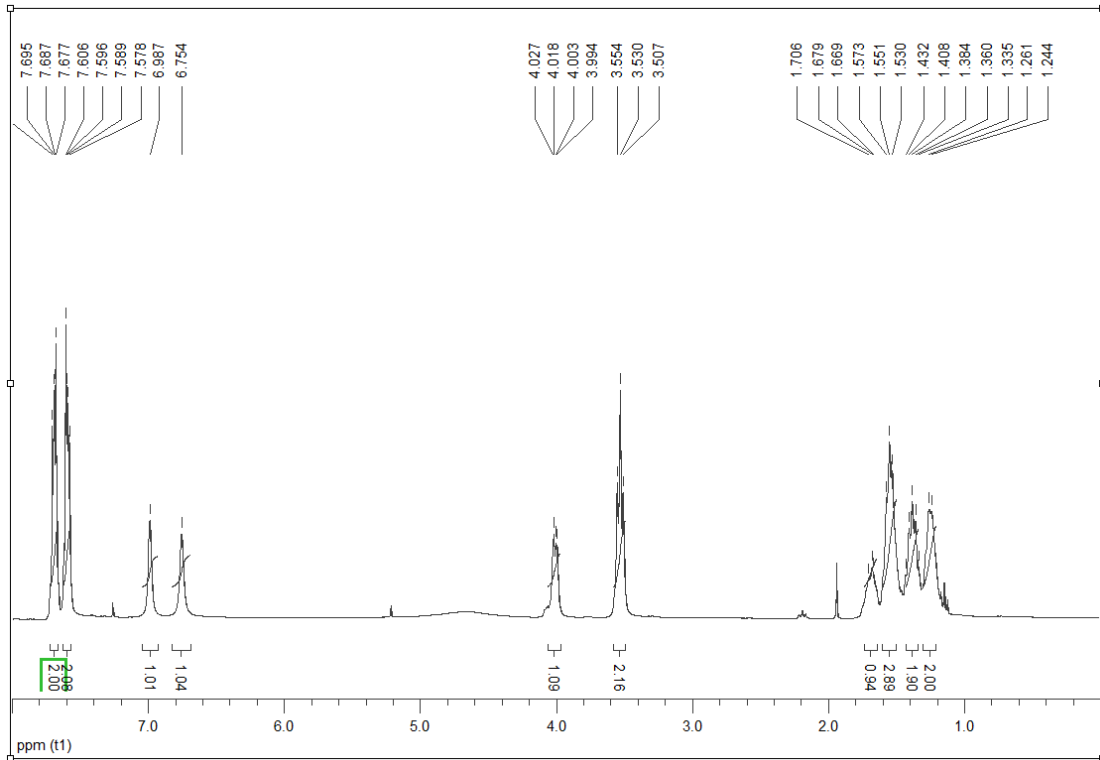
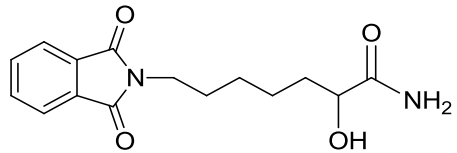
6-(1,3-Διοξο-1,3-διϋδρο-ισοϊνδολ-2-υλ)-εξανάλη (40)



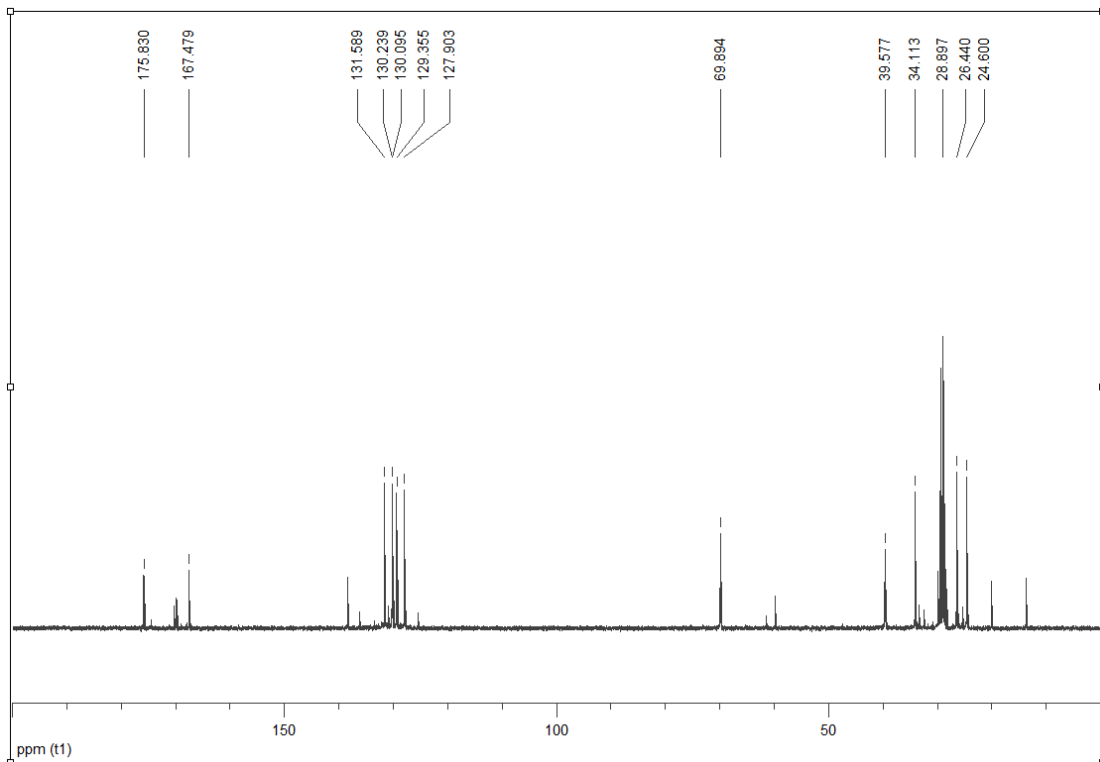
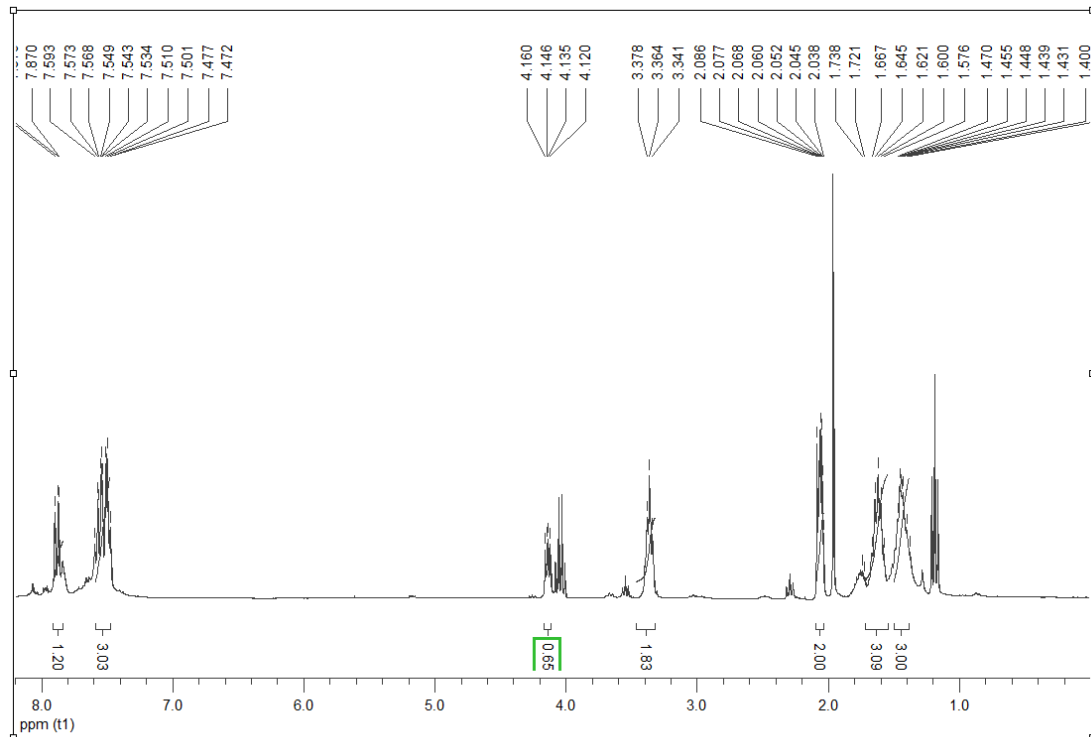
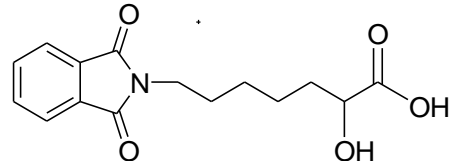
7-(1,3-Διόξο-1,3-δihδρο-ισοϊνδολ-2-υλ)-2-υδρόξυ-επτανονιτρίλιο (41)



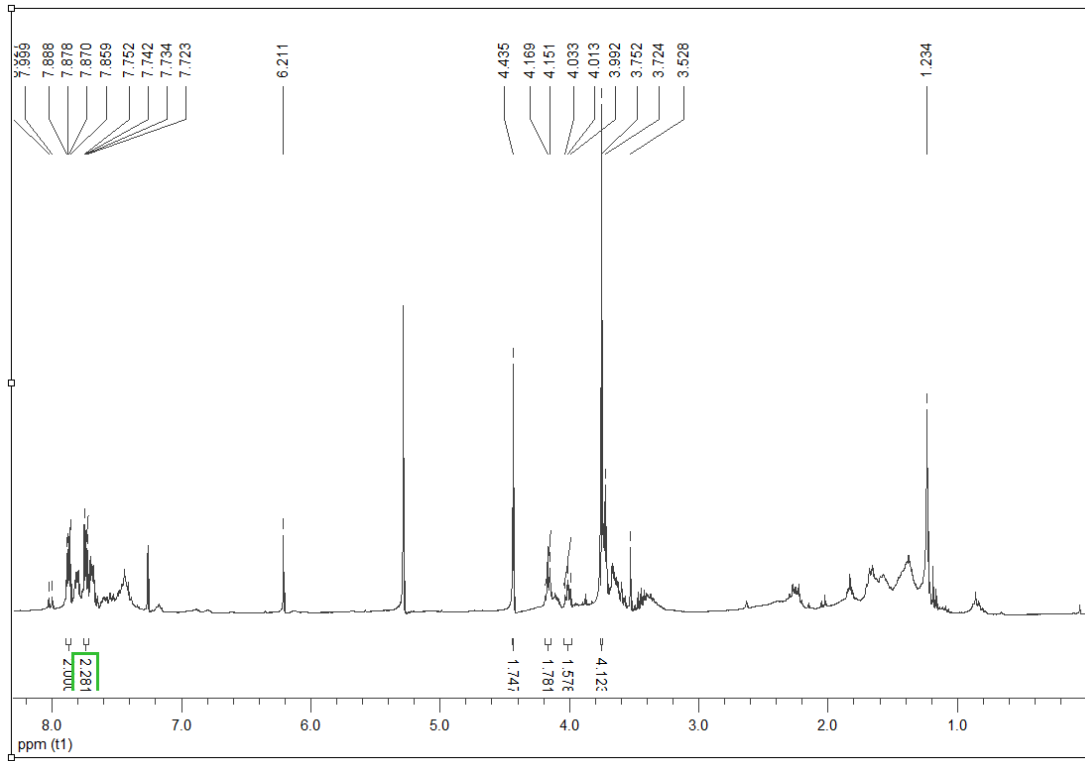
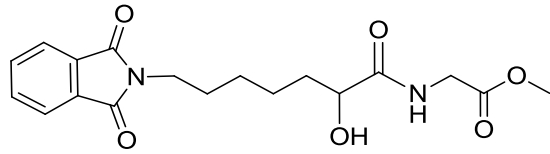
● **Αμίδιο του 7-(1,3-Διοξο-1,3-διϋδρο-ισοϊνδολ-2-υλ)-2-υδροξυ-επτανοϊκού οξέος (42)**



7-(1,3-Διοξο-1,3-διωδρο-ισοϊνδολ-2-υλ)-2-υδροξυ-επτανοϊκό οξύ (43)



● Μεθυλεστέρας του (7-(1,3-διοξο-1,3-διυδρο-ισοϊνδολ-2-υλ)-2-υδροξυ-επτανούλαμινο)οξικού οξέος (44)



● **tert-Βουτυλεστέρας του (7-(1,3-διοξο-1,3-διωδρο--ισοϊνδολ-2-υλ)-2-υδροξυ-επτανούλαμινο)οξικού οξέος (45)**

