



Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας
Τμήμα Φαρμακευτικής
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σύνθεση αναλόγων της
υδροξυτυροσόλης με
αντιοξειδωτική δράση.
Μελέτη της δράσης τους
κατά της εκφύλισης της
ωχράς κηλίδας και της
νόσου Alzheimer

Αθήνα
2017

Καλπακτσή Ιωάννα
Φαρμακοποιός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

- Σκαλτσούνης Αλέξιος - Λέανδρος, Καθηγητής
 - Τσοτίνης Αντρέας, Καθηγητής
- Κωστάκης Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής (Επιβλέπων)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την υποστήριξη του επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Κωστάκη Ιωάννη . Θα ήθελα λοιπόν να του εκφράσω ένα βαθύ ευχαριστώ για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα καθώς και για τη συνεχή καθοδήγηση, τις πολύτιμες γνώσεις και την αδιάκοπη ενθάρρυνση που μου παρείχε καθ ' όλη τη διάρκεια των δύο αυτών χρόνων . Επίσης, είμαι ευγνώμων στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, τους Καθηγητές κ. Σκαλτσούνη Αλέξιο – Λέανδρο και κ. Τσοτίνη Αντρέα για την προσεκτική ανάγνωση της εργασίας μου καθώς και τις σημαντικές υποδείξεις και παρατηρήσεις τους.

Θα ήθελα ακόμη να εκφράσω ένα βαθύ ευχαριστώ στην Ελίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Φυσικών Προϊόντων Φραγκοπούλου Ελισάβετ, στην Ελίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου Τέντα Ρωζάνη καθώς και στην PhD Βλαχοπούλου Ιωάννα από το τμήμα Διατολογίας-Διατροφής του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου Αθηνών, οι οποίες πραγματοποίησαν τις φαρμακολογικές μελετές για την αντιοξειδωτική δράση των μορίων. Θερμές ευχαριστίες οφείλω επίσης στην Ερευνήτρια Πελεκάνου Μαρία και στην υποψήφια διδάκτορα Μαυροειδή Βαρβάρα από το Ινστιτούτο Βιολογίας του Δημόκριτου, στον Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής Αθηνών Τσαρμπόπουλο Αντώνιο, στον PhD Αναγνωστόπουλο Δημήτριο από το Μουσείο Γουλανδρή Φυσικής Ιστορίας, στον Καθηγητή Εμμανουήλ Μικρό και Επίκουρο Καθηγητή Γκίκα Ευάγγελο (τομέας Φαρμακευτικής Χημείας), οι οποίοι συνέβαλαν στην υλοποίηση των πειραμάτων για τη μελέτη της δράσης των μορίων έναντι της νόσου Alzheimer. Ευχαριστώ ακόμη τον καθηγητή κ. JianKang Liu (Institute of Mitochondrial Biology and Medicine, The Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, Xi'an Jiaotong University School of Life Science and Technology, Xi'an, China) ο οποίος πραγματοποίησε τα πειράματα για την μελέτη της πιθανής δράσης των μορίων έναντι της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω ειλικρινά τον Παναγιώτη Σταθόπουλο (εργαστηριακό Διδακτικό προσωπικό του τομέα Φαρμακογνώσιας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων) για την προθυμία και τον πολύτιμο χρόνο που διέθεσε ώστε να μου δώσει χρήσιμες εξηγήσεις και να με καθοδηγήσει στο χειρισμό υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC).

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ ανήκει στους συναδέλφους του εργαστηρίου και πολυαγαπημένους μου φίλους Καλαμπάκη Αμαλία, Ηλιόπουλος-Τσούτσουβας Χρήστος, Χατζιμπιλαδέρης Νικόλας, Κατερίνα Κομνηνού, Αλεξάνδρα Παλλά και Καρέλου Μαίρη για το εποικοδομητικό περιβάλλον που μου παρείχαν καθώς και τις αξέχαστες στιγμές που μοιραστήκαμε. Τέλος, ευχαριστώ την οικογένεια μου που αποτελεί σημαντικό στήριγμα για εμένα και στους οποίους οφείλω τη διαδρομή των σπουδών μου μέχρι σήμερα.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
1.1 Βιολογική δράση και συστατικά του ελαιολάδου	7
1.2 Δράσεις της υδροξυτυροσόλης.....	9
2. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ.....	13
3. ΧΗΜΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	15
3.1 Σύνθεση της ΥΤ	15
3.1.1 Τρόποι σύνθεσης της ΥΤ που αναφέρονται στη βιβλιογραφία	15
3.1.2 Μέθοδος σύνθεσης της ΥΤ που αναπτύχθηκε στο εργαστήριο	17
3.2 Σύνθεση εστέρων της ΥΤ.....	20
3.2.1 Τρόποι σύνθεσης εστέρων της ΥΤ που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.....	21
3.2.2 Τρόποι σύνθεσης εστέρων της ΥΤ που αναπτύχθηκαν στο εργαστήριο	22
3.3 Σύνθεση των παραγώγων της ΥΤ του γενικού τύπου IV	26
3.4 Σύνθεση των παραγώγων ΥΤ του γενικού τύπου V	29
3.5 Σύνθεση των παραγώγων της ΥΤ του γενικού τύπου VI	43
3.6 Φαρμακολογική αξιολόγηση	53
3.6.1 Αποτελέσματα μελετών αξιολόγησης της αντιοξειδωτικής δράσης των εστέρων της ΥΤ	53
Εκκαθάριση ελεύθερων ριζών DPPH.....	53
Αναστολή της λιποξυγονάσης.....	55
3.6.2. Προστατευτική δράση έναντι της νόσου Alzheimer- Αποτελέσματα μελετών αξιολόγησης της πιθανής αλληλεπίδρασης των εστέρων της ΥΤ με το Αβ πεπτίδιο	56
Φασματομετρία μάζας (ESI MS).....	56
Φασματοπολωσιμετρία Κυκλικού Διχρωϊσμού	59
Δοκιμασία Θειοφλαβίνης (Th-T assay).....	62
3.6.3 Αποτελέσματα μελετών αξιολόγησης της πιθανής δράσης των παραγώγων της ΥΤ κατά της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας	66
Α) Προστατευτική δράση των νέων παραγώγων στην κυτταρική σειρά MC3T3-E1	66
Β) Προστατευτική δράση των νέων παραγώγων στην ανθρώπινη κυτταρική σειρά ARPE-19	70
4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	73
2-χλωρο-1-(3,4-δihυδροξυφαιnyλο)αιθανόνη (2)	73
4-(2-χλωροαιθυλο)βενζο-1,2-διόλη (3)	74
Υδροξυτυροσόλη ή 4-(2-υδροξυαιθυλο)βενζο-1,2-διόλη (4).....	75
Οξικός εστέρας της 2-(3,4-διυδροξυφαιnyλο)-2-οξοαιθανόλης (5).....	75

3,5-διμεθοξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (6).....	76
Κυκλοεξυλοξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (7)	77
Οκτανοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (8).....	77
1-Αδαμαντανοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (9)	78
3,5-διϋδροξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (10).....	79
Κυκλοεξυλοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (11)...	79
3,5-διϋδροξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (12).....	80
3,5-διμεθοξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-αιθανόλης (13)	81
Κυκλοεξυλοξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (14)	81
Οκτανοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (15)	82
Αδαμάντανο 1-καρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)- αιθανόλης (16)	82
Κυκλοεξυλοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)- αιθανόλης (17)	83
Οξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (18)	84
Οξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-υδροξυαιθανόλης (19).....	84
3,5-διμεθοξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-υδροξυαιθανόλης (20) ...	85
Κυκλοεξυλοξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2- υδροξυαιθανόλης (21).....	86
Οκτανοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-υδροξυαιθανόλης (22)	86
1-Αδαμαντανοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2- υδροξυαιθανόλης (23).....	87
3,5-διϋδροξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2- υδροξυαιθανόλης (24) .	88
Κυκλοεξυλοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2- υδροξυαιθανόλης (25)	88
3,4-διμεθοξυφαινυλοξικός αιθυλεστέρας (27)	89
2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)προπανοϊκός αιθυλεστέρας (28)	89
2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)προπαν-1-όλη (29).....	90
4-(1-υδροξυπροπαν-2-υλ)-βενζο-1,2-διόλη (30).....	91
2-Μεθυλο-2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)προπανοϊκός αιθυλεστέρας (31)	91
2-μέθυλο-2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-προπαν-1-όλη (32)	92
4-(1-υδροξυ-2-μεθυλοπροπαν-2-υλ)βενζο-1,2-διόλη (33)	93
1-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)κυκλοπεντυλοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (35).....	93
[1-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)κυκλοπεντυλο]μεθανόλη (36).....	94

4- [1-(υδροξυμεθυλ)κυκλοπεντυλο]βενζο-1,2-διόλη (37).....	95
1,2-(διβενζυλοξυ)βενζόλιο (42).....	95
4-βρωμο-1,2-(διβενζυλοξυ)βενζόλιο (43).....	96
1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοβουτανονιτρίλιο (45).....	97
1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοβουτανοκαρβοξυλικό οξύ (46).....	98
{1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοβουτυλο}μεθανόλη (47).....	99
4-[1-(υδροξυμεθυλο)κυκλοβουτυλο]βενζο-1,2-διόλη (48).....	100
1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανονιτρίλιο (50).....	100
1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανοκαρβοξυαλδεϋδη (51).....	101
{1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο}μεθανόλη (52).....	102
4-[1-(υδροξυμεθυλο)κυκλοεξανο]βενζο-1,2-διόλη (53).....	103
1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεπιτανονιτρίλιο (55).....	104
1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεπιτανοκαρβοξυαλδεϋδη (56).....	104
{1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεπιτανο}μεθανόλη (57).....	105
4-[1-(υδροξυμεθυλο)κυκλοεπιτανο]βενζο-1,2-διόλη (58).....	106
4-(κυκλοπεντ-1-εν-1-υλ)-1,2-(διβενζυλοξυ)βενζόλιο (60).....	106
2-[3,4-(διυδροξυ)φαινυλο]κυκλοπεντανόνη (62).....	107
4-(2-υδροξυκυκλοπεντυλ)βενζο-1,2-διόλη (63).....	108
4-(κυκλοεξ-1-εν-1-υλ)-1,2-(διβενζυλοξυ)βενζόλιο (64).....	109
1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο-1,2-διόλη (65).....	110
4-(1,2-διυδροξυκυκλοεξυλ)βενζο-1,2-διόλη (66).....	110
4-(2-υδροξυκυκλοεξυλ)βενζο-1,2-διόλη (67).....	111
4-(κυκλοεπιτ-1-εν-1-υλ)-1,2-(διβενζυλοξυ)βενζόλιο (68).....	112
1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεπιτανο-1,2-διόλη (69).....	113
2-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεπιτ-2-εν-1-όλη (70).....	113
4-(2-υδροξυκυκλοεπιτυλ)βενζο-1,2-διόλη (71).....	114
5.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	116

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Βιολογική δράση και συστατικά του ελαιολάδου

Η διατροφική αξία του ελαιολάδου είναι αναμφισβήτητη, καθώς αποτελεί αποδεδειγμένα ένα από τα πιο ωφέλιμα είδη διατροφής με ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία μας. Σύμφωνα με επιστημονικές μελέτες, η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή, αναπόσπαστο κομμάτι της οποίας αποτελεί η κατανάλωση ελαιολάδου, θωρακίζει τον ανθρώπινο οργανισμό από την εμφάνιση πληθώρας παθήσεων, συμβάλλοντας στη μακροζωία.

Η πρόσληψη του ελαιολάδου από τους Μεσογειακούς πληθυσμούς αποτελεί ασπίδα προστασίας κατά των καρδιαγγειακών νοσημάτων, επιφέροντας σημαντική μείωση της θνησιμότητας.¹⁻⁵ Επιπλέον, επιδημιολογικές μελέτες μαρτυρούν την χαμηλότερη εμφάνιση διαφόρων τύπων καρκίνου στις περιοχές της Μεσογείου σε σύγκριση με τις δυτικές χώρες. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση ελαιολάδου σχετίζεται με τη μείωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού,⁶⁻¹³ του προστάτη,^{10,13} του παχέος εντέρου^{13,14} και του παγκρέατος.^{15,16} Ακόμη, παρατηρήθηκε αύξηση των ποσοστών επιβίωσης για καρκίνο του λάρυγγα¹⁷ καθώς και αναστολή της δημιουργίας καρκινογένεσης στο ουροποιητικό σύστημα.¹⁸

Ενθαρρυντικά είναι ακόμη τα αποτελέσματα πρόσφατων μελετών οι οποίες υποστηρίζουν ότι η συχνή κατανάλωση του ελαιολάδου, μπορεί να παρεμποδίσει την εμφάνιση ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία όπως είναι η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Η προοδευτική αυτή πάθηση αποτελεί την κύρια αιτία τύφλωσης στον σύγχρονο κόσμο και χαρακτηρίζεται από παραμόρφωση της κεντρικής όρασης ενώ παράλληλα η περιφερική παραμένει ανέπαφη. Παρά το γεγονός ότι περίπου 25 με 30 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πασχουν από τη νόσο αυτή, οι περισσότεροι αγνοούν τα συμπτώματα, θεωρώντας τα αποτέλεσμα της ηλικίας τους και κατά συνέπεια αντιλαμβάνονται καθυστερημένα την νόσο.¹⁹

Επιπλέον, σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, αποδεικνύεται ότι το ελαιόλαδο έχει αντιφλεγμονώδεις και αναλγητικές ιδιότητες.²⁰⁻²⁶ Κατά συνέπεια, μικρές ποσότητες ελαιολάδου καθημερινά, μπορούν να καταστείλουν τη χρόνια φλεγμονή η οποία ως γνωστόν αποτελεί μέρος διάφορων παθολογικών μηχανισμών. Τέλος, πρόσφατες ενθαρρυντικές μελέτες υποστηρίζουν ότι το ελαιόλαδο πιθανόν να παρουσιάζει δράσεις που σχετίζονται με την βελτιωμένη γνωστική λειτουργία,²⁷ την προστασία του πεπτικού σωλήνα⁷³ καθώς και την υγεία των οστών.²⁸⁻³⁰

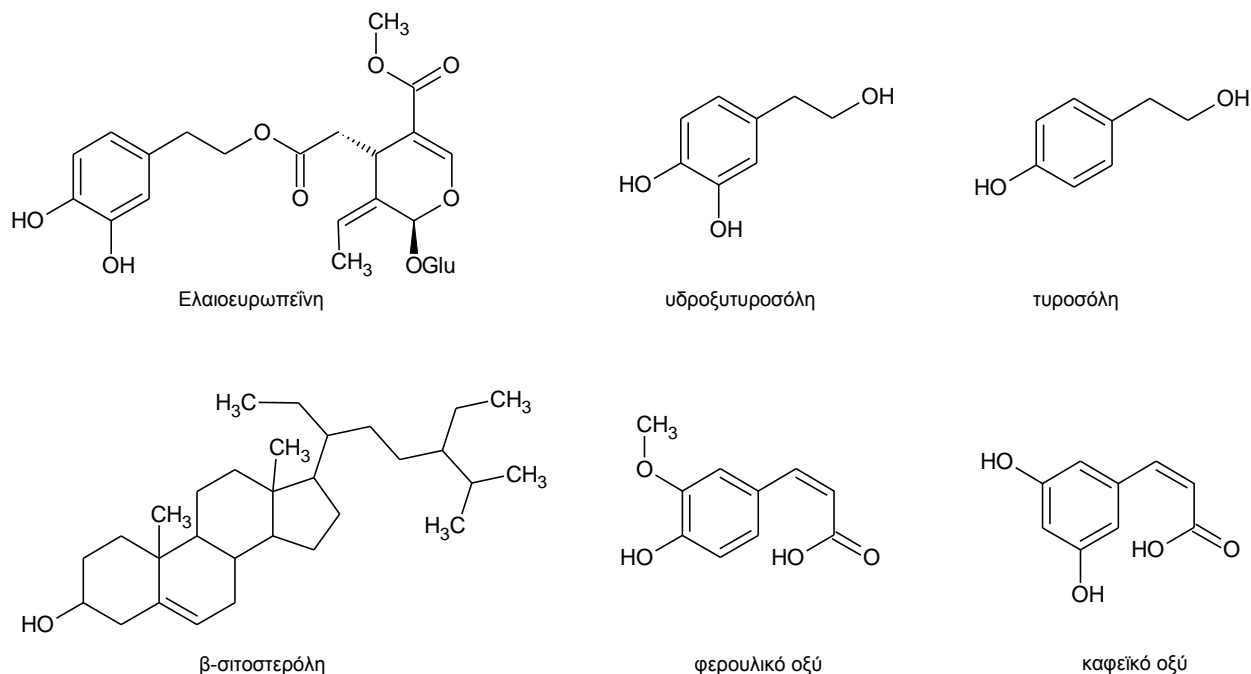
Το ελαιόλαδο περιέχει πλήθος πολύτιμων συστατικών, τα οποία είναι ζωτικής σημασίας για τον ανθρώπινο οργανισμό. Αρχικά, αποτελεί πλούσια πηγή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων τα οποία προστατεύουν τον οργανισμό από τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Η δράση τους οφείλεται στο γεγονός ότι προκαλούν μείωση της LDL-C (κακής χοληστερόλης), χωρίς να επηρεάζουν τα επίπεδα της HDL-C (καλής χοληστερόλης),³¹ επιφέροντας έτσι την ομαλή λειτουργία των

αρτηριών και την αποφυγή δημιουργίας θρομβώσεων. Ακόμη, ερευνητές υποστηρίζουν ότι, σε σύγκριση με μια δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες, η πρόσληψη του ελαιολάδου από τους διαβητικούς είναι πιθανόν ωφέλιμη, διότι τα μονοακόρεστα λιπαρά του συμβάλλουν στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα.^{32,33}

Ορισμένα ακόμη σημαντικά στοιχεία που βρίσκονται στο ελαιόλαδο είναι οι τοκοφερόλες και τα καροτενοειδή. Αξίζει να αναφερθούμε ιδιαίτερα στην α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E), η οποία είναι μια από τις αποτελεσματικότερες αντιοξειδωτικές ουσίες που γνωρίζουμε σήμερα³⁴ καθώς επίσης και ένα μόριο με ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση.²⁴ Στην λιποδιαλυτή αυτή βιταμίνη αποδίδονται και αντικαρκινικές ιδιότητες,³⁵⁻³⁷ για τις οποίες όμως δεν έχουν διεξαχθεί οριστικά συμπεράσματα διότι δεν επιβεβαιώνονται από όλες τις μελέτες.³⁸⁻⁴¹ Από τα καροτενοειδή, το πλέον διαδεδομένο είναι το β-καροτένιο το οποίο έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες.⁴²

Επιπλέον, το ελαιόλαδο περιέχει σε σημαντικές ποσότητες υδρογονάνθρακες, με κύριο εκπρόσωπο το σκουαλένιο. Το μόριο αυτό συμμετέχει στη σύνθεση της χοληστερόλης ενώ η βασικότερη θεραπευτική του χρήση αφορά την συμπληρωματική αγωγή σε διάφορους τύπους καρκίνου και την αντιλιπιδαιμική αγωγή. Ωστόσο, δεν έχουν ολοκληρωθεί ακόμη οι πειραματικές μελέτες που να πιστοποιούν την αντικαρκινική δράση του σκουαλενίου.^{15,43-46} Σημαντικό συστατικό του ελαιολάδου αποτελεί επίσης η ελαιοκανθάλη η οποία έχει αντιφλεγμονώδη δράση²² ενώ πιθανόν να είναι χρήσιμη στη θεραπεία της νόσου Alzheimer.⁴⁷

Τα ελαιόδεντρα έχουν δημιουργήσει ποικίλους μηχανισμούς άμυνας ώστε να προστατεύονται από τις δυσμενείς περιβαλλοντικές συνθήκες. Ανάμεσα σε αυτούς περιλαμβάνονται οι αντιοξειδωτικές ουσίες, οι οποίες συμβάλλουν στην χημική σταθερότητα του ελαιολάδου.⁴⁸ Στον ανθρώπινο οργανισμό οι ουσίες αυτές παρέχουν προστασία από το οξειδωτικό στρες, δεσμεύοντας τις ελεύθερες ρίζες. Το ελαιόλαδο λοιπόν, είναι πλούσιο σε πολυφαινόλες με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, όπως η ελαιοευρωπείνη, η οποία αποτελεί το κύριο συστατικό του καρπού προσδίδοντας σ' αυτόν πικρή γεύση, καθώς και ο μεταβολίτης αυτής, η υδροξυτυροσώλη (ΥΤ). Σπουδαία ακόμη πολυφαινολικά συστατικά αποτελούν η τυροσώλη, η β-σιτοστερόλη, το καφεϊκό οξύ, το φερούλικό οξύ και η ρουτίνη (Σχήμα 1).⁴⁹



Σχήμα 1: Δομές διάφορων πολυφαινολικών συστατικών του ελαιολάδου

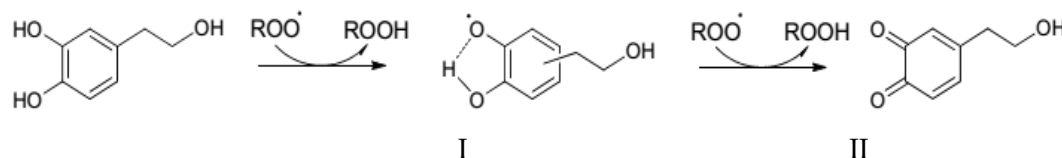
1.2 Δράσεις της υδροξυτυροσόλης

Από τις παραπάνω πολυφαινόλες, εξαιρετικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η ΥΤ καθώς αποτελεί αποδεδειγμένα ένα συστατικό υψηλής βιολογικής αξίας το οποίο έχει ποικίλες δράσεις όπως:

- **Αντιοξειδωτική:** Πρόκειται για μια από τις σπουδαιότερες δράσεις της ΥΤ και των άλλων πολυφαινολών της ελιάς η οποία έχει μελετηθεί διεξοδικά. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες αποτελούν προϊόντα του ανθρώπινου μεταβολισμού, είναι πιθανόν να προκαλέσουν οξείδωση των κυτταρικών μακρομορίων. Η καταστροφική αυτή δράση τους σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα παθήσεων όπως αθηροσκλήρωση, καρκίνο, διαβήτη, ρευματοειδή αρθρίτιδα καθώς και με άλλες φλεγμονώδεις ασθένειες.⁵⁰

Η ΥΤ, ένα από τα πιο ισχυρά φυσικά αντιοξειδωτικά, λειτουργεί ως σαρωτής ελευθέρων ριζών γεγονός που οφείλεται στην ύπαρξη του Ο-φαινολικού συστήματος. Μετά από μελέτες μεταβολισμού, με την βοήθεια της φασματομετρίας μαζών (MS), έχει βρεθεί ότι η Ο-κινόνη II είναι ο σημαντικότερος μεταβολίτης της ΥΤ και γενικά των Ο-διφαινολών (Σχήμα 2). Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι αρχικά σχηματίζεται η ρίζα I, η οποία σταθεροποιείται μέσω σχηματισμού ενδομοριακού δεσμού

υδρογόνου με το γειτονικό φαινολικό υδροξύλιο και τελικά οξειδώνεται προς την Ο-κινόνη II.⁵¹

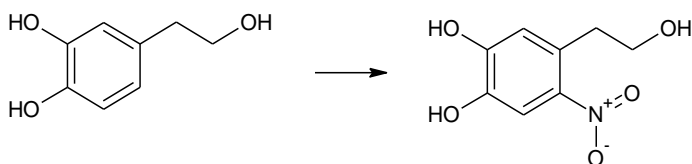


Σχήμα 2: Μηχανισμός της αντιοξειδωτικής δράσης της υδροξυτυροσόλης

- **Αντικαρκινική:** Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, η πλούσια διατροφή σε ΥΤ και σε άλλες πολυφαινόλες αποτρέπει την ανάπτυξη καρκίνου, αφού μειώνει τον κίνδυνο καταστροφής του DNA και της λιπιδικής υπεροξειδωσης μέσω δέσμευσης των ελευθέρων ριζών.⁵²⁻⁵⁴ Ακόμη, υπάρχουν αναφορές ότι η ΥΤ επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων τα οποία εμπλέκονται στον σχηματισμό και στην ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.⁵⁵⁻⁵⁸
- **Αντιική:** Η ΥΤ παρουσιάζει ισχυρή δράση κατά του HIV-1 ιού, αναστέλλοντας τη λοίμωξη και τη μεταφορά του ιού από κύτταρο σε κύτταρο. Σύμφωνα με μελέτες, το μόριο αυτό δεν εμποδίζει μόνο την είσοδο του ιού στο κύτταρο μέσω της κυτταρικής μεμβράνης αλλά και την δραστηριότητα της ιντεγκράσης του ιού.⁵⁹⁻⁶² Αξίζει να αναφερθεί ότι η ΥΤ και τα παράγωγα της είναι επίσης αποτελεσματικά όταν εφαρμόζονται τοπικά διότι προστατεύουν από την μετάδοση του HIV-1 καθώς και από άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα που οφείλονται σε βακτήρια ή ιούς.⁶³
- **Αντιφλεγμονώδης:** Οι πολυφαινόλες έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την παραγωγή των παραγόντων φλεγμονής, εμποδίζοντας κατά συνέπεια την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης καθώς και των καρδιαγγειακών ασθενειών.⁶⁴ Συγκεκριμένα, η ΥΤ αναστέλλει την χημικώς επαγόμενη συσσώρευση των θρομβοξανίων στον ορό του αίματος, την παραγωγή των λευκοτριενίων καθώς και την δραστηριότητα της αραχιδονικής λιποξυγενάσης.⁶⁵
- **Κατά της τοξικότητας του υδραργύρου:** Πρόσφατα, ερευνητές του Πανεπιστημίου Νάπολης Federico II της Ιταλίας, μελέτησαν την πιθανή προστατευτική δράση της ΥΤ κατά της οξείδωσης και των μορφολογικών αλλοιώσεων που προκαλεί ο υδράργυρος στα ανθρώπινα ερυθρά αιμοσφαίρια. Το τοξικό αυτό μέταλλο συσσωρεύεται κυρίως στα εν λόγω κύτταρα και κατά συνέπεια, οι δυσμενείς επιδράσεις του σε αυτά είναι πιο ορατές. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ΥΤ αποτρέπει την αιμόλυση (πρώρη καταστροφή των ερυθροκυττάρων) καθώς και τη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου στα ερυθρά αιμοσφαίρια, που προκαλούνται λόγω της έκθεσης τους σε

- HgCl₂. Παράλληλα, οι μορφολογικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται είναι σημαντικά μειωμένες.⁶⁶
- **Κατά της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας:** Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η ΥΤ μπορεί να προστατεύσει τα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα του αμφιβλοστροειδούς από την οξειδωτική καταστροφή που προκαλεί η συσσώρευση της ακρολεΐνης. Η τελευταία, που αποτελεί προϊόν της λιπιδικής υπεροξειδωσης καθώς και συστατικό του καπνού του τσιγάρου, συναναντάται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε άτομα που πάσχουν από εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Το πολύτιμο αυτό συστατικό του ελαιολάδου λοιπόν, πιθανόν παρέχει προστασία έναντι της εν λόγω πάθησης μέσω ενεργοποίησης δύο σημαντικών βιολογικών «μονοπατιών»: την επαγωγή σημαντικών αποτοξινωτικών ενζύμων (όπως του NADPH, της δισμουτάσης του υπεροξειδίου, της θειορεδοξίνης κ.α.) καθώς και συμβάλλοντας στην ομαλή λειτουργία των μιτοχονδρίων (συγκεκριμένα παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση σημαντικών πρωτεϊνών όπως του μεταγραφικού παράγοντα A και άλλων συμπλόκων των μιτοχονδρίων). Σύμφωνα με τους ερευνητές λοιπόν, οι κυτταρικές σειρές του αμφιβλοστροειδούς που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ΥΤ πριν την έκθεση τους στην ακρολεΐνη, εμφάνισαν μειωμένη καταστροφή λόγω του οξειδωτικού στρες, σε σχέση με τις αντίστοιχες οι οποίες δεν κατεργάστηκαν με ΥΤ. Αξίζει να αναφερθεί ότι όσο μεγαλύτερη ήταν η δόση της ΥΤ που χρησιμοποιήθηκε, τόσο μικρότερη καταστροφή παρατηρήθηκε στο κύτταρο.^{67,68}
 - **Αντιμικροβιακή:** Η δράση αυτή της ΥΤ έχει μελετηθεί διεξοδικά με πολλά *in vitro* πειράματα τα οποία μαρτυρούν την ικανότητα του μορίου να εμποδίσει ή να καθυστερήσει την ανάπτυξη διάφορων βακτηρίων και μυκήτων. Σύμφωνα με τους ερευνητές, πιθανόν η χρήση του φυσικού αυτού προϊόντος σαν αντιμικροβιακό παράγοντα σε διάφορα είδη τροφίμων να είναι πολύ αποτελεσματική, καθώς μπορεί να συμβάλλει στη συντήρησή τους.⁶⁹ Συγκεκριμένα, το ελαιόλαδο, χάρη στην ΥΤ και σε άλλες πολυφαινόλες που περιέχει, μπορεί να δράσει ενάντια σε τουλάχιστον δεκατέσσερα διαφορετικά στελέχη μικροβίων, όπως *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, *E.coli* κ.α.⁷⁰ Αξίζει να αναφερθεί ότι η ασφάλεια της ΥΤ έχει αποδειχθεί από πλήθος πειραμάτων και κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους, ενώ έχει επισήμως αναγνωριστεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α.⁷¹ Επιπρόσθετα, η ΥΤ μπορεί πιθανόν να δράσει αποτελεσματικά θεραπεύοντας λοιμώξεις σε ανθρώπους που οφείλονται σε βακτήρια.⁷² Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι οι πολυφαινόλες που βρίσκονται στο ελαιόλαδο είναι δραστικές κατά του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, το οποίο ευθύνεται σε πολλές περιπτώσεις για το γαστρικό έλκος καθώς και για ορισμένους τύπους καρκίνου στο στομάχι.⁷³

- **Κατά της νόσου Alzheimer:** Την τελευταία δεκαετία, υπάρχει έντονο ενδιαφέρον σχετικά με τη διερεύνηση των διαδικασιών που εμπλέκονται στην πρωτεόλυση της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (ΑβPP) και στο μεταβολισμό του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου (Αβ), με σκοπό την κατανόηση των μηχανισμών που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer αλλά και την εύρεση θεραπείας έναντι της ασθένειας αυτής. Προς αυτή την κατεύθυνση, σημαντική έρευνα διεξάγεται και στο πανεπιστήμιο μας και σύμφωνα με πρόσφατα αποτελέσματα που έχουν προκύψει, φαίνεται ότι η ελαιουρωπεΐνη, ο σημαντικότερος μεταβολίτης της οποίας είναι η ΥΤ, πιθανόν μπορεί να αλληλεπιδράσει μη ομοιοπολικά με το Αβ πεπτίδιο, εμποδίζοντας συνεπώς τη συσσωμάτωση του και λειτουργώντας προστατευτικά έναντι της νόσου. Σύμφωνα με τη παρούσα μελέτη λοιπόν, η πολύτιμη αυτή πολυφαινόλη της ελιάς προάγει τη διάσπαση του ΑβPP από την α-σεκρετάση. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα της μεταλλοπρωτεΐνης MMP-9, ενώ δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στην έκφραση των σεκρετασών ΤΑΟΕ, ΒΑCΕ-1, ΑDΑM-10.⁷⁴
- **Κατά της οστεοπόρωσης:** Επιπλέον, σύμφωνα με ερευνητές του Ινστιτούτου Τεχνολογίας στο Τόκυο της Ιαπωνίας, η ΥΤ μπορεί πιθανόν να συμβάλλει στη θεραπεία των συμπτωμάτων που παρατηρούνται κατά την οστεοπόρωση καθώς η εν λόγω πολυφαινόλη φαίνεται να συμμετέχει τόσο στον σχηματισμό του οστού όσο και στην διατήρηση της οστικής πυκνότητας. Συγκεκριμένα, η δράση της αυτή οφείλεται στην ικανότητα της να αναστέλλει το σχηματισμό των οστεοκλαστών και να ενεργοποιεί την εναπόθεση ασβεστίου. Παράλληλα, αξίζει να αναφερθεί ότι στα πλαίσια της συγκεκριμένης μελέτης, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην παραγωγή κολλαγόνου τύπου Ι ούτε στη δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης.⁷⁵
- Τέλος, έχει αναφερθεί ότι η ΥΤ αντιδρά με το NaNO_2 σε $\text{pH}=3$ προς σχηματισμό της 2-νιτροϋδροξυτυροσόλης (Σχήμα 3), λειτουργώντας έτσι πιθανόν σαν προστατευτικός παράγοντας έναντι των νιτρωδών ιόντων.⁷⁶



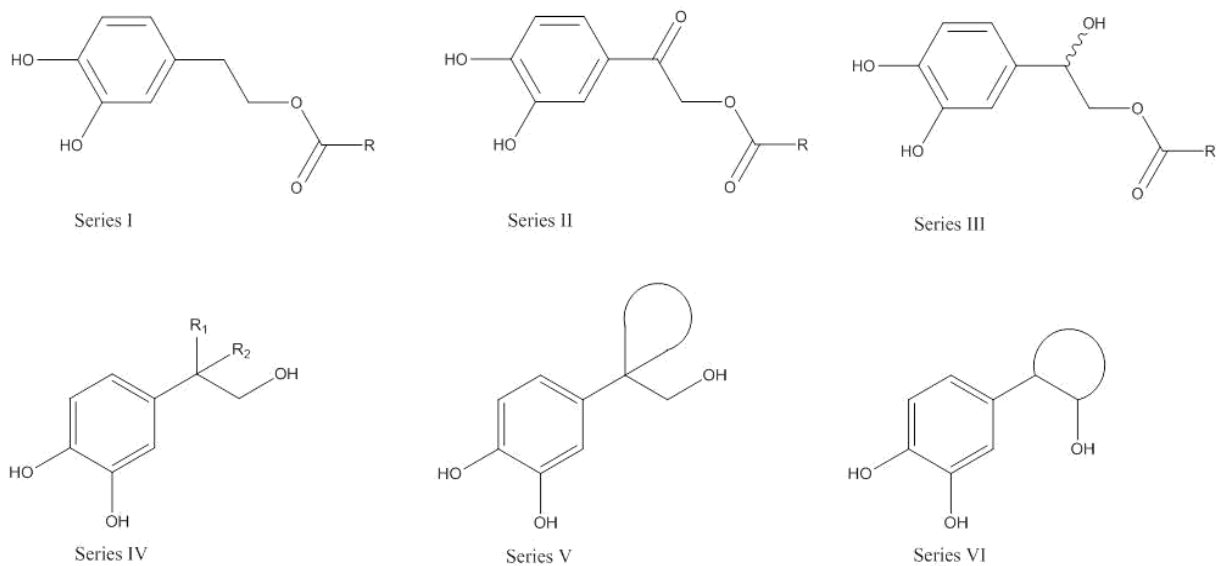
Σχήμα 3: Ο σχηματισμός της 2-νιτροϋδροξυτυροσόλης από την υδροξυτυροσόλη

2. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

Με βάση τα προαναφερθέντα θεωρήθηκε ότι η υδροξυτυροσόλη είναι ένας πολύ ενδιαφέρον στόχος όσον αφορά την σύνθεση δομικών της αναλόγων και την μελέτη της φαρμακολογικής τους δράσης. Ειδικότερα θεωρήθηκε πολύ ενδιαφέρουσα η μελέτη των παραγώγων αυτών όσον αφορά την αντιοξειδωτική τους δράση, αλλά και την προστατευτική τους δράση έναντι της νόσου Alzheimer, της οστεοπόρωσης και της ωχράς κηλίδας. Είναι γνωστό ότι και οι τρεις αυτοί νόσοι σχετίζονται με το οξειδωτικό stress.

Γνωρίζοντας ότι το κατεχολικό σύστημα της Υδροξυτυροσόλης είναι απαραίτητο για την αντιοξειδωτική της δράση αποφασίστηκε να εστιάσουμε στην πλευρική αλυσίδα. Η Υδροξυτυροσόλη είναι ένα μόριο με υψηλή υδροφιλία, το οποίο μεταβολίζεται εύκολα τόσο στα φαινολικά υδροξύλια (εστέρες θειϊκοί ή οξικοί, μεθυλιωμένα και γλυκουρονιωμένα παράγωγα) όσο και στην πλευρική αλυσίδα. Καθώς, η σχετικά μεγάλη υδροφιλία της πολυφαινόλης αυτής έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο οργανισμός δε μπορεί να χρησιμοποιήσει το μόριο αυτό για τις φυσιολογικές του λειτουργίες σε ικανοποιητικό βαθμό, αποφασίστηκε να συντεθούν λιπόφιλοι εστέρες αυτής στο υδροξύλιο της πλευρικής αλυσίδας (Σχήμα 4, Τύπος I). Επίσης αποφασίστηκε να συντεθούν οι αντίστοιχοι λιπόφιλοι εστέρες της Υδροξυτυροσόλης που φέρουν υποκαταστάτη καρβόνυλο (Σχήμα 4, Τύπος II) ή υδρόξυ ομάδα (Σχήμα 4, Τύπος III) στον α-άνθρακα της αλειφατικής αλυσίδας. Με τον τρόπο αυτό επιχειρείται να μελετηθεί η επίδραση της των ανωτέρω αλλαγών τόσο στην αντιοξειδωτική δράση της Υδροξυτυροσόλης όσο και στην δράση αυτής έναντι της νόσου Alzheimer και της εκφύλισης ωχράς κηλίδας.

Στα πλαίσια της εργασίας αυτής, θεωρήθηκε επίσης ενδιαφέρουσα η παρασκευή παραγώγων της Υδροξυτυροσόλης τα οποία φέρουν υποκαταστάτες στους άνθρακες της πλευρικής αλυσίδας. Με τον τρόπο αυτό επιχειρείται να τροποποιηθεί η λιποφιλία του παραγώγου αλλά και η μεταβολική του σταθερότητα. Πιο συγκεκριμένα, τα παραγωγα αυτά φέρουν μόνο- ή δι- άκυλο υποκαταστάτη στον α-άνθρακα της πλευρικής αλυσίδας (Σχήμα 4, Τύπος IV) ή αλεικυκλική υδρογονανθρακική αλυσίδα συνδεδεμένη είτε στον α-άνθρακα της πλευρικής αλυσίδας του μορίου (Σχήμα 4, Τύπος V) είτε και στους δύο άνθρακες αυτής (Σχήμα 4, Τύπος VI).



Σχήμα 4: Μόρια που συντέθηκαν στην συγκεκριμένη μεταπτυχιακή εργασία

Τέλος, λόγω του ιδιαίτερου ενδιαφέροντος της Υδροξυτυροσόλης, στην παρούσα πτυχιακή εργασία ασχοληθήκαμε με την ανάπτυξη μίας νέας μεθόδου σύνθεσης αυτής με την χρήση φθηνών και εύκολα προσβάσιμων πρώτων υλών.

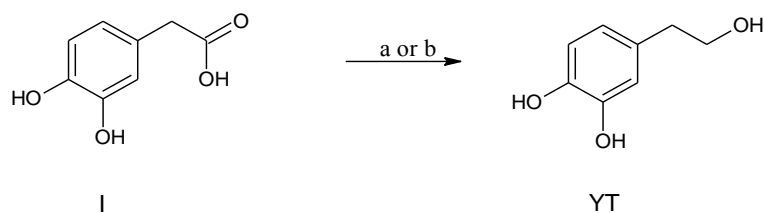
3. ΧΗΜΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Σύνθεση της ΥΤ

Λαμβάνοντας υπόψη όλες τις παραπάνω έρευνες και μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με τις ιδιότητες της ΥΤ, είναι εύκολα αντιληπτό ότι το φυσικό αυτό προϊόν έχει πιθανόν πολλαπλές ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία του ανθρώπου. Αξίζει να αναφερθεί ότι λόγω των αντιοξειδωτικών της ιδιοτήτων, αποτελεί ήδη συστατικό πολλών συμπληρωμάτων διατροφής, καλλυντικών κλπ. Κατά συνέπεια, η ανάγκη που έχει προκύψει για καθαρή ΥΤ ετησίως είναι πολύ μεγάλη, της τάξεως των τόνων, αλλά δυστυχώς, η μεγάλη υδροφιλία του μορίου καθιστά εξαιρετικά δύσκολη την παραλαβή του από τα υδατικά απόβλητα των ελαιοτριβείων. Βασιζόμενοι στα ανωτέρω, στα πλαίσια της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας, θεωρήσαμε σκόπιμο να αναπτύξουμε μια νέα μέθοδος παρασκευής της ΥΤ. Πρέπει να τονιστεί ότι στην διεθνή βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί πολλοί τρόποι σύνθεσης, αρκετοί από τους οποίους προστατεύονται από πατέντες. Παρακάτω περιγράφονται συνοπτικά μερικοί από αυτούς τους τρόπους, όπως αναφέρονται στη βιβλιογραφία.

3.1.1 Τρόποι σύνθεσης της ΥΤ που αναφέρονται στη βιβλιογραφία

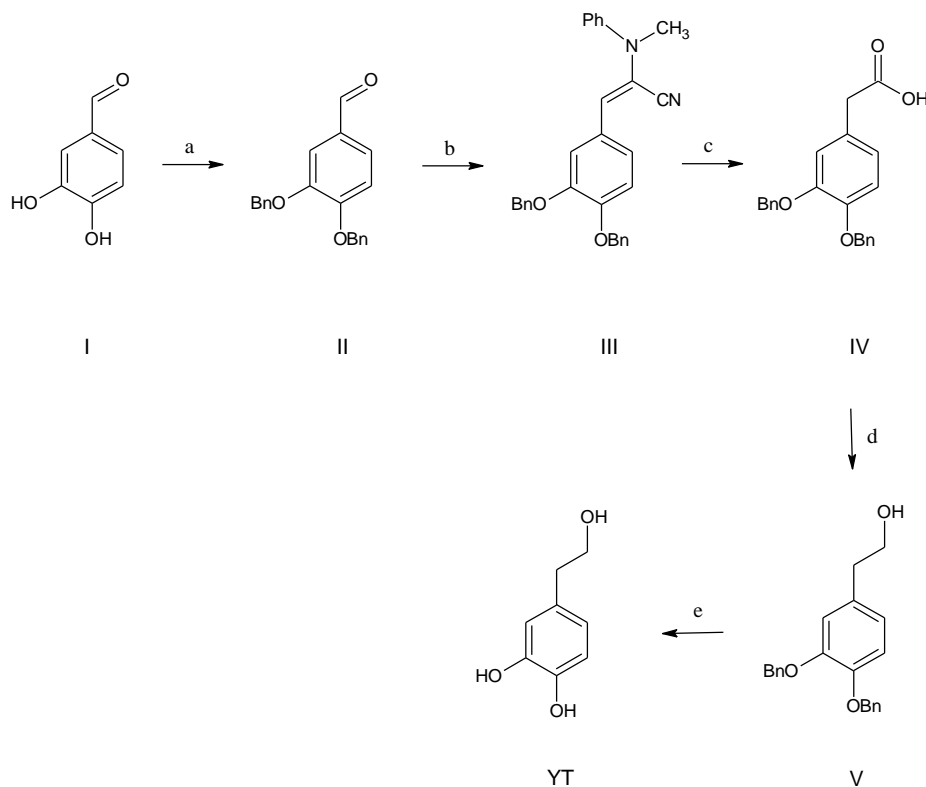
Η σύνθεση της ΥΤ αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1949.⁷⁷ Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε το (3,4-διδυδροξυφαινυλο)οξικό οξύ **I**, από το οποίο με αναγωγή με LiBH_4 λαμβάνεται η επιθυμητή ΥΤ. Αργότερα, ως αναγωγικό αντιδραστήριο χρησιμοποιήθηκε το LiAlH_4 σε τετραϋδροφουράνιο αυξάνοντας την απόδοση της αντίδρασης από 40% σε 83% (Σχήμα 5).



Σχήμα 5: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) LiBH_4 ; b) LiAlH_4

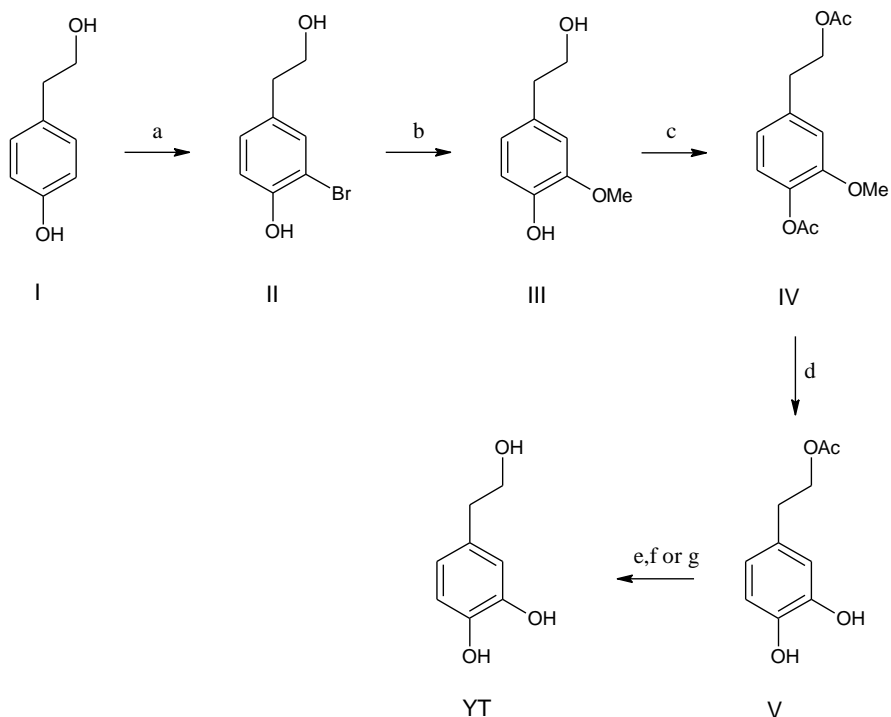
Μειονέκτημα της ανωτέρω συνθετικής πορείας αποτελεί το υψηλό κόστος της πρώτης ύλης, γεγονός που οδήγησε στην περιορισμένη εφαρμογή της. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίστηκε με τη χρήση της 3,4-διδυδροξυβενζαλδεϋδης **I**, ως πρώτης ύλης, η οποία είναι φτηνή και εμπορικά διαθέσιμη (Σχήμα 6). Στη σύνθεση αυτή, τα δύο ελεύθερα αρωματικά υδροξύλια της αλδεϋδης **I**

προστατεύονται με βενζυλομάδες και ακολούθως το παράγωγο **II** αντιδρά με το α-(N-μεθυλανιλίνο)ακετονιτρίλιο σχηματίζοντας την α-κυανοεναμίνη **III**, η οποία υπό όξινες συνθήκες μετατρέπεται στο καρβοξυλικό οξύ **IV**. Από το παράγωγο **IV** με αναγωγή με NaBH_4 λαμβάνεται η αλκοόλη **V** από την οποία, μετά από αποπροστασία με υδρογόνωση, παρασκευάζεται η επιθυμητή ΥΤ.⁷⁸



Σχήμα 6: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) BnCl , K_2CO_3 ; b) KHN , $\text{CH}_3\text{PhNCH}_2\text{CN}$; c) 10% HCl , βρασμός; d) NaBH_4 , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OH}$; e) H_2/Pd .

Πρόσφατα, έχει αναπτυχθεί ένας άλλος τρόπος σύνθεσης της ΥΤ χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την τυροσόλη **I**. Πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το χαμηλό κόστος της πρώτης ύλης. Αρχικά με επίδραση μίγματος NaBr και oxone® λαμβάνεται το βρωμοπαράγωγο **II** από το οποίο με επίδραση μεθοξυνατρίου παρουσία CuBr παρασκευάζεται το μεθόξυ παράγωγο **III**. Ακολούθως μετά από ακετυλίωση και αποπροστασία της 3-μεθόξυ ομάδας λαμβάνεται ο οξικός εστέρας της ΥΤ από τον οποίο με σαπωνοποίηση παρασκευάζεται η επιθυμητή ΥΤ. Αξίζει να τονιστεί ότι με την παρούσα μέθοδο παρασκευάζεται επίσης και ο εστέρας **V** της ΥΤ (Σχήμα 7). Το γεγονός αυτό αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα καθώς οι λιπάσες αρκετών μικροοργανισμών έχουν την ικανότητα να μετατρέπουν αυτόν τον εστέρα στην ΥΤ, καθιστώντας μ' αυτό τον τρόπο εφικτή την ελεγχόμενη «αποδέσμευση» της όταν χρειάζεται.⁷⁹



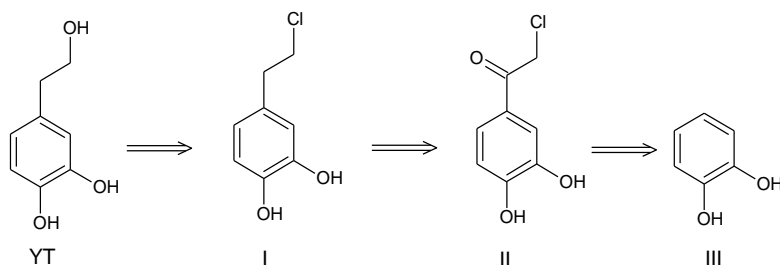
Σχήμα 7: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) NaBr, oxone®, acetone, H₂O, 0 °C; b) MeONa, MeOH, CuBr, DMF, 120 °C; c) Ac₂O, AcOH, 50 °C; d) BBr₃, CH₂Cl₂, -20 °C; e) LiAlH₄, THF, θερμοκρασία περιβάλλοντος, 4h; f) 30% HCl, CH₂Cl₂, θερμοκρασία περιβάλλοντος, 12h; g) λιπάση, pH:7.5, 37 °C, 1h.

3.1.2 Μέθοδος σύνθεσης της YT που αναπτύχθηκε στο εργαστήριο

Όπως είναι εμφανές, οι τρόποι σύνθεσης της YT που έχουν αναπτυχθεί παρουσιάζουν διάφορα μειονεκτήματα, τα οποία οφείλονται τόσο στο υψηλό κόστος και την τοξικότητα των αντιδραστηρίων όσο και στη χαμηλή απόδοση της συνθετικής πορείας που ακολουθείται. Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι παρόλο που το μόριο αυτό είναι εμπορικά διαθέσιμο και συνεπώς είναι δυνατή η προμήθεια του από την αγορά, δυστυχώς το κόστος του είναι εξαιρετικά υψηλό (συγκεκριμένα ανέρχεται στα 791 ευρώ ανά 100 mg -Sigma-Aldrich!). Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, αποφασίσαμε να επιχειρήσουμε τη σύνθεση της YT στο εργαστήριο. Εξάλλου, η ίδια θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πρώτη ύλη για την παρασκευή των εστέρων του γενικού τύπου I (σχήμα 4).

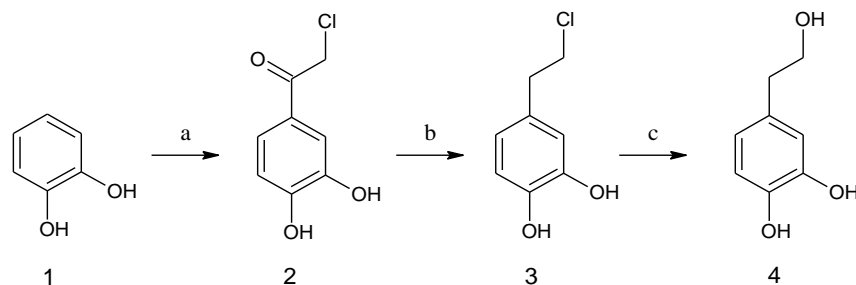
Σκοπός μας λοιπόν ήταν η ανάπτυξη μίας συνθετικής μεθόδου στην οποία θα χρησιμοποιούμε εύκολα προσβάσιμα, μη τοξικά και χαμηλού κόστους αντιδραστήρια. Ταυτόχρονα είναι επιθυμητό η πορεία αυτή να αποτελείται από όσο το δυνατό λιγότερα στάδια, των οποίων η κατεργασία θα είναι απλή.

Βασιζόμενοι στα παραπάνω, θεωρήσαμε ότι η σύνθεση της ΥΤ θα μπορούσε να γίνει μετά από υδρόλυση του αντίστοιχου χλώρο παραγώγου **I** (Σχήμα 8). Το παράγωγο αυτό μπορεί να συντεθεί μετά από αναγωγή του κέτο παραγώγου **II**, η σύνθεση του οποίου μπορεί να γίνει με μία απλή αντίδραση Friedel-Craft με χλωρακετυλοχλωρίδιο επί της κατεχόλης **III**.



Σχήμα 8: Ρетроσύνθεση της υδροξυτυροσόλης.

Αρχικά λοιπόν επιχειρήθηκε η αντίδραση Friedel-Craft με χλωρακετυλοχλωρίδιο επί της κατεχόλης **1**, παρουσία $AlCl_3$ ως οξέος κατά Lewis. Έγιναν διάφορες προσπάθειες βελτιστοποίησης της αντίδρασης, όμως η απόδοση ήταν ιδιαίτερα χαμηλή, της τάξεως του 20%, ενώ ο καθαρισμός του προϊόντος αποδείχθηκε αρκετά επίπονος. Τελικά, η αντίδραση έγινε με βρασμό της κατεχόλης εντός $POCl_3$, παρουσία ισομοριακής ποσότητας χλωρακετυλοχλωριδίου (Σχήμα 9). Η απόδοση της αντίδρασης ήταν πολύ καλή, της τάξεως 90-95 %, και η διαδικασία καθαρισμού του προϊόντος ιδιαίτερα απλή. Συγκεκριμένα, ο $POCl_3$ εξατμίζεται υπό ελαττωμένη πίεση και το στερεό που λαμβάνεται κατεργάζεται με θερμό οξικό αιθυλεστέρα παραλαμβάνοντας καθαρό προϊόν. Ακόμη αξίζει να αναφέρουμε ότι είναι εφικτή η παραγωγή δεκάδων γραμμαρίων προϊόντος με τη χρήση της παραπάνω μεθόδου. Η ανωτέρω αντίδραση πραγματοποιήθηκε επίσης και με τη χρήση μικροκυμάτων κατά την οποία η απόδοση παρέμεινε στο ίδιο υψηλό επίπεδο, περίπου 95%, ενώ παράλληλα η ολοκλήρωση της επιτεύχθηκε μέσα σε 30 λεπτά περίπου, σε αντίθεση με τις 7 ώρες που χρειαζόταν με θέρμανση υπό κλασσικές συνθήκες.



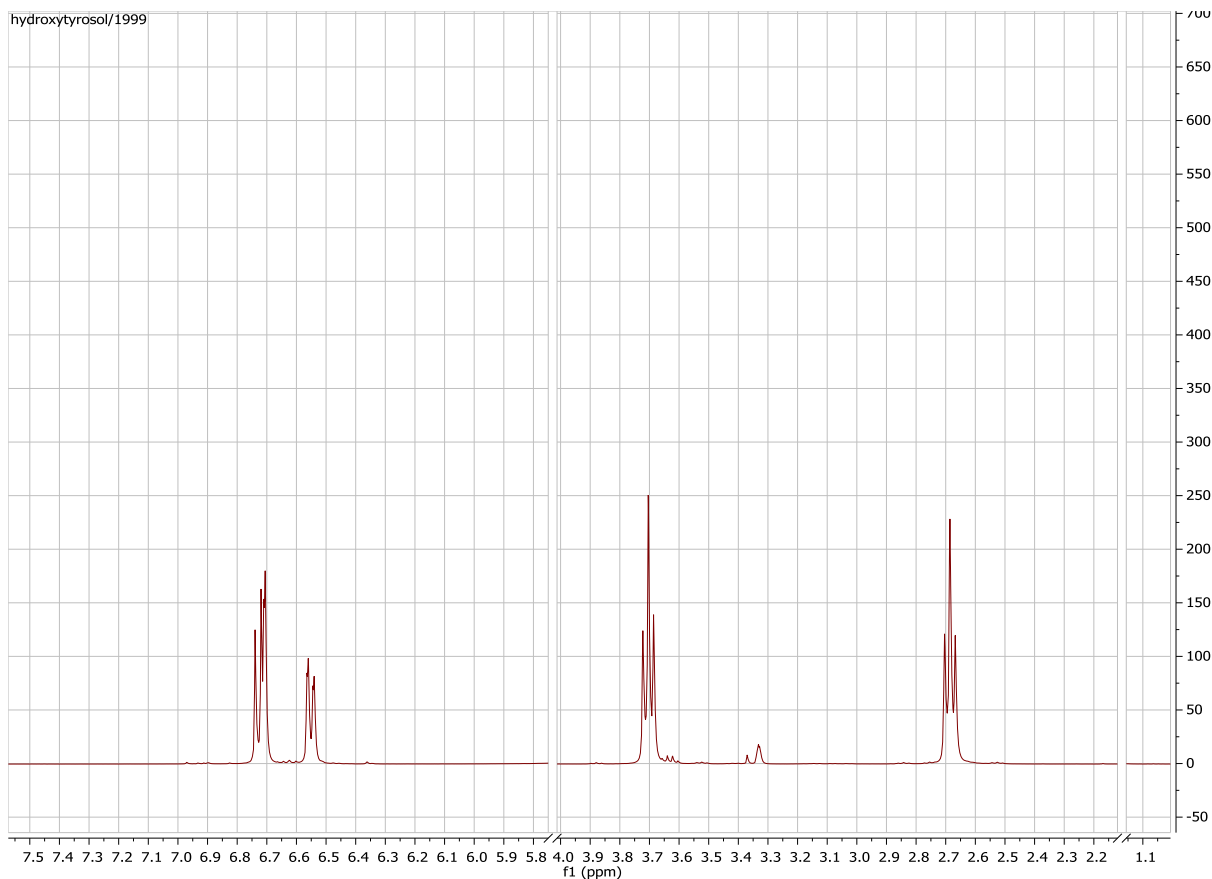
Σχήμα 9: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) χλωρακετυλοχλωρίδιο, POCl_3 , $110\text{ }^\circ\text{C}$; b) Et_3SiH , CF_3COOH ; c) H_2O , 150W (MW).

Πρέπει να τονιστεί ότι η κατεχόλη καθώς και τα υπόλοιπα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν είναι χαμηλού κόστους και μη τοξικά. Επιπλέον, το χλωρίδιο **2** είναι μεν εμπορικά διαθέσιμο, αλλά το κόστος του είναι 20 φορές υψηλότερο από αυτό της κατεχόλης. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την υψηλή απόδοση της αντίδρασης, είναι ευνόητος ο λόγος που προτιμούμε να συνθέσουμε το χλωρίδιο **2** από το να το προμηθευτούμε από την αγορά.

Ακολουθώντας, από το χλωρίδιο **2** με επίδραση τριαιθυλοσιλανίου εντός τριφθοροξικού οξέος συντέθηκε το χλωρίδιο **3** (Σχήμα 9). Η αντίδραση επιχειρήθηκε να πραγματοποιηθεί σε διάφορες αναλογίες των παραπάνω αντιδραστηρίων. Τελικά, η μέγιστη απόδοση αυτής επιτυγχάνεται όταν χρησιμοποιείται διμοριακή ποσότητα τριαιθυλοσιλανίου και τετραμοριακή ποσότητα τριφθοροξικού οξέος. Πρέπει επιπλέον να αναφέρουμε ότι η αντίδραση ολοκληρώνεται σε παρόμοια απόδοση παρουσία διμοριακής ποσότητας τριαιθυλοσιλανίου και πενταμοριακής ποσότητας του συμπλόκου $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$. Η πρώτη μέθοδος πλεονεκτεί της δεύτερης καθώς για την απομόνωση του επιθυμητού προϊόντος απαιτείται η απομάκρυνση υπό ελαττωμένη πίεση του τριφθοροξικού οξέος και ο καθαρισμός του υπολείμματος με απλή χρωματογραφία στήλης.

Το τελευταίο στάδιο της συνθετικής πορείας αφορά την υδρόλυση του χλωριδίου για την παρασκευή του τελικού επιθυμητού παραγώγου. Συνήθως, η υδρόλυση των αλκυλαλογονιδίων γίνεται σε μίγματα νερού-οργανικού διαλύτη παρουσία κάποιας ανόργανης βάσης με χαμηλές αποδόσεις. Για το λόγο αυτό στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται ακόμη και σήμερα νέοι τρόποι υδρόλυσης των αλκυλαλογονιδίων όπως με την χρήση ιονικών διαλυτών (ionic liquids). Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω θεωρήθηκε ότι η αντίδραση θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί στα μικροκύματα, σε νερό, καθώς είναι γνωστό ότι η χρήση μικροκυμάτων (MW) επιταχύνει σε μεγάλο βαθμό τις αντιδράσεις και παράλληλα αυξάνει την απόδοσή τους. Μετά από διάφορες προσπάθειες βελτιστοποίησης, η αντίδραση επιτεύχθηκε τελικά υπό θέρμανση σε συσκευή μικροκυμάτων εντός απιονισμένου νερού. Με τον τρόπο αυτό, παραλαμβάνεται η ΥΤ καθαρή μετά από απλή απομάκρυνση του νερού υπό κενό ή με λυοφιλοποίηση και αφού πρώτα το έχουμε εκπλύνει με διχλωρομεθάνιο για την απομάκρυνση άλλων οργανικών προσμίξεων.

Στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ΥΤ παρατηρούμε την ύπαρξη δύο τριπλών κορυφών που αντιστοιχούν στα μεθυλενικά πρωτόνια της υδροξυαιθύλο ομάδας και οι οποίες συντονίζονται στα 2.7 και 3.7 ppm περίπου (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ΥΤ σε MeOD.

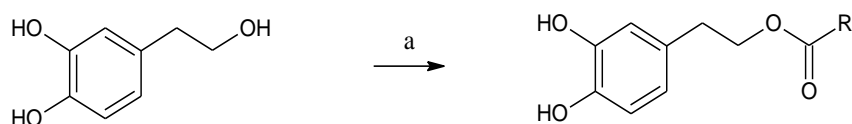
3.2 Σύνθεση εστέρων της ΥΤ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η σύνθεση των εστέρων της ΥΤ παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον, αφού βασικό μειονέκτημα της τελευταίας αποτελεί η περιορισμένη διαλυτότητα στα λιπόφιλα μέσα και κατά συνέπεια η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της. Εξάλλου είναι γνωστό ότι η λιποφιλικότητα ενός αντιοξειδωτικού μορίου αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην ικανότητα του να διαπερνά την μεμβράνη του κυττάρου και να εισέρχεται εντός αυτού.

3.2.1 Τρόποι σύνθεσης εστέρων της ΥΤ που αναφέρονται στη βιβλιογραφία

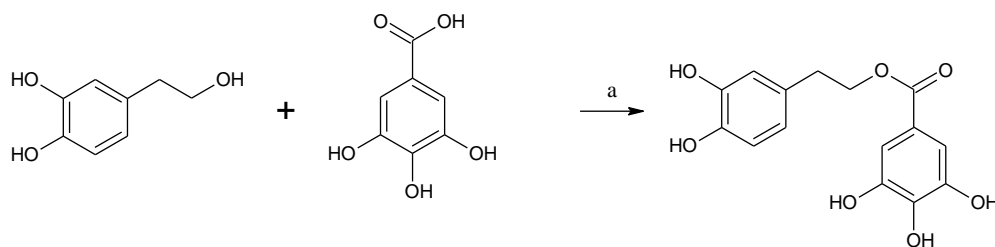
Η σύνθεση των εστέρων της ΥΤ έχει πραγματοποιηθεί με ποικίλους τρόπους, μεταξύ αυτών με εστεροποίηση κατά Fischer, όμως η χρήση ισχυρών πρωτικών οξέων, η μεγάλη ποσότητα αλκοόλης και οι αυστηρές συνθήκες που απαιτούνται κατά την αντίδραση καθιστούν περιορισμένη την χρήση τους.⁸⁰

Τροποποίηση της ανωτέρω μεθόδου αποτελεί η μέθοδος που ανέπτυξαν ο Trujillo και οι συνεργάτες του.^{82,83} Με την μέθοδο αυτή παρασκευάζεται η ακετυλιωμένη ΥΤ καθώς και άλλοι αλειφατικοί εστέρες αυτής με μακρύτερη αλειφατική αλυσίδα σε αποδόσεις της τάξεως του 70 %.⁸¹ Η αντίδραση γίνεται με επίδραση του κατάλληλου αλκυλομεθυλεστέρα παρουσία καταλυτικής ποσότητας π-τολουολοσουλφονικού οξέος (Σχήμα 10).



Σχήμα 10: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) RCOOMe, π-τολουολοσουλφονικό οξύ.

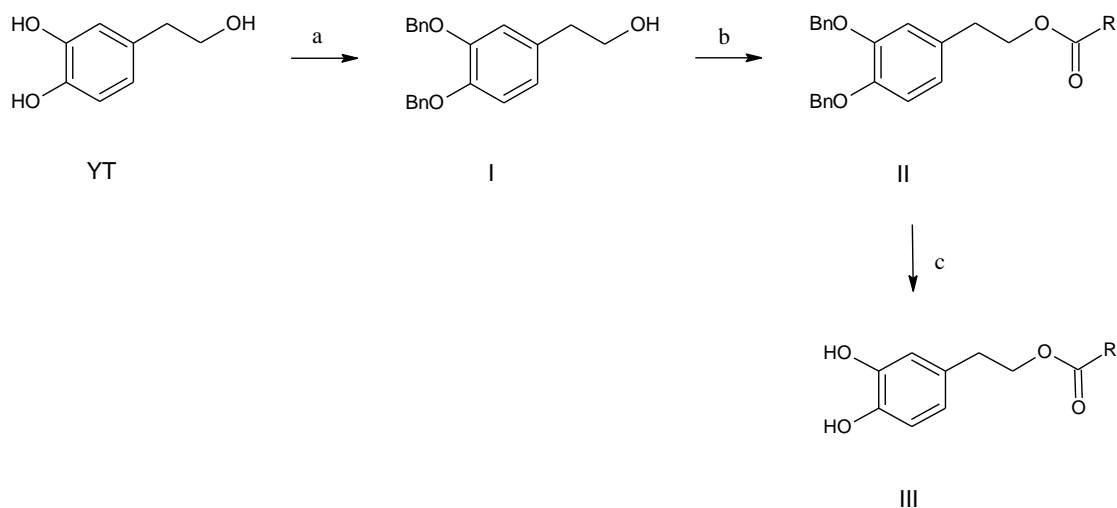
Μια άλλη μέθοδος σύνθεσης εστέρων της ΥΤ στο αλειφατικό υδροξύλιο αφορά την εφαρμογή της αντίδρασης Mitsunobu με επίδραση του κατάλληλου οξέος επί της ΥΤ παρουσία του διϊσοπροπυλεστέρα του αζοδικαρβοξυλικού οξέος (DIAD) και τριφαινυλοφωσφίνης (TPP) εντός τετραϋδροφουρανίου (Σχήμα 11).⁸⁴ Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το υψηλό κόστος των παραπάνω αντιδραστηρίων καθώς και η απομάκρυνση των παραπροϊόντων.



Σχήμα 11: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) DIAD, TPP, THF, θερμοκρασία περιβάλλοντος

Τέλος, μία άλλη μέθοδος που έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία για τη χημειοεκλεκτική σύνθεση εστέρων της ΥΤ αφορά την εκλεκτική προστασία των φαινολικών υδροξυλίων η οποία είναι εφικτή λόγω της μεγαλύτερης οξύτητας τους σε σχέση με τα αλειφατικά υδροξύλια. Αρχικά λοιπόν, με επίδραση βενζυλοβρωμιδίου επί της ΥΤ λαμβάνεται το διβενζυλόξυ παράγωγο I, από

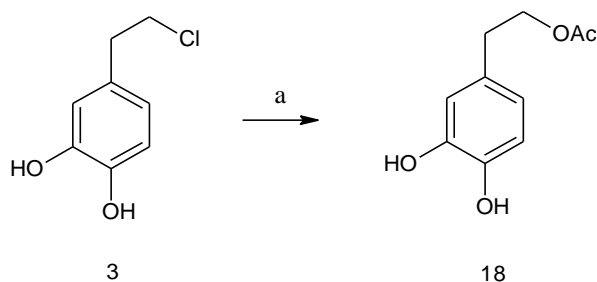
το οποίο μετά από εστεροποίηση του αλειφατικού υδροξυλίου με το επιθυμητό οξύ, παρασκευάζεται ο αντίστοιχος εστέρας **II** (Σχήμα 12). Τελικά, οι επιθυμητοί εστέρες **III** παρασκευάζονται με αποπροστασία μέσω καταλυτικής υδρογόνωσης.⁸⁵



Σχήμα 12: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) BnBr; b) RCOOH, δικυκλοεξυλοκαρβοδιμίδιο, πυριδίνη; c) Pd/C, H₂.

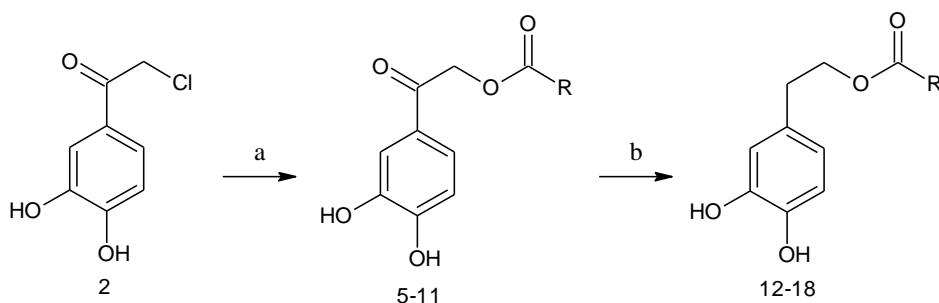
3.2.2 Τρόποι σύνθεσης εστέρων της **YT** που αναπτύχθηκαν στο εργαστήριο

Όσον αφορά την σύνθεση των επιθυμητών εστέρων στο αλειφατικό υδροξύλιο της **YT**, αρχικά επιχειρήσαμε να πραγματοποιήσουμε την εκλεκτική εστεροποίηση σύμφωνα με την βιβλιογραφία, με διάφορους τρόπους, όμως τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά. Εν τέλει, η εστεροποίηση πραγματοποιήθηκε σε ένα στάδιο με επίδραση του μετά καλίου άλατος του οξικού οξέος επί του χλωριδίου **3** (Σχήμα 13).



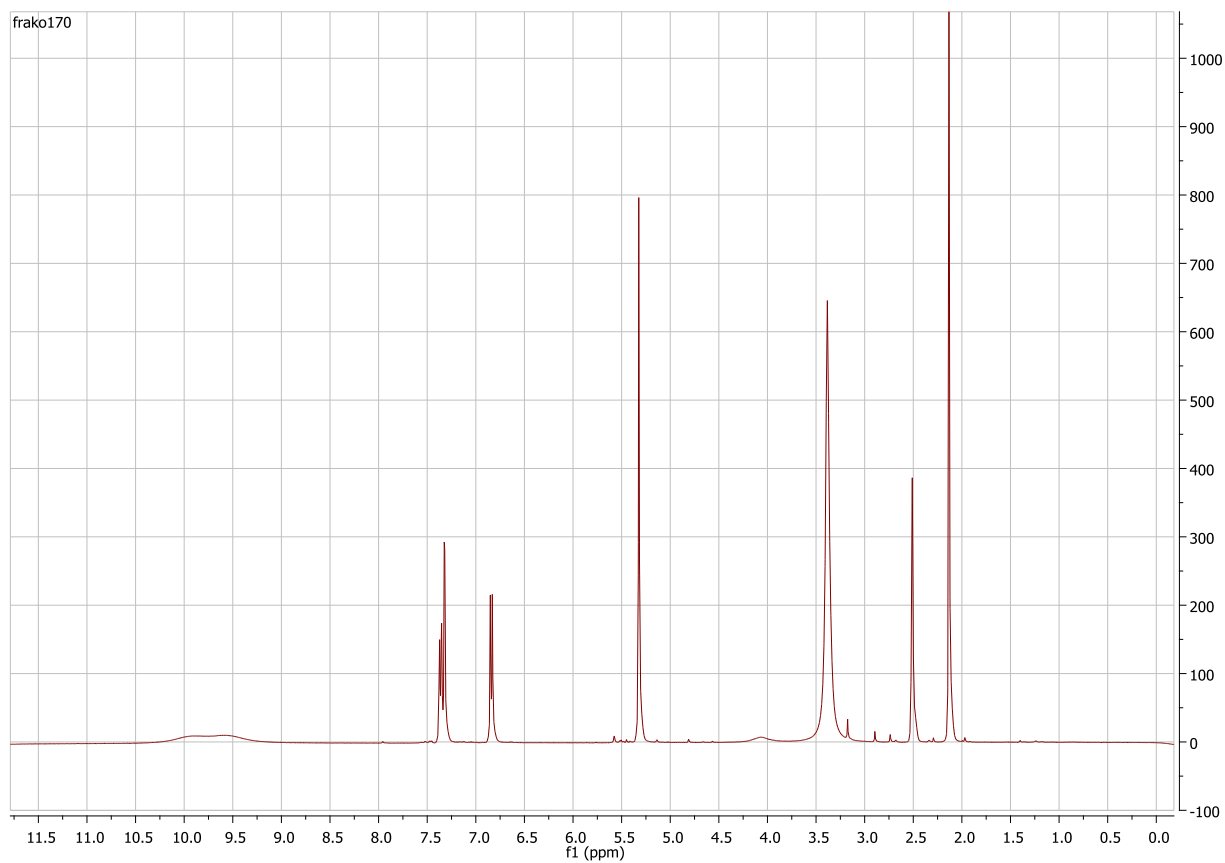
Σχήμα 13: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) CH₃COOK, DMF, 80 °C.

Δυστυχώς όμως η αντίδραση δεν παρείχε επαναλήψιμα αποτελέσματα όσον αφορά τους εστέρες αρωματικών οξέων και για το λόγο αυτό αναγκαστήκαμε να αναπτύξουμε μια γενική μέθοδο σύνθεσης των επιθυμητών εστέρων (Σχήμα 14). Αρχικά, με επίδραση του άλατος του κατάλληλου οξέος επί του χλωριδίου **2** και θέρμανση στους 70 °C λαμβάνονται οι αντίστοιχοι κέτο-εστέρες **5 - 11**. Στη συνέχεια, οι επιθυμητοί εστέρες **12 - 18** παρασκευάστηκαν με επίδραση τριαιθυλοσιλανίου εντός τριφθοροξικού οξέος επί των εστέρων **5 - 11** αντίστοιχα.

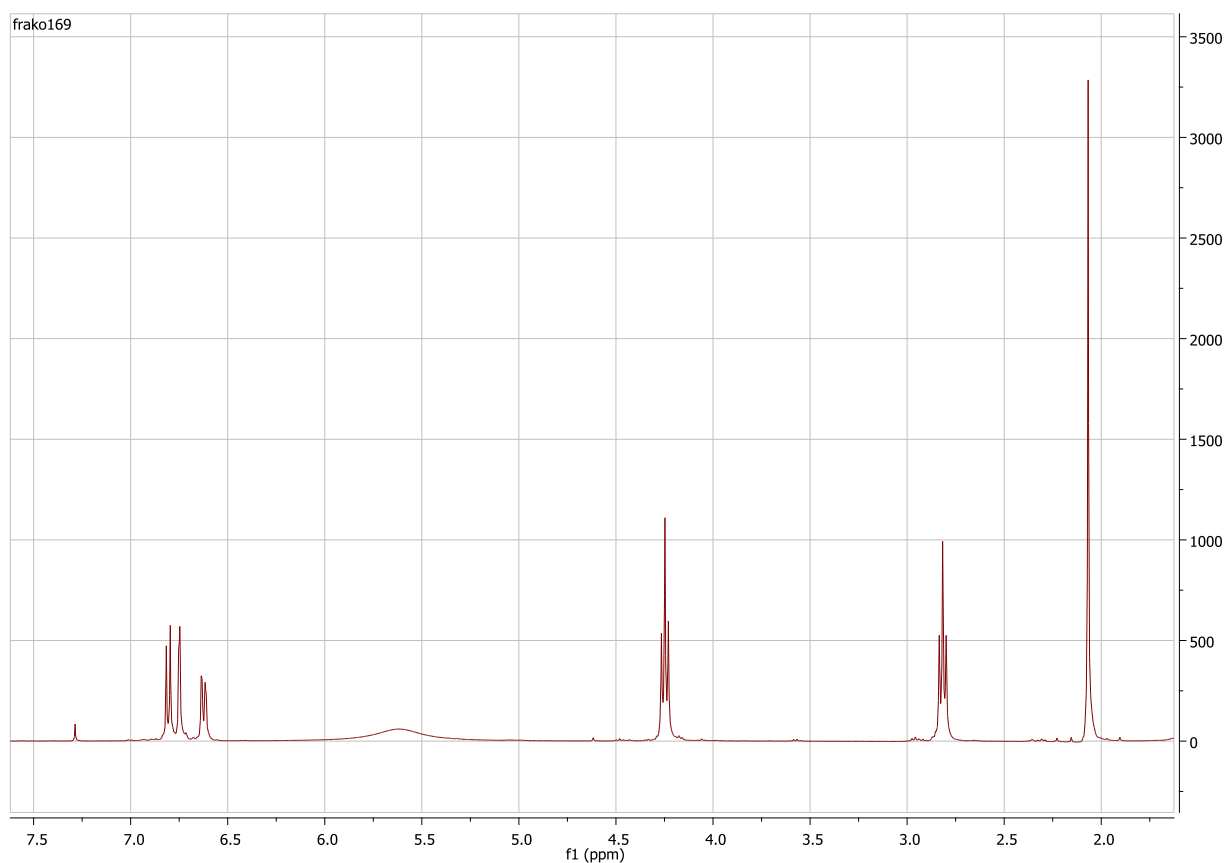


Σχήμα 14: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) i) για το παράγωγο **5**: CH₃COOK, DMF άνυδρο, 70 °C; ii) για τα παράγωγα **6-11**: κατάλληλο οξύ, NaH, DMF άνυδρο, 70 °C; b) Et₃SiH, CF₃COOH.

Ενδεικτικά παρατίθενται τα φάσματα ¹H-NMR των εστέρων **5** και **18** αντίστοιχα. Στο φάσμα ¹H-NMR του κέτο-εστέρα **5**, εκτός από τα πρωτόνια της αρωματικής περιοχής, είναι εμφανής η ύπαρξη μίας απλής κορυφής στα 5.32 ppm που οφείλεται στο μεθυλένιο της οξοαιθανόλης (Εικόνα 2). Αντίθετα στο φάσμα ¹H-NMR του παραγώγου **18**, παρατηρούνται δυο τριπλές κορυφές στα 4.25 και 2.83 ppm, οι οποίες αντιστοιχούν στα μεθυλένια της αλειφατικής αλυσίδας και προφανώς υποδηλώνουν την απουσία της καρβόνυλο ομάδας (Εικόνα 3).

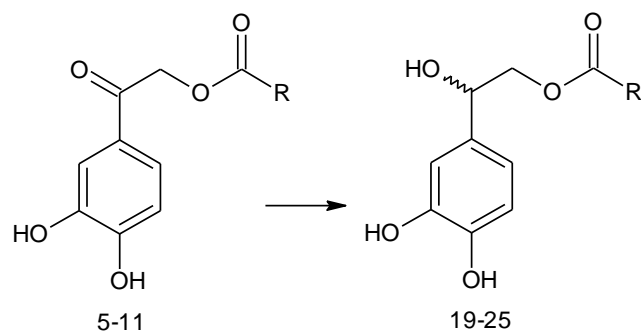


Εικόνα 2: Φάσμα ¹H-NMR του εστέρα 5 σε DMSO-d₆.



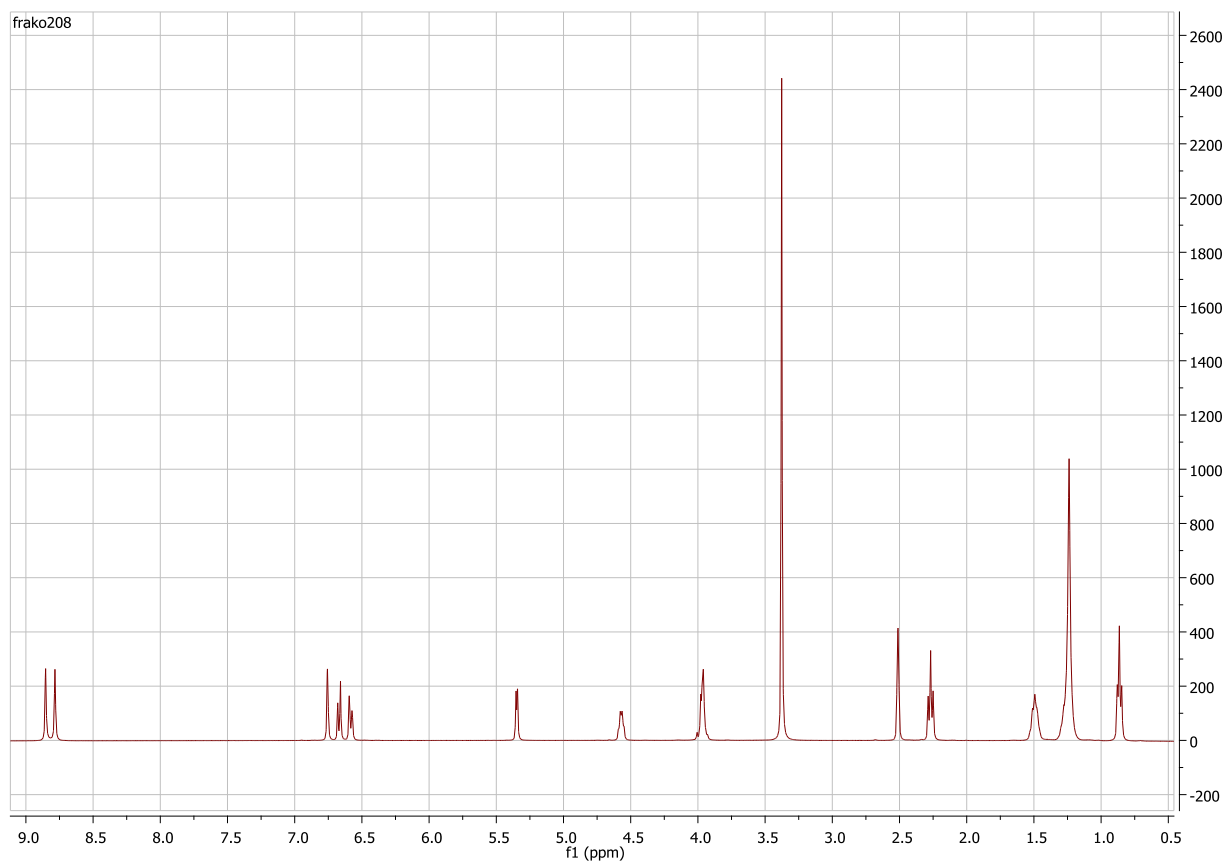
Εικόνα 3: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του εστέρα **18** σε CDCl_3

Όσον αφορά την παρασκευή των εστέρων του γενικού τύπου III (Σχήμα 4), η σύνθεση τους πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τους εστέρες **5 - 11**, από τους οποίους μετά από υδρογόνωση παρουσία Pd/C και υπό πίεση 50 psi παραλαμβάνονται τα επιθυμητά προϊόντα **19 - 25** (Σχήμα 15).



Σχήμα 15: Αντιδραστήρια και συνθήκες: H_2 , Pd/C , 50 psi, $t\text{-BuOH}$.

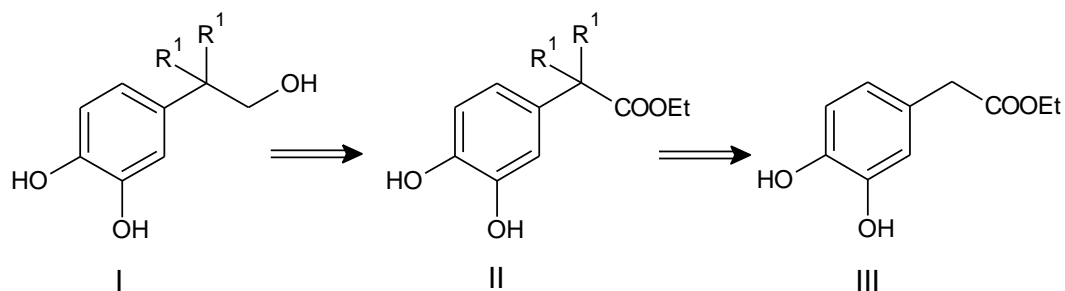
Το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ που ακολουθεί αντιστοιχεί στον εστέρα **22** και είναι χαρακτηριστική η ύπαρξη μιας διπλής κορυφής στα 5.34 ppm η οποία υποδηλώνει την παρουσία του αλειφατικού υδροξυλίου. Ακόμη, διακρίνουμε δυο πολλαπλές κορυφές οι οποίες συντονίζονται στα 4.61-4.52 ppm και στα 4.00-3.90 ppm και οφείλονται στην παρουσία του μεθυνίου και του μεθυλενίου της υδροξυαιθανόλης αντίστοιχα.



Εικόνα 4: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του εστέρα **22** σε DMSO-d_6

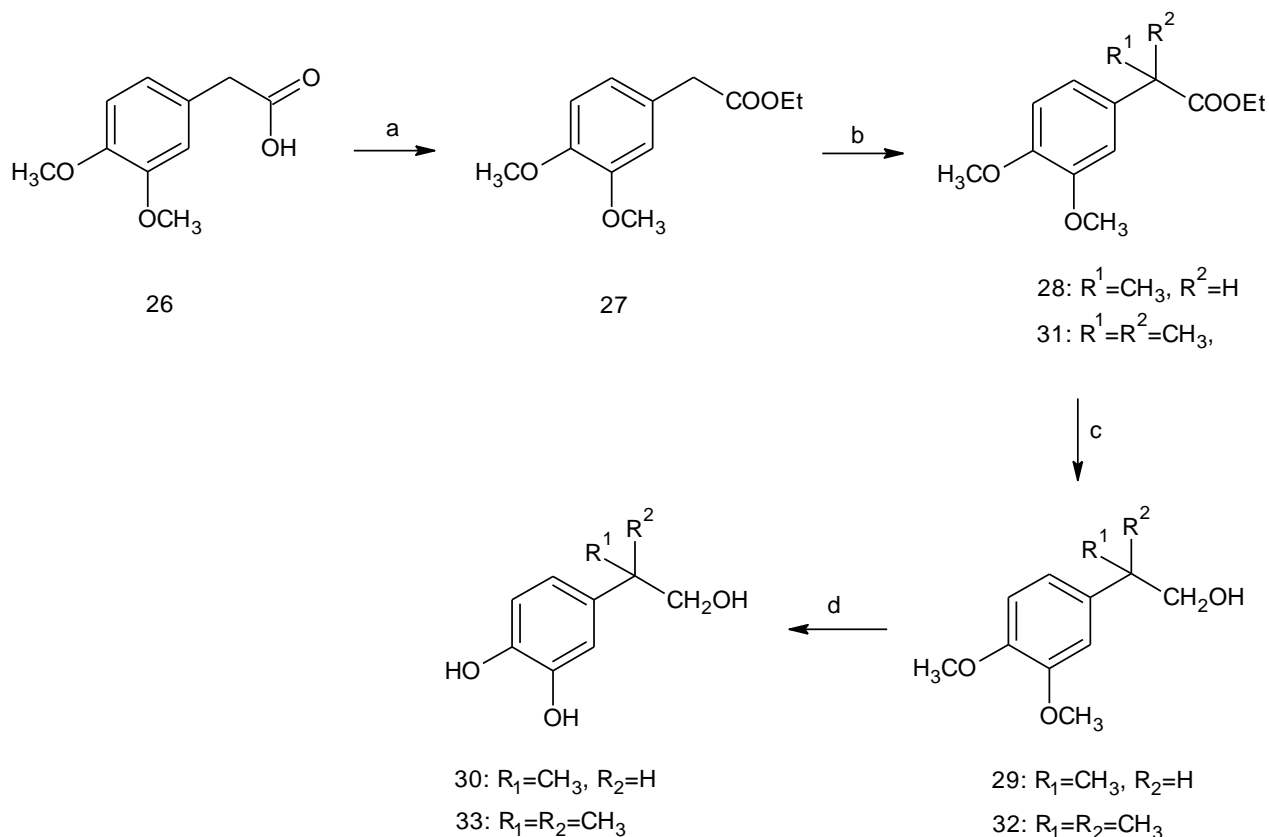
3.3 Σύνθεση των παραγώγων της ΥΤ του γενικού τύπου IV

Η παρασκευή των παραγώγων της ΥΤ που φέρουν αλειφατικό υποκαταστάτη στον α-άνθρακα της πλευρικής αλυσίδας του μορίου (Σχήμα 4) θα μπορούσε να επιτευχθεί μέσω αναγωγής του εστέρα **II**, όπως είναι εμφανές από το παρακάτω ρετροσυνθετικό σχήμα. Η σύνθεση του τελευταίου είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον εστέρα **III**, εκμεταλευόμενοι την οξύτητα των μεθυλενικών πρωτονίων (Σχήμα 16).



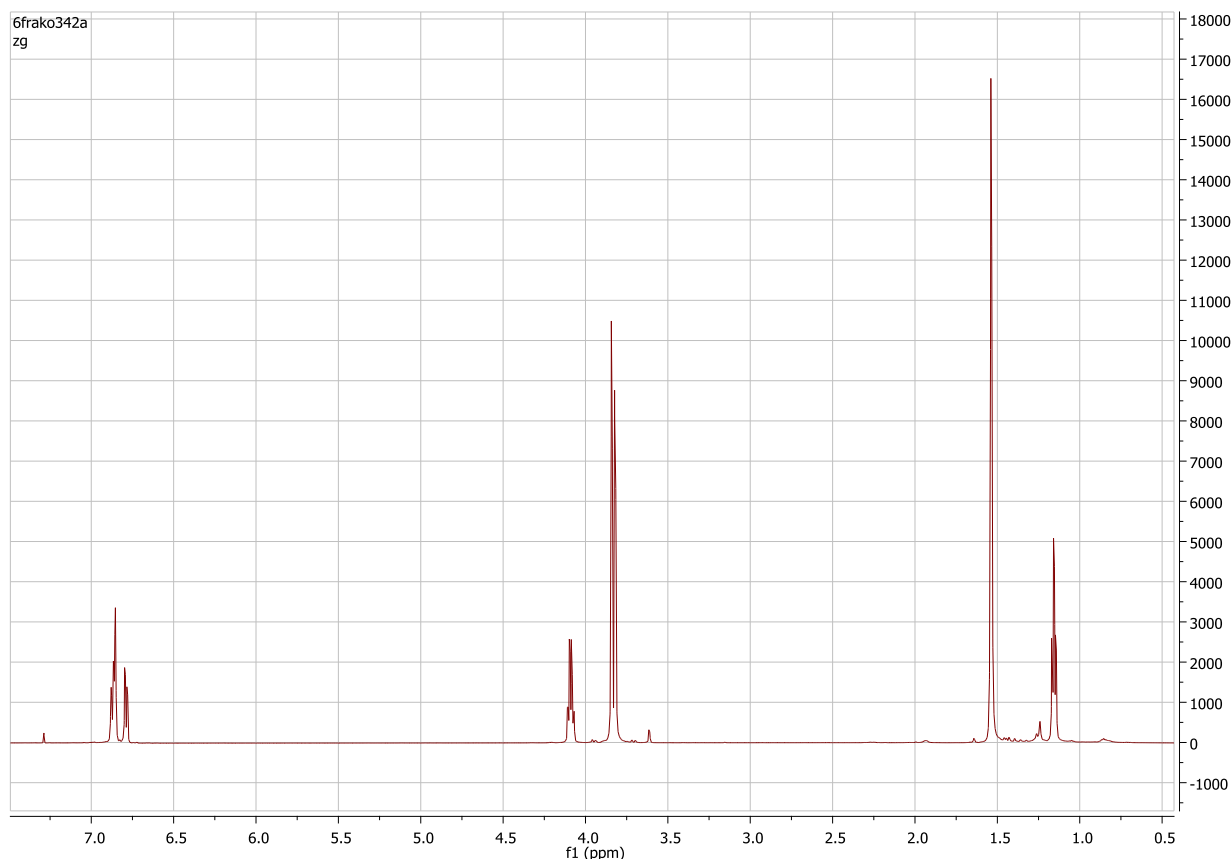
Σχήμα 16: Ρετροσύνθεση των παραγώγων της ΥΤ του γενικού τύπου IV

Αρχικά λοιπόν, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το 3,4-διμεθοξυβενζοϊκό οξύ (**26**) και μετά από εστεροποίηση υπό όξινες συνθήκες λαμβάνεται ο αιθυλεστέρας **27** (Σχήμα 17). Από το παράγωγο αυτό, με επίδραση ισομοριακής ή διμοριακής ποσότητας υδριδίου του νατρίου και ακολούθως ιωδομεθανίου, παρασκευάζονται οι επιθυμητοί μονομεθυλο-εστέρας **28** και διμεθυλο-εστέρας **31** αντίστοιχα.



Σχήμα 17 : Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) αιθανόλη απόλυτη, 97% H₂SO₄, βρασμός; b) CH₃I, NaH, DMF άνυδρο; c) LiAlH₄, THF άνυδρο; d) Υδροχλωρική πυριδίνη, 180 °C.

Ενδεικτικά παρατίθεται παρακάτω το φάσμα ¹H-NMR του εστέρα **31**, στο οποίο είναι εμφανής η ύπαρξη μίας απλής κορυφής που συντονίζεται στα 1.51 ppm και αντιστοιχεί στα πρωτόνια των δυο μεθυλο-υποκαταστατών της πλευρικής αλυσίδας του μορίου. Επιπλέον, εκτός από τα πρωτόνια της αρωματικής περιοχής, είναι εμφανής η παρουσία μια τετραπλής και μιας τριπλής κορυφής στα 4.06 και 1.13 ppm αντίστοιχα που οφείλονται στην παρουσία του αιθυλεστέρα ενώ τέλος, οι δύο απλές κορυφές στα 3.81 και 3.79 ppm αντιστοιχούν στα πρωτόνια των προστατευτικών μεθυλομάδων.

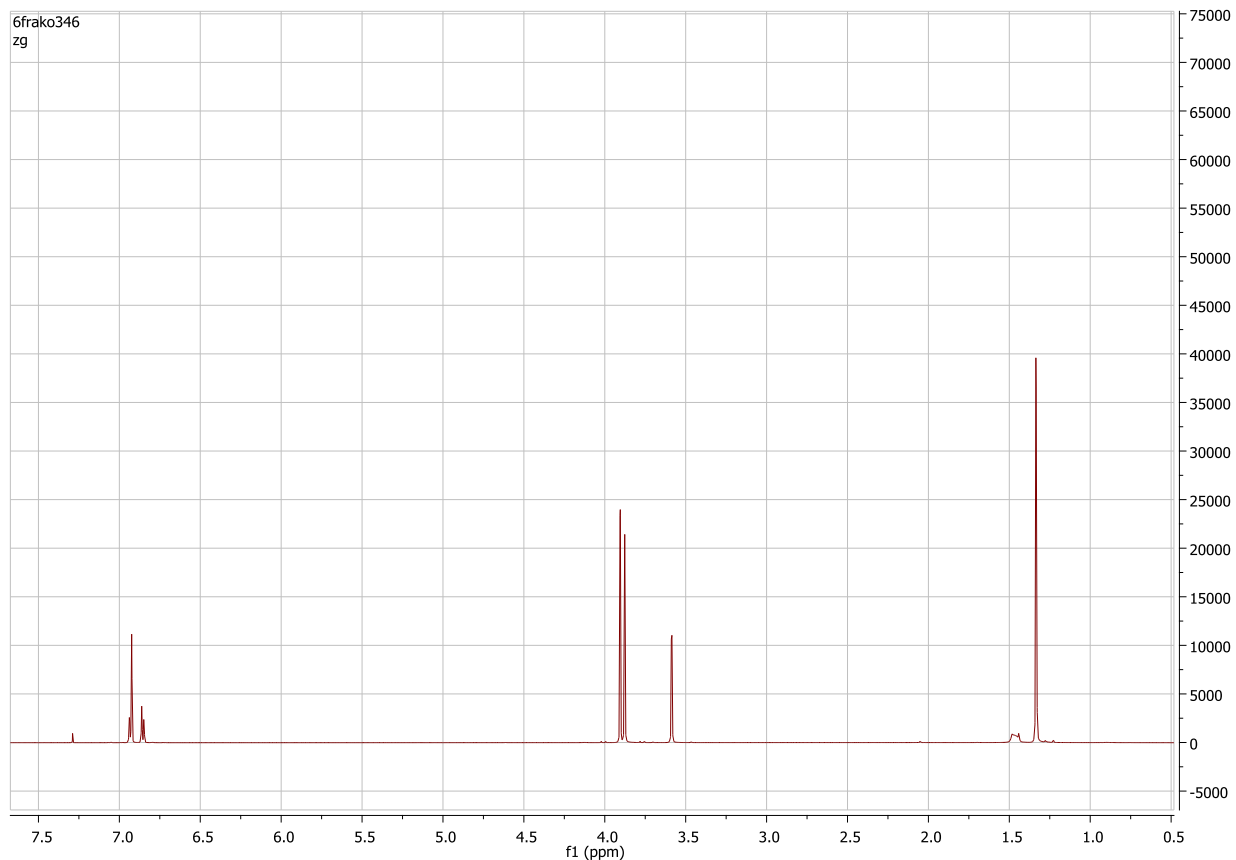


Εικόνα 5: Φάσμα ¹H-NMR του εστέρα **31** σε CDCl₃

Ακολουθώς, επιδρώντας με διμοριακή ποσότητα λιθιοαργιλιούδριδίου επί των εστέρων **28** και **31** παρασκευάζονται οι μόνο- και διμεθυλο-υποκατεστημένες αλκοόλες **29** και **32** αντίστοιχα, από

τις οποίες, μετά από αποπροστασία παρουσία υδροχλωρικής πυριδίνης και θέρμανση στους 180 °C, λαμβάνονται τα επιθυμητά τελικά παράγωγα **30** και **33** (Σχήμα 17).

Στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της αλκοόλης **32** που παρατίθεται είναι εμφανής η ύπαρξη μιας απλής κορυφής στα 3.59 ppm η οποία αντιστοιχεί στα μεθυλικά πρωτόνια της αλειφατικής αλυσίδας του μορίου.



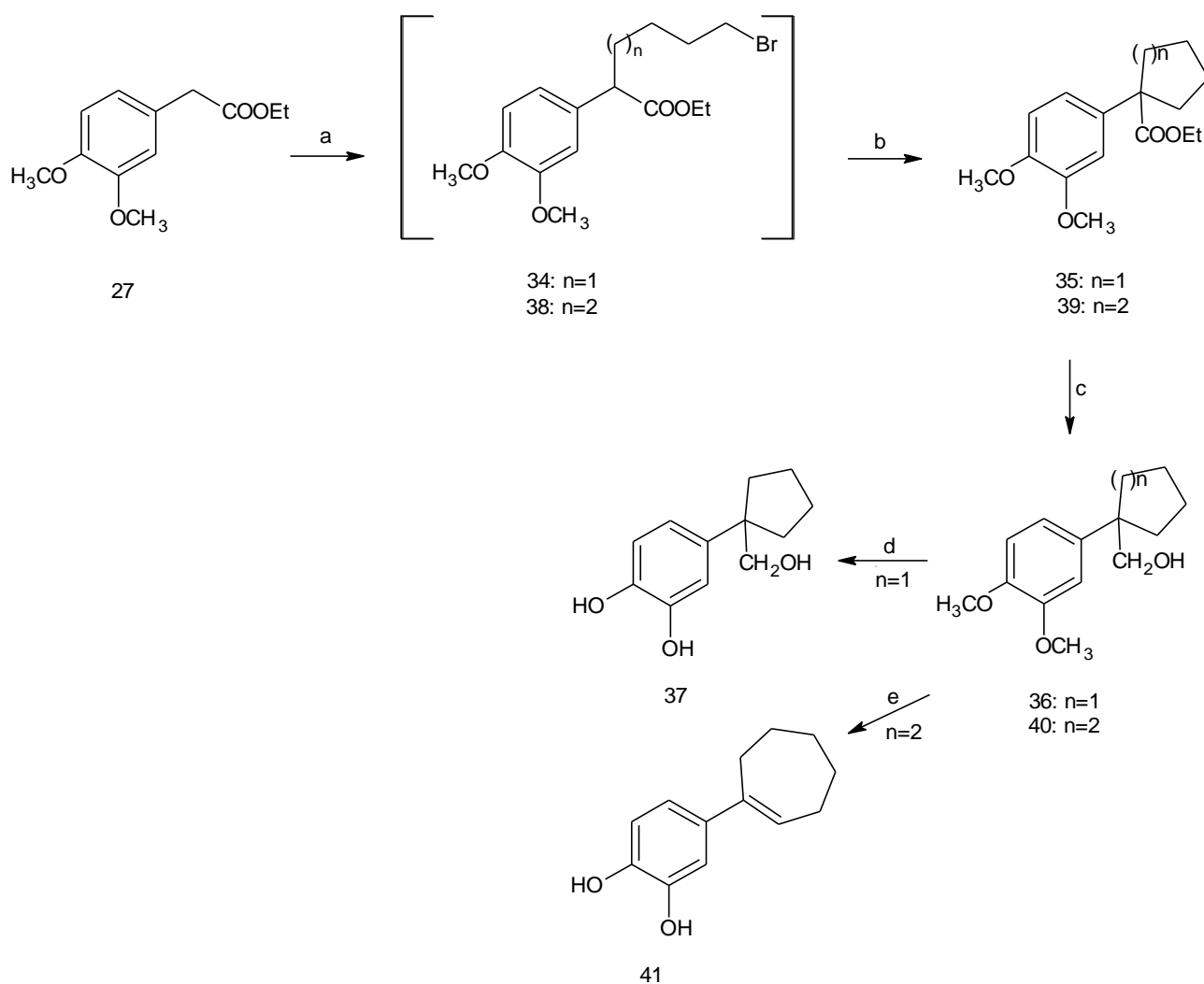
Εικόνα 6: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της αλκοόλης **32** σε CDCl_3

3.4 Σύνθεση των παραγώγων ΥΤ του γενικού τύπου V

Όπως προαναφέρθηκε, οι ενώσεις που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία είναι παράγωγα της ΥΤ τα οποία είναι υποκατεστημένα στον α-άνθρακα της πλευρικής αλυσίδας του μορίου με μια αλεικυκλική υδρογονανθρακική αλυσίδα (Σχήμα 4). Η σύνθεση των παραγώγων αυτών λοιπόν

θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί με εφαρμογή της συνθετικής πορείας που μόλις περιγράφηκε για τα παράγωγα **30** και **33** (Σχήμα 17), χρησιμοποιώντας ως αντιδραστήριο το κατάλληλο διβρωμοαλκάνιο.

Κατά συνέπεια, χρησιμοποιήθηκε και σε αυτή την περίπτωση ως πρώτη ύλη ο εστέρας **27**, από τον οποίο παρουσία ισομοριακής ποσότητας υδριδίου του νατρίου και ακολούθως του κατάλληλα υποκατεστημένου διβρωμοαλκανίου (1,4-διβρωμοβουτανίου ή 1,5-διβρωμοπεντανίου) λαμβάνονται οι ενδιάμεσες ενώσεις **34** και **38**, από τις οποίες τελικά μετά από προσθήκη υδριδίου του νατρίου παραλαμβάνονται τα επιθυμητά παράγωγα **35** και **39** αντίστοιχα. Από τους εστέρες αυτούς, κατ' αντίστοιχία με την σύνθεση των παραγώγων **30** και **33**, παρασκευάζονται οι επιθυμητές αλκοόλες **36** και **40** (Σχήμα 18).



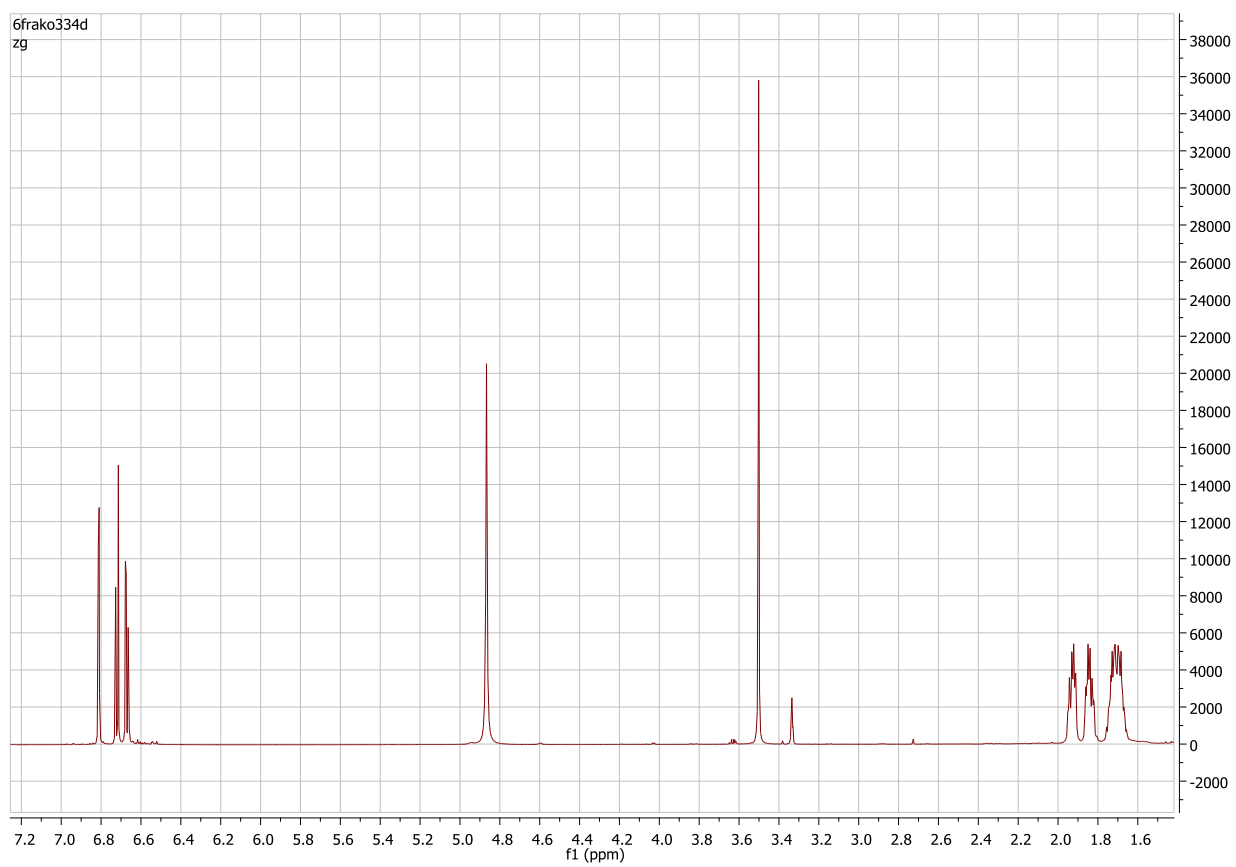
Σχήμα 18 : Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) i) για n=1: Br(CH₂)₄Br, NaH, DMF άνυδρο; ii) για

n=2: Br(CH₂)₅Br, NaH, DMF άνυδρο; b) NaH, DMF άνυδρο; c) LiAlH₄, THF άνυδρο; d) BBr₃, CH₂Cl₂ άνυδρο, - 40 °C e) Υδροχλωρική πυριδίνη, 180 °C.

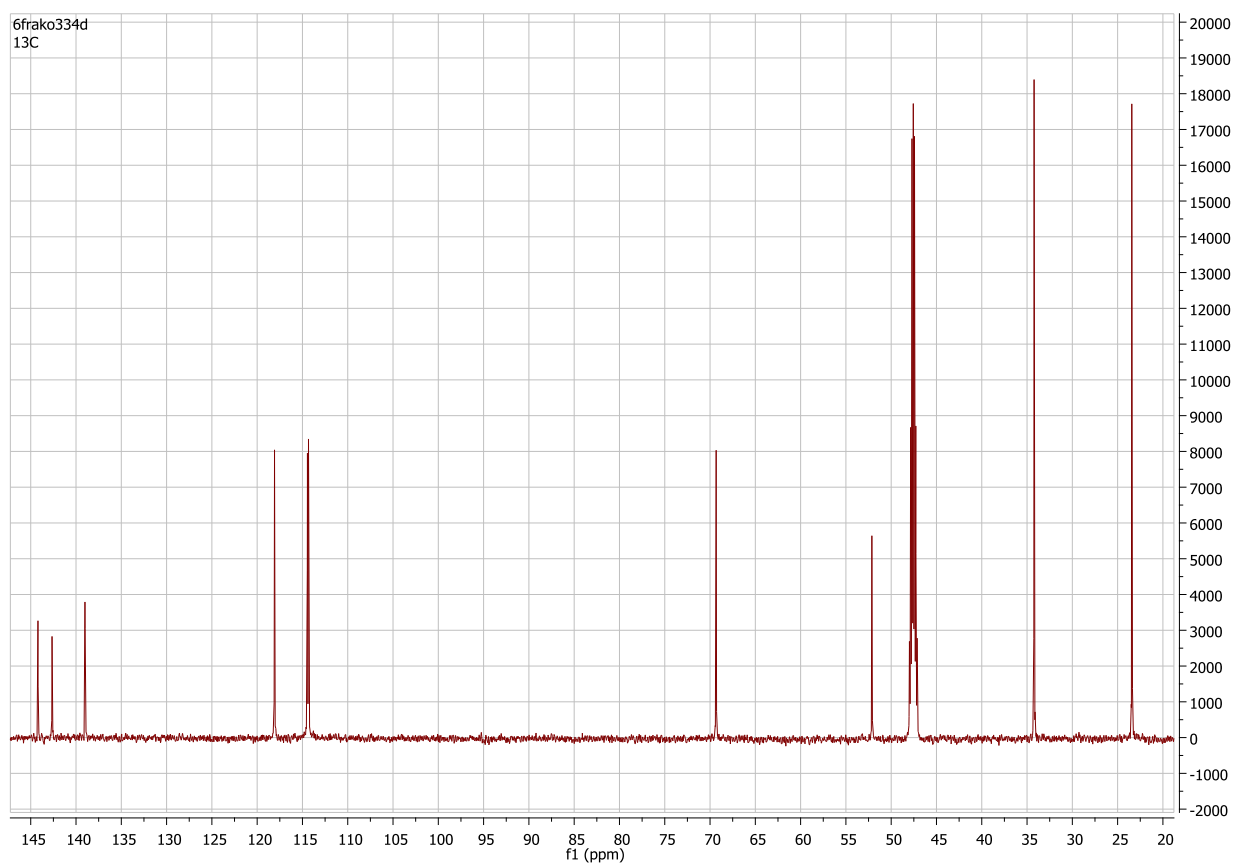
Το επόμενο στάδιο της συνθετικής πορείας αφορά την αποπροστασία των φαινολικών υδροξυλίων με σκοπό την παραλαβή των επιθυμητών διολών. Δυστυχώς όμως, κατά την θέρμανση της αλκοόλης **40** στους 180 °C, εντός άνυδρης υδροχλωρικής πυριδίνης, παρελήφθη το κυκλοεπέντυλο παράγωγο **41** και όχι η επιθυμητή διόλη. Ενδεχομένως, η παραλαβή της ένωσης **41** οφείλεται στις ιδιαίτερα έντονες/οξινες συνθήκες που απαιτούνται για την πραγματοποίηση της αντίδρασης. Για τον λόγο αυτό, η αποπροστασία του παραγώγου **36**, πραγματοποιήθηκε μετά από επίδραση τριβρωμιούχου βορίου στους -40 °C, ώστε τελικά παρελήφθη η επιθυμητή διόλη **37** (Σχήμα 18).

Παρακάτω παρατίθενται τα φάσματα ¹H-NMR και ¹³C-NMR του τελικού προϊόντος **37**. Στο φάσμα ¹H-NMR παρατηρούμε μια απλή κορυφή στα 3.50 ppm λόγω των μεθυλενικών πρωτονίων της υδροξυμέθυλο ομάδας καθώς και τρεις πολλαπλές κορυφές που συντονίζονται στα 1.96 - 1.90, 1.87 - 1.81 και 1.77 - 1.65 ppm οι οποίες οφείλονται στα πρωτόνια του κυκλοεπέντυλο υποκαταστάτη.

Επίσης, στο φάσμα ¹³C-NMR του μορίου, εκτός από τις κορυφές στην αρωματική περιοχή, είναι εμφανής η ύπαρξη μιας κορυφής στα 70.76 ppm η οποία αντιστοιχεί στον άνθρακα της υδροξυμέθυλο ομάδας. Ακόμη, διακρίνουμε τρεις κορυφές στα 53.57, 35.65 και 24.86 ppm οι οποίες οφείλονται στους άνθρακες της κυκλοεπέντυλο ομάδας.

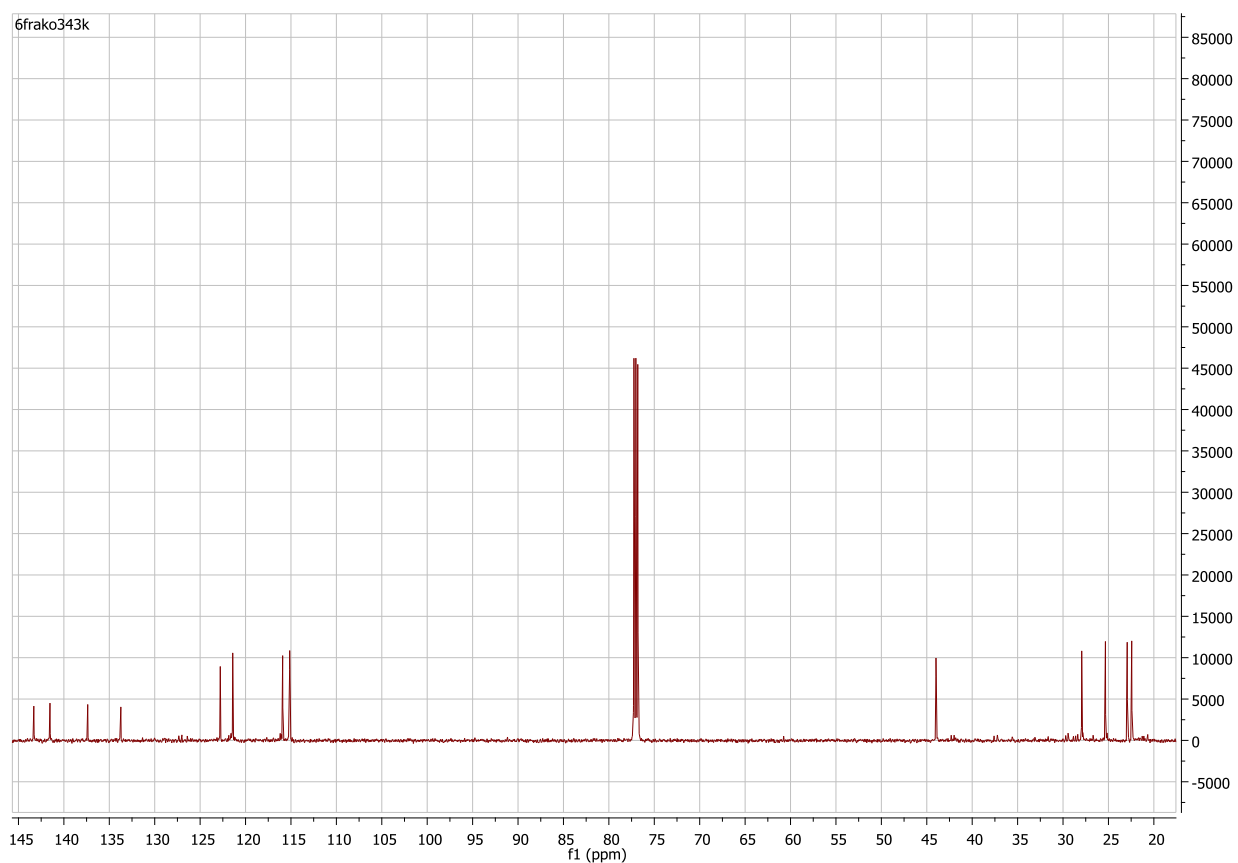


Εικόνα 7: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 37 σε MeOD



Εικόνα 8: Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης **37** σε MeOD

Ακολούθως παρατίθεται το φάσμα ^{13}C -NMR του παραγώγου **41**. Συγκρίνοντας το με το παραπάνω της εικόνας 8, παρατηρούμε ότι στην αρωματική περιοχή του φάσματος, εκτός από τις έξι κορυφές που προφανώς αντιστοιχούν στους άνθρακες του βενζολικού δακτυλίου, υπάρχουν και δύο επιπλέον στα 137.37 και στα 122.78 ppm, λόγω της ύπαρξης του διπλού δεσμού της κυκλοεπένυλο ομάδας. Ακόμη, οι κορυφές του φάσματος που παρατηρούνται στην περιοχή των αλειφατικών, και συγκεκριμένα στα 43.99, 27.94, 25.33, 22.93 και 22.94 ppm, αντιστοιχούν στους υπόλοιπους πέντε άνθρακες της κυκλοεπένυλο-ομάδας.

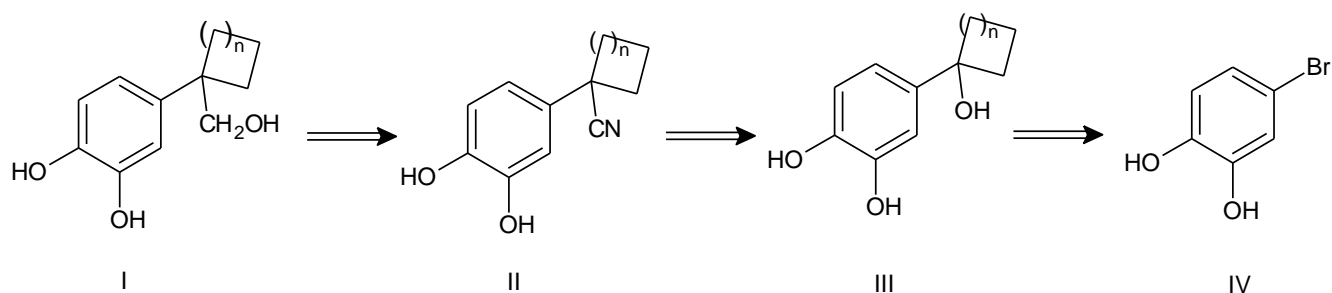


Εικόνα 9: Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης **41** σε CDCl_3

Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί ότι η συνολική απόδοση για την σύνθεση της διόλης **37** ήταν ιδιαίτερα χαμηλή, της τάξεως του 7%. Τα μεγαλύτερα προβλήματα αφορούσαν το πρώτο στάδιο της σύνθεσης των κυκλωμένων παραγώγων **35** και **39**, εξαιτίας της υδρόλυσης του εστέρα και των πολλών παραπροϊόντων που λαμβάναμε. Είναι αξιοσημείωτο ότι ιδιαίτερα στην περίπτωση του αντίστοιχου κυκλοβούτυλο παραγώγου έγιναν πολυάριθμες προσπάθειες επίτευξης της συγκεκριμένης αντίδρασης και δυστυχώς, αποδείχθηκε σχεδόν αδύνατη η παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος καθώς από το μίγμα της αντίδρασης απομονώθηκε κυρίως το αντίστοιχο μη κυκλωμένο παράγωγο μαζί με άλλα μη επιθυμητά παραπροϊόντα. Επίσης, η απόδοση της τελικής αντίδρασης για την αποπροστασία των αρωματικών υδροξυλίων, ακόμα και με την χρήση του τριβρωμιούχου βορίου, ήταν εξαιρετικά χαμηλή (περίπου 20%) και παράλληλα, ο καθαρισμός για την απομόνωση του τελικού προϊόντος αρκετά επίπονος. Βασιζόμενοι στα ανωτέρω, αποφασίστηκε η αναζήτηση μίας εναλλακτικής πορείας για τη σύνθεση των προϊόντων μας.

Κατά συνέπεια, θεωρήσαμε ότι η παρασκευή των επιθυμητών αλκοολών **I** θα μπορούσε να υλοποιηθεί από το αντίστοιχο νιτρίλιο **II**, μετά από υδρόλυση του και εν συνεχεία, αναγωγή του

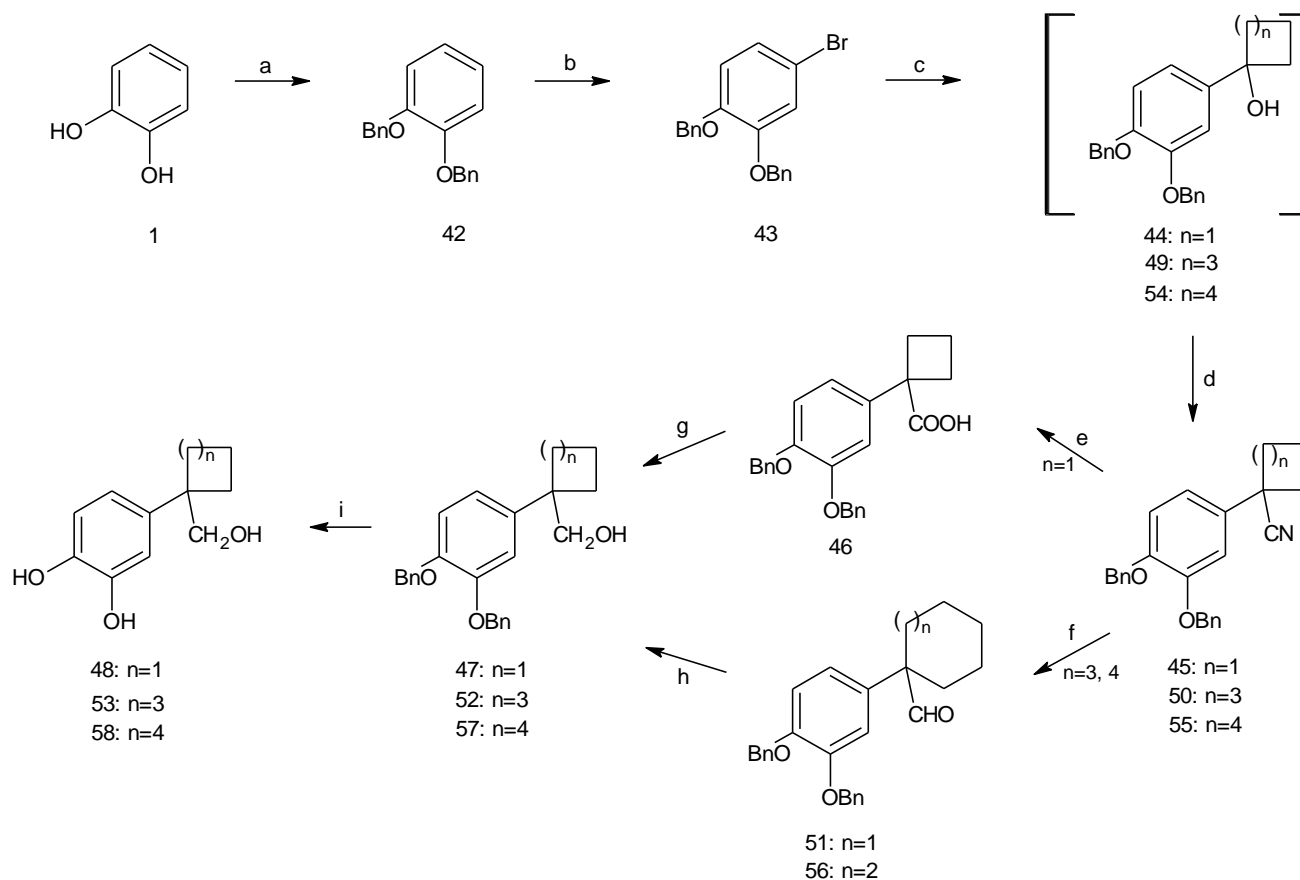
ενδιάμεσου οξέος (Σχήμα 19). Επίσης, η σύνθεση του νιτριλίου **II** είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί από την αλκοόλη **III**, η οποία τέλος θα μπορούσε να παραχθεί από το βρωμο παράγωγο **IV**, είτε μέσω της αντίδρασης Grignard είτε παρουσία του κατάλληλου οργανολιθιακού αντιδραστήριου και της κετόνης που χρειάζεται σε κάθε περίπτωση (Σχήμα 19).



Σχήμα 19: Ρετροσύνθεση των παραγώγων της υδροξυτυροσόλης του γενικού τύπου V

Αρχικά λοιπόν, το πρώτο στάδιο της συνθετικής μας πορείας επιχειρήθηκε να πραγματοποιηθεί μέσω της αντίδρασης Grignard καθώς το αντιδραστήριο που απαιτούνταν, το 4-βρωμο-1,2-διμεθοξυβενζόλιο, ήταν εμπορικά διαθέσιμο. Δυστυχώς, τα αποτελέσματα της παραπάνω αντίδρασης δεν ήταν ικανοποιητικά καθώς παρά τις πολυάριθμες προσπάθειες βελτιστοποίησης που έγιναν, η απόδοση παρέμεινε ιδιαίτερα χαμηλή ενώ το πολύπλοκο μίγμα προϊόντων που λαμβάναμε καθιστούσε τον καθαρισμό, για την απόμκνωση του προϊόντος, αρκετά επίπονο και χρονοβόρο. Επιπλέον, όπως ήδη προαναφέρθηκε, η απομάκρυνση της μεθύξυ ομάδας κατά την αποπροστασία των υδροξυλίων του βενζολικού δακτυλίου είχε αποδειχθεί ιδιαίτερα δύσκολη. Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, αποφασίστηκε να χρησιμοποιηθεί ένα οργανολιθιακό αντιδραστήριο με σκοπό το σχηματισμό του ανιόντος επί του αρωματικού δακτυλίου καθώς και βένζυλο-ομάδες για την προστασία των φαινολικών υδροξυλίων.

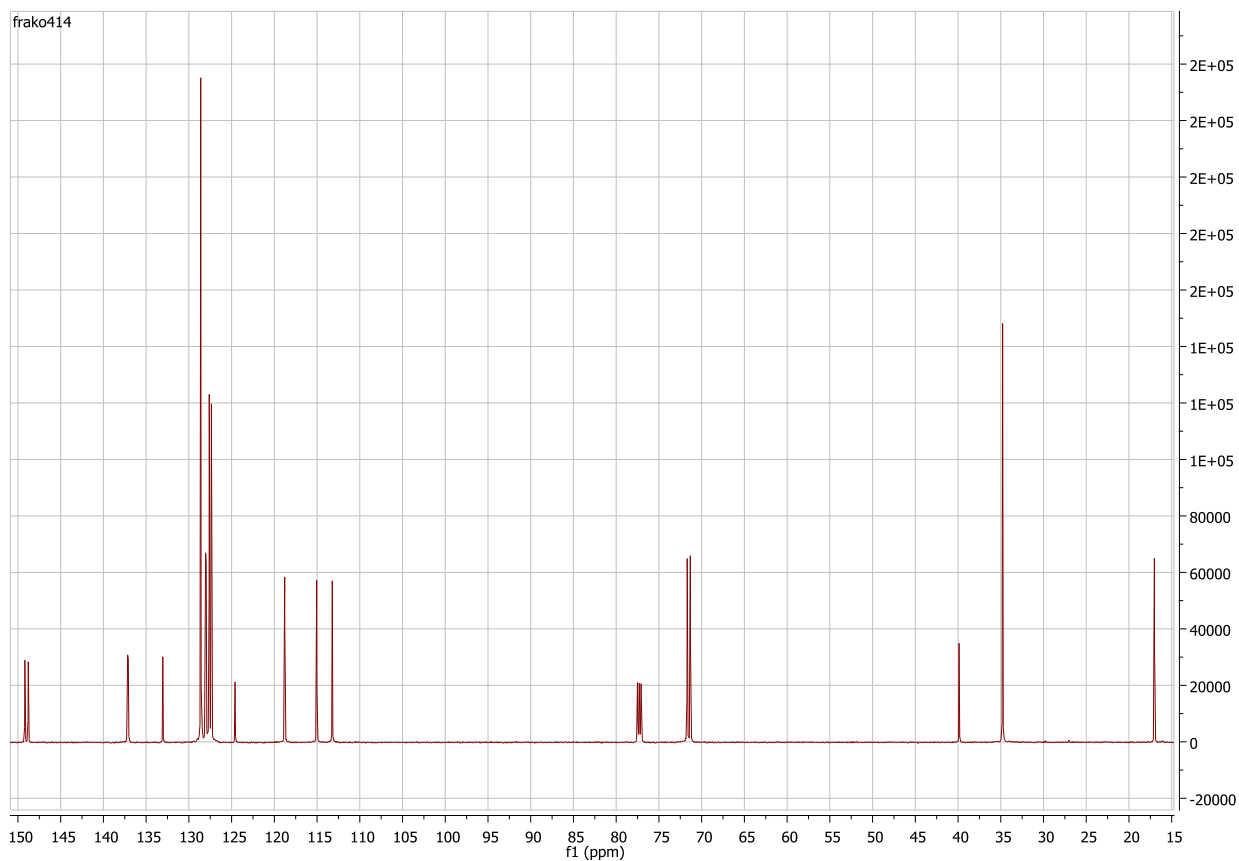
Έτσι, χρησιμοποιήθηκε ως πρώτη ύλη η κατεχόλη **1**, από την οποία με επίδραση βένζυλοβρωμιδίου, υπό αλκαλικές συνθήκες, λαμβάνεται ποσοτικά το διβένζυλοξυ παράγωγο **42** (Σχήμα 20). Ακολούθως, με επίδραση N-βρωμοηλεκτριμιδίου εντός ακετονιτριλίου λαμβάνεται το επιθυμητό βρωμίδιο **43**, του οποίου η σύνθεση επιτυγχάνεται σε πολύ υψηλή απόδοση (91.2 %). Από το παράγωγο **43**, με επίδραση n-BuLi στους $-78\text{ }^\circ\text{C}$ και ακολούθως της κατάλληλης κετόνης παραλαμβάνονται οι επιθυμητές κυκλοβουτανόλη **44**, κυκλοεξανόλη **49** και κυκλοεπτανόλη **54** (Σχήμα 20). Αξίζει να αναφερθεί ότι οι παραπάνω αλκοόλες αφυδατώνονται εύκολα προς τις αντίστοιχες ολεφίνες. Ειδικά, όσον αφορά την περίπτωση της αντίστοιχης κυκλοπεντανόλης, δεν κατέσται δυνατή η απομόκνωση της καθώς η αφυδάτωση του μορίου ήταν ακαριαία.



Σχήμα 20 : Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) K_2CO_3 , BnBr, ακετόνη, βρασμός b) NBS, ACN c) $n-BuLi$, κατάλληλη κετόνη, THF άνυδρο, $-78^\circ C$; d) TMSCN, $InCl_3$, CH_2Cl_2 άνυδρο; e) NaOH 20%, EtOH, $100^\circ C$; f) DIBAL 1M σε CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 άνυδρο, $-70^\circ C$; g) $LiAlH_4$, THF άνυδρο; h) $NaBH_4$, MeOH άνυδρο; i) H_2 , Pd/C, 50 psi, EtOH απόλυτη.

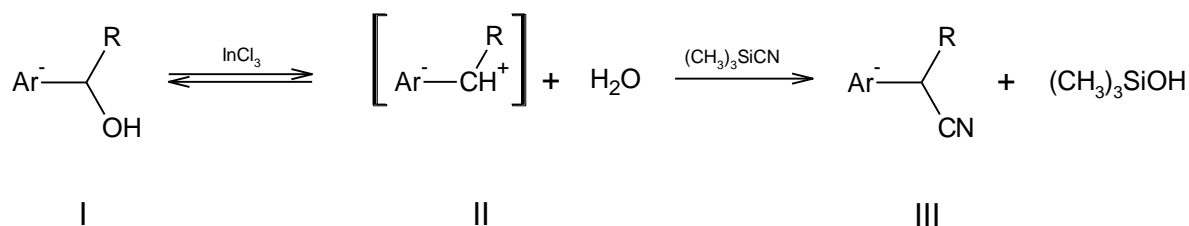
Για τον λόγο αυτό, μετά την ολοκλήρωση της παραπάνω αντίδρασης, οι αλκοόλες που λαμβάνονται, κατεργάζονται όσο δυνατόν πιο γρήγορα και χρησιμοποιούνται άμεσα στο επόμενο στάδιο της συνθετικής μας πορείας. Έτσι λοιπόν, από τις ενώσεις **44**, **49** και **54** παρουσία τριμεθυλοσιλυλονιτριλίου και χλωριούχου ινδίου παρασκευάζονται τα αντίστοιχα νιτρίλια **45**, **50** και **55** (Σχήμα 20).

Στο φάσμα ^{13}C -NMR του νιτρίλιου **45** που ακολουθεί, στην περιοχή των αρωματικών, εκτός από τις κορυφές που αντιστοιχούν στους άνθρακες των βενζολικών δακτυλίων, παρατηρούμε και μια κορυφή στα 124.60 ppm η οποία οφείλεται στη παρουσία του άνθρακα της κυανομάδας. Ακόμη, στην περιοχή των αλειφατικών, οι κορυφές που συντονίζονται στα 71.69 και 71.33 ppm οφείλονται στα μεθυλένια των δύο βενζυλόξυ-ομάδων ενώ οι κορυφές που παρατηρούνται στα 39.88, 34.78 και 17.03 ppm αντιστοιχούν στους άνθρακες της κυκλοβούτυλο-ομάδας.



Εικόνα 10: Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης **45** σε CDCl_3

Όσον αφορά τον μηχανισμό της παραπάνω αντίδρασης, όπως είναι εμφανές από το σχήμα που ακολουθεί, η βενζυλική αλκοόλη του γενικού τύπου **I** παρουσία ενός οξέος κατά Lewis μετατρέπεται στο αντίστοιχο ενδιάμεσο καρβοκατιόν **II**, από το οποίο τελικά μετά από επίδραση με το ανιόν νιτριλίου παράγεται το επιθυμητό νιτρίλιο **III** (Σχήμα 21).



Σχήμα 21: Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης μετατροπής των βενζυλικών αλκοολών προς τα αντίστοιχα νιτρίλια

Αξίζει να αναφερθεί ότι τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν είναι χαμηλού κόστους και εύκολα προσβάσιμα. Επιπλέον, η εν λόγω αντίδραση πραγματοποιείται υπό πολύ ήπιες συνθήκες και σε σύντομο χρονικό διάστημα (2 ώρες) ενώ η κατεργασία της, με σκοπό την απομόνωση του επιθυμητού προϊόντος, είναι εξαιρετικά απλή.

Το επόμενο στάδιο της συνθετικής πορείας αφορά την υδρόλυση του νιτρίλιου προς το αντίστοιχο οξύ. Έτσι, μετά από θέρμανση του κυκλοβουτανονιτρίλιου **45** υπό αλκαλικές συνθήκες, εντός αιθανόλης, παραλαμβάνεται το επιθυμητό οξύ **46**. Πρέπει να τονιστεί ότι η εν λόγω αντίδραση απαιτεί ιδιαίτερα έντονες συνθήκες (δυήμερο βρασμό σε μίγμα αιθανόλης / 20% καυστικού νατρίου) και είχε ικανοποιητική απόδοση μόνο στην περίπτωση του κυκλοβούτυλο παραγώγου.

Συγκεκριμένα, η υδρόλυση των νιτρίλιων των κυκλοξέυλο και κυκλοέπτυλο παραγώγων **50** και **55** αντίστοιχα επιχειρήθηκε με πολυάριθμους τρόπους όπως:

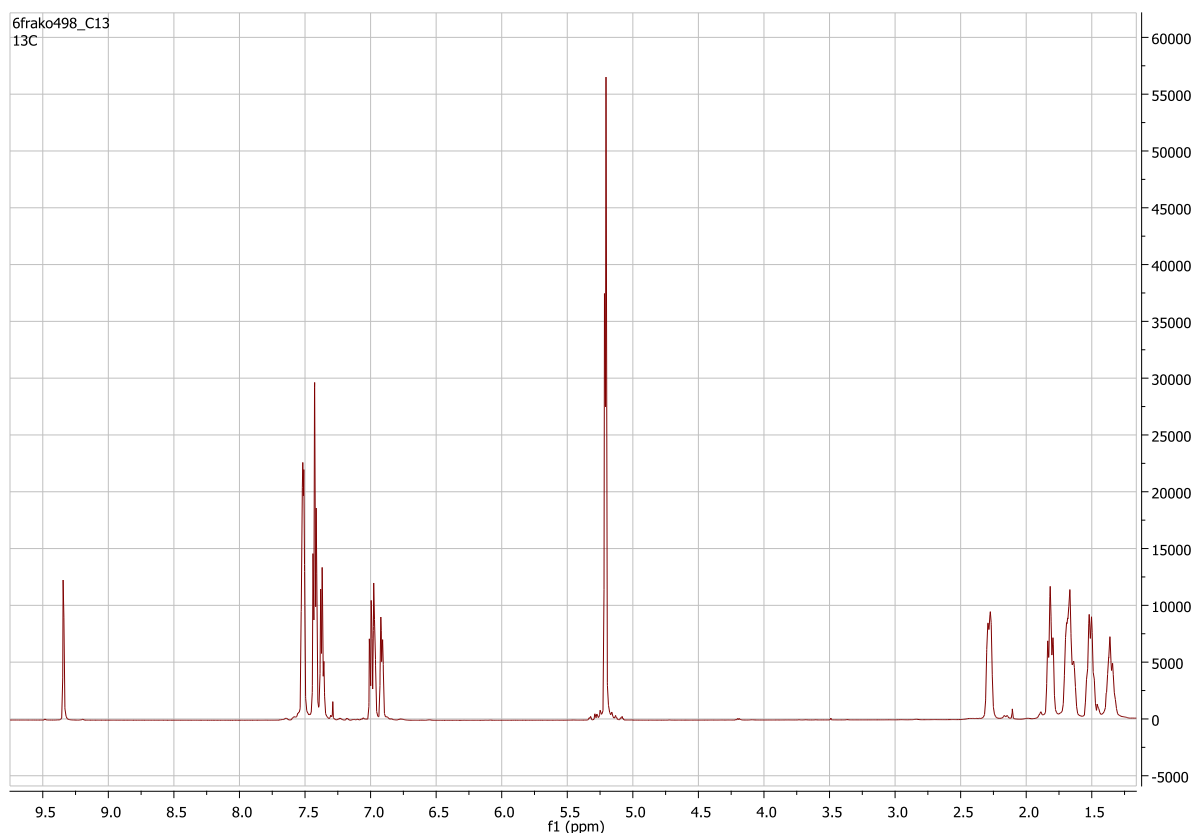
- Παρουσία αλκαλικών συνθηκών (από 20 έως 40% διαλύματος καυστικού νατρίου) και θέρμανσης (από 120 έως 135 °C) εντός αιθανόλης ή διαιθυλενογλυκόλης
- Στο αυτόκλειστο υπό πίεση και θέρμανση στους 160 °C παρουσία καυστικού καλίου εντός αιθανόλης
- Σε συσκευή μικροκυμάτων υπό θέρμανση στους 125 °C παρουσία καυστικού νατρίου εντός αιθανόλης
- Υπό όξινες συνθήκες παρουσία θεικού οξέος εντός αιθανόλης
- Ακόμη, επιχειρήθηκε η μετατροπή των εν λόγω νιτρίλιων προς τους αντίστοιχους εστέρες παρουσία τριμεθυλοσιλοχλωριδίου εντός απόλυτης αιθανόλης.

Δυστυχώς, οι παραπάνω προσπάθειες είτε απέτυχαν είτε οδήγησαν στη παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος σε πολύ χαμηλή απόδοση.

Για τον λόγο αυτό, αποφασίσαμε να τροποποιήσουμε την πορεία μας και να επιχειρήσουμε τη μετατροπή των νιτρίλιων **50** και **55** προς τις αντίστοιχες αλδεΐδες. Έτσι, από τα κυκλοξέυλο και κυκλοέπτυλο παράγωγα **50** και **55** αντίστοιχα, επιδρώντας με DIBAL εντός άνυδρου CH₂Cl₂ και

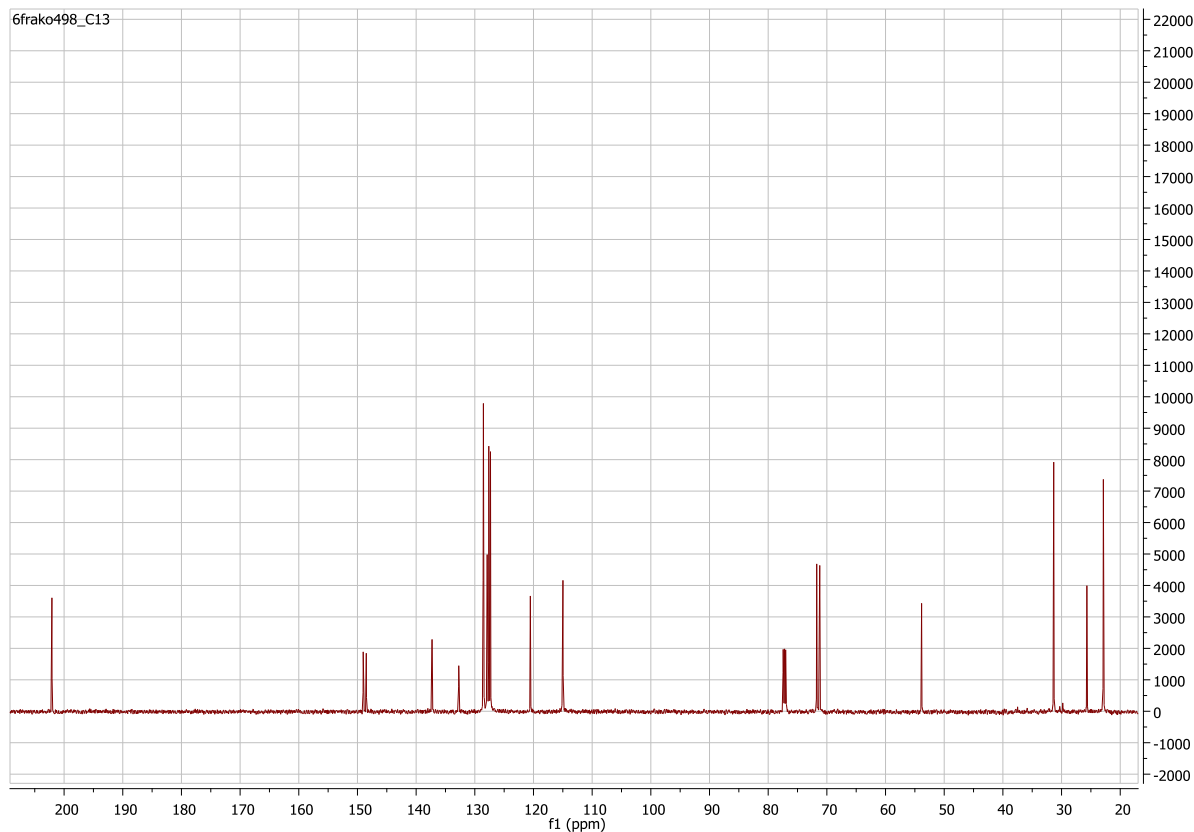
υπό ψύξη στους $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, παρασκευάζονται οι επιθυμητές αλδεύδες **51** και **56** αντίστοιχα (Σχήμα 20). Η τροποποίηση αυτή διευκόλυνε σε μεγάλο βαθμό την πορεία μας καθώς η εν λόγω αντίδραση παραγματοποιείται μόλις μέσα σε μία ώρα ενώ η κατεργασία της είναι απλή και σύντομη.

Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ που παρατίθενται ακολούθως αφορούν την κυκλοεξανοκαρβοξαλδεύδη **51**. Στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ είναι εμφανής η ύπαρξη μιας απλής κορυφής στα 9.35 ppm η οποία οφείλεται στην παρουσία της αλδεϋδομάδας του μορίου. Στην περιοχή των αλειφατικών διακρίνουμε δύο απλές κορυφές στα 5.22 και 5.21 ppm που υποδεικνύουν την παρουσία των μεθυλενίων των δύο βενζυλόξυ ομάδων καθώς και πέντε πολλαπλές κορυφές στα 2.33 - 2.24 , 1.85 - 1.78 , 1.73 - 1.60 , 1.56 - 1.45 και 1.41 - 1.31 ppm οι οποίες αντιστοιχούν στα πρωτόνια του κυκλοέξυλο υποκαταστάτη.



Εικόνα 11: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της αλδεϋδης **51** σε CDCl_3

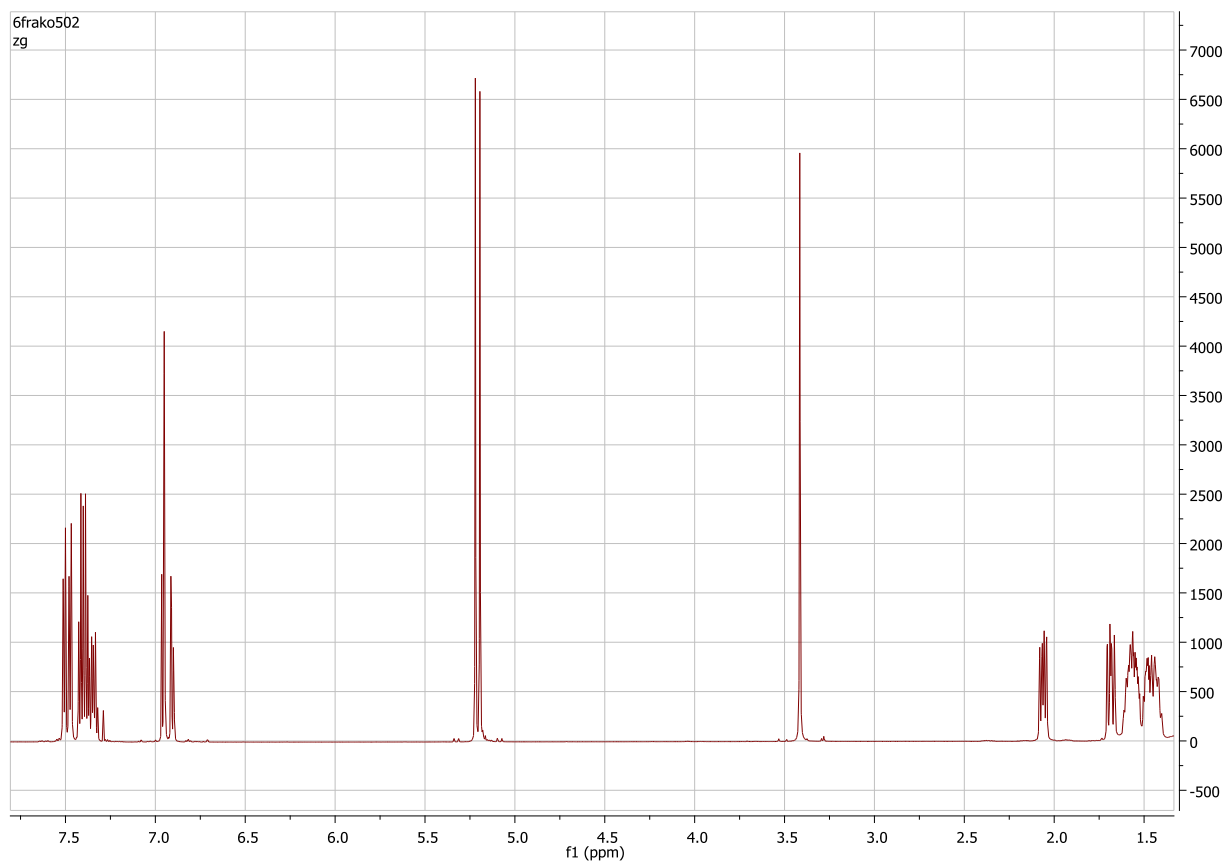
Στο φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ που ακολουθεί παρατηρούμε μια κορυφή η οποία συντονίζεται στα 202.08 ppm και υποδεικνύει επίσης την ύπαρξη της αλδεϋδομάδας ενώ οι κορυφές στα 53.85 , 31.34 , 25.69 και 22.88 ppm οφείλονται προφανώς στους άνθρακες της κυκλοέξυλο ομάδας.



Εικόνα 12: Φάσμα ^{13}C -NMR της αλδεΐδης **51** σε CDCl_3

Στη συνέχεια, μετά από αναγωγή του οξέος **46** με λιθιοαργλιουδρίδιο καθώς και των αλδεϊδών **51** και **56** με νατριοβοροϋδρίδιο παρελήφθησαν σε πολύ καλή απόδοση (πάνω από 80%) οι αντίστοιχες αλκοόλες **47**, **52** και **57** (Σχήμα 20).

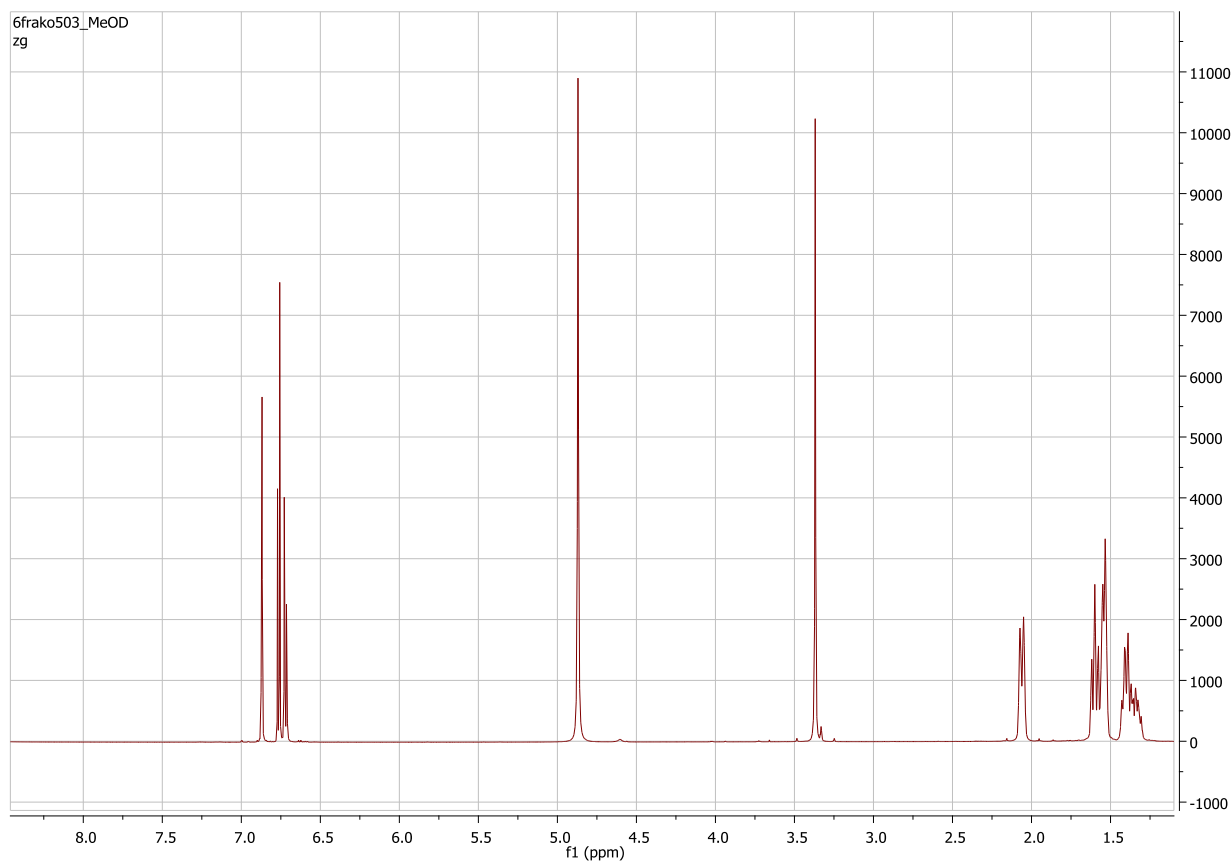
Το φάσμα που ακολουθεί αφορά την αλκοόλη **57** και είναι εμφανής η ύπαρξη μιας απλής κορυφής στα 3.39 ppm που οφείλεται στα μεθυλικά πρωτόνια της μεθανόλης ενώ οι πολλαπλές κορυφές στα 1.61 - 1.48, 1.47 - 1.38, 2.07 - 1.99 και 1.71 - 1.62 ppm μαρτυρούν την παρουσία του κυκλοέπιπλο υποκταστάτη.



Εικόνα 13: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της αλκοόλης **57** σε CDCl_3

Τέλος, τα επιθυμητά τελικά παράγωγα **48**, **53** και **58** παρασκευάστηκαν μετά από καταλυτική υδρογόνωση των αντίστοιχων αλκοολών **47**, **52** και **57** εντός απόλυτης αιθανόλης και υπό πίεση 50 psi.

Ενδεικτικά ακολούθως παρατίθεται το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του κυκλοξυλο παραγώγου **53** στο οποίο, εν συγκρίσει με τα παραπάνω των προστατευμένων μορίων, είναι εμφανής η απουσία των πολλαπλών κορυφών που συντονίζονται περίπου στα 7.5 ppm καθώς και των δύο απλών κορυφών στα περίπου 5.2 ppm, γεγονός που υποδηλώνει την απομάκρυνση των δυο βενζυλόξυ προστατευτικών ομάδων του μορίου.

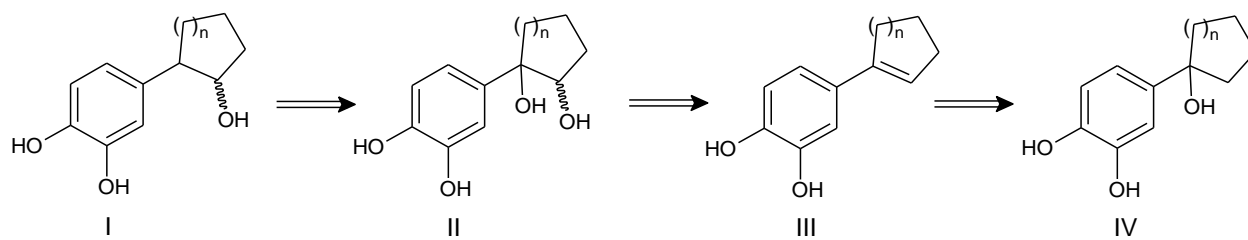


Εικόνα 14: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του παραγώγου **53** σε MeOD

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι η νέα πορεία που ακολουθήσαμε για την παρασκευή των επιθυμητών αλκοολών **48**, **53** και **58** σε σύγκριση με την αρχική, ήταν πολύ πιο απλή και αποτελεσματική. Γενικά, οι περισσότερες αντιδράσεις επιτεύχθηκαν σε πολύ καλή απόδοση ενώ δεν απαιτούσαν κάποια δύσκολη κατεργασία. Πιο συγκεκριμένα αξίζει να αναφέρουμε ότι η αντικατάσταση των μέθυλο-ομάδων με τις βένζυλο-ομάδες, που χρησιμοποιήθηκαν για την προστασία των φαινολικών υδροξυλίων, αποδείχθηκε ιδιαίτερα ωφέλιμη καθώς η απομάκρυνση των τελευταίων πραγματοποιήθηκε εύκολα και υπό πολύ ήπιες συνθήκες. Παράλληλα, η απόδοση της συγκεκριμένης αντίδρασης κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα (80-85 %) ενώ, μετά την ολοκλήρωσή της, η κατεργασία που απαιτείται για την παραλαβή του τελικού προϊόντος είναι απλή και σύντομη. Τέλος, η αντίδραση που πραγματοποιήθηκε με τη χρήση οργανολιθιακού αντιδραστήριου με σκοπό την παραλαβή των επιθυμητών αλκοολών **44**, **49** και **54** επιτεύχθηκε με απλό τρόπο και παρουσίασε επαναληψιμότητα για όλα τα μόρια της σειράς, ενώ δεν απαιτούσε κάποια δύσκολη κατεργασία, σε αντίθεση με τις προηγούμενες προσπάθειές μας.

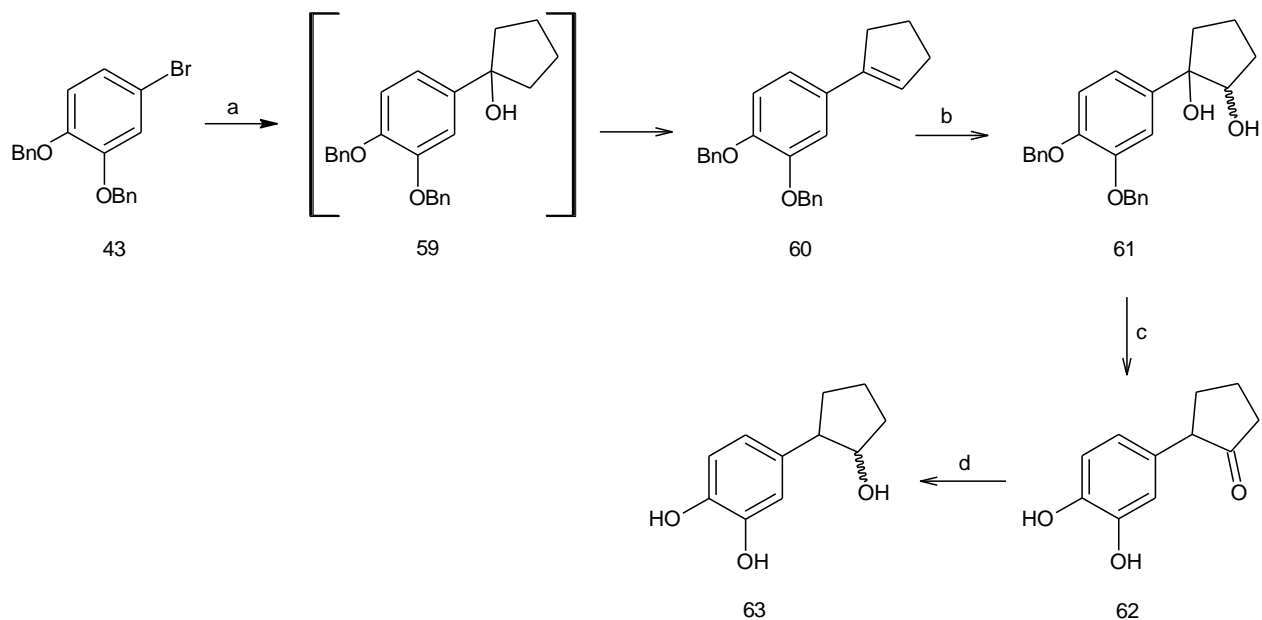
3.5 Σύνθεση των παραγώγων της ΥΤ του γενικού τύπου VI

Όπως αναφέρθηκε ήδη παραπάνω, τα παράγωγα της ΥΤ που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία είναι υποκατεστημένα με μια αλεικυκλική υδρογονανθρακική αλυσίδα η οποία συνδέεται στον α- και στον β- άνθρακα της πλευρικής αλυσίδας του μορίου (Σχήμα 4). Σύμφωνα με το παρακάτω ρετροσυνθετικό σχήμα, η σύνθεση των ενώσεων αυτών θα μπορούσε να επιτευχθεί μέσω της διόλης **II**, μετά από αναγωγή του βενζυλικού υδροξυλίου. Επίσης, η παρασκευή της εν λόγω διόλης είναι δυνατή μετά από υδροξυλίωση της ολεφίνης **III**, η οποία θα μπορούσε να προκύψει ύστερα από αφυδάτωση της αλκοόλης **VI** (σχήμα 22). Η σύνθεση της τελευταίας έχει περιγραφεί εκτενώς παραπάνω (σχήμα 20, κεφ 3.4).



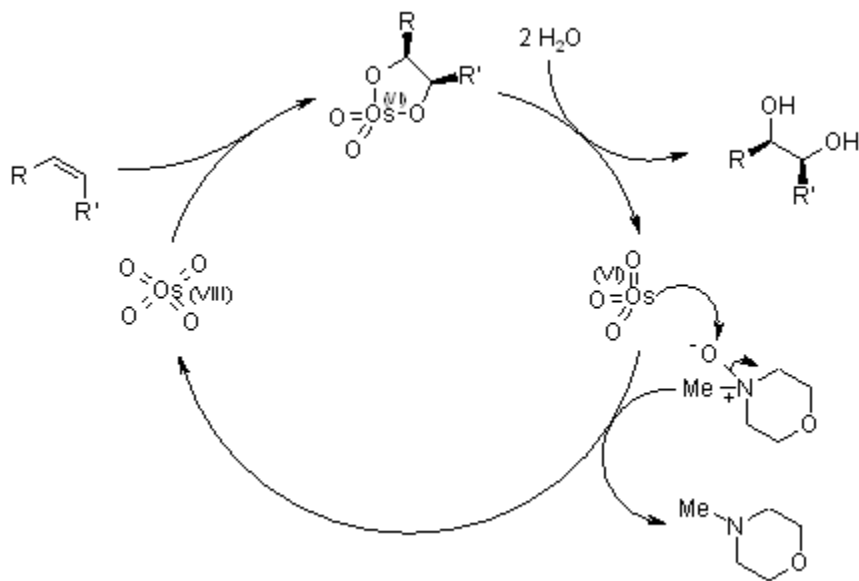
Σχήμα 22: Ρετροσύνθεση των παραγώγων της υδροξυτυροσόλης του γενικού τύπου VI

Αρχικά λοιπόν, με επίδραση του ανιόντος του παραγώγου **43** επί της κυκλοπεντανόνης, λαμβάνεται η ενδιάμεση αλκοόλη **59**, η οποία αφυδατώνεται αυθορμήτως προς την ολεφίνη **60**. Εν συνεχεία, από την ολεφίνη **60**, με επίδραση τετροξειδίου του οσμίου και N-οξειδίου της N-μεθυλομορφολίνης παρασκευάζεται η cis-διόλη **61** (Σχήμα 23).



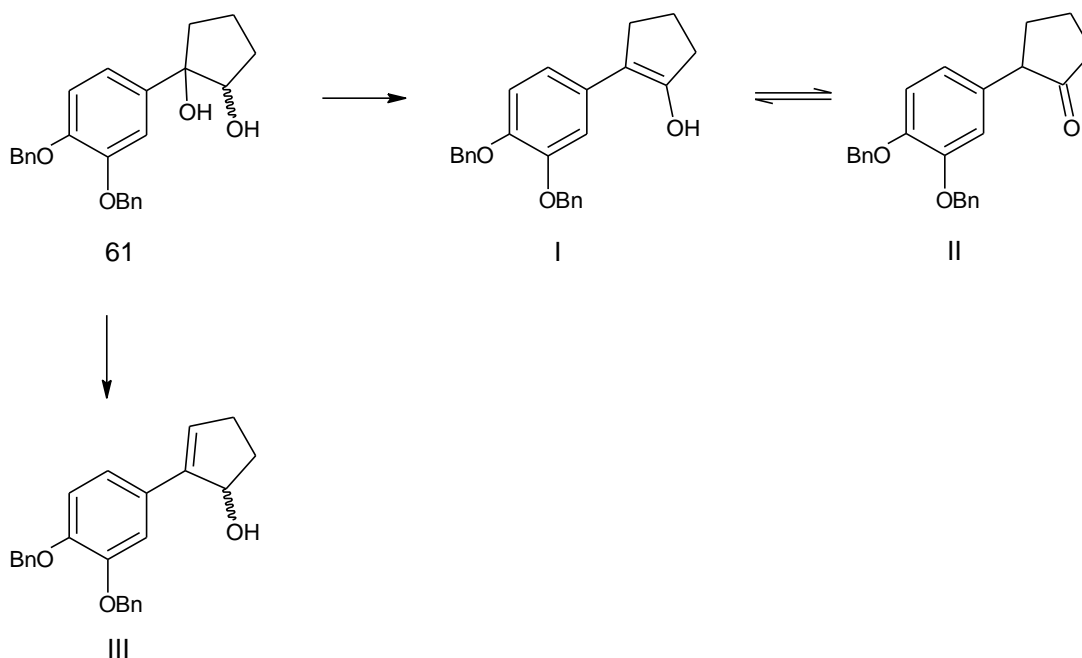
Σχήμα 23 : Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) n-BuLi, κυκλοπεντανόνη, THF άνυδρο, - 78 °C; b) OsO₄, NMO, t-BuOH, ακετόνη, H₂O; c) H₂, Pd/C, 50 psi, EtOH απόλυτη; d) NaBH₄, MeOH άνυδρη;

Όσον αφορά τον μηχανισμό με τον οποίο πραγματοποιείται η αντίδραση αυτή, όπως παρατηρούμε και από το παρακάτω σχήμα (Σχήμα 24), η ολεφίνη αντιδρώντας με το τετροξειδίου του οσμίου οδηγεί στη σύνθεση του αντίστοιχου ενδιάμεσου εστέρα του οσμίου, από τον οποίο στη συνέχεια συντίθεται η επιθυμητή 1,2-διόλη, μετά από υδρόλυση του. Παράλληλα, το N-οξειδίο της N-μεθυλομορφολίνης συμβάλλει στην «αναγέννηση» του τετροξειδίου του οσμίου, καθώς το αντιδραστήριο αυτό είναι ικανό να οξειδώνει το Os(VI) προς Os(VIII), διαδραματίζοντας έτσι καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της αντίδρασης.



Σχήμα 24: Μηχανισμός της Upjohn διυδροξυλίωσης (Πηγή <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/upjohn-dihydroxylation.shtml>)

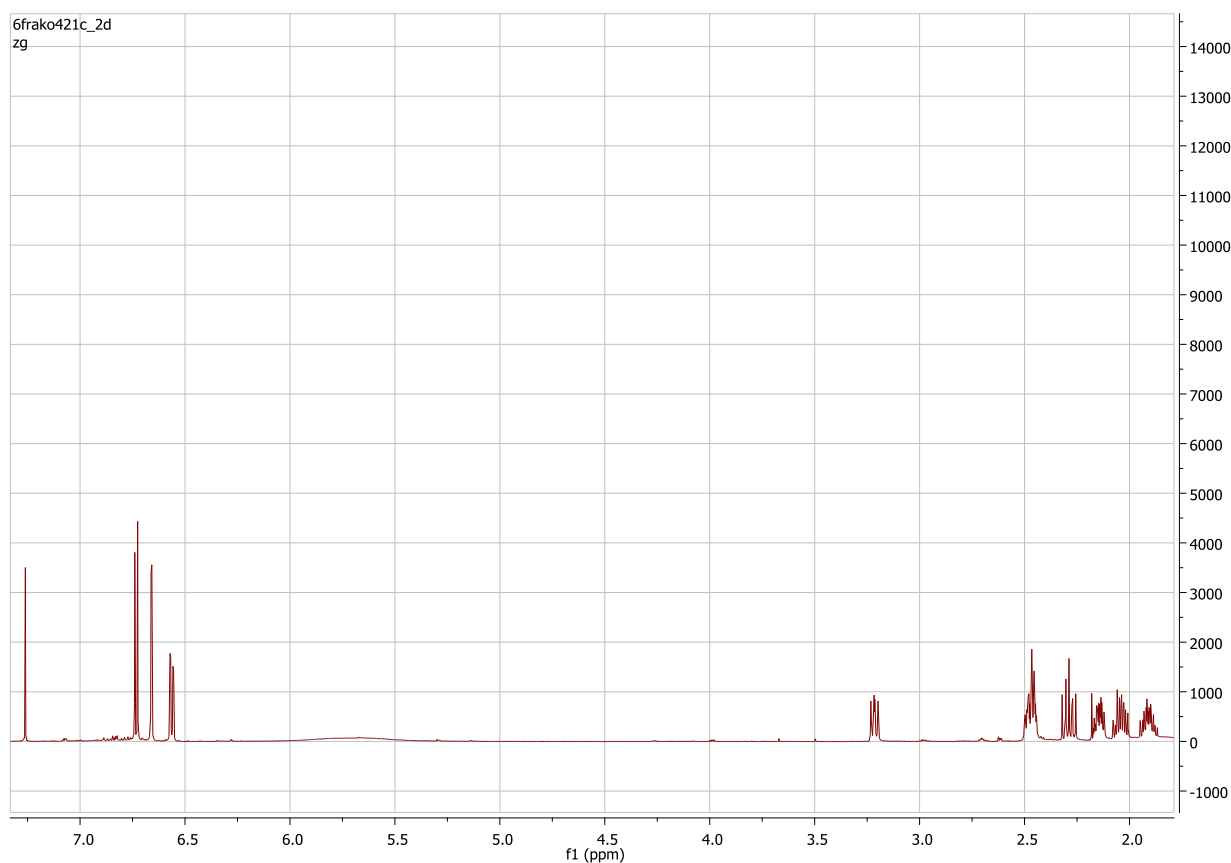
Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί ότι η διόλη **61** παρουσιάζει σχετική αστάθεια καθώς φαίνεται να αφυδατώνεται αυθόρμητα, γεγονός που συμπεραίνεται από τα αντίστοιχα φάσματα ¹H-NMR και ¹³C-NMR. Βασίζόμενοι στα τελευταία λοιπόν, παρατηρούμε ότι η συγκεκριμένη αλκοόλη αφυδατώνεται πιθανώς τόσο προς το παράγωγο **III**, όσο και προς το παράγωγο **I**, το οποίο μετά από μετάθεση του διπλού δεσμού δίνει την κετόνη **II**. Τα πιθανά αυτά προϊόντα αφυδάτωσης απεικονίζονται στο σχήμα που ακολουθεί (Σχήμα 25).



Σχήμα 25: Πιθανά προϊόντα αφυδάτωσης της 1,2-διόλης **61**

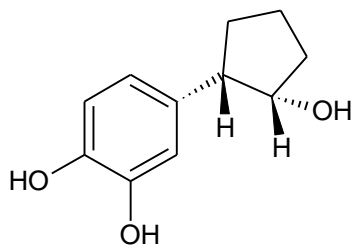
Για τον λόγο αυτό, χωρίς κάποια επιπλέον διαδικασία ταυτοποίησης του παραγώγου **61**, προχωρήσαμε στην αποπροστασία αυτού μέσω καταλυτικής υδρογόνωσης στα 50 psi για 4 ώρες (Σχήμα 23). Το προϊόν το οποίο παρελήφθη, όπως διαπιστώθηκε με την βοήθεια φασματοσκοπίας NMR μίας και δύο διαστάσεων, είναι η κετόνη **62**. Φαίνεται ότι κατά τη διάρκεια της υδρογόνωσης, χωρίς να μπορούμε να εξάγουμε σίγουρα συμπεράσματα για τη σειρά των αντιδράσεων που έλαβαν χώρα, πραγματοποιείται η απομάκρυνση των προστατευτικών ομάδων καθώς και η αφυδάτωση της διόλης προς το παράγωγο **I** (Σχήμα 25). Στη συνέχεια, μέσω μετάθεσης του διπλού δεσμού λαμβάνεται η κετόνη **62** (Σχήμα 23).

Το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ που ακολουθεί αφορά την κετόνη **62** και είναι εμφανής στην περιοχή των αρωματικών, μόνο η παρουσία τριών διπλών κορυφών στα 6.73, 6.66 και 6.56 ppm οι οποίες αντιστοιχούν στα πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου, υποδηλώνοντας προφανώς ότι έχει επιτευχθεί η αποπροστασία του μορίου. Ακόμη, διακρίνουμε μια πολλαπλή κορυφή στα 3.25 - 3.18 ppm η οποία οφείλεται στο βενζυλικό πρωτόνιο που «γειτονεύει» με την καρβόνυλο-ομάδα και για τον λόγο αυτό είναι πιο «αποπροστατευμένο» σε σχέση με τα υπόλοιπα της κυκλοπεντανόνης που εμφανίζονται σε χαμηλότερη συχνότητα στο φάσμα.

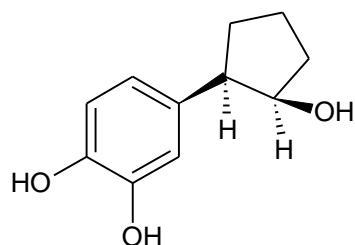


Εικόνα 15: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της κετόνης **62** σε CDCl_3

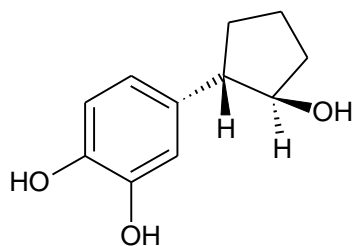
Η τελική αλκοόλη **63** παρασκευάστηκε μετά από αναγωγή της κετόνης **62** με νατριοβοροϋδρίδιο εντός άνυδρης μεθανόλης (Σχήμα 23). Από τον μηχανισμό της αντίδρασης αναγωγής του καρβονυλίου είναι φανερό ότι είναι εφικτή η σύνθεση 4 διαστερομερών (Σχήμα 26). Μετά από καθαρισμό του μίγματος της αντίδρασης με τη χρήση συστήματος παρασκευαστικής υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) συνδεδεμένη με ανιχνευτή υπεριώδους-ορατού, παρελήφθησαν δύο μόνο παράγωγα, η 4-[(1R,2R)-2-υδροξυκυκλοπεντυλ]βενζο-1,2-διόλη και 4-[(1R,2S)-2-υδροξυκυκλοπεντυλ]βενζο-1,2-διόλη, σε αναλογία 3/1 αντίστοιχα. Η ταυτοποίηση της δομής τους έγινε με την βοήθεια φασματοσκοπίας NMR μίας και δύο διαστάσεων (^1H , ^{13}C , HMQC, HMBC, COSY και NOESY).



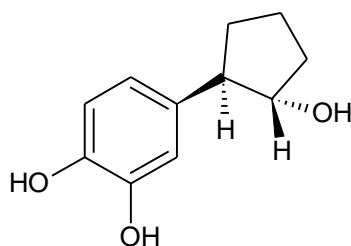
4-[(1S,2S)-2-υδροξυκυκλοπεντυλ]βενζο-1,2-διόλη



4-[(1R,2R)-2-υδροξυκυκλοπεντυλ]βενζο-1,2-διόλη



4-[(1S,2R)-2-υδροξυκυκλοπεντυλ]βενζο-1,2-διόλη

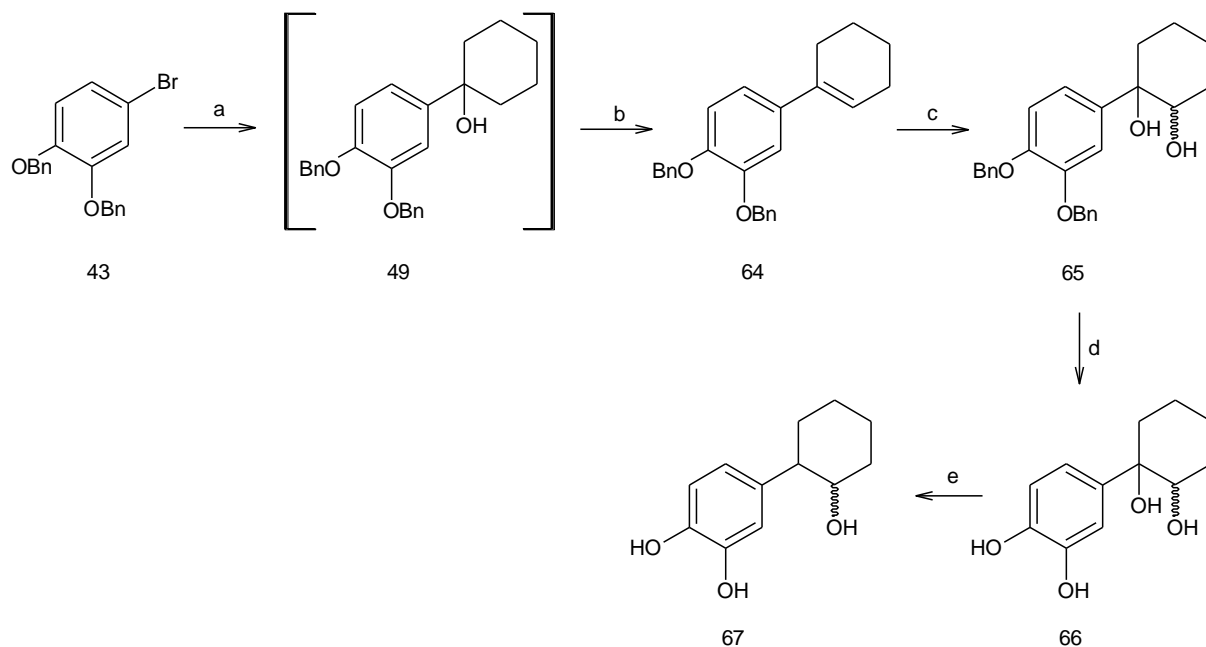


4-[(1R,2S)-2-υδροξυκυκλοπεντυλ]βενζο-1,2-διόλη

Σχήμα 26: Τα πιθανά προϊόντα από την αντίδραση αναγωγής της κετόνης **62** προς την αλκοόλη **63**

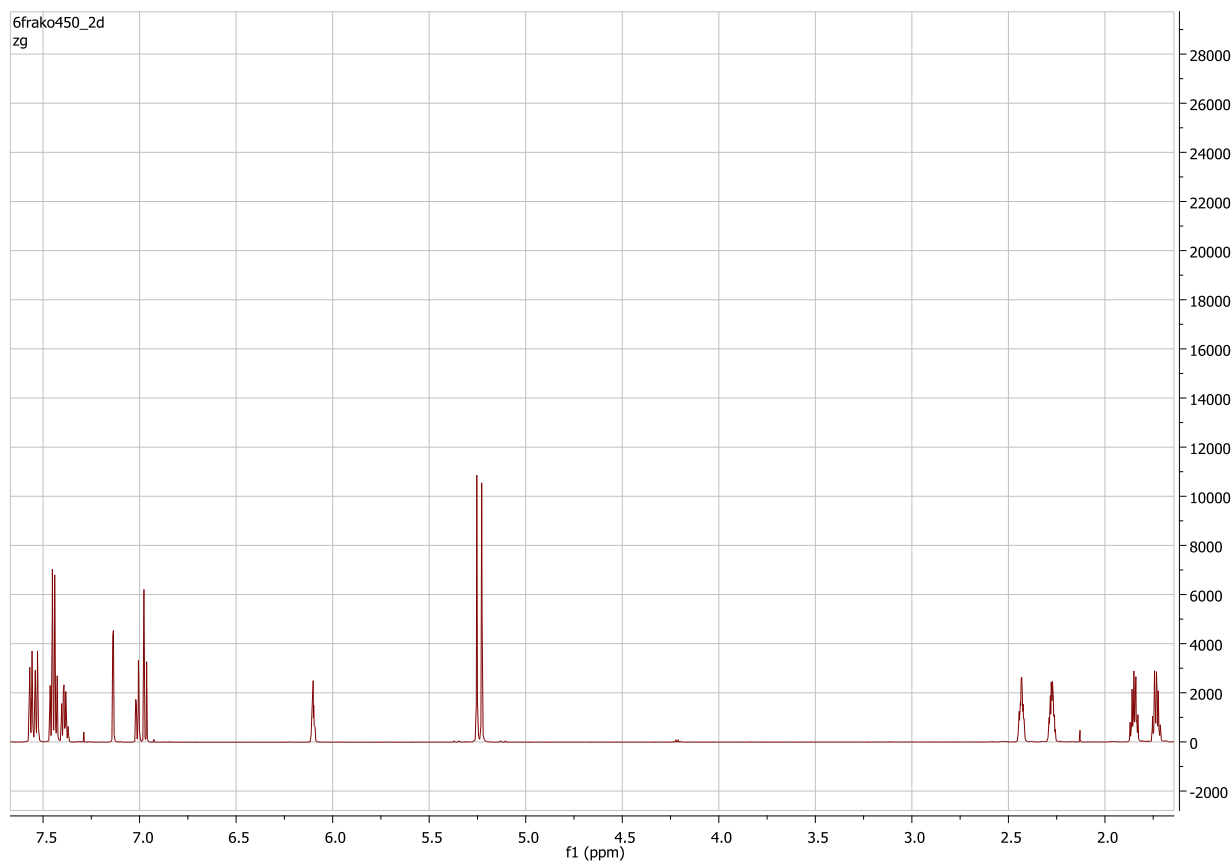
Όσον αφορά τη σύνθεση των αντίστοιχων κυκλοέξυλο παραγώγων, ακολουθήθηκε η ίδια πορεία με μικρές τροποποιήσεις λόγω της διαφορετικής σταθερότητας των ενδιάμεσων προϊόντων. Έτσι, η αλκοόλη **49**, εν συγκρίσει με την αντίστοιχη κυκλοπεντανόλη **59**, παρουσιάζεται ιδιαίτερα σταθερή και για τον λόγο αυτό, η επιθυμητή ολεφίνη **64** προκύπτει μετά από ανάδευση της ένωσης **49** εντός τετραϋδοφουρανίου παρουσία π-τολουολοσουλφονικού οξέος (Σχήμα 27).

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιοξειδωτική δράση. Μελέτη της δράσης τους κατά της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας και της νόσου Alzheimer



Σχήμα 27 : Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) $n\text{-BuLi}$, κυκλοεξανόνη, THF άνυδρο, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; b) $p\text{-TsOH}$, THF; c) OsO_4 , NMO, $t\text{-BuOH}$, ακετόνη, H_2O ; d) H_2 , Pd/C, 50 psi, αιθανόλη απόλυτη; e) CF_3COOH , Et_3SiH

Ακολούθως παρατίθεται το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ολεφίνης **64** στο οποίο είναι εμφανής η ύπαρξη μιας πολλαπλής κορυφής στα 6.09-6.12 ppm η οποία οφείλεται στο πρωτόνιο του διπλού δεσμού της κυκλοεξένυλο-ομάδας.

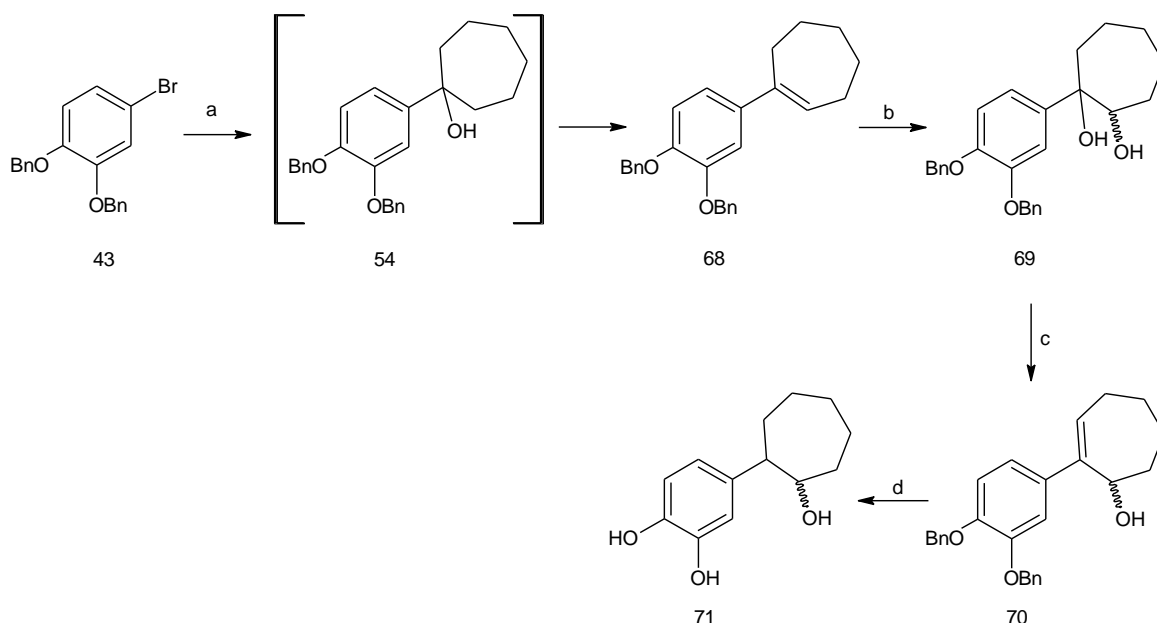


Εικόνα 16: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ολεφίνης **64** σε CDCl_3

Στη συνέχεια, από το παράγωγο **64**, μέσω πραγματοποίησης της Υψηλής διυδροξυλίωσης, η οποία έχει περιγραφεί παραπάνω, παραλαμβάνεται η *cis*-διόλη **65**. Η συγκεκριμένη διόλη επιχειρήθηκε ακολούθως να αφυδατωθεί με διάφορους τρόπους, όπως με επίδραση π-τολουολοσουλφονικού οξέος, χλωριούχου ινδίου καθώς και θειικού οξέος. Τα αποτελέσματα όμως των προσπαθειών μας ήταν απογοητευτικά, διότι όπως αποδείχθηκε η αλκόολη **65**, εν αντιθέσει με την ανίσοιχη κυκλοπενανοδιόλη **61**, ήταν αρκετά σταθερή. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός αυτό, αποφασίστηκε στη συνέχεια να πραγματοποιήσουμε την αποπροστασία των φαινολικών υδροξυλίων του μορίου, συνθέτοντας έτσι το παράγωγο **66**. Η μελέτη του τελευταίου θα έχει μεγάλο ενδιαφέρον καθώς θα έχουμε τη δυνατότητα να εκτιμήσουμε κατά πόσο η παρουσία των υδροξυλίων στον α - και β - άνθρακα της πλευρικής αλυσίδας του μορίου θα επηρεάσει την δράση των παραγώγων. Τελικά, η επιθυμητή αλκόολη **67** λαμβάνεται μετά από αναγωγή της ένωσης **66** παρουσία τριαιθυλοσιλανίου εντός τριφθοροξικού οξέος (Σχήμα 27).

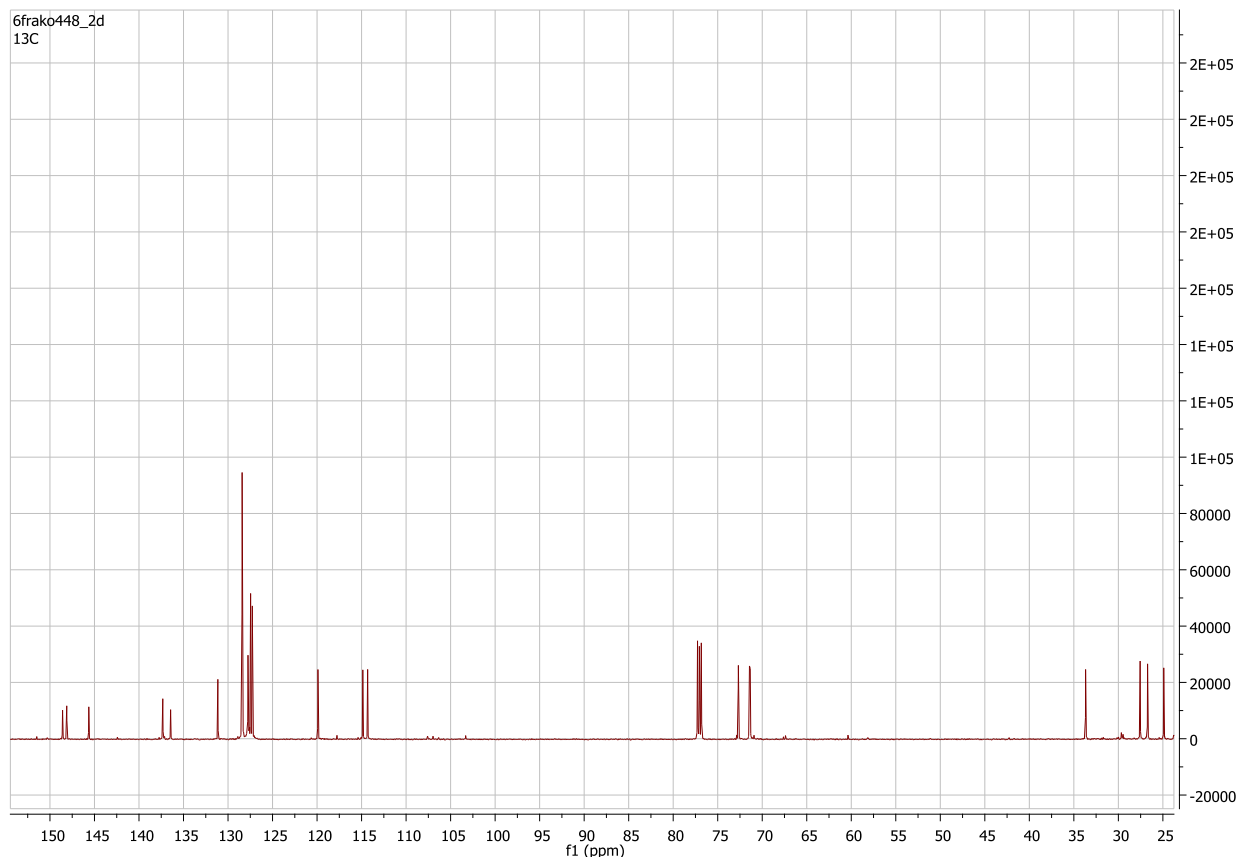
Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης αναγωγής, ακολούθησε καθαρισμός του μίγματος με τη χρήση συστήματος παρασκευαστικής υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) και τελικά παρελήφθησαν τέσσερα διαστερομερή, σε αντίθεση με την αντίδραση σύνθεσης του παραγώγου **63**. Δυστυχώς, με τα υπάρχοντα όργανα και εξοπλισμό που διαθέτουμε, δεν κατέστη δυνατή η απομόνωση και των τεσσάρων διαστερομερών και κατά συνέπεια, καταφέραμε να παραλάβουμε καθαρά τα δυο από αυτά ενώ τα άλλα δύο παράγωγα λήφθηκαν ως μίγμα. Μετά από ταυτοποίηση της δομής τους με την βοήθεια φασματοσκοπίας NMR μίας και δύο διαστάσεων (^1H , ^{13}C , HMQC, HMBC, COSY και NOESY), προέκυψε το συμπέρασμα ότι τα διαστερομερή τα οποία διαχωρίστηκαν είναι τα 4-[(1S,2R)-2-υδροξυκυκλοεξυλ]βενζο-1,2-διόλη και 4-[(1S,2S)-2-υδροξυκυκλοεξυλ]βενζο-1,2-διόλη και τα οποία παρελήφθησαν σε αναλογία 3/2 αντίστοιχα.

Τέλος, για την σύνθεση των κυκλοεπίτυλο παραγώγων ακολουθήθηκε και πάλι παρόμοια συνθετική πορεία, παραλαμβάνοντας έτσι αρχικά την ολεφίνη **68** μετά από αυθόρμητη αφυδάτωση της αλκοόλης **54**. Κατ' αντίστοιχία με τις προηγούμενες περιπτώσεις, η ολεφίνη **68** μετά από syn-υδροξυλίωση μετατρέπεται στην 1,2-διόλη **69**. Αξίζει να αναφερθεί ότι η τελευταία παρουσιάζει μεν μεγαλύτερη σταθερότητα σε σχέση με την αντίστοιχη κυκλοπεντανοδιόλη **61**, αλλά με την πάροδο του χρόνου και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος αφυδατώνεται προς την αλκοόλη **70**. Για τον λόγο αυτό, αποφασίσαμε να επιταχύνουμε την αντίδραση αυτή προσθέτοντας p-τολουολοσουλφονικό οξύ εντός διαλύματος του παραγώγου **69** σε τετραϋδοφουράνιο (Σχήμα 28).



Σχήμα 28 : Αντιδραστήρια και συνθήκες; a) n-BuLi, κυκλοεπτανόνη, THF άνυδρο, -78 °C; b) OsO₄, NMO, t-BuOH, ακετόνη, H₂O; c) p-TsOH, THF; d) H₂, Pd/C, 50 psi, αιθανόλη απόλυτη

Στο φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης **70**, στην περιοχή των αρωματικών, μπορούμε να διακρίνουμε δύο κορυφές που συντονίζονται στα 145.74 και 131.25 ppm οι οποίες αντιστοιχούν στους δύο άνθρακες του διπλού δεσμού της κυκλοεπενόλης. Ακόμη, είναι εμφανής η παρουσία μιας κορυφής στα 72.78 ppm η οποία οφείλεται στον άνθρακα της κυκλοεπενόλης που φέρει το υδροξύλιο.



Εικόνα 17: Φάσμα ^{13}C -NMR του παραγώγου **70** σε CDCl_3

Τελικά, η επιθυμητή αλκοόλη **71** παρασκευάζεται μετά από υδρογόνωση του παραγώγου **70** παρουσία καταλυτικής ποσότητας Pd/C και υπό πίεση 50 psi, κατά την οποία πραγματοποιείται η αναγωγή του διπλού δεσμού καθώς και η απομάκρυνση των δύο βένζυλο-ομάδων (Σχήμα 28). Εν συνεχεία, με τη χρήση συστήματος παρασκευαστικής υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC), από το μίγμα της αντίδρασης απομονώνονται δύο διαστερομερή αναλογίας 3/1, τα 4-[(1S,2S)-2-υδροξυκυκλοεπυλ]βενζο-1,2-διόλη και 4-[(1S,2R)-2-υδροξυκυκλοεπυλ]βενζο-1,2-διόλη αντίστοιχα, τα οποία ταυτοποιούνται μέσω της φασματοσκοπίας NMR μίας και δύο διαστάσεων (^1H , ^{13}C , HMQC, HMBC, COSY και NOESY).

3.6 Φαρμακολογική αξιολόγηση

Τα νέα παράγωγα της υδροξυτυροσόλης μελετώνται όσον αφορά τις δράσεις οι οποίες έχουν ήδη αναφερθεί, δηλαδή την αντιοξειδωτική δράση, την προστατευτική δράση έναντι της νόσου Alzheimer μέσω αναστολής της καθίζησης του Αβ πεπτιδίου, της προστατευτικής δράσης έναντι της ωχράς κηλίδας καθώς και της προστατευτικής δράσης έναντι της οστεοπόρωσης. Η αξιολόγηση τους βρίσκεται σε εξέλιξη λόγω της πληθώρας των μελετών. Αυτή την στιγμή έχουν μελετηθεί οι εστέρες **5-25** (Σχήματα 14 και 15) καθώς και οι ενώσεις **33, 48, 66** (Σχήματα 17, 20 και 27 αντίστοιχα).

3.6.1 Αποτελέσματα μελετών αξιολόγησης της αντιοξειδωτικής δράσης των εστέρων της ΥΤ

Δεδομένου ότι το «οξειδωτικό στρες» αποτελεί μια εξαιρετικά πολύπλοκη διαδικασία στην οποία εμπλέκονται πολλοί μηχανισμοί, πραγματοποιήθηκαν δύο διαφορετικά πειράματα για την εκτίμηση της αντιοξειδωτικής δράσης των συγκεκριμένων εστέρων, έτσι ώστε οι πληροφορίες που θα λάβουμε και τα συμπεράσματα που θα εξαχθούν να είναι όσο το δυνατό πιο αξιόπιστα. Παρακάτω, παρουσιάζονται αναλυτικά οι μελέτες αυτές καθώς και τα αποτελέσματα των μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν.

Εκκαθάριση ελεύθερων ριζών DPPH

Με τη δοκιμασία αυτή εκτιμάται η ικανότητα των συστατικών να δεσμεύουν ελεύθερες ρίζες οι οποίες ευθύνονται για το οξειδωτικό στρες. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως % δέσμευση των ελευθέρων ριζών που προκαλείται από το συστατικό. Πρόκειται για μία απλή μέθοδο εκτίμησης της αντιοξειδωτικής δράσης που βασίζεται στην αλληλεπίδραση των αντιοξειδωτικών μορίων με την ρίζα 1,1 -διφαινυλ-2- πικρυλυδραζόλιο (DPPH•). Είναι μια σταθερή οργανική ρίζα αζώτου η οποία έχει μωβ χρώμα και απορροφά στα 517 nm. Όταν στο διάλυμα της ρίζας προστεθεί μια ουσία με αντιοξειδωτική δράση τότε το 1,1 διφαινυλ-2-πικρυλυδραζόλιο (DPPH•) ανάγεται με την προσθήκη ενός ατόμου υδρογόνου (ή ηλεκτρονίου) και μετατρέπεται σε 1,1 -διφαινυλ-2-πικρυλυδραζίνη (DPPH-H) η οποία έχει κίτρινο χρώμα, με αποτέλεσμα η οπτική απορρόφηση να ελαττώνεται.

Στον παρακάτω Πίνακα φαίνονται οι τιμές EC50 για το DPPH

A/A	EC50	STD
YT	55,00	8,55
8	25,04	5,60
11	26,01	3,77
9	27,25	4,11
7	29,23	4,15
10	30,55	5,59
5	33,27	5,77
21	33,61	4,92
23	36,04	9,99
14	38,29	5,36
19	38,88	6,86
25	38,93	7,58
16	39,78	7,08
15	41,06	8,25
13	43,40	8,37
20	44,58	11,36
24	46,08	6,53
12	47,49	9,99
17	52,67	12,19
22	53,56	9,25

Σχήμα 29: Εκτίμηση της αντιοξειδωτικής δράσης των ενώσεων 5-25 μέσω της δοκιμασίας Εκκαθάρισης ελεύθερων ριζών DPPH. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως % δέσμευση των ελεύθερων ριζών που προκαλείται από το συστατικό και παρουσιάζονται οι τιμές EC50 για το DPPH της κάθε ένωσης.

Από τα αποτελέσματα είναι εμφανές ότι τα νέα παράγωγα παρουσιάζουν δράση καλύτερη έως ανάλογη με αυτή της YT. Ειδικότερα, τα παράγωγα 5-11, που φέρουν καρβονύλιο στην α-θέση ως προς τον αρωματικό δακτύλιο της YT, είναι και τα δραστικότερα, με δράση περίπου διπλάσια από αυτή της YT. Η υποκατάσταση της ομάδας του καρβοξυλικού οξέος δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα την δραστικότητα των μορίων αυτών. Όσον αφορά τα παράγωγα που φέρουν υδρόξυ ομάδα στην α-θέση ως προς τον αρωματικό δακτύλιο της YT, δηλαδή τα παράγωγα 19-25, παρουσιάζουν καλύτερη δράση από αυτή της YT, με τα μόρια που φέρουν

αλειφατική ομάδα ως υποκατάσταση του καρβοξυλικού οξέος να είναι και τα δραστικότερα. Εξάλλου, οι εστέρες της ΥΤ φαινεται να παρουσιάζουν ελαφρά μικρότερη δράση, τουλάχιστον όσον αφορά την εκκαθάριση των ελεύθερων ριζών DPPH. Είναι ενδιαφέρον ότι από τους εστέρες της ΥΤ αλλά και τους αντίστοιχους με υδροξύλιο στην α-θέση, την καλύτερη δράση παρουσιάζουν οι κυκλοεξυλοξικοί εστέρες **14** και **21** με EC50 38.29 και 33.21 αντίστοιχα.

Αναστολή της λιποξυγονάσης

Με τη δοκιμασία αυτή εκτιμάται η ικανότητα των συστατικών να αναστέλλουν την δράση του ενζύμου λιποξυγονάση. Το ένζυμο αυτό παίζει καθοριστικό ρόλο στην δημιουργία λιποειδικών ελευθέρων ριζών και στη παραγωγή φλεγμονωδών μορίων. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως % αναστολή που προκαλείται από το βιοδραστικό συστατικό στην δράση της λιποξυγονάσης. Η ποσότητα υδροξυτυροσόλης και παραγώγων της που χρησιμοποιήθηκε είναι 200 μΜ. Σε αυτή την ποσότητα η υδροξυτυροσόλη προκαλεί περίπου 20% αναστολή της λιποξυγονάσης και σε μεγαλύτερη ποσότητα δεν παρατηρείται μεγαλύτερη αναστολή.

A/A	Mean	STD
ΥΤ	19,95	4,31
19	-11,86*	2,97
6	-8,16*	2,30
25	-3,89*	4,16
20	-3,26*	3,74
21	-0,55*	0,58
22	3,26*	1,76
7	3,93*	0,09
9	5,81*	3,32
5	7,15*	4,06
11	12,92*	0,43
8	16,02	5,50
16	16,12	1,84
10	17,12	3,46
12	19,68	5,88
13	21,81	4,45
14	23,19	4,24
15	25,78	3,82
23	41,67*	1,41
24	36,88*	5,11
17	45,32*	2,23

* $p < 0.000$ vs Hydroxytyrosol

Σχήμα 30: Εκτίμηση της αντιοξειδωτικής δράσης των ενώσεων **5-25** μέσω της δοκιμασίας Αναστολής της λιποξυγονάσης. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως % αναστολή που προκαλείται από το βιοδραστικό συστατικό στην δράση της λιποξυγονάσης

Είναι ενδιαφέρον ότι στο συγκεκριμένο πείραμα, σε αντίθεση με την Εκκαθάριση ελεύθερων ριζών DPPH, την καλύτερη δράση την παρουσιάζουν οι εστέρες της ΥΤ. Προφανώς, χρειάζονται επιπλέον πειράματα για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων

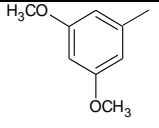
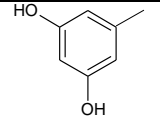
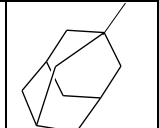
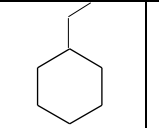
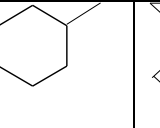
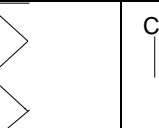
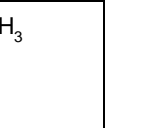
3.6.2. Προστατευτική δράση έναντι της νόσου Alzheimer- Αποτελέσματα μελετών αξιολόγησης της πιθανής αλληλεπίδρασης των εστέρων της ΥΤ με το Αβ πεπτιδίο

Η μελέτη της προστατευτικής δράσης των νέων παραγώγων έναντι της νόσου Alzheimer στηρίχθηκε στην ικανότητα των νέων παραγώγων να καθυστερούν ή/και να αναστέλλουν την καθίζηση του Αβ πεπτιδίου. Οι δυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των νέων ενώσεων που συντέθηκαν και του Αβ πεπτιδίου εκτιμήθηκαν *in vitro* με τη βοήθεια της φασματομετρίας μάζας (ESI MS), της φασματοπολωσιμετρίας κυκλικού διχρωισμού (CD spectroscopy) και της δοκιμασίας Θειοφλαβίνης (Th-T assay).

Φασματομετρία μάζας (ESI MS)

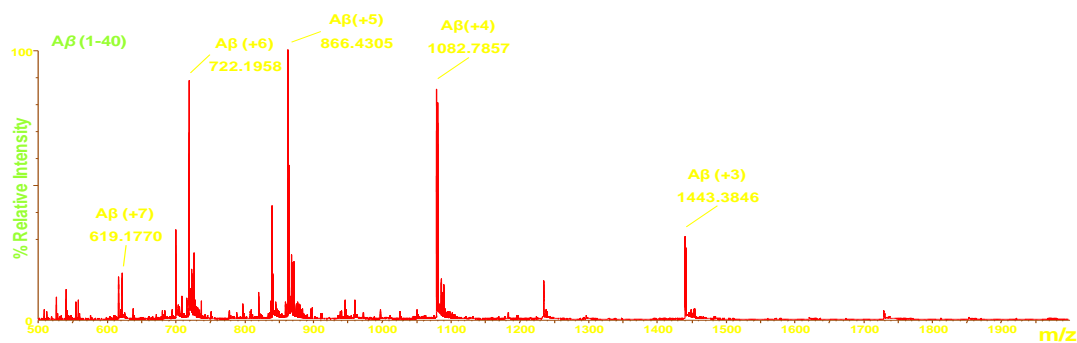
Η φασματομετρία μάζας να αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο για την μελέτη της ικανότητας ενώσεων να σχηματίζουν μη ομοιοπολικά σύμπλοκα. Κατά το παρελθόν έχει αποδειχθεί με τη χρήση ESI MS, από την ερευνητική μας ομάδα, ο σχηματισμός συμπλόκου 1:1 του Αβ πεπτιδίου με την ελαιοευρωπεΐνη, μέσω μη ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων.⁷⁴ Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης, παρατηρήθηκαν παρόμοιες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της εν λόγω πρωτεΐνης και των νέων συνθετικών εστέρων (Σχήμα 31).

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιοξειδωτική δράση. Μελέτη της δράσης τους κατά της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας και της νόσου Alzheimer

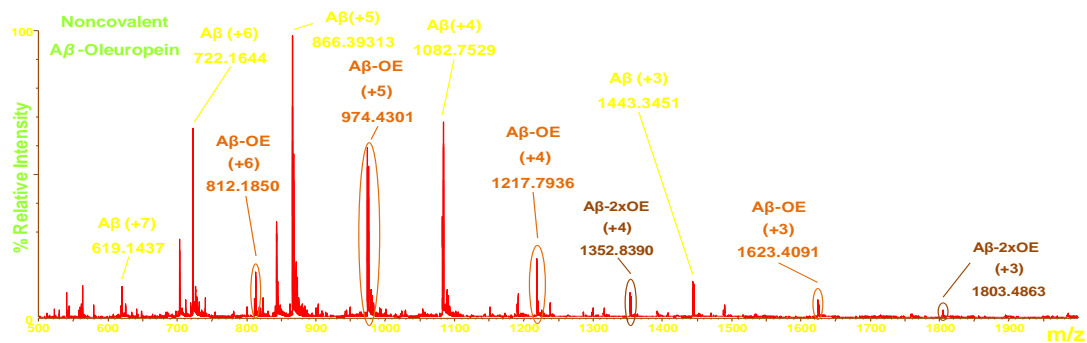
		Y						
								
X	CO	6: 50.4%	10: 29.5%	9: 19.9%	7: 7.4%	11: 6.1%	8: 2.1%	5
	H	13: 18.4%	12: 4.3%	16: 2.8%	14	17	15: 5.0%	18
	OH	20: 25.8%	24: 8.4%	23: 5.8%	21: 0.5%	25: 0.6%	22: 0.8%	19

Σχήμα 31: Εκτίμηση της συγγένειας του δεσμού μεταξύ Αβ πεπτιδίου και των νέων εστέρων μέσω μη ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων, με τη χρήση της ESI MS.

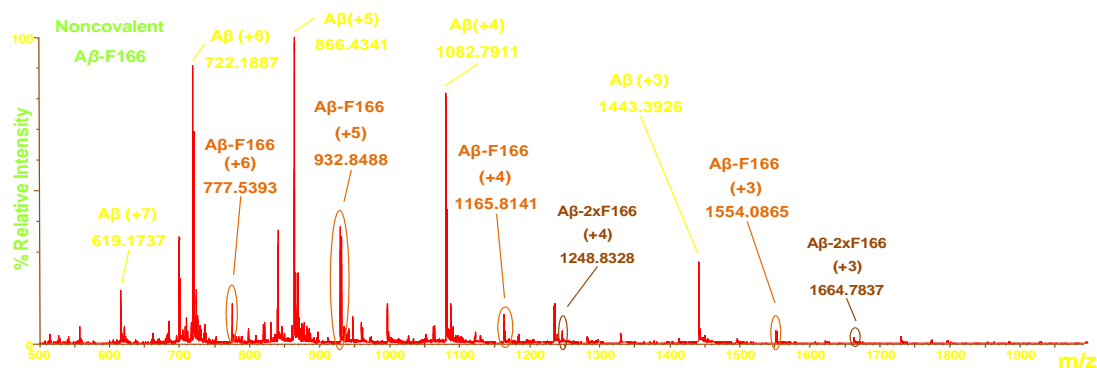
Σύμφωνα με τα πρώτα αποτελέσματα φαίνεται ότι πιο ενδιαφέροντα είναι τα παράγωγο **6** και **10**, δηλαδή τα παράγωγα που φέρουν καρβονύλιο στην πλευρική αλυσίδα της ΥΤ, ενώ ο υποκαταστάτης του εστέρα είναι αρωματικός δακτύλιος. Γενικότερα, από τα μέχρι τώρα αποτελέσματα φαίνεται ότι το καρβονύλιο συνεισφέρει στην αλληλεπίδραση των ενώσεων με το Αβ πεπτιδίο. Τα παράγωγα που φέρουν υποκατάσταση υδροξυλίου (**19-25**) φαίνεται να παρουσιάζουν μικρότερη δράση από αυτά που φέρουν καρβόνυλο υποκατάσταση και μεγαλύτερη από τα ανάλογα της ΥΤ τα οποία φαίνεται να έχουν και την μικρότερη δράση. Βέβαια, ιδιαίτερη σημασία φαίνεται να έχει και η υποκατάσταση του εστέρα καθώς είναι εμφανές ότι τα παράγωγα που φέρουν αρωματική υποκατάσταση παρουσιάζουν και την καλύτερη δράση.



Σχήμα 32: Φάσμα ESI MS Αβ πεπτιδίου.



Σχήμα 33: Φάσμα ESI MS ελαιοευρωπείνης και Αβ πεπτιδίου.



Σχήμα 34: Φάσμα ESI MS του παραγώγου 6 και Αβ πεπτιδίου.

Επίσης, μελετήθηκε η σταθερότητα των συμπλόκων αυτών παρουσία διαφορετικών πειραματικών παραμέτρων όπως αυξημένη τάση και χαμηλών τιμών pH, ενώ η εξειδίκευση των δημιουργούμενων δεσμών εκτιμήθηκε σε χαμηλές συγκεντρώσεις Αβ πεπτιδίου που κυμάνθηκαν από 5 έως 100 μM . Είναι αξιοσημείωτο ότι τα σήματα ESI που αντιστοιχούν στο μη ομοιοπολικό σύμπλοκο μεταξύ του Αβ πεπτιδίου και του εστέρα **6** είναι εμφανή σε όλα τα επίπεδα συγκεντρώσεων, γεγονός που μαρτυρά την υψηλή εξειδίκευση της εν λόγω αλληλεπίδρασης (Σχήμα 34).

Από τα ανωτέρω αποτελέσματα φαίνεται ότι τα νέα παράγωγα αλληλεπιδρούν με το Αβ πεπτιδίο μέσω μη ομοιοπολικών δεσμών. Όπως είναι εμφανές, η εν λόγω αλληλεπίδραση επηρεάζεται από την υποκατάσταση στον α-άνθρακα της αλειφατικής αλυσίδας της ΥΤ αλλά και από την υποκατάσταση της ομάδας του εστέρα. Προφανώς απαιτείται η σύνθεση περισσότερων παραγώγων, ώστε να εξαχθούν πιο έγκυρα αποτελέσματα σχετικά με τις Σχέσεις Δομής-Δράσης.

Φασματοπολωσιμετρία Κυκλικού Διχρωϊσμού

Η Φασματοπολωσιμετρία κυκλικού διχρωϊσμού (CD) είναι ιδανική μέθοδος για μελέτες δομής πρωτεϊνικών μορίων σε διάλυμα διότι κάθε στοιχείο δευτεροταγούς δομής των βιομορίων αυτών έχει διακριτή απορρόφηση στο CD. Επομένως τα φάσματα CD μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του ποσοστού (%) του πρωτεϊνικού μορίου που υπάρχει ως α-έλικα (α-helix), βήτα-φύλλο (β-sheet), β-στροφή (β-turn) ή σε δομή τυχαίου σπειράματος (random-coil), παρέχοντας χρήσιμες δομικές πληροφορίες που μπορούν να συνδυαστούν με άλλες τεχνικές υψηλής ανάλυσης. Η μέθοδος CD έχει πολλά πλεονεκτήματα διότι είναι μια απλή, άμεση φασματοσκοπική τεχνική που απαιτεί χαμηλές συγκεντρώσεις των ενώσεων (περίπου 10^{-5} M) και επιτρέπει τη λεπτομερή ρύθμιση των συνθηκών του διαλύματος. **Πέραν του προσδιορισμού της δευτεροταγούς δομής των πρωτεϊνικών μορίων, το CD είναι πολύτιμο εργαλείο για την ανίχνευση των δομικών αλλαγών που επέρχονται στο βιομόριο είτε λόγω αλλαγής των πειραματικών συνθηκών (όπως το pH, η θερμοκρασία, αλατότητα) είτε λόγω αλληλεπίδρασης με ουσίες στο διάλυμα.**

Η συσσωμάτωση του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου (β-AP) παράγει χαρακτηριστικά φάσματα CD με την πάροδο του χρόνου που αντικατοπτρίζουν τις δομικές αλλαγές που υφίσταται το πεπτιδίο καθώς μετατρέπεται από μονομερές με δομή τυχαίου σπειράματος σε ολιγομερή, και στην συνέχεια πολυμερή, συσσωματώματα β-φύλλου, που καταλήγουν στον σχηματισμό των αμυλοειδών ινιδίων και καταβυθίζονται στο διάλυμα. Στην περίπτωση που μια ένωση που προστίθεται στο πεπτιδικό διάλυμα αλληλεπιδρά με το β-αμυλοειδές πεπτιδίο, το χαρακτηριστικό φάσμα CD της συσσωμάτωσης του (β-AP) (control) αλλάζει, καταδεικνύοντας την παρέμβαση της ένωσης στην διαδικασία συσσωμάτωσης.

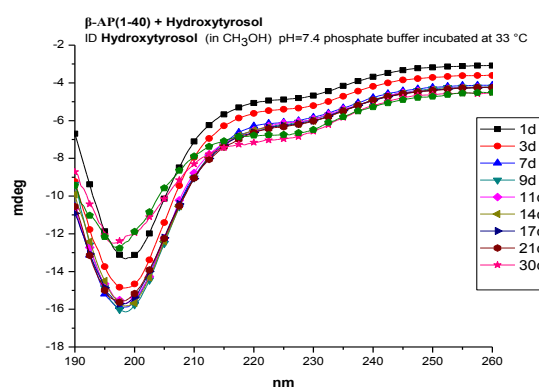
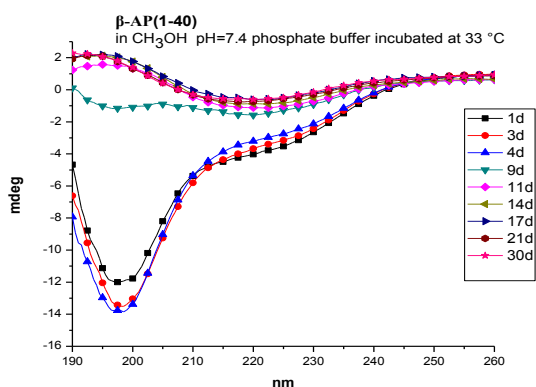
Η φασματοφωτομετρία CD έχει μεγάλη σημασία, διότι όχι μόνο ανιχνεύει την αλληλεπίδραση του β-AP με άλλα μόρια, αλλά παρέχει επίσης αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την αναστολή ή/και επιτάχυνση της διαδικασίας συσσωμάτωσης.

Αυτή την στιγμή έχουν μελετηθεί 21 από τα νέα παράγωγα (οι ενώσεις **5-25**), και 9 από αυτά (τα **6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 16** και **24**) βρέθηκαν ότι εμφανίζουν ανασταλτική δράση στην πορεία συσσωμάτωσης του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου το οποίο παραμένει σε διαμόρφωση τυχαίου σπειράματος για χρόνο μέχρι και ένα μήνα (σε αντίθεση με τον μάρτυρα που παραμένει για 4 μόνο μέρες). Ενδεικτικά παρατίθενται κατωτέρω τα φάσματα κυκλικού διχρωϊσμού για τις ενώσεις **7, 11, 10, 6** καθώς και για την ΥΤ. Για κάθε ένωση δίδεται και το αντίστοιχο control πείραμα, δηλαδή η πορεία της συσσωμάτωσης του β-AP(1-40) χωρίς την παρουσία της ενώσεως.

ID: Υδροξυτυροσόλη

ΦΑΣΜΑΤΑ ΚΥΚΛΙΚΟΥ ΔΙΧΡΩΙΣΜΟΥ

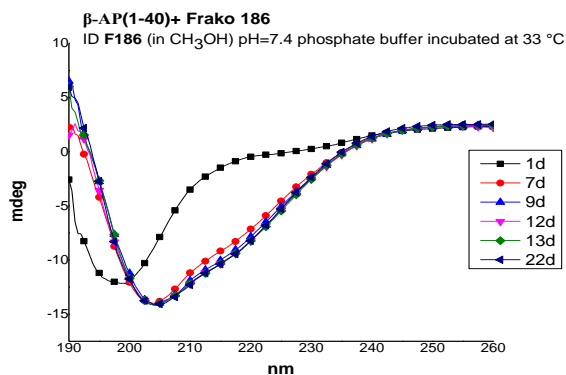
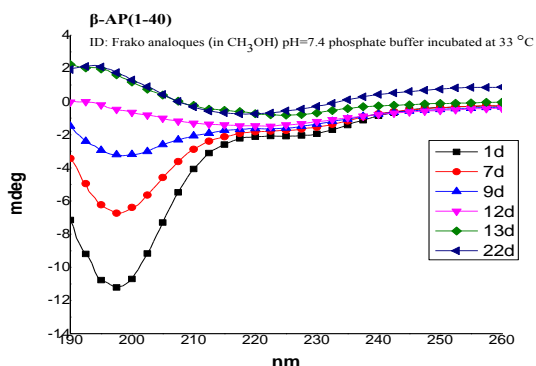
Παρατηρούμε ότι η παρουσία της υδροξυτυροσόλης καθυστερεί την συσσωμάτωση του αμυλοειδούς πεπτιδίου, το οποίο παραμένει σε διαμόρφωση τυχαίου σπειράματος (random coil), ενώ ο μάρτυρας-control (αριστερό γράφημα) έχει αποκτήσει β-δομή. Επιπλέον, παρουσία της υδροξυτυροσόλης παρατηρούμε μια μετατόπιση του αρν. μεγίστου του φάσματος 198 nm σε 196 nm (blue shift). Επομένως η υδροξυτυροσόλη (όπως προκύπτει από τα φάσματα CD) εμφανίζει ανασταλτική δράση στην πορεία της συσσωμάτωσης του β-AP(1-40).



ID: 7

ΦΑΣΜΑΤΑ ΚΥΚΛΙΚΟΥ ΔΙΧΡΩΙΣΜΟΥ

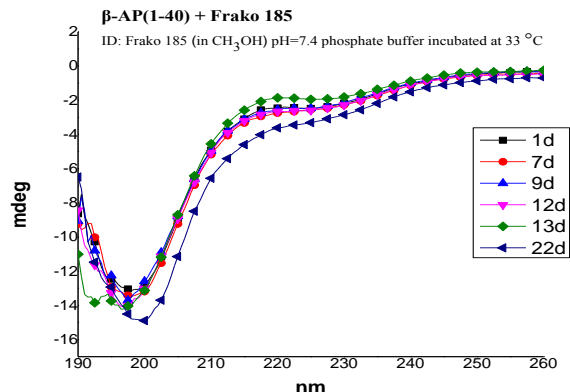
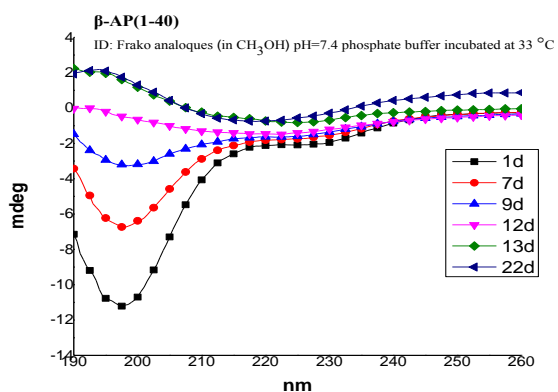
Παρατηρούμε ότι η παρουσία της ένωσης 7 (Frako 186) καθυστερεί τη συσσωμάτωση του β-AP(1-40), το οποίο παραμένει σε random coil διαμόρφωση, ενώ ο μάρτυράς μας (control) έχει αποκτήσει β-δομή. Επιπλέον παρατηρείται και ερυθρά μετατόπιση του μήκους κύματος (red shift) από 198 nm στα 204 nm. Επομένως η ένωση αυτή (όπως προκύπτει από τα φάσματα CD) εμφανίζει ανασταλτική δράση στην πορεία της συσσωμάτωσης του β-AP(1-40).



ID: 11

ΦΑΣΜΑΤΑ ΚΥΚΛΙΚΟΥ ΔΙΧΡΩΙΣΜΟΥ

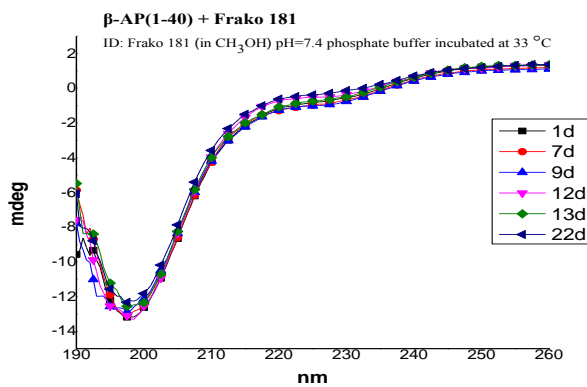
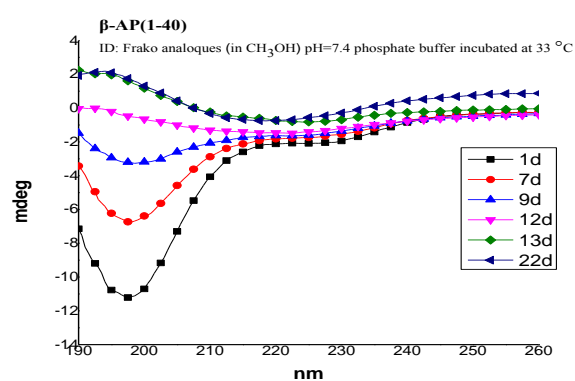
Παρατηρούμε ότι η παρουσία της ένωσης **11** (Frako 181) καθυστερεί τη συσσωμάτωση του β-AP(1-40), το οποίο παραμένει σε random coil διαμόρφωση, ενώ ο μάρτυράς μας (control) έχει αποκτήσει β-δομή. Επομένως η ένωση αυτή (όπως προκύπτει από τα φάσματα CD) εμφανίζει ανασταλτική δράση στην πορεία της συσσωμάτωσης του β-AP(1-40).



ID: 10

ΦΑΣΜΑΤΑ ΚΥΚΛΙΚΟΥ ΔΙΧΡΩΙΣΜΟΥ

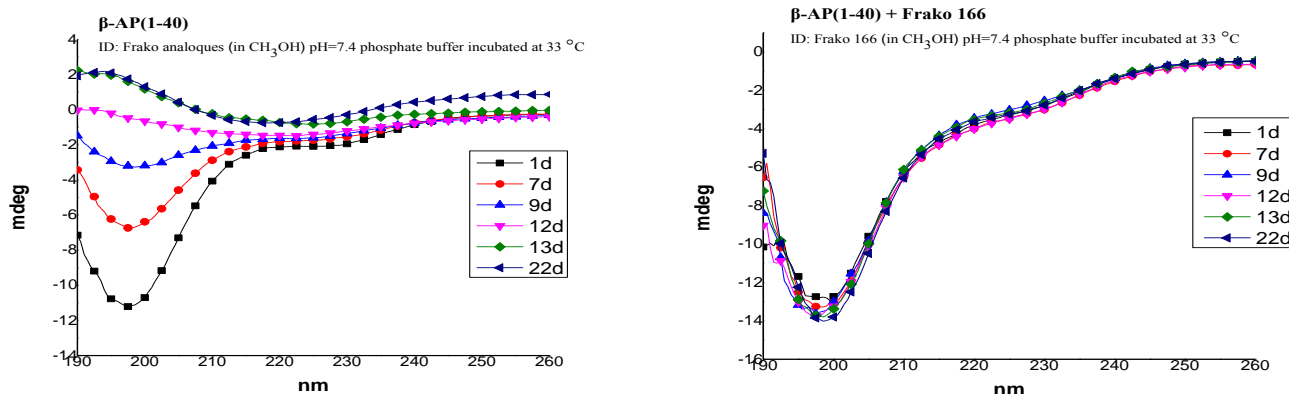
Παρατηρούμε ότι η παρουσία της ένωσης **10** (Frako 185) καθυστερεί τη συσσωμάτωση του β-AP(1-40), το οποίο παραμένει σε random coil διαμόρφωση, ενώ ο μάρτυράς μας (control) έχει αποκτήσει β-δομή. Επιπλέον παρατηρείται και ερυθρά μετατόπιση του μήκους κύματος (red shift) από 198 nm στα 200 nm. Επομένως η ένωση αυτή (όπως προκύπτει από τα φάσματα CD) εμφανίζει ανασταλτική δράση στην πορεία της συσσωμάτωσης του β-AP(1-40).



ID: 6

ΦΑΣΜΑΤΑ ΚΥΚΛΙΚΟΥ ΔΙΧΡΩΣΙΜΟΥ

Παρατηρούμε ότι η παρουσία της ένωσης **6** (Frako 166) καθυστερεί τη συσσωμάτωση του β-AP(1-40), το οποίο παραμένει σε random coil διαμόρφωση, ενώ ο μάρτυράς μας (control) έχει αποκτήσει β-δομή. Επομένως η ένωση αυτή (όπως προκύπτει από τα φάσματα CD) εμφανίζει ανασταλτική δράση στην πορεία της συσσωμάτωσης του β-AP(1-40).

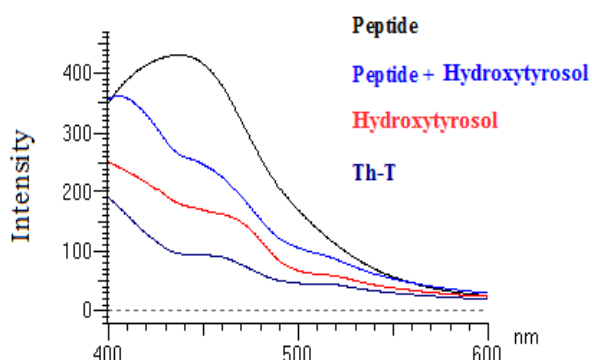


Δοκιμασία θειοφλαβίνης (Th-T assay)

Τα διαλύματα των ενώσεων που μελετήθηκαν με την μέθοδο του κυκλικού διχρωσισμού (CD) χρησιμοποιήθηκαν και για την δοκιμασία της θειοφλαβίνης (Th-T assay), με την οποία ανιχνεύεται η ύπαρξη αμυλοειδών ινιδίων στο διάλυμα. Η μέθοδος βασίζεται στο ότι η Th-T προσδένεται σε σχηματισμένα αμυλοειδή ινίδια (και όχι στο μονομερές αμυλοειδές πεπτιδίο) και εμφανίζει αύξηση της εντάσεως του φθορισμού της με ταυτόχρονη μετατόπιση του μεγίστου μήκους κύματος της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας σε μεγαλύτερα μήκη κύματος. Παρακατω παρατίθενται ενδεικτικά τα αποτελέσματα της δοκιμασίας με θειοφλαβίνη T για τις ενώσεις **7**, **11**, **10**, **6** καθώς και για την YT (όπως και στα πειράματα του CD).

ID: Υδροξυτυροσόλη

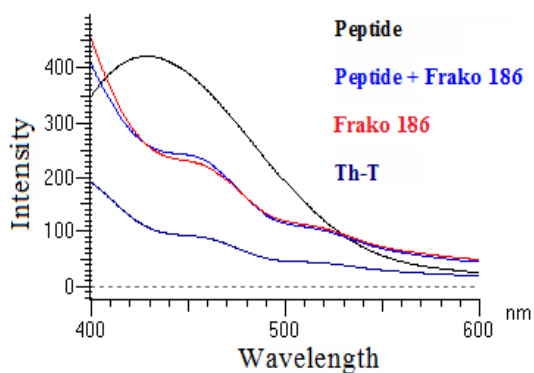
ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΘΕΙΟΦΛΑΒΙΝΗΣ (Th-T assay)



Παρατηρούμε από το φάσμα ότι το β -AP(1-40) - μάρτυρας έχει σχηματίσει αμυλοειδή ινίδια και έχει μεγαλύτερη ένταση φθορισμού εν συγκρίσει με το φάσμα του β -AP(1-40) παρουσία της υδροξυτυροσόλης. Αυτό συμφωνεί με τα φάσματα CD που δείχνουν ότι παρουσία της ένωσης το β -AP(1-40) παραμένει σε random coil διαμόρφωση ενώ το control μας έχει σχηματίσει β -φύλλο.

ID: 7

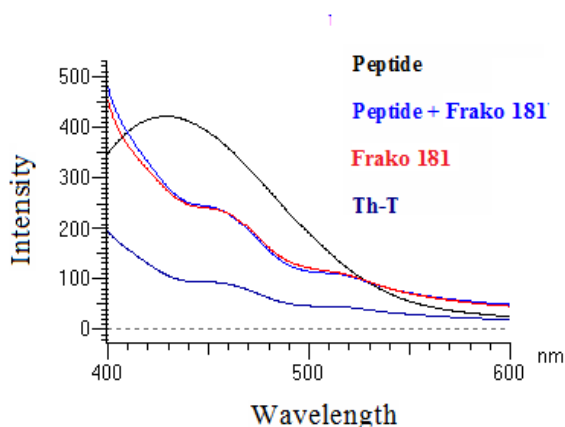
ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΘΕΙΟΦΛΑΒΙΝΗΣ (Th-T assay)



Παρατηρούμε από το φάσμα ότι το β -AP(1-40) - μάρτυρας έχει σχηματίσει αμυλοειδή ινίδια και έχει μεγαλύτερη ένταση φθορισμού εν συγκρίσει με το φάσμα του β -AP(1-40) παρουσία του μορίου 7 (Frako 186). Αυτό συμφωνεί με τα φάσματα CD που δείχνουν ότι παρουσία της ένωσης το β -AP(1-40) παραμένει σε random coil διαμόρφωση.

ID: 11

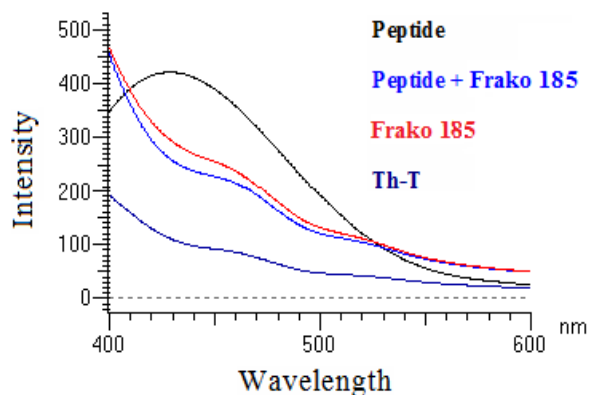
ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΘΕΙΟΦΛΑΒΙΝΗΣ (Th-T assay)



Παρατηρούμε από το φάσμα ότι το β -AP(1-40) - μάρτυρας έχει σχηματίσει αμυλοειδή ινίδια και έχει μεγαλύτερη ένταση φθορισμού εν συγκρίσει με το φάσμα του β -AP(1-40) παρουσία του μορίου **11** (Frako 181). Αυτό συμφωνεί με τα φάσματα CD που δείχνουν ότι παρουσία της ένωσης το β -AP(1-40) παραμένει σε random coil διαμόρφωση.

ID: 10

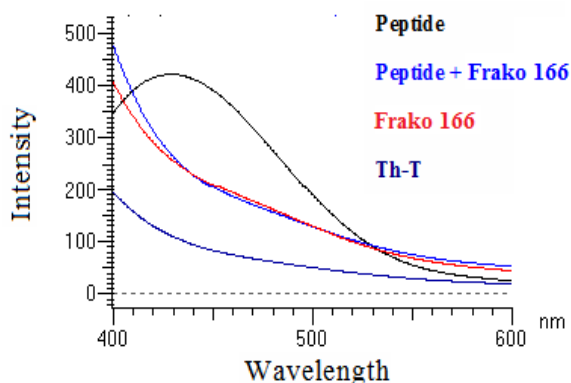
ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΘΕΙΟΦΛΑΒΙΝΗΣ (Th-T assay)



Παρατηρούμε από το φάσμα ότι το β -AP(1-40) - μάρτυρας έχει σχηματίσει αμυλοειδή ινίδια και έχει μεγαλύτερη ένταση φθορισμού εν συγκρίσει με το φάσμα του β -AP(1-40) παρουσία του μορίου **10** (Frako 185). Αυτό συμφωνεί με τα φάσματα CD που δείχνουν ότι παρουσία της ένωσης το β -AP(1-40) παραμένει σε random coil διαμόρφωση.

ID: 6

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΘΕΙΟΦΛΑΒΙΝΗΣ (Th-T assay)



Παρατηρούμε από το φάσμα ότι το β -AP(1-40) - μάρτυρας έχει σχηματίσει αμυλοειδή ινίδια και έχει μεγαλύτερη ένταση φθορισμού εν συγκρίσει με το φάσμα του β -AP(1-40) παρουσία του μορίου 6 (Frako 166). Αυτό συμφωνεί με τα φάσματα CD που δείχνουν ότι παρουσία της ένωσης το β -AP(1-40) παραμένει σε random coil διαμόρφωση.

Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχει αντιστοιχία μεταξύ των αποτελεσμάτων της φασματομετρίας μάζας, του κυκλικού διχρωϊσμού και της δοκιμασίας Θειοφλαβίνης. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει την αξία των μέχρι τώρα μετρήσεων όσον αφορά την αξιολόγηση της δράσης των νέων ενώσεων σχετικά με την πιθανή προστασία που προσφέρουν εναντι της νόσου Alzheimer μέσω αναστολής καθίζησης του Αβ πεπτιδίου. Προφανώς για την εξαγωγή ασφαλέστερων σχέσεων Δομής-Δράσης χρειάζονται επιπλέον πειραματικά δεδομένα καθώς και η σύνθεση και μελέτη νέων ενώσεων.

Επίσης, τα αποτελέσματα της αντιοξειδωτικής δράσης (Εκκαθάριση ελεύθερων ριζών DPPH) είναι σε συμφωνία με αυτά της ικανότητας αλληλεπίδρασης με το Αβ πεπτιδίο, γεγονός που ενδεχομένως να συνεισφέρει αθροιστικά στην προστατευτική δράση των νέων παραγώγων έναντι της νόσου Alzheimer.

3.6.3 Αποτελέσματα μελετών αξιολόγησης της πιθανής δράσης των παραγώγων της ΥΤ κατά της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας

Γνωρίζοντας ότι η έκθεση των ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων του αμφιβλοτροειδούς στην ακρολεΐνη καθώς και σε άλλους οξειδωτικούς παράγοντες, μπορεί να προκαλέσει σε αυτά οξειδωτικό στρες, δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και κυτταρικό θάνατο, η μελέτη της προστατευτικής δράσης των νέων παραγώγων έναντι της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας πραγματοποιήθηκε με δύο πειράματα:

α) μελέτη της προστατευτικής δράσης των νέων παραγώγων στην κυτταρική σειρά MC3T3-E1 (προ-οστεοβλάστες) από την καταστροφική επίδραση της ακρολεΐνης μέσω ενεργοποίησης των ενζύμων της φάσης II καθώς και προστατεύοντας τη λειτουργία των μιτοχονδρίων, και

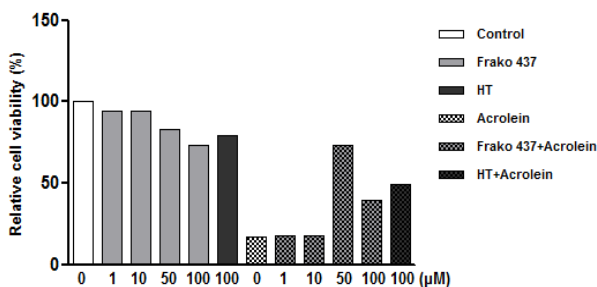
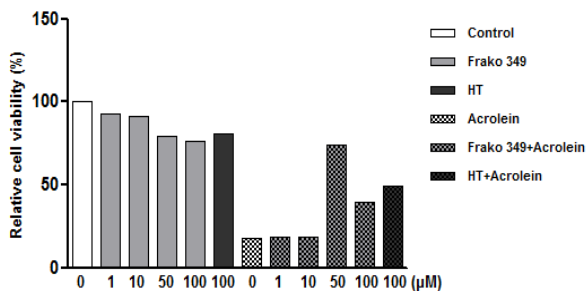
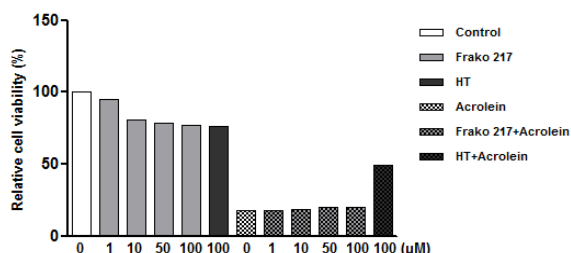
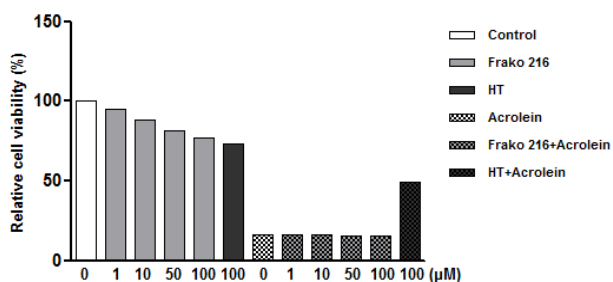
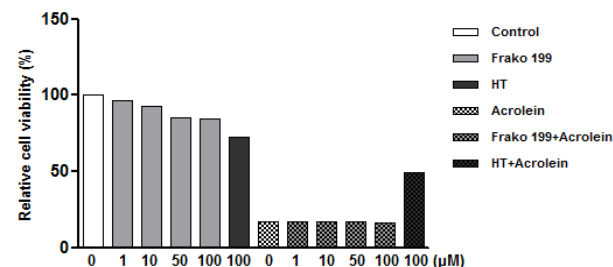
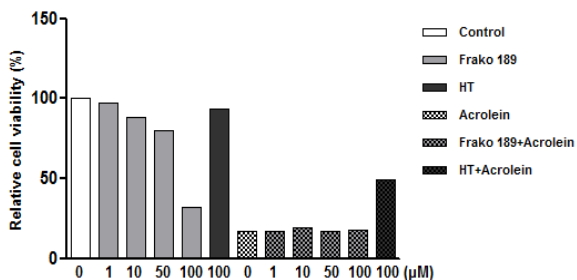
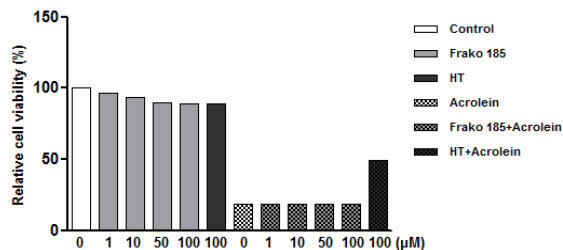
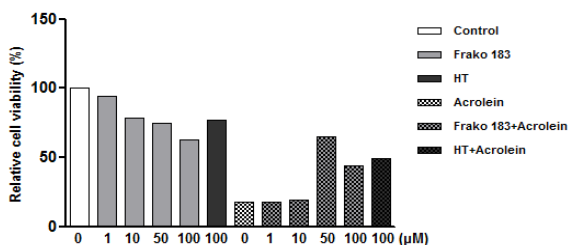
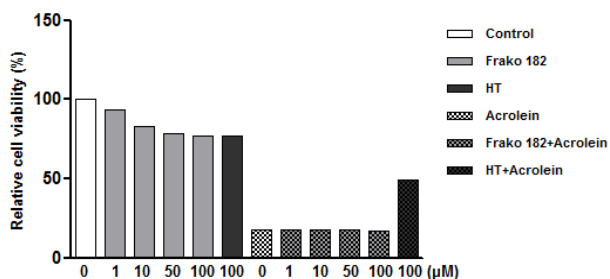
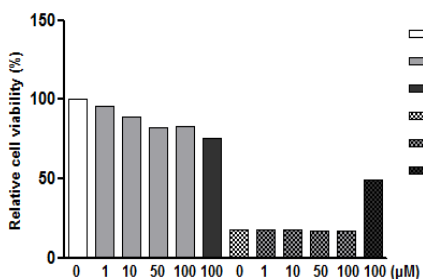
β) μελέτη της προστατευτικής δράσης των νέων παραγώγων στην ανθρώπινη κυτταρική σειρά ARPE-19 (επιθηλιακά κύτταρα αμφιβλοτροειδούς). Στα πλαίσια της εν λόγω μελέτης, συγκρίναμε τη δράση των νέων συνθετικών μορίων **5, 9, 10, 12, 16, 19, 20, 23, 33, 48, 66** με αυτή της ΥΤ.

A) Προστατευτική δράση των νέων παραγώγων στην κυτταρική σειρά MC3T3-E1

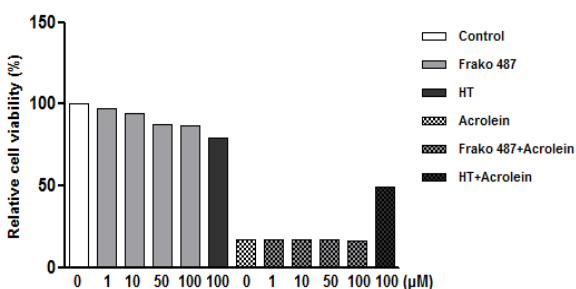
Αποτελέσματα αρχικών μελετών

Πολύ συνοπτικά, η κυτταρική σειρά MC3T3-E1 υποβλήθηκε αρχικά σε αγωγή με τα παράγωγα **5** (frako 170), **9** (frako 182), **10** (frako 185), **12** (frako 189), **16** (frako 183), **19** (frako 199), **20** (frako 216), **23** (frako 217), **33** (frako 349), **48** (frako 437) και **66** (frako 487), τα οποία χρησιμοποιήθηκαν σε διαφορετικές συγκεντρώσεις (1, 10, 50 και 100 μM), καθώς και σε 100 μM ΥΤ για 24 ώρες. Στη συνέχεια, αφού εκτέθηκε σε συγκέντρωση ακρολεΐνης 75 μM για ακόμη 24 ώρες, εκτιμήθηκε η βιωσιμότητα με τη μέθοδο MTT (3-[4,5-διμεθυλοθειαζολ-2-υλ]-2,5-διφαινυλο τετράζολο βρωμίδιο). Όπως είναι εμφανές από τα παρακάτω σχήματα, η ακρολεΐνη μειώνει σημαντικά τη βιωσιμότητα των κυττάρων ενώ τα μόρια **16, 33** και **48** σε συγκέντρωση 50 ή 100 μM μπορούν να εμποδίσουν τον κυτταρικό θάνατο.

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσώλης με αντιοξειδωτική δράση. Μελέτη της δράσης τους κατά της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας και της νόσου Alzheimer

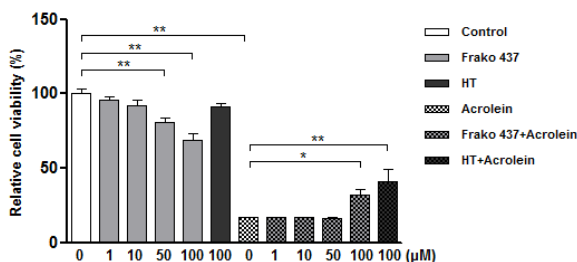
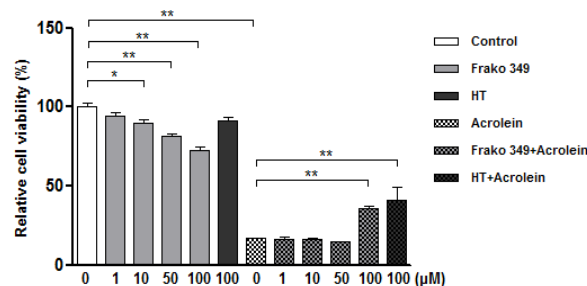
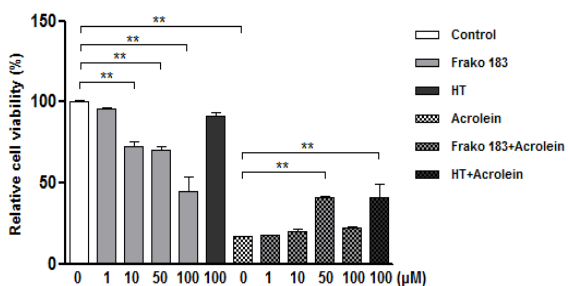


Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσώλης με αντιοξειδωτική δράση. Μελέτη της δράσης τους κατά της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας και της νόσου Alzheimer



Επιβεβαίωση της προστατευτικής δράσης των μορίων 16, 33 και 48 έναντι του κυτταρικού θανάτου που προκαλεί η ακρολεΐνη.

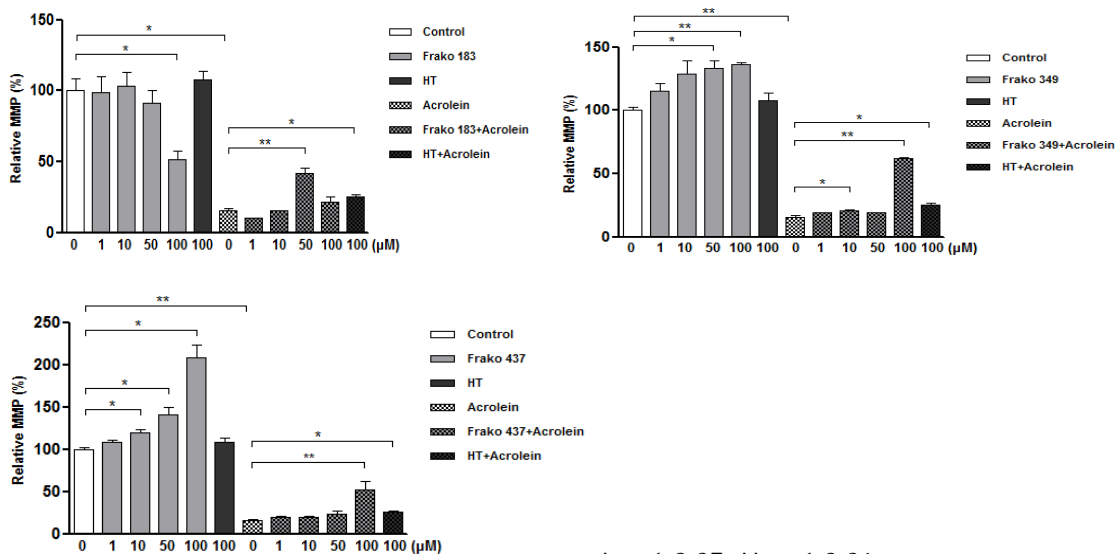
Μετά την ολοκλήρωση των ανωτέρω αρχικών μελετών, τα μόρια 16, 33 και 48 υποβλήθηκαν σε περαιτέρω πειράματα, ώστε να επιβεβαιωθεί η εγκυρότητα των παραπάνω συμπερασμάτων. Όπως είναι εμφανές και από τα ακόλουθα διαγράμματα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δοκιμασίας MTT, τα μόρια 33 (frako 349) και 48 (frako 437) μπορούν να δράσουν προστατευτικά σε συγκέντρωση 100 μM, όμως η δράση τους είναι ασθενέστερη από αυτή που επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας ατίστοιχη συγκέντρωση ΥΤ. Παράλληλα, η δράση του μορίου 16 (frako 183) σε συγκέντρωση 50 μM είναι ισοδύναμη με αυτή της ΥΤ σε συγκέντρωση 100 μM, γεγονός που υποδηλώνει ότι το μόριο 16 είναι πιο αποτελεσματικό από την ΥΤ, παρόλο που πιθανόν να προκαλεί κυττοτοξικότητα σε υψηλότερες δόσεις.



*p < 0.05, **p < 0.01

Επιβεβαίωση της προστατευτικής δράσης των μορίων 16, 33 και 48 έναντι της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων που προκαλεί η ακρολεΐνη

Στα πλαίσια του συγκεκριμένου πειράματος, μελετήθηκε η πιθανή προστατευτική δράση των μορίων 16, 33 και 48 στη λειτουργία των μιτοχονδρίων. Όπως είναι εμφανές από τα ακόλουθα διαγράμματα, τα μόρια 33 (frako 349) και 48 (frako 437) σε συγκέντρωση 100 μΜ παρουσιάζουν καλύτερη δράση από αυτή που επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας την ίδια συγκέντρωση ΥΤ. Παράλληλα, τα παράγωγα αυτά μπορούν να αυξήσουν το προσδόκιμο της μιτοχονδριακής μεμβράνης (mitochondrial membrane potential MMP) με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Ακόμη, όπως επιβεβαιώθηκε και από τα πειράματα εκτίμησης της κυτταρικής βιωσιμότητας, το μόριο 16 (frako 183) παρουσιάζει σημαντική προστατευτική δράση σε συγκέντρωση 50 μΜ, γεγονός το οποίο επίσης υποδηλώνει ότι πιθανόν είναι πιο αποτελεσματικό από την ΥΤ.

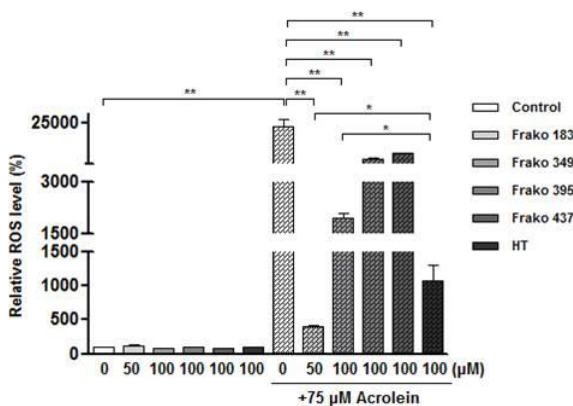


*p < 0.05, **p < 0.01.

Αποτελέσματα μελετών εκτίμησης της προστατευτικής δράσης των μορίων 16, 33 και 48 ενάντια στην οξειδωτική καταστροφή που προκαλεί η ακρολεΐνη

Λαμβάνοντας υπόψη τον σημαντικό ρόλο των μιτοχονδρίων στο μεταβολισμό της ενέργειας και στο οξειδωτικό στρες, στα πλαίσια του συγκεκριμένου πειράματος ελέγχθηκε εάν οι βλαβερές επιπτώσεις της ακρολεΐνης στα κύτταρα οφείλονται στην οξειδωτική καταστροφή που προκαλεί.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η έκθεση των εν λόγω μορίων σε 75 μM ακρολείνης για 24 ώρες αυξάνει σημαντικά τη δημιουργία των ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Παρόλα αυτά, όταν τα μόρια αυτά υποβλήθηκαν πρώτα σε αγωγή με 50 μM του μορίου **16** (frako 183) ή 100 μM των μορίων **33** (frako 349) και **48** (frako 437) για 24 ώρες, παρατηρήθηκε αποτελεσματική μείωση της δημιουργίας ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Όπως είναι εμφανές και από το ακόλουθο διάγραμμα, και σε αυτή την περίπτωση, μόνο το μόριο **16** παρουσιάζει καλύτερη δράση από αυτή της ΥΤ.

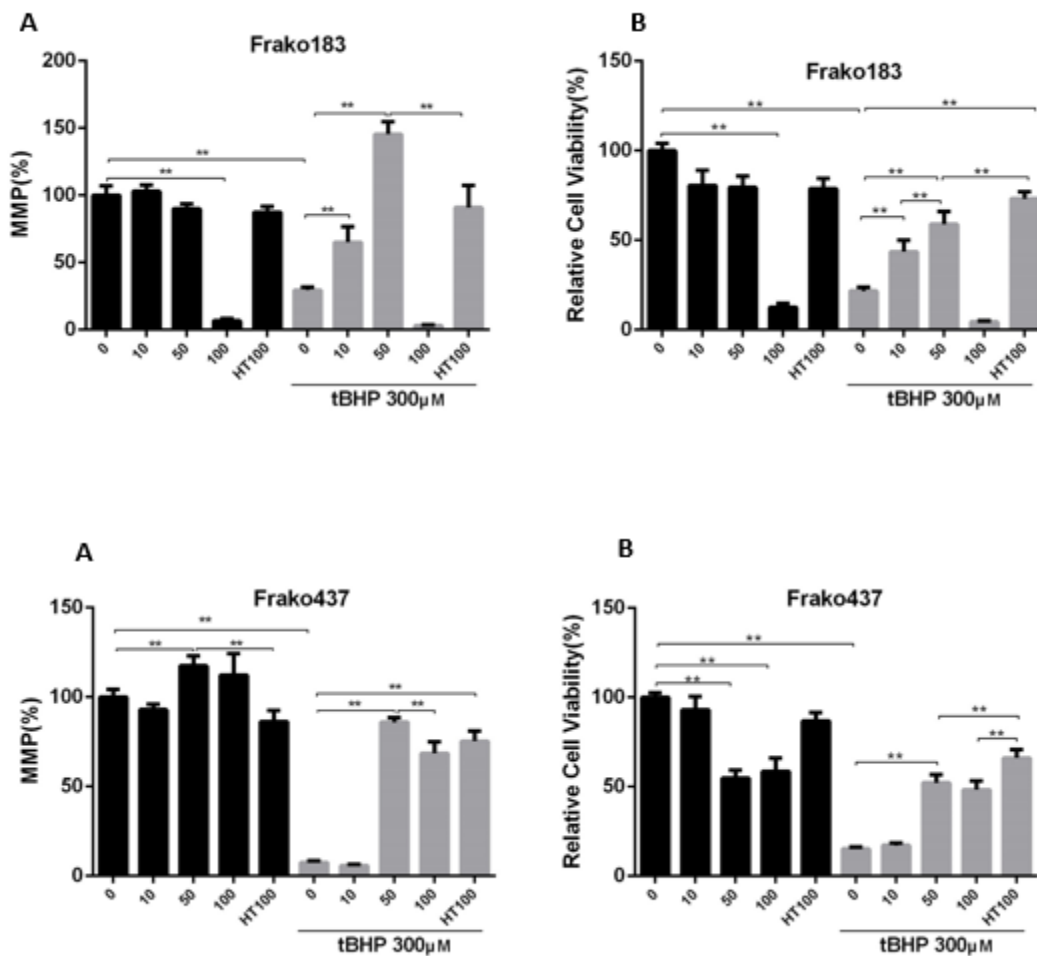


* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

B) Προστατευτική δράση των νέων παραγώγων στην ανθρώπινη κυτταρική σειρά ARPE-19

Τα πειράματα που περιγράφηκαν παραπάνω για την κυτταρική σειρά MC3T3-E1, πραγματοποιήθηκαν και στην ανθρώπινη κυτταρική σειρά ARPE-19, για τα ίδια παράγωγα, έτσι ώστε να μελετηθεί καλύτερα η προστατευτική δράση των νέων παραγώγων έναντι της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκε η προστατευτική δράση των παραγώγων **5** (frako 170), **9** (frako 182), **10** (frako 185), **12** (frako 189), **16** (frako 183), **19** (frako 199), **20** (frako 216), **23** (frako 217), **33** (frako 349), **48** (frako 437) και **66** (frako 487), σε συγκεντρώσεις (1, 10, 50 και 100 μM), έναντι της τοξικής επίδρασης του τ-βουτυλοϋπεροξειδίου (BHP) (Τα κύτταρα υποβάλλονται αρχικά σε αγωγή με τις υπό μελέτη ουσίες για 24 ώρες και ακολούθως για άλλες 6 ώρες παρουσία BHP 300 μM). Τέλος, μελετήθηκε η προστατευτική δράση των νέων παραγώγων έναντι της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων που προκαλείται από το BHP.

Σύμφωνα με τα πρώτα αποτελέσματα, τα παράγωγα **16** και **48** παρουσιάζουν καλύτερη δράση από αυτή της ΥΤ (σχεδόν διπλάσια), όμως παρουσιάζουν μία μικρή κυτταροτοξικότητα στα 100 μM .



Από τα μέχρι τώρα αποτελέσματα, φαίνεται ότι τα νέα παράγωγα παρουσιάζουν ενδιαφέρουσα δράση όσον αφορά την προστατευτική τους δράση έναντι της ωχράς κηλίδας, όμως για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχέσεων δομής-δράσης θα πρέπει να ολοκληρωθεί η φαρμακολογική τους αξιολόγηση έτσι ώστε να προχωρήσουμε στον σχεδιασμό και την σύνθεση πιο δραστικών αλλά και μη κυτταροτοξικών παραγώγων.

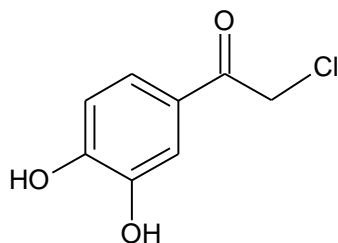
Συγκεντρωτικά, στην παρούσα διπλωματική εργασία έχουν συντεθεί 67 νέα μόρια, εκ των οποίων τα 36 είναι τελικά. Ο σχεδιασμός των νέων παραγώγων έχει γίνει με βάση την ΥΤ, ενός μορίου που παρουσιάζει μια μεγάλη ποικιλία δράσεων, έτσι τα νέα παράγωγα μελετώνται έναντι πολλών στόχων όπως η αντιοξειδωτική δράση, η προστασία έναντι της νόσου Alzheimer, της εκφύλισης ωχράς κηλίδας και της οστεοπόρωσης. Η εκτίμηση της δράσης τους βρίσκεται ακόμη σε αρχικά στάδια και λόγω των πολλών δεδομένων και στόχων δεν είναι ακόμα δυνατή η πλήρης αξιολόγηση τους. Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, τα νέα παράγωγα έχουν ισχυρό αντιοξειδωτικό χαρακτήρα ενώ κάποια από αυτά μπορούν και αλληλεπιδρούν ισχυρά με το Αβ πεπτιδιο καθυστερώντας ιδιαίτερα την καθίζηση του. Ακόμη,

κάποια από τα νέα παράγωγα εμφάνισαν συγκρίσιμη ή και καλύτερη δράση έναντι της ωχράς κηλίδας, ενώ ταυτόχρονα η λιποφιλία τους είναι σαφώς βελτιωμένη σε σχέση με αυτή της ΥΤ. Τέλος, όσον αφορά τη μελέτη της δράσης των νέων μορίων έναντι της οστεοπόρωσης, δυστυχώς δεν υπάρχουν ακόμη ολοκληρωμένα αποτελέσματα ώστε να μπορεί να γίνει κάποια νύξη για την αξιολόγηση τους.

4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Τα σημεία τήξεως λήφθηκαν σε συσκευή Büchi και δεν είναι διορθωμένα. Οι χρωματογραφίες στήλης πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση silica gel 60AC.C (SDS 35-70 μm). Όσον αφορά τους καθαρισμούς που πραγματοποιήθηκαν σε σύστημα παρασκευαστικής υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC), χρησιμοποιήθηκε αντλία lab alliance series συνδεδεμένη με υν ανιχνευτή στήλη αντιστροφής φάσης C18. Η παρακολούθηση των αντιδράσεων έγινε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας σε πλάκες silicagel 60_{F254}. Τα φάσματα ¹H-NMR και δύο διαστάσεων λήφθηκαν σε φασματοφωτόμετρο Bruker Avance 400 στα 400 MHz, ενώ τα φάσματα ¹³C-NMR λήφθηκαν σε φασματοφωτόμετρο Bruker Avance III 600 στα 151 MHz. Ως διαλύτες χρησιμοποιήθηκαν δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl₃), μεθανόλη (MeOD) και διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO-*d*₆). Τα στερεά αναλυτικά δείγματα ανακρυσταλλώθηκαν μέχρι σταθερού σημείου τήξεως και ξηράνθηκαν σε υψηλό κενό με πεντοξείδιο του φωσφόρου σε συσκευή Abderhalden.

2-χλωρο-1-(3,4-διυδροξυφαινυλο)αιθανόνη (2)



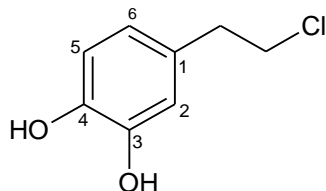
α τρόπος

Σε σφαιρική που φέρει POCl₃ (2.8 mL, 30 mmol), στους 0 °C, προστίθεται σε δόσεις η κατεχόλη **1** (1.06 g, 10 mmol) και στη συνέχεια το χλωρακετυλοχλωρίδιο (0.9 mL, 11 mmol). Μετά την ολοκλήρωση της προσθήκης, το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 110 °C για 12 ώρες. Ακολούθως, η περίσσεια του POCl₃ απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το ελαιώδες υπόλειμμα αποχύνεται σε πάγο. Το στερεό που λαμβάνεται διηθείται υπό κενό, ξηραίνεται σε ξηραντήρα κενού, κατεργάζεται με θερμό EtOAc και διηθείται υπό κενό. Λαμβάνονται 1.71 g (92%) του παραγώγου **2**, το οποίο χρησιμοποιείται ως έχει για το επόμενο στάδιο.

β τρόπος

Σε σωλήνα συσκευής μικροκυμάτων (Start E, Milestone) που φέρει POCl_3 (0.84 mL, 9 mmol), στους $0\text{ }^\circ\text{C}$, προστίθεται σε δόσεις η κατεχόλη **1** (480 mg, 4.5 mmol) και στη συνέχεια το χλωρακετυλοχλωρίδιο (0.4 mL, 4.8 mmol). Μετά την ολοκλήρωση της προσθήκης, το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους $110\text{ }^\circ\text{C}$ για 20 λεπτά. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης η περίσσεια του POCl_3 απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το ελαιώδες υπόλειμμα αποχύνεται σε πάγο. Το στερεό που λαμβάνεται διηθείται υπό κενό, ξηραίνεται σε ξηραντήρα κενού και κατεργάζεται με θερμό EtOAc. Λαμβάνονται 753 mg (90%) του παραγώγου **2**, πρακτικά καθαρό, το οποίο χρησιμοποιείται ως έχει για το επόμενο στάδιο.

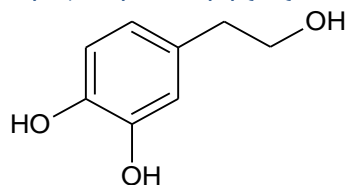
4-(2-χλωροαιθυλο)βενζο-1,2-διόλη (**3**)



Σε σφαιρική που φέρει CF_3COOH (0.22 mL, 3 mmol) προστίθεται σε μικρές ποσότητες το χλωρίδιο **2** (186 mg, 1 mmol), υπό ψύξη στους $0\text{ }^\circ\text{C}$. Εν συνεχεία, ακολουθεί η προσθήκη του Et_3SiH (0.32 mL, 2 mmol) σε τρεις δόσεις και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 3 ώρες. Αφού ολοκληρωθεί η αντίδραση, το CF_3COOH απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα διαλύεται σε CH_2Cl_2 . Στην πορεία, εκπλένεται με διάλυμα NaHCO_3 10% και κατόπιν, η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται (άνυδρο Na_2SO_4) και συμπυκνώνεται υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα που λαμβάνεται καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης c-Hex/EtOAc 3/1. Λαμβάνονται 158 mg (92 %) του επιθυμητού προϊόντος **3**, τα φασματοσκοπικά δεδομένα του οποίου συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁸⁶

Σ.τ.: $102\text{--}104\text{ }^\circ\text{C}$ (EtOAc-*n*-hexane); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOH) δ (ppm): 6.69 (d, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$, H-5), 6.66 (d, 1H, $J = 2.0\text{ Hz}$, H-2), 6.54 (dd, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2.0 Hz , H-6), 3.64 (t, 2H, $J = 7.5\text{ Hz}$, CH_2Cl), 2.87 (t, 2H, $J = 7.5\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$).

Υδροξυτυροσόλη ή 4-(2-υδροξυαιθυλο)βενζο-1,2-διόλη (4)

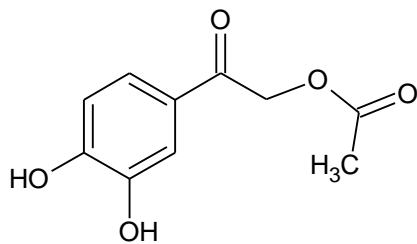


Σε σωλήνα συσκευής μικροκυμάτων προστίθεται το χλωρίδιο **3** (172 mg, 1 mmol) και 5 mL απιονισμένου νερού, το μίγμα της αντίδρασης σφραγίζεται και θερμαίνεται σε συσκευή μικροκυμάτων (Start E, Milestone) για 1 ώρα στους 110 °C στα 150 watt. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μίγμα εκπλένεται με CH₂Cl₂ (2 x 5 mL), το νερό απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και λαμβάνονται 145 mg (94 %) υδροξυτυροσόλης (**4**).

Υγρό. ¹H-NMR (400 MHz, MeOH) δ (ppm): 6.72 (m, 2H, H-5,2), 6.55 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H-6), 3.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂OH), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₂OH).

¹³C-NMR (151 MHz, MeOH) δ (ppm): 146.15 (C-3), 144.62 (C-4), 131.80 (C-1), 121.21 (C-6), 117.07 (C-5), 116.31 (C-2), 64.59 (CH₂OH), 39.65 (CH₂CH₂OH).

Οξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (5)

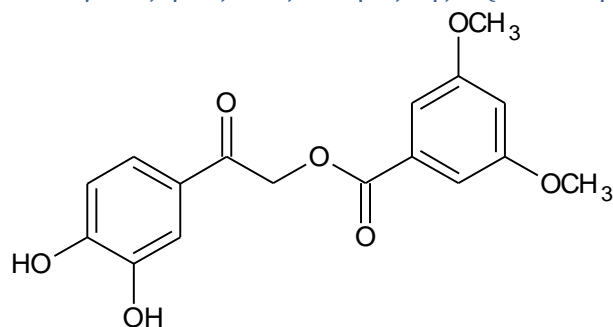


Σε σφαιρική φιάλη που φέρει διάλυμα του χλωριδίου **2** (1.50 g, 8.04 mmol) σε άνυδρο DMF (20 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται άνυδρο CH₃COOK (1.57 g, 16 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 70 °C για 4h και μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το DMF απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το ελαιώδες υπόλειμμα που λαμβάνεται διαλύεται σε EtoAc (80 mL), εκπλένεται με νερό (3 x 30 mL), ξηραίνεται (άνυδρο Na₂SO₄) και συμπυκνώνεται σε περιστροφικό εξάτμιστή. Μετά από καθαρισμό του υπολείμματος σε χρωματογραφία στήλης, χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλυσης c-Hex/EtoAc 5/1, λαμβάνονται 1.58 g (94%) του επιθυμητού εστέρα **5**.

Στ.: 168-170 °C (EtOAc). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 9.56 (br s, 2H, D₂O exchang., 3,4 OH), 7.35 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H-6), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-5), 5.31 (s, 2H, CH₂), 2.12 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 190.65 (CH₂CO), 169.86 (CH₃CO), 151.41 (C-4), 145.48 (C-3), 125.74 (C-1), 121.05 (C-6), 115.23 (C-5), 114.45 (C-2), 65.90 (CH₂), 20.40 (CH₃).

3,5-διμεθοξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (6)

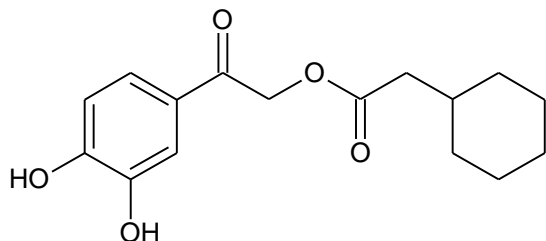


Σε διάλυμα του 3,5-διμεθοξυβενζοϊκού οξέος (147 mg, 0.8 mmol) σε άνυδρο DMF (2 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού στους 0 °C, προστίθεται NaH (60 % σε έλαιο) (32 mg, 0.8 mmol) και μετά την πάροδο 5 λεπτών το χλωρίδιο **2** (100 mg, 0.54 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 70 °C για 4h. Μετά την πλήρη κατανάλωση της πρώτης ύλης, το DMF απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και στη συνέχεια, το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει διαλύεται σε EtoAc (30 mL) και εκπλένεται με νερό (3 x 20 mL). Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται (άνυδρο Na₂SO₄), συμπυκνώνεται υπό κενό και το υπόλειμμα που λαμβάνεται καθαρίζεται χρωματογραφικά (σύστημα έκλουσης c-Hex/EtoAc 4/1) για να δώσει 60 mg (34%) του επιθυμητού εστέρα **6**.

Στ.: 188-189 °C (EtoAc). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 10.05 (br s, 1H, D₂O exchang., 3-OH), 9.47 (br s, 1H, D₂O exchang., 4-OH), 7.42 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 2H, H-2, 6), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-5'), 6.83 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H-4), 5.60 (s, 2H, CH₂), 3.82 (s, 6H, 2 x OCH₃).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 190.47 (COCH₂), 164.94 (OCO), 160.53 (C-3,5), 151.47 (C-4'), 145.48 (C-3'), 131.32 (C-1), 125.72 (C-1'), 121.13 (C-6'), 115.25 (C-5'), 114.53 (C-2'), 106.89 (C-2,6), 105.53 (C-4), 66.79 (CH₂), 55.54 (2 x OCH₃).

Κυκλοεξυλοξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (7)

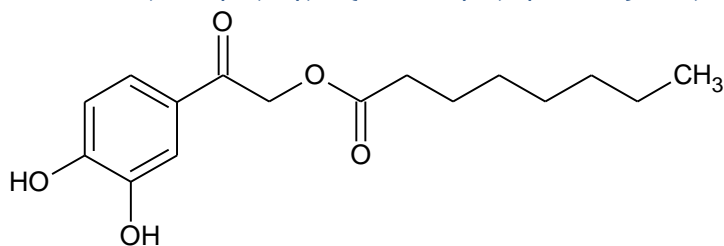


Ο εστέρας 7 παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου 6, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το κυκλοεξυλοξικό οξύ.

Απόδοση: 45.7 %. Στ.: 142-143 °C (CH₂Cl₂ - n-pentane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.01 (br s, 1H, D₂O exchang., 3'-OH), 9.44 (br s, 1H, D₂O exchang., 4'-OH), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H, H-6'), 7.32 (s, 1H, H-2'), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-5'), 5.32 (s, 2H, CH₂O), 2.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, COCH₂), 1.81-1.73 (m, 3H, H-1, 2, 6), 1.72 - 1.57 (m, 3H, H-3, 4, 5), 1.30 - 1.06 (m, 3H, H-3, 4, 5), 1.05-0.90 (m, 2H, H- 2, 6).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 190.74 (COCH₂), 171.61 (OCOCH₂), 151.26 (C-4'), 145.42 (C-3'), 125.81(C-1'), 121.01(C-6'), 115.18 (C-5'), 114.49 (C-2'), 65.74 (CH₂O), 41.01 (COCH₂), 34.41(C-1), 32.26 (C-2,6), 25.68 (C-4), 25.53 (C-3,5).

Οκτανοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (8)

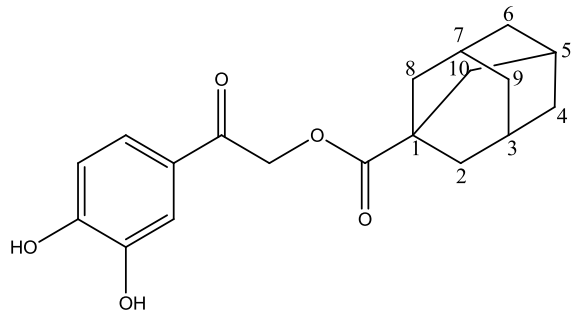


Ο εστέρας 8 παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου 6, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το οκτανοϊκό οξύ.

Απόδοση: 33 %. Στ.: 105-106 °C (Et₂O/n-hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 5.35 (s, 2H, CH₂O), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2-CH₂), 1.76 - 1.66 (m, 2H, 3-CH₂), 1.42 - 1.24 (m, 8H, 4, 5, 6, 7-CH₂), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 191.67 (COCH_2), 174.46 (OCOCH_2), 150.29 (C-4'), 143.86 (C-3'), 126.94 (C-1'), 122.43 (C-6'), 114.97 (C-5'), 114.61 (C-2'), 65.83 (CH_2O), 34.02 (C-2), 31.63 (C-6), 29.06 (C-5), 28.91 (C-4), 24.85 (C-3), 22.59 (C-7), 14.05 (C-8).

1-Αδαμαντανοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (9)

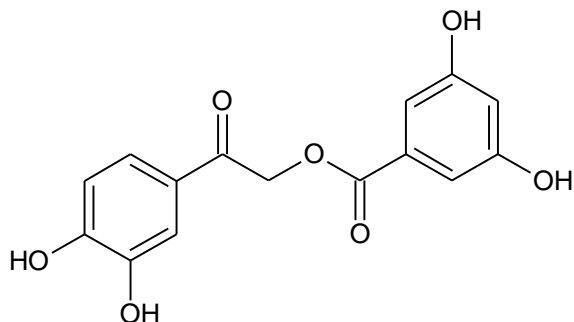


Ο εστέρας **9** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **6**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το 1-αδαμάντανο καρβοξυλικό οξύ.

Απόδοση: 52.6 %. Στ.: 172-173 °C (Ethanol). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.00 (br s, 1H, D_2O exchang., 3'-OH), 9.45 (br s, 1H, D_2O exchang., 4'-OH), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6'), 7.31 (s, 1H, H-2'), 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5'), 5.31 (s, 2H, CH_2O), 2.04-1.96 (m, 3H, H-3, 5, 7), 1.95-1.86 (m, 6H, H-2, 8, 10), 1.78-1.60 (m, 6H, H-4, 6, 9).

^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 190.70 (COCH_2), 175.96 (OCO), 151.23 (C-4'), 145.39 (C-3'), 125.86 (C-1'), 120.98 (C-6'), 115.16 (C-5'), 114.47 (C-2'), 65.56 (CH_2O), 39.99 (C-1), 38.46 (C-2,8,10), 35.94 (C-4,6,9), 27.29 (C-3,5,7).

3,5-διϋδροξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (10)

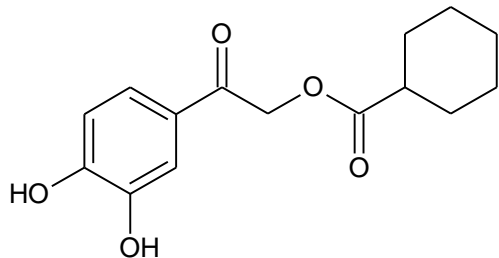


Ο εστέρας **10** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **6**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το 3,5-διϋδροξυβενζοϊκό οξύ

Απόδοση: 44 %. Στ.: 275-276 °C DEC (EtOAc). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.76 (br s, 4H, D₂O exchang., 3, 5, 3', 4'-OH), 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-6'), 7.36 (s, 1H, H-2'), 6.89 (s, 2H, H-2, 6), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.49 (s, 1H, H-4), 5.55 (s, 2H, CH₂O).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 190.75 (COCH₂), 165.40 (OCO), 158.64 (C-3, 5), 151.45 (C-4'), 145.55 (C-3'), 131.07 (C-1), 125.88 (C-1'), 121.19 (C-6'), 115.34 (C-5'), 114.58 (C-2'), 107.48 (C-4), 107.38 (C-2, 6), 66.54 (CH₂O).

Κυκλοεξυλοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (11)



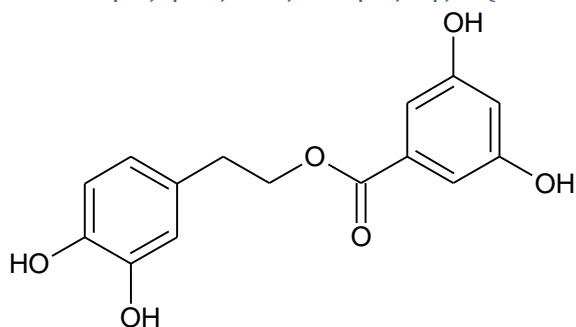
Ο εστέρας **11** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **6**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το κυκλοεξυλοκαρβοξυλικό οξύ.

Απόδοση: 86%. Στ.: 140-141 °C (CH₂Cl₂). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) δ (ppm): 9.94 (br s, 1H, D₂O exchang., 3'-OH), 9.43 (br s, 1H, D₂O exchang., 4'-OH), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-6'), 7.30 (s, 1H, H-2'), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5'), 5.31 (s, 2H, CH₂O), 2.50-2.40 (m, 1H, H-1), 1.94- 1.83 (m,

2H, H-2, 6), 1.77-1.65 (m, 2H, H-3, 5), 1.63-1.54 (m, 1H, H-4), 1.48 - 1.37 (m, 2H, H-2, 6), 1.35-1.17 (m, 3H, H-3, 4, 5).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 190.71 (COCH₂), 174.45 (OCO), 151.25 (C-4'), 145.41 (C-3'), 125.83 (C-1'), 121.00 (C-6'), 115.18 (C-5'), 114.47 (C-2'), 65.60 (CH₂O), 41.89 (C-1), 28.60 (C-2, 6), 25.32 (C-4), 24.68 (C-3, 5).

3,5-διϋδροξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (12)

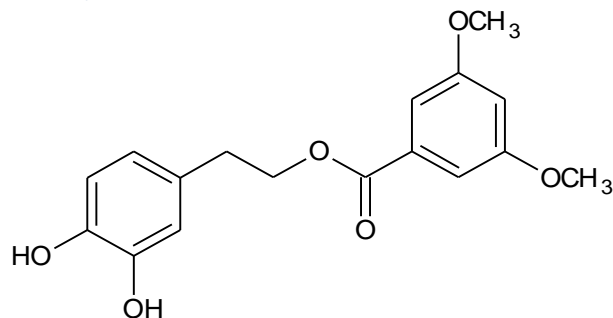


Ο εστέρας **12** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **3**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον εστέρα **10**.

Απόδοση: 84%. Στ.: 110-111 °C (EtOAc- *c*-Hex). ^1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 9.64 (br s, 2H, D₂O exchang, 3,5-OH), 8.79 (br s, 1H, D₂O exchang, 4'-OH), 8.75 (br s, 1H, D₂O exchang, 3'-OH), 6.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, H-2, 6), 6.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-5'), 6.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2'), 6.53 (dd, *J* = 7.9, Hz, 2.1 Hz, 1H, H-6'), 6.44 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-4), 4.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂O).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 166.28 (CO), 158.82 (C-3,5), 145.65 (C-3'), 144.32 (C-4'), 132.03 (C-1), 129.25 (C-1'), 119.84 (C-6'), 116.78 (C-5'), 116.11 (C-2'), 107.55 (C-2, 4, 6), 66.04 (CH₂CH₂O), 34.37 (CH₂CH₂O).

3,5-διμεθοξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-αιθανόλης (13)

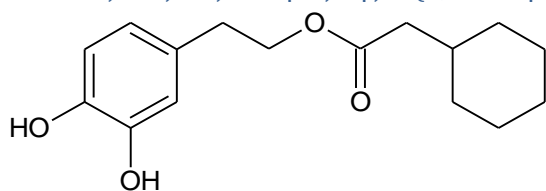


Ο εστέρας **13** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **3**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον εστέρα **6**.

Απόδοση: 77%. Στ.: 108-109 °C (CH₂Cl₂/n-hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.18 (d, J = 2.3 Hz, 2H, H-2, 6), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-2'), 6.71 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H, H-6'), 6.66 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H-4), 4.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 3.83 (s, 6H, 2 x OCH₃), 2.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH₂O).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.69 (CO), 160.61 (C-3, 5), 143.73 (C-3'), 142.38 (C-4'), 131.97 (C-1), 130.62 (C-1'), 121.34 (C-6'), 116.06 (C-5'), 115.37 (C-2'), 107.36 (C-2, 6), 105.83 (C-4), 65.85 (CH₂CH₂O), 55.42 (2 x OCH₃), 34.59 (CH₂CH₂O).

Κυκλοεξυλοξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (14)

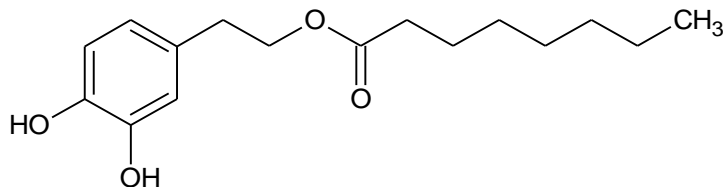


Ο εστέρας **14** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **3**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον εστέρα **7**.

Απόδοση: 95%. Λάδι. NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 6.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-2'), 6.62 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H, H-6'), 4.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.19 (d, J = 7.1 Hz, 2H, COCH₂), 1.82 - 1.60 (m, 6H H-1, 2, 3, 4, 5, 6), 1.31 - 1.08 (m, 3H, H-3, 4, 5), 0.98 - 0.91 (m, 2H, H-2, 6).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.33 (CO), 143.89 (C-3'), 142.58 (C-4'), 130.18 (C-1'), 121.07 (C-6'), 115.83 (C-5'), 115.31 (C-2'), 65.23 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 42.29 (COCH_2), 34.89 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 34.41 (C-1), 32.94 (C-2, 6), 26.90 (C-4), 26.06 (C-3, 5).

Οκτανοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (15)

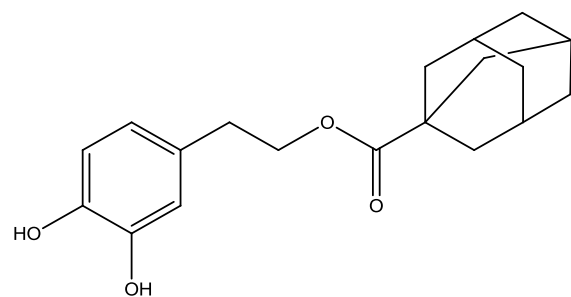


Ο εστέρας **15** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **3**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον εστέρα **8**. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα του τελικού προϊόντος συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁸⁷

Απόδοση: 91%. Λάδι. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5'), 6.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-2'), 6.62 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, H-6'), 4.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2- CH_2), 1.66 - 1.57 (m, 2H, 3- CH_2), 1.22-1.36 (m, 8H, 4,5,6,7- CH_2), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.01 (CO), 143.80 (C-3'), 142.50 (C-4'), 130.31 (C-1'), 121.19 (C-6'), 115.86 (C-5'), 115.36 (C-2'), 65.28 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 34.47 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 34.42 (C-2), 31.63 (C-6), 29.05 (C-5), 28.89 (C-4), 24.94 (C-3), 22.59 (C-7), 14.05 (C-8).

Αδαμάντανο 1-καρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)- αιθανόλης (16)

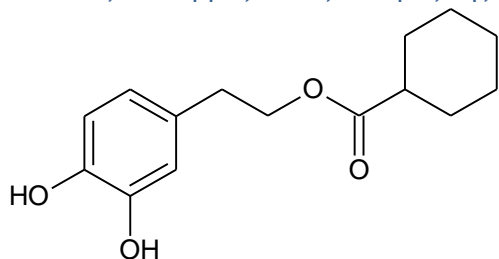


Ο εστέρας **16** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **3**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον εστέρα **9**.

Απόδοση: 56.7 %. Στ.: 151-152 °C (c-Hex). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8.78 (br s, 1H, D_2O exchang, 4'-OH), 8.69 (br s, 1H, D_2O exchang, 3'-OH), 6.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5'), 6.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-2'), 6.46 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, H-6'), 4.10 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.01-1.90 (m, 3H, H-3, 5, 7), 1.81-1.73 (m, 6H, H-2, 8, 10), 171-1.60 (m, 6H, H-4, 6, 9).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 176.83 (CO), 145.48 (C-3'), 143.92 (C-4'), 129.12 (C-1'), 119.98 (C-6'), 116.72 (C-5'), 115.88 (C-2'), 64.83 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 40.00 (C-1), 38.82 (C-2, 8, 10), 36.39 (C-4, 6, 9), 34.32 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 27.76 (C-3, 5, 7).

Κυκλοεξυλοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-αιθανόλης (**17**)

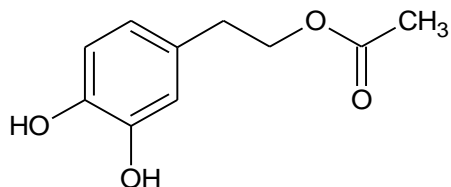


Ο εστέρας **17** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **3**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον εστέρα **11**.

Απόδοση: 66.7 %. Λάδι. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5'), 6.76 (s, 1H, H-2'), 6.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 4.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.40-2.27 (m, 1H, H-1), 1.91-1.86 (m, 2H, H-2, 6), 1.81-1.70 (m, 2H, H-3, 5), 1.69-1.61 (m, 1H, H-4), 1.51-1.40 (m, 2H, H-2,6), 1.26 (m, 3H, H-3, 4, 5).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 177.32 (CO), 143.85 (C-3'), 142.54 (C-4'), 130.28 (C-1'), 121.17 (C-6'), 115.96 (C-5'), 115.42 (C-2'), 65.22 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 43.31 (C-1), 34.42 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 28.94 (C-2, 6), 25.68 (C-4), 25.38 (C-3, 5).

Οξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (18)



α τρόπος

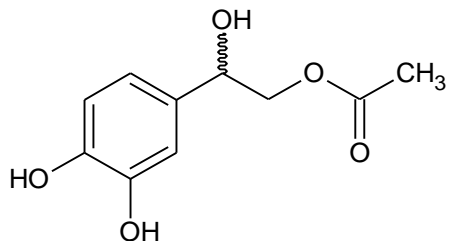
Σε σφαιρική που φέρει το χλωρίδιο **3** (0.52 g, 3 mmol) σε άνυδρο DMF (10 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται CH₃COOK (1.18 g, 12 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 80 °C για 8 ώρες. Αφού ολοκληρωθεί η αντίδραση, το DMF απομακρύνεται υπό κενό και ακολουθεί εκχύλιση με μίγμα EtoAc-νερού. Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται (Na₂SO₄), συμπυκνώνεται υπό κενό και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης c-Hex/EtoAc 3/1. Λαμβάνονται 0.53 g (91 %) του επιθυμητού προϊόντος **18**, τα φασματοσκοπικά δεδομένα του οποίου συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁸⁸

β τρόπος

Ο εστέρας **18** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **3**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον εστέρα **5**.

Απόδοση: 64.7 %. Στ.: 81-83 °C (CH₂Cl₂-CCl₄). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 6.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-2), 6.62 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H, H-6), 5.62 (s, 2H, D₂O excang, 3,4-OH), 4.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.07 (s, 3H, CH₃).

Οξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-υδροξυαιθανόλης (19)

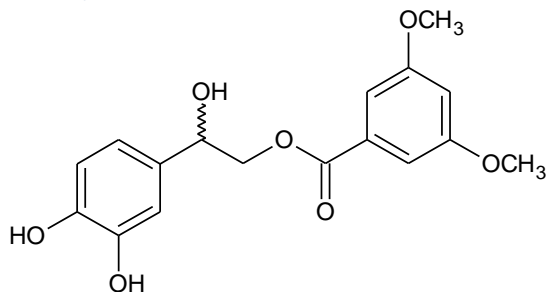


Διάλυμα του εστέρα **5** (0.50 g, 2.38 mmol) σε t-BuOH (20 mL) αναδεύεται, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου στα 50 psi και παρουσία καταλυτικής ποσότητας Pd/C (30 mg) για 4h. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μίγμα διηθείται υπό κελίτη® και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το ελαιώδες υπόλειμμα που λαμβάνεται ανακρυσταλλώνεται με μίγμα CH₂Cl₂/*n*-pentane λαμβάνοντας 410 mg (81%) του επιθυμητού εστέρα **19**.

Στ.: 134-135 °C (CH₂Cl₂/*n*-pentane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.85 (br s, 1H, D₂O exchang., 3-OH), 8.78 (br s, 1H, D₂O exchang., 4-OH), 6.75 (s, 1H, H-2), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-6), 5.35 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, CHOH), 4.59-4.57 (m, 1H, CHCH₂), 3.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CHCH₂), 1.99 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 170.60 (CO), 145.40 (C-3), 144.84 (C-4), 133.23 (C-1), 117.72 (C-6), 115.45 (C-5), 113.91 (C-2), 70.33 (CHCH₂), 69.21 (CHCH₂), 21.06 (CH₃).

3,5-διμεθοξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-υδροξυαιθανόλης (**20**)

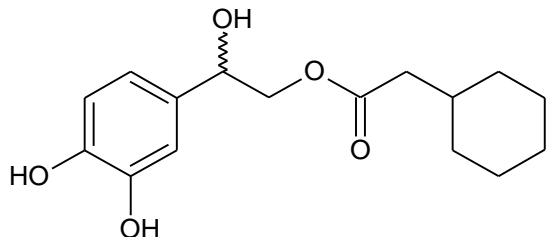


Ο εστέρας **20** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **19**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το παράγωγο **6**.

Απόδοση: 78.6 %. Στ.: 118-119°C (Ethanol). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.82 (br s, 1H, D₂O exchang., 3'-OH), 8.77 (br s, 1H, D₂O exchang., 4'-OH), 7.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H-2, 6), 6.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2'), 6.77 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-4), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 6.66 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H, H-6'), 5.49 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, CHOH), 4.75-4.73 (m, 1H, CHCH₂), 4.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CHCH₂), 3.79 (s, 6H, 2 x OCH₃).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 165.30 (CO), 160.41 (C-3,5), 144.96 (C-3'), 144.51 (C-4'), 132.80 (C-1'), 131.82 (C-1), 117.12 (C-6'), 115.12 (C-5'), 113.72 (C-2'), 106.83 (C-2,6), 105.21 (C-4), 69.95 (CHCH₂), 69.65 (CHCH₂), 55.48 (2 x OCH₃).

Κυκλοεξυλοξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-υδροξυαιθανόλης (21)

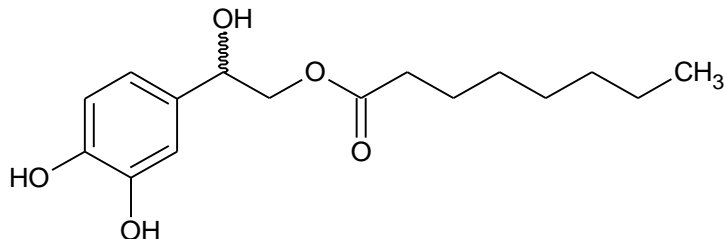


Ο εστέρας **21** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **19**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το παράγωγο **7**.

Απόδοση: 74 %. Στ.: 167-168°C (CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.80 (br s, 2H, D₂O exchang., 3', 4' -OH), 6.74 (s, 1H, H-2'), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 6.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-6'), 5.31 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, CHOH), 4.55 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, CHCH₂), 3.91-4.00 (m, 2H, CHCH₂), 2.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, COCH₂), 1.51- 1.69 (m, 6H, H-1, 2, 3, 4, 5, 6), 1.25 - 1.01 (m, 3H, H-3, 4, 5), 0.95 - 0.81 (m, 2H, H-2, 6).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 171.81 (CO), 144.70 (C-3'), 144.35 (C-4'), 133.14 (C-1'), 116.84 (C-6'), 114.85 (C-5'), 113.50 (C-2'), 69.87 (CHCH₂), 68.36 (CHCH₂), 41.35 (COCH₂), 34.15 (C-1), 32.28 (C-2, 6), 25.60 (C-4), 25.51 (C-3, 5).

Οκτανοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-υδροξυαιθανόλης (22)



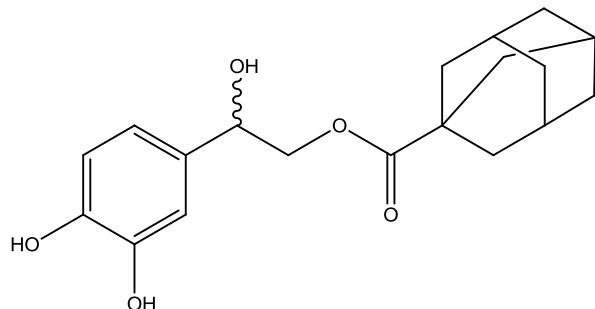
Ο εστέρας **22** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **19**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το παράγωγο **8**.

Απόδοση: 70.3 %. Στ.: 119-120 °C (CH₂Cl₂/*n*-pentane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.84 (br s, 1H, D₂O exchang., 3'-OH), 8.77 (br s, 1H, D₂O exchang., 4'-OH), 6.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 6.57 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 5.34 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H,

CHOH), 4.61-4.52 (m, 1H, CHCH₂), 4.00 - 3.90 (m, 2H, CHCH₂), 2.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2-CH₂), 1.56-1.44 (m, 2H, 3-CH₂), 1.34-1.14 (m, 8H, 4, 5, 6, 7-CH₂), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 172.82 (CO), 144.93 (C-3'), 144.51 (C-4'), 132.97 (C-1'), 117.09 (C-6'), 115.10 (C-5'), 113.68 (C-2'), 69.83 (CHCH₂), 68.79 (CHCH₂), 33.37 (C-2), 31.09 (C-6), 28.36 (C-4,5), 24.41 (C-3), 22.03 (C-7), 13.93 (C-8).

1-Αδαμαντανοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2- υδροξυαιθανόλης (23)

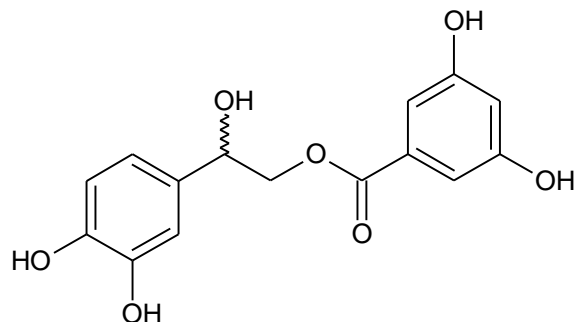


Ο εστέρας **23** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **19**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το παράγωγο **9**.

Απόδοση: 80.5 %. Στ.: 148-149 °C (CHCl₃/*n*-pentane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.80 (br s, 1H, D₂O exchang., 3'-OH), 8.73 (br s, 1H, D₂O exchang., 4'-OH), 6.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 6.59 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 5.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, CHOH), 4.58-4.53 (m, 1H, CHCH₂), 4.00 - 3.90 (m, 2H, CHCH₂), 1.98-1.94 (m, 3H, H-3, 5, 7), 1.81-1.75 (m, 6H, H-2, 8, 10), 1.71-1.61 (m, 6H, H-4, 6, 9).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 176.32 (CO), 144.87 (C-3'), 144.42 (C-4'), 133.14 (C-1'), 117.15 (C-6'), 115.02 (C-5'), 113.74 (C-2'), 70.08 (CHCH₂), 68.41 (CHCH₂), 40.05 (C-1), 38.30 (C-2, 8, 10), 35.93 (C-4, 6, 9), 27.28 (C-3, 5, 7).

3,5-διϋδροξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2- υδροξυαιθανόλης (24)

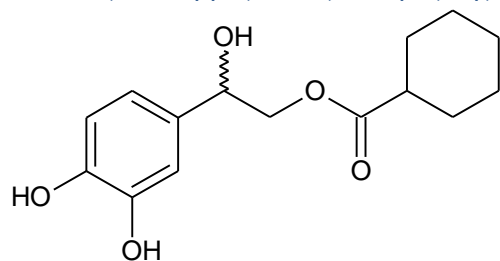


Ο εστέρας **24** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **19**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το παράγωγο **10**.

Απόδοση: 76.2 %. Στ.: 181-182 °C (CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.64 (br s, 2H, D₂O exchang., 3,5-OH), 8.87 (br s, 1H, D₂O exchang., 3'-OH), 8.82 (br s, 1H, D₂O exchang., 4'-OH), 6.83 (s, 2H, H-2, 6), 6.81 (s, 1H, H-2'), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-6'), 6.44 (s, 1H, H-4), 5.47 (d, J = 3.8 Hz, 1H, CHOH), 4.75-4.65 (m, 1H, CHCH₂), 4.20-4.10 (m, 2H, CHCH₂).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 166.00 (CO), 158.46 (C-3,5), 145.00 (C-3'), 144.67 (C-4'), 132.82 (C-1'), 131.30 (C-1), 116.99 (C-6'), 115.04 (C-5'), 113.41 (C-2'), 107.26 (C-2, 4, 6), 69.93 (CHCH₂), 69.23 (CHCH₂).

Κυκλοεξυλοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2- υδροξυαιθανόλης (25)



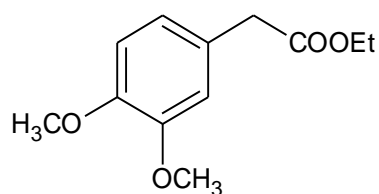
Ο εστέρας **25** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **19**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το παράγωγο **11**.

Απόδοση: 80 %. Στ.: 141-142 °C (CHCl₃/*n*-pentane). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.84 (br s, 1H, D₂O exchang., 3'-OH), 8.77 (br s, 1H, D₂O exchang., 4'-OH), 6.75 (s, 1H, H-2'), 6.67 (d, J

= 8.0 Hz, 1H, H-5'), 6.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 5.34 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, CHOH), 4.62-4.51 (m, 1H, CHCH₂), 4.04 - 3.90 (m, 2H, CHCH₂), 2.34-2.21 (m, 1H, H-1), 1.88-1.71 (m, 2H, H-2, 6), 1.70-1.61 (m, 2H, H-3, 5), 1.60-1.54 (m, 1H, H-4), 1.40 - 1.11 (m, 5H, H-2, 3, 4, 5, 6).

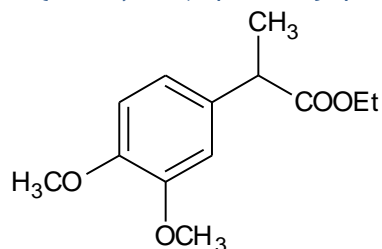
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 175.30 (CO), 145.37 (C-3'), 144.92 (C-4'), 133.49 (C-1'), 117.39 (C-6'), 115.54 (C-5'), 114.17 (C-2'), 70.53 (CHCH₂), 68.94 (CHCH₂), 42.60 (C-1), 28.97 (C-2, 6), 25.78 (C-4), 25.21 (C-3, 5).

3,4-διμεθοξυφαινυλοξικός αιθυλεστέρας (27)



Σε σφαιρική φιάλη που φέρει διάλυμα του 3,4-διμεθοξυφαινυλοξικού οξέος (10.8 g, 55.05 mmol, **26**) σε απόλυτη EtOH (150 mL) προστίθεται H₂SO₄ 97 % (4 mL) και το μίγμα της αντίδρασης μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία βρασμού για 4 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μίγμα συμπυκνώνεται υπό κενό και εν συνεχεία, το ελαιώδες υπόλειμμα αποχώνεται σε νερό (100 mL) και εκπιλένεται με CH₂Cl₂ (3 x 60 mL). Η οργανική στοιβάδα συλλέγεται, ξηραίνεται (άνυδρο Na₂SO₄) και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Λαμβάνονται 10.2 g (82.6 %) του επιθυμητού εστέρα **27** ο οποίος χρησιμοποιείται χωρίς κάποιον άλλο καθαρισμό για το επόμενο στάδιο.

2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)προπανοϊκός αιθυλεστέρας (28)



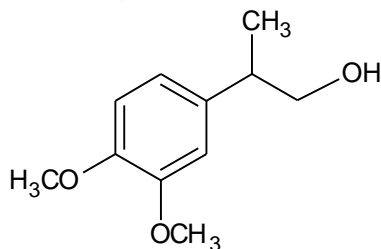
Σε διάλυμα του εστέρα **27** (3.15 g, 14,06 mmol) σε άνυδρο DMF (15 mL), στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται NaH (60 % σε έλαιο) (620 mg, 15.47 mmol) και το μίγμα της

αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Μετά την πάροδο 10 λεπτών, το εναιώρημα ψύχεται στους $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ και προστίθεται CH_3I (0.88 mL, 14,06 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 12 ώρες, η περίσσεια του NaH εξουδετερώνεται με προσθήκη μεθανόλης και το μίγμα που λαμβάνεται αποχύνεται σε νερό (80 mL) και εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 40 mL). Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται (άνυδρο Na_2SO_4), συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται περαιτέρω σε χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης *c*-Hex. Λαμβάνονται 1.9 g (56.7 %) καθαρού προϊόντος **28**.

Λάδι. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.86-6.82 (m, 2H, H-2,6) 6.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 3.84 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.82 (s, 3H, 4- OCH_3), 3.61 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, CHCO), 1.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H, CH_3CH), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH_2).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.39 (CO), 148.71 (C-3), 147.76 (C-4), 133.02 (C-1), 119.29 (C-6), 110.99 (C-5), 110.44 (C-2), 60.37 (OCH_2), 55.58 (3,4- OCH_3), 44.81 (CHCO), 18.42 (CH_3CH), 13.86 (CH_3CH_2).

2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)προπαν-1-όλη (**29**)

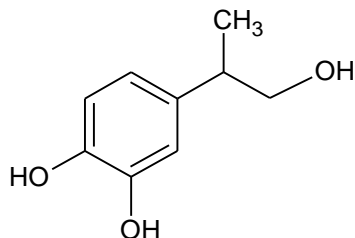


Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη που φέρει εναιώρημα LiAlH_4 (201.4 mg, 5.3 mmol) σε άνυδρο THF (15 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται στάγδην διάλυμα του εστέρα **28** (630 mg, 2.65 mmol) σε άνυδρο THF (10 mL) στους $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 30 λεπτά. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, η περίσσεια του LiAlH_4 καταστρέφεται με προσθήκη υδατικού διαλύματος NaOH 5% και το προκύπτον μίγμα αποχύνεται σε νερό (50 mL) και εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 20 mL). Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται (άνυδρο Na_2SO_4), συμπυκνώνεται υπό κενό και το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται χρωματογραφικά (σύστημα έκλουσης *c*-Hex/ EtOAc 5/1) για να δώσει 430 mg (82.7 %) της επιθυμητής αλκοόλης **29**.

Λάδι. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5), 6.72 - 6.69 (m, 2H, H-2,6), 3.81 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.78 (s, 3H, 4- OCH_3), 3.60 - 3.54 (m, 2H, CH_2OH), 2.85-2.79 (m, 1H, CH_3CH), 1.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H, CH_3CH).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.98 (C-3), 147.67 (C-4), 136.54 (C-1), 119.23 (C-6), 111.45 (C-5), 110.89 (C-2), 68.58 (CH_2OH), 55.88 (3- OCH_3), 55.81 (4- OCH_3), 42.19 (CH_3CH), 17.79 (CH_3CH).

4-(1-υδροξυπροπαν-2-υλ)-βενζο-1,2-διόλη (30)

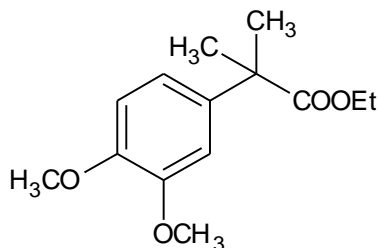


Μίγμα της αλκοόλης **29** (370 mg, 1.89 mmol) και υδροχλωρικής πυριδίνης (4.37 g, 37.80 mmol) θερμαίνεται στους 170 °C, υπό ατμόσφαιρα αργού, για 2 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της, το προκύπτον μίγμα κατεργάζεται με 10 mL νερό και εκπλένεται με EtOAc (3 x 15 mL). Η οργανική στοιβάδα συλλέγεται, ξηραίνεται (άνυδρο Na_2SO_4) και συμπυκνώνεται σε περιστροφικό εξατμιστή. Μετά από σχολαστικό καθαρισμό του υπολείμματος σε χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης c-Hex /EtOAc 13/1, παραλαμβάνονται 60 mg (19 %) καθαρού προϊόντος (**30**).

Λάδι. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 6.66 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2), 6.54 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 3.61-3.58 (m, 1H, CH_2OH), 3.49 - 3.45 (m, 1H, CH_2OH), 2.74 - 2.68 (m, 1H, CH_3CH), 1.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H, CH_3CH).

^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 144.70 (C-3), 143.15 (C-4), 135.98 (C-1), 118.07 (C-6), 114.81 (C-5), 113.96 (C-2), 67.87 (CH_2OH), 41.63 (CH_3CH), 17.02 (CH_3CH).

2-Μεθυλο-2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)προπανοϊκός αιθυλεστέρας (31)

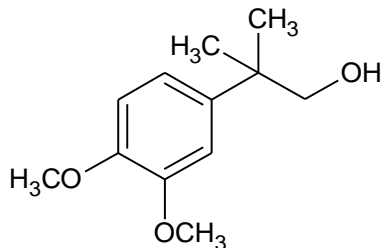


Ο εστέρας **31** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση του παραγώγου **28**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον εστέρα **27** και τριμοριακή περίσσεια CH₃I και NaH.

Απόδοση: 60,4 %. Λάδι. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.89-6.84 (m, 2H, H-2, 6) 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-5), 4.09 (q, J = 7.1Hz, 2H, OCH₂), 3.84 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.82 (s, 3H, 4-OCH₃), 1.54 (s, 6H, CH₃C), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.55 (CO), 148.58 (C-3), 147.69 (C-4), 137.32 (C-1), 117.54 (C-6), 110.83 (C-5), 109.45 (C-2), 60.58 (OCH₂), 55.73 (3-OCH₃), 55.69 (4-OCH₃), 45.84 (CH₃C), 26.45 (CH₃C), 13.96 (CH₂CH₃).

2-μέθυλο-2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-προπαν-1-όλη (**32**)

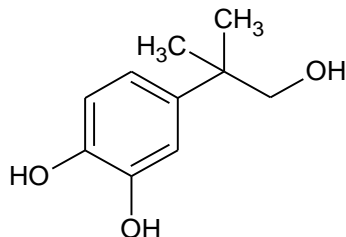


Η αλκοόλη **32** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **29**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον εστέρα **31**.

Απόδοση: 90.8 %. Στ.: 69-70 °C (CHCl₃/*n*-pentane). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.95 – 6.91 (m, 2H, H-2, 6), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-5), 3.90 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.88 (s, 3H, 4-OCH₃), 3.59 (s, 2H, CH₂OH), 1.34 (s, 6H, CH₃C).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.80 (C-3), 147.48 (C-4), 138.96 (C-1), 118.49 (C-6), 110.99 (C-5), 109.98(C-2), 73.14 (CH₂OH), 55.92 (3-OCH₃), 55.88 (4-OCH₃), 39.78 (CH₃C), 25.49 (CH₃C).

4-(1-υδροξυ-2-μεθυλοπροπαν-2-υλ)βενζο-1,2-διόλη (33)

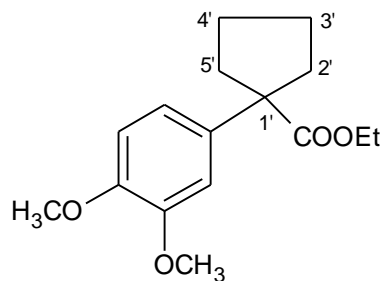


Η ένωση **33** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **30**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον εστέρα **32**.

Απόδοση: 18.5 %. Λάδι. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ (ppm): 6.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 6.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 6.72 (dd, $J = 7.9$ Hz, 2.0 Hz, 1H, H-6), 3.51 (s, 2H, CH_2OH), 1.26 (s, 6H, CH_3C).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 144.01 (C-3), 142.30 (C-4), 138.99 (C-1), 116.69 (C-6), 114.34 (C-5), 112.97 (C-2), 71.58 (CH_2OH), 38.58 (CH_3C), 24.22 (CH_3C).

1-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)κυκλοπεντυλοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (35)



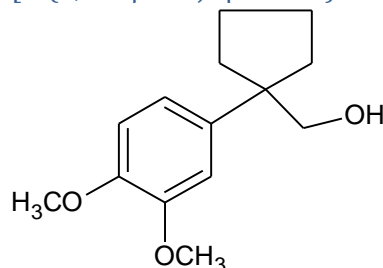
Σε διάλυμα του εστέρα **27** (896 mg, 4 mmol) σε άνυδρο DMF (18 mL), στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται NaH (60 % σε έλαιο) (200.4 mg, 5 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Μετά την πάροδο 10 λεπτών, το εναιώρημα ψύχεται στους 0 °C και προστίθεται 1,4-διβρωμοβουτάνιο (478 μL , 4 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται για ακόμη 30 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και κατόπιν προστίθεται επιπλέον ποσότητα NaH (60 % σε έλαιο) (200.4 mg, 5 mmol) στους 0 °C. Ακολούθως, το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 12 ώρες, η περίσσεια του NaH εξουδετερώνεται με προσθήκη μεθανόλης και το μίγμα που λαμβάνεται αποχύνεται σε νερό (50 mL) και εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 20 mL). Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται (άνυδρο Na_2SO_4),

συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται σχολαστικά σε χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης *c*-Hex. Λαμβάνονται 560 mg (50.4 %) καθαρού προϊόντος (**35**).

Λάδι. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.92 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 6.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 3.87 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.86 (s, 3H, 4- OCH_3), 2.67 - 2.59 (m, 2H, H-2', 5'), 1.92 - 1.82 (m, 2H, H-2', 5'), 1.79 - 1.65 (m, 4H, H-3', 4'), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.24 (CO), 148.81 (C-3), 147.92 (C-4), 136.31 (C-1), 119.00 (C-6), 110.89 (C-5), 110.65 (C-2), 60.90 (OCH_2), 58.77 (C-1'), 55.97 (3- OCH_3), 55.91 (4- OCH_3), 36.27 (C-2', 5'), 23.62 (C-3', 4'), 14.14 (CH_2CH_3).

[1-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)κυκλοπεντυλο]μεθανόλη (**36**)

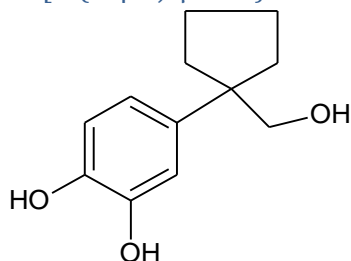


Η αλκοόλη **36** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **29**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον εστέρα **35**. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα του προϊόντος συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁸⁹

Απόδοση: 65.3 %. Λάδι. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.85 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 6.83-6.80 (m, 2H, H-2,5), 3.87 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.85 (s, 3H, 4- OCH_3), 3.49 (s, 2H, CH_2OH), 2.01- 1.94 (m, 2H, H-2', 5'), 1.89 - 1.81 (m, 2H, H-2', 5'), 1.76 - 1.67 (m, 4H, H-3', 4').

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.76 (C-3), 147.40 (C-4), 139.26 (C-1), 119.18 (C-6), 110.93 (C-5), 110.80 (C-2), 70.27 (CH_2OH), 55.84 (3- OCH_3), 55.81 (4- OCH_3), 52.92 (C-1'), 34.47 (C-2', 5'), 23.81 (C-3', 4').

4- [1-(υδροξυμεθυλ)κυκλοπεντυλο]βενζο-1,2-διόλη (37)

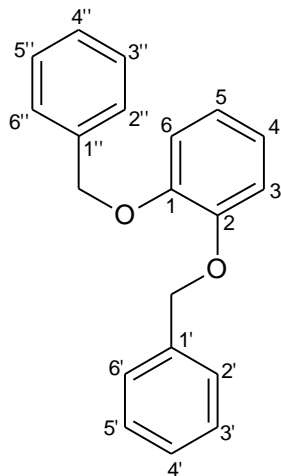


Σε σφαιρική φιάλη που φέρει διάλυμα της ακλοόλης **36** (100 mg, 0,44 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (8 mL) προστίθενται σταγόδην BBr_3 (1.1 mL, 1.1 mmol) υπό ψύξη στους $-40\text{ }^\circ\text{C}$ και αδρανή ατμόσφαιρα αργού. Το αντιδρών μίγμα αναδεύεται στην ίδια θερμοκρασία για 4 ώρες. Μετά το πέρας των 4 ωρών, ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaHCO_3 υπο ψύξη και εν συνεχεία, το μίγμα της αντίδρασης εκλπένεται με EtOAc (3 x 15 mL). Η οργανική στοιβάδα συλλέγεται, ξηραίνεται (άνυδρο Na_2SO_4) και συμπυκνώνεται σε περιστροφικό εξατμιστή. Μετά από καθαρισμό του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης (σύστημα έκλουσης c-Hex / EtOAc 5 / 1), παραλαμβάνονται 20 mg (21.8 %) καθαρού προϊόντος **37**.

Στ.: $113\text{-}114\text{ }^\circ\text{C}$ (EtOAc). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ (ppm): 6.81 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H, H-2), 6.72 (d, $J = 8.2$, 1H, H-5), 6.67 (dd, $J = 8.2, 2.2\text{ Hz}$, 1H, H-6), 3.50 (s, 2H, CH_2OH), 1.96 - 1.90 (m, 2H, H-2', 5'), 1.87 - 1.81 (m, 2H, H-2', 5'), 1.77 - 1.65 (m, 4H, H-3', 4').

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 145.64 (C-3), 144.07 (C-4), 140.44 (C-1), 119.52 (C-6), 115.88 (C-5), 115.77 (C-2), 70.76 (CH_2OH), 53.57 (C-1'), 35.65 (C-2', 5'), 24.86 (C-3', 4').

1,2-(διβενζυλοξυ)βενζόλιο (42)

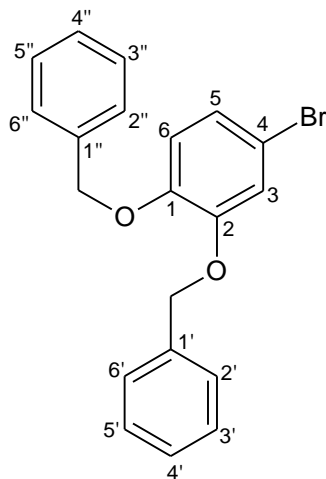


Σε σφαιρική φιάλη που φέρει την κατεχόλη **1** (110.11 mg, 1 mmol) σε ακετόνη (5 mL) προστίθενται διαδοχικά K_2CO_3 (580.46 mg, 4.2 mmol) και $BnBr$ (329.72 mg, 2.1 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία βρασμού για 4 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, ακολουθεί διήθηση υπό κελλίτη και συμπύκνωση σε περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται σε χρωματογραφία στήλης, χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλυσης *c*-Hex και λαμβάνονται 262.8 mg (90.5 %) του επιθυμητού προϊόντος **42**.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.50 (d, 4H, H-2',6',2'',6''), 7.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H, H-3',5',3'',5''), 7.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-4',4''), 7.02 – 6.99 (m, 2H, H-4, 5), 6.95 – 6.91 (m, 2H, H-3,6), 5.21 (s, 4H, 1,2- OCH_2).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 149.13 (C-1,2), 137.45 (C-1',1''), 128.49 (C-3', 5', 3'',5''), 127.78 (C-4',4''), 127.34 (C-2',6',2'',6''), 121.70 (C-4,5), 115.37 (C-3,6), 71.37 (1,2- OCH_2).

4-βρωμο-1,2-(διβενζυλοξυ)βενζόλιο (43)



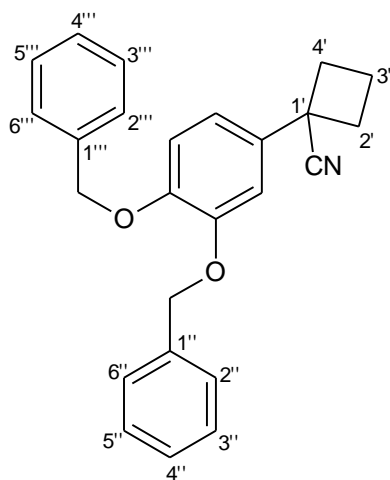
Σε σφαιρική φιάλη που φέρει το παράγωγο **42** (3.53 g, 12.17 mmol) σε ACN (70 mL) προστίθεται NBS (2.314 g, 13 mmol) και το προκύπτον μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 2.5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την πλήρη κατανάλωση της πρώτης ύλης, το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό κενό και αφού διαλυθεί σε 100 mL CH_2Cl_2 , εκπλένεται με διάλυμα $Na_2S_2O_3$ 5% και νερό (3 x 40 mL). Εν συνεχεία, η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται (άνυδρο Na_2SO_4), συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται με *c*-Hex. Μετά

από τη διήθηση του λευκού στερεού που καθιζάνει, παραλαμβάνονται 4.1 g (91.2 %) καθαρού προϊόντος **43**.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2', 6'), 7.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2'', 6''), 7.43 – 7.32 (m, 6H, H-3', 5', 3'', 5'', 4'', 4''), 7.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-3), 7.03 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H, H-5), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-6), 5.16 (s, 4H, 1,2-OCH₂).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.81 (C-2), 148.13 (C-1), 136.83 (C-1'), 136.55 (C-1''), 128.50 (C-3', 5'), 128.46 (C-3'', 5''), 127.95 (C-4'), 127.86 (C-4''), 127.29 (C-2',6'), 127.23 (C-2'',6''), 124.14 (C-5), 118.15 (C-6), 116.49 (C-3), 113.40 (C-4), 71.46 (2-OCH₂), 71.36 (1-OCH₂).

1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοβουτανονιτρίλιο (**45**)



Σε διάλυμα του παραγώγου **43** (4.76 g, 13.03 mmol) σε άνυδρο THF (90 mL) στους -78 °C, υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται σταγόνην n-BuLi (10.86 mL, 17.37 mmol). Μετά από 15 λεπτά, ακολουθεί η προσθήκη, με αργό ρυθμό, διαλύματος κυκλοβουτανόνης (1.95 mL, 26.06 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL) και το αντιδρών μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση στους -78 °C για 2 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, η θερμοκρασία αυξάνεται σταδιακά και προστίθεται, υπό ψύξη, κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl . Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται για ακόμη 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (3 x 40 mL) και στη συνέχεια, ξήρανση (άνυδρο Na_2SO_4) και συμπύκνωση της οργανικής στοιβάδας. Το ελαιώδες υπόλειμμα που λαμβάνεται, μετά από γρήγορο καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (σύστημα έκλουσης c-Hex / EtOAc 50 / 1), δίνει 4.1 g (87.4 %) της επιθυμητής αλκοόλης **44** η οποία χρησιμοποιείται κατευθείαν, λόγω της αστάθειας της, για το επόμενο στάδιο της συνθετικής πορείας.

1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοβουτανόλη (**44**)

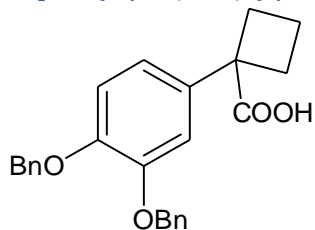
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.51 – 7.47 (m, 4H), 7.39 (m, 4H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 2.54 – 2.47 (m, 2H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H).

Στη συνέχεια, σε μίγμα TMSCN (2.85 mL, 22.78 mmol) και InCl_3 (252 mg, 1.143 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (150 mL), στους 0 °C, υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται σταγόδην η αλκοόλη **44** (4.1 g, 11.39 mmol) διαλυμένη σε άνυδρο CH_2Cl_2 (20 mL) και το μίγμα που λαμβάνεται αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 2 ώρες. Μετά την πλήρη κατανάλωση της πρώτης ύλης, προστίθενται 70 mL νερού και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 20 λεπτά. Στη συνέχεια, ακολουθεί έκπλυση με CH_2Cl_2 (3 x 30 mL), ξήρανση (άνυδρο Na_2SO_4) και συμπόκνωση των οργανικών κλασμάτων υπο ελαττωμένη πίεση. Μετά από καθαρισμό του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης (σύστημα έκλουσης c-Hex / EtOAc 27 / 1), λαμβάνονται 2.92 g (69.5 %) του νιτριλίου **45**.

Στ.: 88-89 °C (EtOAc). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-2'', 6''), 7.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-2''', 6'''), 7.47 – 7.42 (m, 4H, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 7.41-7.35 (m, 2H, H-4'', 4'''), 7.08 (s, 1H, H-2), 7.03 – 6.97 (m, 2H, H-5, 6), 5.25 (s, 2H, 3-OCH₂), 5.22 (s, 2H, 4-OCH₂), 2.85 – 2.78 (m, 2H, H-2', 4'), 2.60 – 2.53 (m, 2H, H-2', 4'), 2.47-2.38 (m, 1H, H-3'), 2.10- 2.01 (m, 1H, H-3').

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.19 (C-3), 148.80 (C-4), 137.16 (C-1''), 137.09 (C-1'''), 133.05 (C-1), 128.61 (C-3'', 5'', 3''', 5'''), 128.04 (C-4''), 127.97 (C-4'''), 127.62 (C-2'', 6''), 127.36 (C-2''', 6'''), 124.60 (CN), 118.79 (C-6), 115.05 (C-5), 113.22 (C-2), 71.69 (3-OCH₂), 71.33 (4-OCH₂), 39.88 (C-1'), 34.78 (C-2', 4'), 17.03 (C-3').

1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοβουτανοκαρβοξυλικό οξύ (**46**)



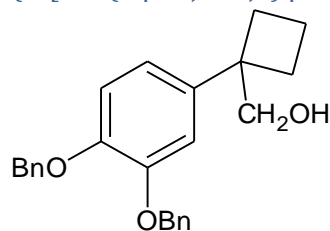
Σε διάλυμα του νιτριλίου **45** (80 mg, 0.22 mmol) σε EtOH (5 mL) προστίθεται διάλυμα NaOH 20% (5 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία βρασμού για 48 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, η αιθανόλη απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το υδατικό διάλυμα που λαμβάνεται πλένεται με αιθέρα (3 x 5 mL) και ακολούθως οξινίζεται με διάλυμα

HCl 9%. Το μίγμα που λαμβάνεται εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 x 15 mL), τα οργανικά κλάσματα συνεννώνονται, ξηραίνονται (άνυδρο Na₂SO₄) και συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που προκύπτει ανακρυσταλλώνεται με μίγμα CH₂Cl₂/*n*-pentane. Λαμβάνονται 60 mg (70.3 %) του επιθυμητού οξέος **46**.

Στ.: 189-190 °C (CH₂Cl₂/*n*-pentane). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ (ppm): 7.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-2'', 6''), 7.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-2''', 6'''), 7.41 - 7.27 (m, 6H, H-3'', 4'', 5'', 3''', 4''', 5'''), 7.18 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.98 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H, H-6), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5), 5.15 (s, 2H, 3-OCH₂), 5.10 (s, 2H, 4-OCH₂), 2.80- 2.69 (m, 2H, H-2', 4'), 2.40 - 2.27 (m, 2H, H-2', 4'), 1.91 - 1.80 (m, 1H, H-3'), 1.80 - 1.68 (m, 1H, H-3').

¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 185.04 (COOH), 149.94 (C-3), 148.12 (C-4), 142.31 (C-1), 139.09 (C-1''), 139.06 (C-1'''), 129.36 (C-3'', 5'', 3''', 5'''), 128.90 (C-2'', 6''), 128.77 (C-4''), 128.74 (C-4'''), 128.70 (C-2''', 6'''), 120.45 (C-6), 116.39 (C-5), 115.20 (C-2), 72.81 (3-OCH₂), 72.49 (4-OCH₂), 55.98 (C-1'), 34.49 (C-2', 4'), 16.63 (C-3').

{1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοβουτυλο}μεθανόλη (**47**)

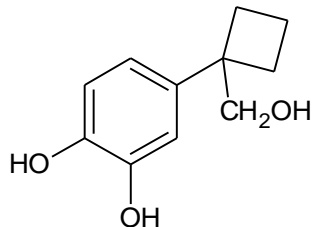


Η αλκοόλη **47** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **29**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το οξύ **46**.

Απόδοση: 71.3 %. Στ.: 63-64 °C (CH₂Cl₂/*n*-pentane). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.50 - 7.46 (m, 4H, H-2'', 6'', 2''', 6'''), 7.42 - 7.37 (m, 4H, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 7.36 - 7.32 (m, 2H, H-4'', 4'''), 6.94 (d, *J* = 8.4, 1H, H-5), 6.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2), 6.69 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-6), 5.19 (s, 2H, 3-OCH₂), 5.18 (s, 2H, 4-OCH₂), 3.69 (s, 2H, CH₂OH), 2.31 - 2.23 (m, 2H, H-2', 4'), 2.22 - 2.16 (m, 2H, H-2', 4'), 2.11 - 2.02 (m, 1H, H-3'), 1.93-1.85 (m, 1H, H-3')

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.87 (C-3), 147.61 (C-4), 140.98 (C-1), 137.59 (C-1''), 137.43 (C-1'''), 128.59 (C-3'', 5'', 3''', 5'''), 127.96 (C-4''), 127.89 (C-4'''), 127.67 (C-2'', 6''), 127.43 (C-2''', 6'''), 119.11 (C-6), 115.20 (C-5), 113.80 (C-2), 71.63 (3-OCH₂), 71.61 (4-OCH₂), 70.97 (CH₂OH), 47.64 (C-1'), 29.70 (C-2', 4'), 15.85 (C-3').

4-[1-(υδροξυμεθυλο)κυκλοβουτυλο]βενζο-1,2-διόλη (48)

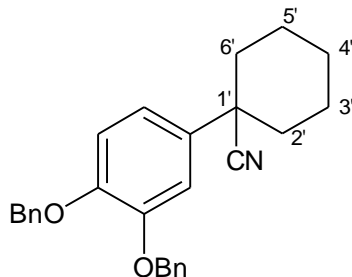


Εναιώρημα της ακλοόλης **47** (450 mg, 1.20 mmol) και Pd/C (30 mg) σε απόλυτη EtOH (30 mL) υδρογονώνεται υπό πίεση 50 psi, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, για 4h. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση υπό κελίτη® και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το ελαιώδες υπόλειμμα που λαμβάνεται καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (σύστημα έκλουσης c-Hex/EtOAc 2/1). Παραλαμβάνονται 200 mg (85.8 %) του επιθυμητού τελικού προϊόντος **48**.

Στ.: 137-138 °C (EtOAc). ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ (ppm): 6.74 (d, *J* = 8.4, 1H, H-5), 6.64 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.51 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H, H-6), 3.62 (s, 2H, CH₂OH), 2.28 - 2.20 (m, 4H, H-2', 4'), 2.06-1.97 (m, 1H, H-3'), 1.87 - 1.80 (m, 1H, H-3').

¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 145.69 (C-3), 144.00 (C-4), 141.32 (C-1), 118.41 (C-6), 115.95 (C-5), 114.49 (C-2), 71.33 (CH₂OH), 48.54 (C-1'), 30.49 (C-2', 4'), 16.25 (C-3').

1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανονιτρίλιο (50)



Η 1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανόλη (**49**) παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση της αλκοόλης **44**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την κυκλοεξανόνη.

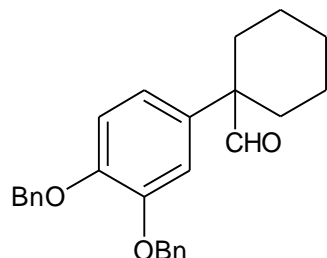
Απόδοση: 78.3 %. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.51 – 7.46 (m, 4H), 7.41 – 7.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 7.35 – 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 7H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 1H).

Το νιτριλίο **50** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του νιτριλίου **45**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το παράγωγο **49**.

Απόδοση: 42.4%. Στ.: 90-91 °C (c-Hex). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.51-7.43 (m, 4H, H-2'', 6'', 2''', 6'''), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 7.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-4'', 4'''), 7.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2), 7.01 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 5.20 (s, 2H, 3-OCH₂), 5.18 (s, 2H, 4-OCH₂), 2.14-2.09 (m, 2H, H-2', 6'), 1.90 – 1.78 (m, 5H, H-3', 4', 5'), 1.72-1.64 (m, 2H, H-2', 6'), 1.32 – 1.22 (m, 1H, H-4').

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.92 (C-3), 148.70 (C-4), 137.13 (C-1''), 137.05 (C-1'''), 134.75 (C-1), 128.53 (C-3'', 5''), 128.51 (C-3''', 5'''), 127.93 (C-4''), 127.87 (C-4'''), 127.59 (C-2'', 6''), 127.27 (C-2''', 6'''), 122.84 (CN), 118.59 (C-6), 114.90 (C-5), 113.55 (C-2), 71.75 (3-OCH₂), 71.28 (4-OCH₂), 43.73 (C-1'), 37.44 (C-2', 6'), 25.00 (C-4'), 23.61 (C-3', 5').

1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανοκαρβοξυαλδεΐδη (**51**)



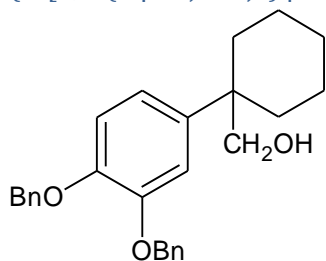
Σε διάλυμα του νιτριλίου **50** (430 mg, 1.1 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (30 mL) στους -70 °C και σε ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται σταγόδην DIBAL (2.7 mL, 1M σε CH_2Cl_2) και το μίγμα που λαμβάνεται αναδεύεται στην θερμοκρασία αυτή για 1 ώρα. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μίγμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ακολούθως προστίθενται κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl (5mL) και μεθανόλης (5mL). Το μίγμα που λαμβάνεται αναδεύεται

σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για άλλες 2 ώρες και ακολούθως, εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται (άνυδρο Na_2SO_4), συμπυκνώνεται και μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης c-Hex / EtOAc 20 /1, παραλαμβάνονται 280 mg (63.6 %) της επιθυμητής αλδεΐδης **51**.

Στ.: 75-76 °C (EtOAc). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.35 (s, 1H, CHO), 7.54 - 7.49 (m, 4H, H-2'', 6'', 2''', 6'''), 7.46-7.40 (m, 4H, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 7.39-7.35 (m, 2H, H-4'', 4'''), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 6.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 6.92 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H, H-6), 5.22 (s, 2H, 3-OCH₂), 5.21 (s, 2H, 4-OCH₂), 2.33- 2.24 (m, 2H, H-2', 6'), 1.85-1.78 (m, 2H, H-3', 5'), 1.73 - 1.60 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 1.56 - 1.45 (m, 2H, H-2', 6'), 1.41- 1.31 (m, 1H, H-4').

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 202.08 (CHO), 149.02 (C-3), 148.50 (C-4), 137.30 (C-1''), 137.27 (C-1'''), 132.74 (C-1), 128.57 (C-3'', 5''), 128.54 (C-3''', 5'''), 127.93 (C-4''), 127.89 (C-4'''), 127.62 (C-2'', 6''), 127.33 (C-2''', 6'''), 120.53 (C-6), 115.06 (C-2), 114.98 (C-5), 71.73 (3-OCH₂), 71.36 (4-OCH₂), 53.85 (C-1'), 31.34 (C-2', 6'), 25.69 (C-4'), 22.88 (C-3', 5').

{1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο}μεθανόλη (52)



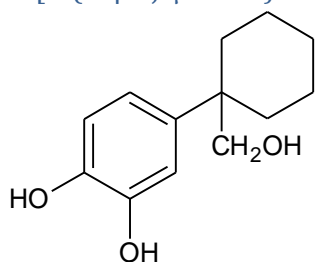
Σε σφαιρική φιάλη, στην οποία έχει τοποθετηθεί σωλήνας άνυδρου CaCl_2 , προστίθενται η αλδεΐδη **51** (300 mg, 0.75 mmol) διαλυμένη σε ανυδρή MeOH (25 mL) και ακολούθως, NaBH_4 (56.75 mg, 1.5 mmol) υπό συνεχή ανάδευση και ψύξη στους 0 °C. Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες. Μετά την πλήρη κατανάλωση της πρώτης ύλης, το μίγμα της αντίδρασης οξινίζεται με HCl 9%, αποχύνεται σε νερό (60 mL) και εκπλένεται με EtOAc (3 x 25 mL). Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται (άνυδρο Na_2SO_4), συμπυκνώνεται υπό κενό και μετά από καθαρισμό του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης (σύστημα έκλουσης c-Hex / EtOAc 6/1), λαμβάνονται 250 mg (82.8 %) της επιθυμητής αλκοόλης **52**.

Στ.: 88-89 °C (EtOAc). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.52 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 2H, H-2'', 6''), 7.48 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 2H, H-2''', 6'''), 7.45 - 7.38 (m, 4H, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 7.37 - 7.32 (m, 2H, H-4'', 4'''), 6.99-6.96 (m, 2H, H-2, 5), 6.93 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H, H-6), 5.23 (s, 2H, 3-OCH₂),

5.20 (s, 2H, 4-OCH₂), 3.43 (s, 2H, CH₂OH), 2.13 – 2.00 (m, 2H, H-2', 6'), 1.62 – 1.46 (m, 5H, H-2', 3', 4', 5', 6'), 1.42 – 1.26 (m, 3H, H-3', 4', 5').

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.49 (C-3), 147.57 (C-4), 137.41 (C-1''), 137.37 (C-1'''), 136.79 (C-1), 128.45 (C-3'', 5''), 128.41 (C-3''', 5'''), 127.76 (C-4'', 4'''), 127.52 (C-2'', 6''), 127.27 (C-2''', 6'''), 120.66 (C-6), 115.70 (C-5), 114.76 (C-2), 72.97 (CH₂OH), 71.73 (3-OCH₂), 71.17 (4-OCH₂), 43.47 (C-1'), 32.60 (C-2', 6'), 26.53 (C-4'), 21.91 (C-3', 5').

4-[1-(υδροξυμεθυλο)κυκλοεξανο]βενζο-1,2-διόλη (53)

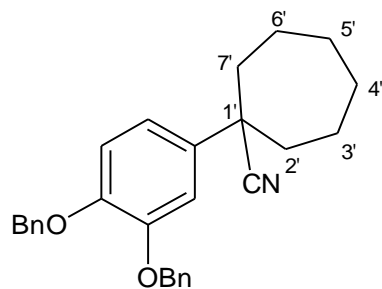


Η βενζοδιόλη **53** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **48**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την ένωση **52**.

Απόδοση: 79 %. Στ.: 137–138 °C (EtOAc – n-pentane). ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ (ppm): 6.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5), 6.72 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H-6), 3.37 (s, 2H, CH₂OH), 2.10-2.02 (m, 2H, H-2', 6'), 1.64 – 1.57 (m, 2H, H-2', 6'), 1.57-1.50 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 1.45 – 1.29 (m, 3H, H-3', 4', 5').

¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 145.88 (C-3), 143.92 (C-4), 137.07 (C-1), 119.89 (C-6), 116.20 (C-5), 115.92 (C-2), 73.82 (CH₂OH), 44.29 (C-1'), 33.29 (C-2', 6'), 27.69 (C-4'), 23.16 (C-3', 5').

1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεπτανονιτρίλιο (55)



Η 1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεπτανόλη (**54**) παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση της αλκοόλης **44**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την κυκλοεπτανόνη.

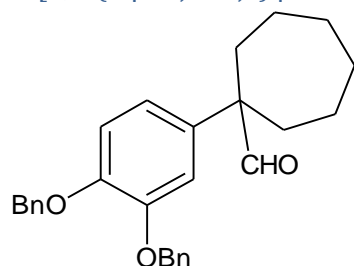
Απόδοση: 82.5 %. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.50 – 7.46 (m, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 4H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 4H), 1.59 – 1.51 (m, 4H).

Το νιτρίλιο **55** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του νιτρίλιου **45**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το παράγωγο **54**.

Απόδοση: 71.4 %. Λάδι. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.50-7.45 (m, 4H, H-2'', 6'', 2''', 6'''), 7.43 – 7.37 (m, 4H, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 7.36 – 7.32 (m, 2H, H-4'', 4'''), 7.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-2), 7.02 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5), 5.20 (s, 1H, 3-OCH₂), 5.18 (s, 1H, 4-OCH₂), 2.19-2.16 (m, 2H, H-2', 7'), 1.97 – 1.90 (m, 2H, H-2', 7'), 1.89-1.77 (m, 6H, H-3', 4', 5', 6'), 1.67 – 1.59 (m, 2H, H-4', 5').

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.71 (C-3), 148.37 (C-4), 137.06 (C-1''), 136.99 (C-1'''), 136.21 (C-1), 128.44 (C-3'', 5'', 3''', 5'''), 127.84 (C-4''), 127.79 (C-4'''), 127.51 (C-2'', 6''), 127.20 (C-2''', 6'''), 123.64 (CN), 118.31 (C-6), 114.77 (C-5), 113.35 (C-2), 71.66 (3-OCH₂), 71.13 (4-OCH₂), 46.98 (C-1'), 40.70 (C-2', 7'), 27.33 (C-4', 5'), 23.97 (C-3', 6').

1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεπτανοκαρβοξαλδεϋδη (56)

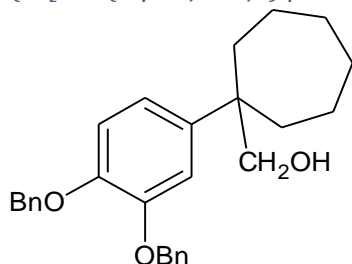


Η αλδεΐδη **56** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση της αλδεΐδης **51**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το παράγωγο **55**.

Απόδοση: 87.7 %. Λάδι. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.29 (s, 1H, CHO), 7.50 – 7.46 (m, 4H, H-2'', 6'', 2''', 6'''), 7.43-7.38 (m, 4H, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 7.37 – 7.33 (m, 2H, H-4'', 4'''), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2), 6.83 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H, H-6), 5.19 (s, 4H, 3,4-OCH₂), 2.21– 2.14 (m, 2H, H-2', 7'), 2.04 – 1.98 (m, 2H, H-2', 7'), 1.67 – 1.48 (m, 8H, H-3', 4', 5', 6').

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 201.48 (CHO), 148.95 (C-3), 148.35 (C-4), 137.34 (C-1''), 137.31 (C-1'''), 134.06 (C-1), 128.62 (C-3'', 5''), 128.59 (C-3''', 5'''), 127.96 (C-4''), 127.94 (C-4'''), 127.63 (C-2'', 6''), 127.38 (C-2''', 6'''), 120.73 (C-6), 115.50 (C-2), 114.97 (C-5), 71.82 (3-OCH₂), 71.30 (4-OCH₂), 57.33 (C-1'), 33.03 (C-2', 7'), 29.39 (C-4', 5'), 23.37 (C-3', 6').

{1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεπτανο}μεθανόλη (**57**)

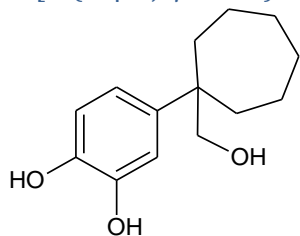


Η αλκοόλη **57** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **52**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την αλδεΐδη **56**.

Απόδοση: 72.6 %. Λάδι. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2'', 6''), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2''', 6'''), 7.41 – 7.33 (m, 4H, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 7.33-7.28 (m, 2H, H-4'', 4'''), 6.94-6.90 (m, 2H, H-2, 5), 6.88 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H, H-6), 5.19 (s, 2H, 3-OCH₂), 5.17 (s, 2H, 4-OCH₂), 3.39 (s, 2H, CH₂OH), 2.07 – 1.99 (m, 2H, H-2', 7'), 1.71 – 1.62 (m, 2H, H-2', 7'), 1.61 – 1.48 (m, 4H, H-3', 6'), 1.47 – 1.38 (m, 4H, H-4', 5').

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.48 (C-3), 147.66 (C-4), 138.65 (C-1), 137.56 (C-1'', 1'''), 128.61 (C-3'', 5''), 128.57 (C-3''', 5'''), 127.91 (C-4'', 4'''), 127.65 (C-2'', 6''), 127.43 (C-2''', 6'''), 120.67 (C-6), 115.92 (C-5), 114.75 (C-2), 73.29 (CH₂OH), 71.89 (3-OCH₂), 71.34 (4-OCH₂), 46.66 (C-1'), 35.19 (C-2', 7'), 29.86 (C-4', 5'), 23.31 (C-3', 6').

4-[1-(υδροξυμεθυλο)κυκλοεπτανο]βενζο-1,2-διόλη (58)

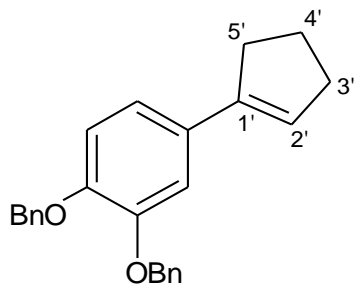


Η ένωση **58** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **48**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την ένωση **57**.

Απόδοση: 82.2 %. Στ.: 134-135 °C (EtOAc- n-pentane). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ (ppm): 6.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2), 6.72 (d, $J = 8.4$, 1H, H-5), 6.67 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H, H-6), 3.38 (s, 2H, CH_2OH), 2.09 - 2.03 (m, 2H, H-2', 7'), 1.76 - 1.70 (m, 2H, H-2', 7'), 1.66 - 1.58 (m, 2H, H-3', 6'), 1.57 - 1.45 (m, 6H, H-3', 4', 5', 6').

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 145.75 (C-3), 143.94 (C-4), 139.16 (C-1), 119.72 (C-6), 115.98 (C-5), 115.90 (C-2), 74.41 (CH_2OH), 47.23 (C-1'), 36.35 (C-2', 7'), 30.83 (C-4', 5'), 24.50 (C-3', 6').

4-(κυκλοπεντ-1-εν-1-υλ)-1,2-(διβενζυλοξυ)βενζόλιο (60)



Η 1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινολο]κυκλοπεντανόλη (**59**) παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση της αλκοόλης **44**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την κυκλοπεντανόνη.

1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινολο]κυκλοπεντανόλη (59)

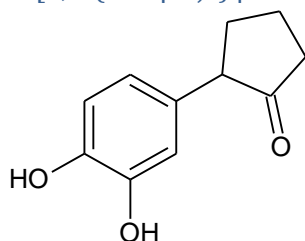
Απόδοση: 73.5 %. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.51 – 7.46 (m, 4H), 7.41 – 7.37 (m, 4H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 6H), 1.88 – 1.79 (m, 2H).

Το παράγωγο **60** προέκυψε μετά από αυθόρμητη αφυδάτωση της αλκοόλης **59**.

Στ.: 76.5-78 °C (EtOAc). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2'', 6''), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2''', 6'''), 7.39 – 7.34 (m, 4H, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 7.34 – 7.28 (m, 2H, H-4'', 4'''), 7.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 6.95 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5), 6.02 – 5.99 (m, 1H, H-2'), 5.17 (s, 2H, 3-OCH₂), 5.16 (s, 2H, 4-OCH₂), 2.66 – 2.61 (m, 2H, H-5'), 2.53 – 2.48 (m, 2H, H-3'), 2.02 – 1.96 (m, 2H, H-4').

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.79 (C-3), 148.25 (C-4), 141.92 (C-1'), 137.47 (C-1''), 137.41 (C-1'''), 130.85 (C-1), 128.48 (C-3'', 5'', 3''', 5'''), 127.80 (C-4''), 127.77 (C-4'''), 127.43 (C-2'', 6''), 127.32 (C-2''', 6'''), 124.66 (C-2'), 119.01 (C-6), 114.96 (C-5), 112.98 (C-2), 71.57 (3-OCH₂), 71.40 (4-OCH₂), 33.30 (C-3', 5'), 23.39 (C-4').

2-[3,4-(διυδροξυ)φαινυλο]κυκλοπεντανόνη (**62**)



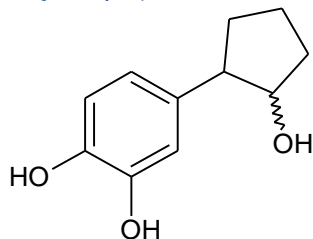
Σε διάλυμα της ολεφίνης **60** (500 mg, 1.40 mmol) σε μίγμα t-BuOH/Acetone/νερού (7.5 mL/7.5 mL/1.5 mL) προστίθενται διαδοχικά NMO (490 mg, 4.20 mmol) και OsO₄ (490 μL , 2.5% w\text{t} σε t-BuOH) και το μίγμα που λαμβάνεται αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 16 ώρες. Αφού ολοκληρωθεί η αντίδραση, ακολουθεί η προσθήκη κορεσμένου διαλύματος NaHSO₃ (5 mL) και ανάδευση για 30 λεπτά. Στη συνέχεια, το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 40 mL) και κατόπιν, η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται (άνυδρο Na₂SO₄) και συμπυκνώνεται υπό κενό. Το ελαιώδες υπολείμμα που λαμβάνεται καθαρίζεται πρόχειρα με χρωματογραφία στήλης (σύστημα έκλουσης c-Hex /EtOAc 10/1) και λαμβάνονται 410 mg μίγματος της κυκλοπεντανοδιόλης **61** και των προϊόντων αφυδάτωσης της (Σχήμα 25). Το μίγμα αυτό, χωρίς κάποιον άλλο καθαρισμό, διαλύεται σε απόλυτη EtOH (30 mL) και υδρογονώνεται υπό πίεση 50 psi, παρουσία Pd/C (20 mg) σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, για 4h. Μετά την

ολοκλήρωση της αντίδρασης, ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση υπό κελίτη® και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το ελαιώδες υπόλειμμα που λαμβάνεται καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (σύστημα έκλουσης c-Hex / EtOAc 2/1) λαμβάνοντας 170 mg του επιθυμητού προϊόντος **62**.

Απόδοση: 75.7 %. Λάδι. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 6.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 6.56 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 3.25 - 3.18 (m, 1H, H-1'), 2.53 - 2.43 (m, 2H, H-3', 5'), 2.33-2.25 (m, 1H, H-3'), 2.18 - 2.11 (m, 1H, H-4'), 2.09-2.00 (m, 1H, H-5'), 1.96 - 1.86 (m, 1H, H-4').

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 220.57 (CO), 144.00 (C-3), 142.96 (C-4), 130.93 (C-1), 120.64 (C-6), 115.63 (C-5), 115.39 (C-2), 55.24 (C-1'), 38.45 (C-3'), 32.01 (C-5'), 20.87 (C-4').

4-(2-υδροξυκυκλοπεντυλ)βενζο-1,2-διόλη (**63**)



Η βενζοδιόλη **63** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **52**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την κετόνη **62**. Ακολούθως, το ελαιώδες μίγμα που προέκυψε διαχωρίστηκε με σύστημα παρασκευαστικής υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) όπου εφαρμόστηκε πρόγραμμα βαθμιδωτής έκλουσης: για τα πρώτα 40 λεπτά ως κινητή φάση χρησιμοποιήθηκε σύστημα $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 90/10 έως $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 70/30, για τα επόμενα 5 λεπτά η σύσταση της κινητής φάσης παρέμεινε σταθερή και τέλος, τα τελευταία 15 λεπτά, το σύστημα διαλυτών μεταβλήθηκε και πάλι βαθμιαία από $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 70/30 έως $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 40/60. Παραλήφθηκαν δύο διαστερεομερή, τα 4-[(1R,2S)-2-υδροξυκυκλοπεντυλ]βενζο-1,2-διόλη και 4-[(1R,2R)-2-υδροξυκυκλοπεντυλ]βενζο-1,2-διόλη ονομασία και αναλογία 1/3 αντίστοιχα.

4-[(1R,2S)-2-υδροξυκυκλοπεντυλ]βενζο-1,2-διόλη

Απόδοση: 32.7 %. Λάδι. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ (ppm): 6.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-2), 6.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 6.57 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 4.07-4.02 (m, 1H, H-2'), 2.77-2.70 (m, 1H, H-1'), 2.11-2.04 (m, 1H, H-5'), 2.04 - 1.97 (m, 1H, H-3'), 1.85 - 1.72 (m, 2H, H-4'), 1.68 - 1.59 (m, 2H, H-3', 5').

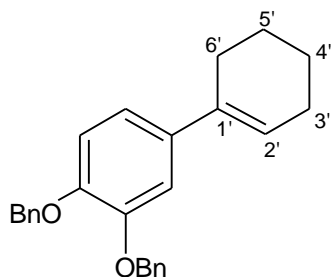
^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 146.16 (C-3), 144.50 (C-4), 136.99 (C-1), 119.72 (C-6), 116.25 (C-5), 115.52 (C-2), 81.04 (C-2'), 54.65 (C-1'), 35.18 (C-3'), 33.37 (C-5'), 22.92 (C-4').

4-[(1R,2R)-2-υδροξυκυκλοπεντολ]βενζο-1,2-διόλη

Απόδοση: 13 %. Στ.: 106-107 °C (EtOAc). ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ (ppm): 6.77 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 6.62 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H, H-6), 4.20-4.15 (m, 1H, H-2'), 2.89-2.80 (m, 1H, H-1'), 2.03 - 1.94 (m, 2H, H-3', 5'), 1.94 - 1.83 (m, 2H, H-4', 5'), 1.78 - 1.71 (m, 1H, H-3'), 1.70 - 1.64 (m, 1H, H-4').

^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 145.86 (C-3), 144.55 (C-4), 133.47 (C-1), 121.12 (C-6), 117.04 (C-2), 116.02 (C-5), 76.62 (C-2'), 52.33 (C-1'), 35.07 (C-3'), 29.02 (C-5'), 22.84 (C-4').

4-(κυκλοεξ-1-εν-1-υλ)-1,2-(διβενζυλοξυ)βενζόλιο (64)



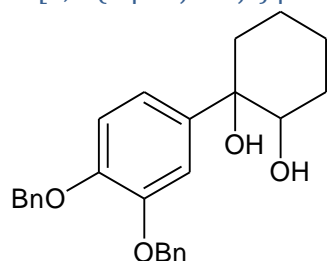
Σε διάλυμα της αλκοόλης **49** (1.100 g, 2.84 mmol) σε THF (70 mL) προστίθεται p-TsOH (53.9 mg, 0.28 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 16 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το THF απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα που λαμβάνεται διαλύεται σε EtOAc (150 mL) και πλένεται με διάλυμα NaHCO_3 5% και νερό (3 x 40 mL). Κατόπιν, η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται (άνυδρο Na_2SO_4), συμπυκνώνεται υπό κενό και το υπολείμμα που λαμβάνεται καθαρίζεται σε χρωματογραφία στήλης (σύστημα έκλουσης c-Hex/EtOAc 55/1) για να δώσει 750 mg (71.5 %) της ολεφίνης **64**.

Στ.: 73-74 °C (c-Hex). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2'', 6''), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2''', 6'''), 7.48 - 7.42 (m, 4H, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 7.41 - 7.36 (m, 2H, H-4'', 4'''), 7.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2), 7.01 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 6.12 - 6.09 (m, 1H, H-2'), 5.25 (s, 2H, 3-OCH₂), 5.23 (s, 2H, 4-OCH₂), 2.46 - 2.41 (m, 2H, H-6'), 2.30 - 2.25 (m, 2H, H-3'), 1.87 - 1.82 (m, 1H, H-5'), 1.75-1.70 (m, 2H, H-4').

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.84 (C-3), 148.10 (C-4), 137.59 (C-1''), 137.57 (C-1'''), 136.62 (C-1), 136.01 (C-1'), 128.52 (C-3'', 5'', 3''', 5'''), 127.82 (C-4''), 127.79 (C-4'''), 127.51 (C-2'', 6''), 127.40

(C-2''', 6'''), 123.72 (C-2'), 118.16 (C-6), 115.02 (C-5), 112.60 (C-2), 71.62 (3-OCH₂), 71.48 (4-OCH₂), 27.50 (C-6'), 25.92 (C-3'), 23.16 (C-5'), 22.27 (C-4').

1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο-1,2-διόλη (65)

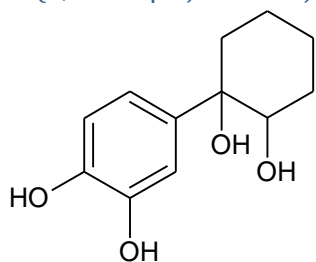


Η ένωση **65** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **61**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την ολεφίνη **64**.

Απόδοση: 83.7 %. Στ.: 138-139 °C (EtOAc). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.47 - 7.42 (m, 4H, H-2'', 6'', 2''', 6'''), 7.39 - 7.33 (m, 4H, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 7.33 - 7.29 (m, 2H, H-4'', 4'''), 7.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2), 6.98 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-6), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-5), 5.18 (s, 2H, 3-OCH₂), 5.15 (s, 2H, 4-OCH₂), 3.91 - 3.86 (m, 1H, H-2'), 1.87-1.78 (m, 3H, H-3', 6'), 1.72 - 1.62 (m, 2H, H-4', 6'), 1.59 - 1.48 (m, 2H, H-4', 5'), 1.41 - 1.31 (m, 1H, H-5').

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.94 (C-3), 148.29 (C-4), 139.85 (C-1), 137.52 (C-1''), 137.44 (C-1'''), 128.63 (C-3'', 5''), 128.60 (C-3''', 5'''), 128.00 (C-4''), 127.93 (C-4'''), 127.71 (C-2'', 6''), 127.43 (C-2''', 6'''), 118.19 (C-6), 115.09 (C-5), 113.32 (C-2), 75.64 (C-1'), 74.55 (C-2'), 71.71 (3-OCH₂), 71.48 (4-OCH₂), 38.66 (C-6'), 29.34 (C-3'), 24.44 (C-4'), 21.26 (C-5').

4-(1,2-διυδροξυκυκλοεξυλ)βενζο-1,2-διόλη (66)

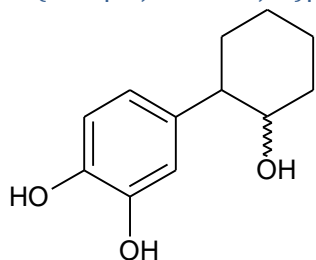


Η βενζοδιόλη **66** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **48**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την ένωση **65**.

Απόδοση: 93.4 %. Στ.: 131-132 °C (CH₂Cl₂). ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ (ppm): 7.00 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2), 6.86 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H-6), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5), 3.90-3.82 (m, 1H, H-2'), 1.84 - 1.72 (m, 4H, H-3', 4', 6'), 1.71 - 1.63 (m, 2H, H-5', 6'), 1.51-1.36 (m, 2H, H-4', 5').

¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 145.67 (C-3), 144.60 (C-4), 140.25 (C-1), 117.75 (C-6), 115.94 (C-5), 114.02 (C-2), 76.71 (C-1'), 75.31 (C-2'), 40.22 (C-6'), 31.09 (C-3'), 25.51 (C-4'), 22.28 (C-5').

4-(2-υδροξυκυκλοεξυλ)βενζο-1,2-διόλη (**67**)



Η βενζοδιόλη **67** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **3**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την ένωση **66**. Στην πορεία, το μίγμα που προέκυψε διαχωρίστηκε με σύστημα παρασκευαστικής υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC), ακολουθώντας πρόγραμμα βαθμιδωτής έκλουσης διάρκειας 60 λεπτών. Στη μέθοδο αυτή, χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση H₂O/MeOH, της οποίας η σύσταση μεταβάλλεται σταδιακά από H₂O/MeOH 80/20 έως H₂O/MeOH 20/80. Παρελήφθησαν τα 4-[(1*S*,2*R*)-2-υδροξυκυκλοεξυλ]βενζο-1,2-διόλη και 4-[(1*S*,2*S*)-2-υδροξυκυκλοεξυλ]βενζο-1,2-διόλη και τα οποία παρελήφθησαν σε αναλογία 3/2 αντίστοιχα.

4-[(1*S*,2*R*)-2-υδροξυκυκλοεξυλ]βενζο-1,2-διόλη

Απόδοση: 35.5 %. Στ.: 160-161 °C (EtOAc). ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ (ppm): 6.71-6.67 (m, 2H, H-2,5), 6.59 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1, H-6), 3.50-3.55 (m, 1H, H-2'), 2.28- 2.23 (m, 1H, H-1'), 2.11 - 2.02 (m, 1H, H-3'), 1.84 - 1.78 (m, 2H, H-4', 6'), 1.76 - 1.71 (m, 1H, H-5'), 1.50 - 1.41 (m, 2H, H-4', 6'), 1.39 - 1.29 (m, 2H, H-3', 5').

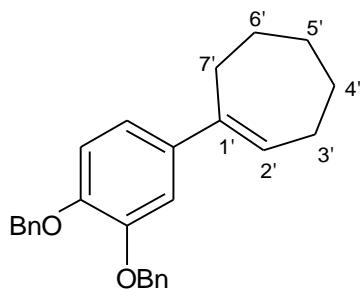
¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 146.13 (C-3), 144.57 (C-4), 137.53 (C-1), 120.28 (C-6), 116.30 (C-5), 115.96 (C-2), 75.12 (C-2'), 53.61 (C-1'), 36.70 (C-3'), 35.56 (C-6'), 27.32 (C-5'), 26.35 (C-4').

4-[(1S,2S)-2-υδροξυκυκλοεξυλ]βενζο-1,2-διόλη

Απόδοση: 12.6 %. Στ.: 149-150 °C (EtOAc). ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ (ppm): 6.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 6.58 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H, H-6), 3.97-3.94 (m, 1H, H-2'), 2.58-2.51 (m, 1H, H-1'), 2.02-1.92 (m, 1H, H-6'), 1.92 - 1.80 (m, 2H, H-3', 5'), 1.73 - 1.60 (m, 2H, H-3', 4'), 1.57-1.45 (m, 2H, H-4', 6'), 1.45-1.37 (m, 1H, H-5').

¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 145.89 (C-3), 144.43 (C-4), 137.85 (C-1), 120.25 (C-6), 116.30 (C-2), 116.05 (C-5), 71.77 (C-2'), 48.98 (C-1'), 34.73 (C-3'), 27.53 (C-5'), 26.48 (C-6'), 20.73 (C-4').

4-(κυκλοεπτ-1-εν-1-υλ)-1,2-(διβενζυλοξυ)βενζόλιο (68)

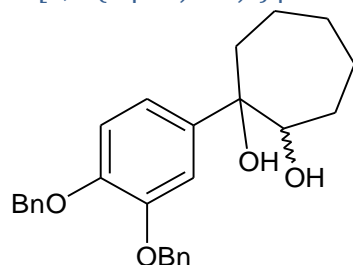


Το παράγωγο **68** προέκυψε μετά από αυθόρμητη αφυδάτωση της αλκοόλης **54**.

Στ.: 59-60 °C (EtOAc). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-2'', 6''), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-2''', 6'''), 7.42 - 7.36 (m, 4H, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 7.36 - 7.31 (m, 2H, H-4'', 4'''), 6.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5), 6.88 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H-6), 6.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-2'), 5.19 (s, 2H, 3-OCH₂), 5.18 (s, 2H, 4-OCH₂), 2.58 - 2.54 (m, 2H, H-7'), 2.31 - 2.26 (m, 2H, H-3'), 1.88-1.81 (m, 2H, H-5'), 1.67 - 1.61 (m, 2H, H-6'), 1.59-1.54 (m, 2H, H-4').

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.78 (C-3), 147.95 (C-4), 144.55 (C-1'), 138.93 (C-1), 137.65 (C-1'', 1'''), 129.42 (C-2'), 128.59 (C-3'', 5'', 3''', 5'''), 127.90 (C-4''), 127.86 (C-4'''), 127.62 (C-2'', 6''), 127.46 (C-2''', 6'''), 118.89 (C-6), 115.10 (C-5), 113.42 (C-2), 71.70 (3-OCH₂), 71.64 (4-OCH₂), 32.88 (C-5', 7'), 28.92 (C-3'), 27.02 (C-6'), 26.94 (C-4').

1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεπτανο-1,2-διόλη (69)

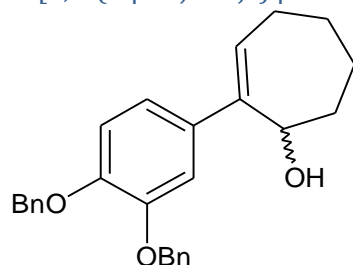


Η ένωση **69** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **61**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το παράγωγο **68**.

Απόδοση: 68.7 %. Στ.: 118-119 °C (EtOAc). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.51 - 7.45 (m, 4H, H-2'', 6'', 2''', 6'''), 7.39 (td, $J = 7.5, 2.2$ Hz, 4H, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 7.37-7.32 (m, 2H, H-4'', 4'''), 7.18 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2), 7.01 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5), 5.21 (s, 2H, 3-OCH₂), 5.17 (s, 2H, 4-OCH₂), 3.90 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1H, H-2'), 2.04 - 1.95 (m, 1H, H-3'), 1.94 - 1.85 (m, 2H, H-3', 7'), 1.83 - 1.78 (m, 2H, H-4', 7'), 1.76 - 1.68 (m, 1H, H-4'), 1.66 - 1.60 (m, 2H, H-6'), 1.59 - 1.53 (m, 1H, H-5'), 1.51 - 1.44 (m, 1H, H-5').

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.78 (C-3), 148.04 (C-4), 141.69 (C-1), 137.39 (C-1''), 137.33 (C-1'''), 128.49 (C-3'', 5''), 128.47 (C-3''', 5'''), 127.86 (C-4''), 127.80 (C-4'''), 127.57 (C-2'', 6''), 127.31 (C-2''', 6'''), 117.76 (C-6), 114.91 (C-5), 112.93 (C-2), 78.71 (C-1'), 77.30 (C-2'), 71.60 (3-OCH₂), 71.35 (4-OCH₂), 39.24 (C-7'), 29.64 (C-3'), 26.76 (C-5'), 22.88 (C-4'), 20.09 (C-6').

2-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεπτ-2-εν-1-όλη (70)

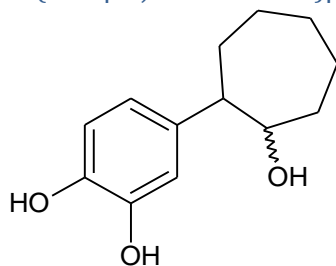


Η ένωση **70** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **64**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το παράγωγο **69**.

Απόδοση: 67.7 %. Λάδι. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.54 - 7.47 (m, 4H, H-2'', 6'', 2''', 6'''), 7.43 - 7.38 (m, 4H, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 7.37 - 7.33 (m, 2H, H-4'', 4'''), 7.04 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-2), 6.95 - 6.90 (m, 2H, H-5, 6), 5.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-7'), 5.21 (s, 2H, 3-OCH₂), 5.19 (s, 2H, 4-OCH₂), 4.76 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 2.48 - 2.40 (m, 1H, H-6'), 2.30 - 2.24 (m, 1H, H-6'), 2.13 - 2.06 (m, 1H, H-3'), 2.05 - 1.98 (m, 1H, H-3'), 1.93 - 1.86 (m, 1H, H-4'), 1.84 - 1.76 (m, 1H, H-4'), 1.75 - 1.68 (m, 1H, H-5'), 1.68-1.59 (m, 1H, H-5').

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.69 (C-3), 148.22 (C-4), 145.74 (C-1'), 137.46 (C-1''), 137.43 (C-1'''), 136.56 (C-1), 131.25 (C-7'), 128.52 (C-3'', 5'', 3''', 5'''), 127.86 (C-4''), 127.82 (C-4'''), 127.57 (C-2'', 6''), 127.37 (C-2''', 6'''), 120.00 (C-6), 114.96 (C-5), 114.42 (C-2), 72.78 (C-2'), 71.54 (3-OCH₂), 71.45 (4-OCH₂), 33.78 (C-6'), 27.66 (C-3'), 26.82 (C-5'), 25.00 (C-4').

4-(2-υδροξυκυκλοεπτυλ)βενζο-1,2-διόλη (71)



Η ένωση **71** παρασκευάστηκε με τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση του παραγώγου **48**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την ένωση **70**. Στη συνέχεια, κατ'αντιστοιχία με το παράγωγο **63**, από το ελαιώδες μίγμα που προέκυψε απομονώθηκαν τα διαστερομερή 4-[(1S,2S)-2-υδροξυκυκλοεπτυλ]βενζο-1,2-διόλη και 4-[(1S,2R)-2-υδροξυκυκλοεπτυλ]βενζο-1,2-διόλη σε αναλογία 3/1 αντίστοιχα.

4-[(1S,2R)-2-υδροξυκυκλοεπτυλ]βενζο-1,2-διόλη

Απόδοση: 58.3 %. Λάδι. ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ (ppm): 6.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 6.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 6.54 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 3.76-3.71 (m, 1H, H-2'), 2.43 - 2.36 (m, 1H, H-1'), 1.96 - 1.92 (m, 1H, H-3'), 1.86 - 1.80 (m, 1H, H-6'), 1.79 - 1.68 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 1.67 - 1.63 (m, 2H, H-7'), 1.62 - 1.50 (m, 3H, H-4', 5', 6').

^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 144.66 (C-3), 142.91 (C-2), 138.82 (C-1), 118.42 (C-6), 114.79 (C-5), 114.19 (C-2), 77.02 (C-2'), 54.39 (C-1'), 35.69 (C-3'), 32.38 (C-7'), 27.71 (C-5'), 26.74 (C-6'), 21.53 (C-4').

4-[(1S,2S)-2-υδροξυκυκλοεπτολ]βενζο-1,2-διόλη

Απόδοση: 20.6 %. Στ.: 116-117 °C (EtOAc). ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ (ppm): 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 6.57 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6), 3.98 - 3.93 (m, 1H, H-2'), 2.70 - 2.65 (m, 1H, H-1'), 2.12 - 2.00 (m, 1H, H-7'), 1.88 - 1.75 (m, 4H, H-3', 4', 6'), 1.75 - 1.68 (m, 1H, H-5'), 1.67 - 1.57 (m, 2H, H-5', 7'), 1.57 - 1.47 (m, 2H, H-4', 6').

¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 145.79 (C-3), 144.21 (C-2), 139.64 (C-1), 120.34 (C-6), 116.42 (C-2), 115.98 (C-5), 75.12 (C-2'), 51.65 (C-1'), 37.06 (C-3'), 29.42 (C-5'), 28.98 (C-7'), 28.76 (C-6'), 23.20 (C-4').

5.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martínez M, Martí A, Martínez JA, Martín-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur. J. Nutr.* (2002) 41(4), 153-160.
- 2) Barzi F, Woodward M, Marfisi RM, Tavazzi L, Valagussa F, Marchioli R. Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* (2003) 57(4), 604-611.
- 3) Fernandez-Jarne E, Martinez-Losa E, Prado-Santamaría M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martínez M, Martínez-González MA. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *Int. J. Epidemiol.* (2002) 31(2), 474-480.
- 4) Bertuzzi M, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Olive oil consumption and risk of non-fatal myocardial infarction in Italy. *Int. J. Epidemiol.* (2002) 31(6)1274-1277.
- 5) A Gramenzi, A Gentile, M Fasoli, E Negri, F Parazzini, C La Vecchia. Association between certain foods and risk of acute myocardial infarction in women. *BMJ* (1990), 300(6727), 771-773.
- 6) la Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipworth L.. Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). *Cancer Causes Control* (1995) 6(6), 545-550.
- 7) Trichopoulou A, Katsouyanni K, Stuver S, Tzala L, Gnardellis C, Rimm E, Trichopoulos D. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J. Natl. Cancer Inst.* (1995) 87(2), 110-116.
- 8) Jose M. Martin-Moreno, Walter C. Willett, Lydia Gorgojo, Jose R. Banegas, Fernando Rodriguez-Artalejo, Juan C. Fernandez-Rodriguez, Patrick Maisonneuve and Peter Boyle. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int. J. Cancer* (1994) 58(6), 774-780.
- 9) Newmark HL. Squalene, olive oil, and cancer risk: a review and hypothesis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (1997) 6(12), 1101-3.
- 10) Rose DP. Dietary fatty acids and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, (1997) 66, 998S-1003S.
- 11) Morales Suarez-Varela M, Jiménez López MC, Almenar Cubells D, Llópis González A. Effect of the ingestion of food and gynecologic risk factors on breast cancer risk in Valencia. *Nutr. Hosp.* (1998) 13(6), 325-329.

- 12) Neal R Simonsen, Joaquín Fernandez-Crehuet Navajas, José M Martin-Moreno, John J Strain, Jussi K Huttunen, Blaise C Martin, Michael Thamm, Alwine FM Kardinaal, Pieter van't Veer, Frans J Kok, and Lenore Kohlmeier. Tissue stores of individual monounsaturated fatty acids and breast cancer: the EURAMIC study. European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Am.J.Clin.Nutr*, (1998) 68(1), 134-141.
- 13) David P. Rose MD PhD, DSC, Andrea P. Boyar PHD, RD and Ernst L. Wynder MD. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer* (1986) 58(11), 2363-2371.
- 14) Claudia Braga Sc.D.¹, Carlo La Vecchia M.D., Silvia Franceschi M.D.⁴, Eva Negri Sc.D.¹, Maria Parpinel Sc.D.⁴, Adriano Decarli Sc.D.², Attilio Giacosa M.D. and Dimitrios Trichopoulos M.D. Olive oil, other seasoning fats, and the risk of colorectal carcinoma. *Cancer* (1998) 82(3), 448-453.
- 15) Newmark HL. Squalene, olive oil, and cancer risk: a review and hypothesis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (1997) 6(12) 1101-1103.
- 16) la Vecchia C., Negri E. Fats in seasoning and the relationship to pancreatic cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* (1997) 6(4), 370-373.
- 17) Crosignani P, Russo A, Tagliabue G, and Berrino F. Tobacco and diet as determinants of survival in male laryngeal cancer patients. *Int. J. Cancer* (1996) 65(3), 308-313.
- 18) Bitterman WA, Farhadian H, Abu Samra C. Environmental and nutritional factors significantly associated with cancer of the urinary tract among different ethnic groups. *Urol. Clin. North Am.* (1991) 18(3), 501-508.
- 19) Cougnard-Grégoire A, Merle BM, Korobelnik JF , Rougier MB, Delyfer MN, Le Goff M, Samieri C, Dartigues JF, Delcourt C. Olive Oil Consumption and Age-Related Macular Degeneration: The Alienor Study. (2016) 11 (7): e0160240.
- 20) Widmer RJ., Freund MA., Flammer AJ., Sexton J., Lennon R., Romani A., Mulinacci N., Vinceri FF., Lerman LO., Lerman A. Beneficial effects of polyphenol-rich olive oil in patients with early atherosclerosis. *Eur. J. Nutr.* 2013 Apr 8; 52(3):1223-31. Epub 2012 Aug 8.
- 21) Lucas L., Russell A., Keast R. Molecular mechanisms of inflammation. Anti-inflammatory benefits of virgin olive oil and the phenolic compound oleocanthal. *Curr. Pharm. Des.* (2011) 17(8), 754-768.

- 22) Beauchamp G.K., Keast R.S.J., Morel D., Lin J., Pika J., Han Q., Lee CH., Smith A.B. III, Breslin P.A.S. Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature* (2005) 437, 45-46.
- 23) Calder PC., Albers R., Antoine JM., Blum S., Bourdet-Sicard R., Ferns G., Folkerts G., Friedmann P., Frost G., Guarner F. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br. J. Nutr.* (2009) 101, 1-45.
- 24) Singh U., Devaraj S., Jialal I. Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. *Ann. Rev. Nutr.* (2005) 25, 151-174.
- 25) Jiang Q., Ames BN. Gamma-tocopherol, but not alpha-tocopherol, decreases proinflammatory eicosanoids and inflammation damage in rats. *Faseb J.* (2003) 17(8), 816-822.
- 26) Jiang Q., Elson-Schwab I., Courtemanche C., Ames BN. gamma-tocopherol and its major metabolite, in contrast to alpha-tocopherol, inhibit cyclooxygenase activity in macrophages and epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2000) 97(21), 11494-11499.
- 27) Pitozzi V., Jacomelli M., Zaid M., Luceri C., Bigagli E., Lodovici M., Ghelardini C., Vivoli E., Norcini M., Gianfriddo M., Esposto S., Servili M., Morozzi G., Baldi E., Bucherelli C., Dolara P., Giovannelli L. Effects of dietary extra-virgin olive oil on behaviour and brain biochemical parameters in ageing rats. *Br. J. Nutr.* (2010) 103(11), 1674-1683.
- 28) Saleh NK., Saleh HA. Olive Oil effectively mitigates ovariectomy-induced osteoporosis in rats. *BMC Complement Altern M.* (2011) 4,11-10. .
- 29) Salvini S., Sera F., Caruso D., Giovannelli L., Visioli F., Saieva C., Masala G., Ceroti M., Giovacchini V., Pitozzi V., Galli C., Romani A., Mulinacci N., Bortolomeazzi R., Dolara P., Palli D. Daily consumption of a high-phenol extra-virgin olive oil reduces oxidative DNA damage in postmenopausal women. *Br. J. Nutr.* (2006) 95(4), 742-751.
- 30) Santiago-Mora R., Casado-Díaz A., De Castro MD., Quesada-Gómez JM. Oleuropein enhances osteoblastogenesis and inhibits adipogenesis: the effect on differentiation in stem cells derived from bone marrow. *Osteoporos Int.* (2011) 2(2), 675-684.
- 31) Fred H. Mattson and Scott M. Grundy. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoprotein in man. *J. Lipid Res.* (1985) 26, 194-202.
- 32) Campbell LV, Marmot PE, Dyer JA, Borkman M, Storlien LH. The high-monounsaturated fat diet as a practical alternative for NIDDM *Diabetes Care* (1994) 17(3), 177-182.

- 33) Parillo M, Rivellesse AA, Ciardullo AV, Capaldo B, Giacco A, Genovese S, Riccardi GA high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* (1992) 41(12), 1373-1378.
- 34) Wolf R, Wolf D, Ruocco V. Vitamin E: the radical protector. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (1998) 10(2), 103-117.
- 35) Kahl R, Kappus H. Toxicology of the synthetic antioxidants BHA and BHT in comparison with the natural antioxidant vitamin E. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* (1993) 196(4), 329-338.
- 36) Kimmick G.G., Bell R.A., Bostick R.M. Vitamin E and breast cancer: a review. *Nutr. Cancer* (1997) 27(2), 109-117.
- 37) Das S. Vitamin E in the genesis and prevention of cancer. A review. *Acta Oncol.* (1994) 33(6), 615-619.
- 38) Stone, W.L and Papas, A.M. Tocopherols and the etiology of colon cancer. *J Natl. Cancer Inst.* (1997) 89(14), 1006-1014.
- 39) Knekt P, et al. Serum vitamin E and risk of cancer among Finnish men during a 10-year follow-up. *Am J Epidemiol*, 1988, 127(1): 28-41.
- 40) Knekt, P. Role of vitamin E in the prophylaxis of cancer. *Ann. Med.* (1991) 23(1), 3-12.
- 41) Dorgan JF, Schatzkin A. Antioxidant micronutrients in cancer prevention. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* (1991) 5(1), 43-68.
- 42) http://nutrition.med.uoc.gr/drastiriotes/oil_gr/ximiki_systasi.htm
- 43) Kelly GS. Squalene and its potential clinical uses. *Altem. Med. Rev.* (1999) 4(1), 29-36.
- 44) Desai KN, Wei H, Lamartiniere CA The preventive and therapeutic potential of the squalene - containing compound, Roindex, on tumor promotion and regression. *Cancer Left.* (1996) 101(1), 93-96.
- 45) Yamaguchi T., Nakagawa M., Hidaka K., Yoshida T., Sasaki T., Akiyama S.-i., Kuwano M. Potentiation by squalene of antitumor effect of 3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-1-(2-chloroethyl)-nitros urea in a murine tumor system. *J. Cancer Res.* (1985) 76(10), 1021-1026.
- 46) Nakagawa M., Yamaguchi T., H Fukawa, J Ogata, S Komiyama, S Akiyama, M Kuwano. Potentiation by squalene of the cytotoxicity of anticancer agents against cultured mammalian cells and murine tumor. *J. Cancer Res.* (1985) 76(4), 315-320.

- 47) http://www.kastoria.gr/index.php?option=com_content&task=view&id=8290&Itemid=37
1.
- 48) Visioli, F., Bellomo, G., Galli, C. Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1998) 247(1), 60-64.
- 49) de la Puerta R, Ruiz Gutierrez V, Hoult JR: Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil. *Biochem. Pharmacol.* (1999) 57(4), 445-449.
- 50) Balsano C., Alisi A. Antioxidant effects of natural bioactive compounds. *Curr. Pharm. Des.* (2009) 15, 3063-3073.
- 51) Visioli F, Bellomo GF, Galli C Free radical-scavenging properties of *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1998) 247, 60-64.
- 52) Omar SH. Cardio protective and neuroprotective roles of oleuropein in olive. *Saundi Pharm J.* (2010a) 18, 111-121.
- 53) Hillestrom PR, Covas MI, Poulsen HE. Effect of dietary virgin olive oil on urinary excretion of etheno-DNA adducts. *Free Radic. Biol. Med.* (2006) 41,1133-1138.
- 54) Manna C, Migliardi V, Sannino F, De Martino A, Capasso R. Protective effects of synthetic hydroxytyrosol acetyl derivatives against oxidative stress in human cells. *J. Agric. Food Chem.* (2005) 53, 9602-9607
- 55) Roberto Fabiani, Angelo De Bartolomeo, Patrizia Rosignoli, Maurizio Servili, Roberto Selvaggini, Gian Francesco Montedoro, Cristina Di Saverio, and Guido Morozzi. Virgin olive oil phenols inhibit proliferation of human promyelocytic leukemia cells (HL60) by inducing apoptosis and differentiation. *J. Nutr.* (2006) 136, 614-619.
- 56) Fabiani R, Rosignoli P, De Bartolomeo A, Fuccelli R, Servili M, Montedoro GF, Morozzi G. Oxidative DNA damage is prevented by extracts of olive oil, hydroxytyrosol, and other olive phenolic compounds in human blood mononuclear cells and HL60 cells. *J. Nutr.* (2008) 138, 1411-1416.
- 57) Fabiani R, Fuccelli R, Pieravanti F, De Bartolomeo A, Morozzi G. Production of hydrogen peroxide is responsible for the induction of apoptosis by hydroxytyrosol on HL60 cells. *Mol. Nutr. Food Res.* (2009) 53, 887-896.
- 58) Fabiani R, Rosignoli P, De Bartolomeo A, Fuccelli R, Servili M, Morozzi G. The production of hydrogen peroxide is not a common mechanism by which olive oil phenol compounds induce apoptosis on HL60 cells. *Food Chem.* (2011) 125, 1249-1255.

- 59) Bao, J., Zhang, D.W., Zhang, J.Z., Huang, P.L., Huang, P.L., Lee-Huang, S. Computational study of bindings of olive leaf extract (OLE) to HIV-1 fusion protein gp41. *FEBS Lett.* (2007) 581, 2737-2742
- 60) Lee-Huang, S., Zhang, L., Huang, P.L., Chang, Y.T., Huang, P.L. Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2003) 307, 1029-1037.
- 61) Lee-Huang, S., Huang, P.L., Zhang, D., Lee, J.W., Bao, J., Sun, Y., Chang, Y.T., Zhang, J., Huang, P.L. Discovery of small-molecule HIV-1 fusion and integrase inhibitors oleuropein and hydroxytyrosol: Part I. Fusion inhibition. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2007) 354, 872-878.
- 62) Lee-Huang, S., Huang, P.L., Zhang, D., Lee, J.W., Bao, J., Sun, Y., Chang, Y.T., Zhang, J., Huang, P.L. Discovery of small-molecule HIV-1 fusion and integrase inhibitors oleuropein and hydroxytyrosol. Part II. Integrase inhibition. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2007) 354, 879-884.
- 63) Gomez-Acebo E, AlcamíPertejo J, Aunon Calles D. Topical use of hydroxytyrosol and derivatives for the prevention of HIV infection. (2011) WO 2011067302 A1.
- 64) Biesalski HK. Polyphenols and inflammation: basic interactions. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* (2007) 10, 724-728.
- 65) Visioli F, Poli A, Galli C. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Med. Res. Rev.* (2002) 22, 65-75.
- 66) Tagliafierro L., Officioso A., Sergio S., Basile A., Manna C. The protective role of olive oil hydroxytyrosol against oxidative alterations induced by mercury in human erythrocytes. *Food and Chemical Toxicology* (2015) 82:59-63
- 67) Liu Z, Sun L, Zhu L, Jia X, Li X, Jia H, Wang Y, Weber P, Long J, Liu J. Hydroxytyrosol protects retinal pigment epithelial cells from acrolein-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *J Neurochem.* (2007) 103 (6): 2690-700.
- 68) Zhu L, Liu Z, Feng Z, Hao J, Shen W, Li X, Sun L, Sharman E, Wang Y, Wertz K, Weber P, Shi X, Liu J. Hydroxytyrosol protects against oxidative damage by simultaneous activation of mitochondrial biogenesis and phase II detoxifying enzyme systems in retinal pigment epithelial cells. *J Nutr Biochem.* (2010) 21 (11): 1089-98.

- 69) Nychas G. J. E. Natural antimicrobials from plants. New methods of food preservation. (1995) 58-89, Chapman & Hall, Springer US 1995.
- 70) Medina E, De Castro A, Romero C, Brenes M. Comparison of the concentrations of phenolic compounds in olive oils and other plant oils: correlation with antimicrobial activity. J. Agric. Food Chem. (2006) 54, 4954-4961.
- 71) http://www.creagri.com/hidroX/pdf/HIDROX_antibacterial.pdf.
- 72) Furneri PM, Piperno A, Sajia A, Bisignano G. Antimycoplasmal activity of hydroxytyrosol. Antimicrob. Agents Chemother. (2004) 48, 4892-4894.
- 73) Romero C, Medina E, Vargas J, Brenes M, de Castro A. In vitro activity of olive oil polyphenols against Helicobacter pylori. J. Agric. Food Chem. (2007) 55, 680-686.
- 74) Kostomoiri M, Fragkouli A, Sagnou M, Skaltsounis LA, Pelecanou M, Tsilibary EC, Tazuinia AK. Oleuropein, an Anti-oxidant Polyphenol Constituent of Olive Promotes α -Secretase Cleavage of the Amyloid Precursor Protein (A β PP). Cell Mol Neurobiol. (2013) 33, 147-154.
- 75) Hagiwara K, Goto T, Araki M, Miyazaki H, Hagiwara H. Olive polyphenol hydroxytyrosol prevents bone loss. Eur. J. Pharmacol. (2011) 662, 78-84.
- 76) De Lucia M, Panzella L, Pezzella A, Napolitano A, D'Ischia M. Plant catechols and their S-glutathionyl conjugates as antinitrosating agents: expedient synthesis and remarkable potency of 5-S-Glutathionylpiceatannol Chem. Res. Toxicol. (2008) 21, 2407-2413.
- 77) Schopf C., Gottmann, G., Meisel, E.-M., Neuroth, L. Uber β -(3,4-dioxyphenyl)-ethylalkohol. Liebigs Ann. Chem. (1949) 563, 86-93.
- 78) Zhang, Z.-L., Chen J., Xu Q., Rao C., Qiao C. Chemical synthesis of hydroxytyrosol. Efficient synthesis of hydroxytyrosol from 3,4-dihydroxybenzaldehyde. Synthetic Communications (2012) 42, 794-798.
- 79) Bovicelli P., Antonioletti R., Mancini S., Causio S., Borioni S., Ammendola S., Barontini M. Expedient Synthesis of Hydroxytyrosol and its Esters. Synthetic Communications (2007) 37, 4245-4252.
- 80) Burke TR, Jr, Fesen MR, Mazumder A, Wang J, Carothers AM, Grunberger D, Driscoll J, Kohn K, Pommier Y. Hydroxylated aromatic inhibitors of HIV-1 integrase. J. Med. Chem. (1995) 38, 4171-4178.

- 81) Mateos R, Trujillo M, Pereira-Caro G, Madrona A, Cert A, Espartero JL. New lipophilic tyrosyl esters. Comparative antioxidant evaluation with hydroxytyrosyl esters. *J. Agric. Food Chem.* (2008) 56: 10960–10966.
- 82) Alcludia F, Cert A, Espartero JL, Mateos R, Trujillo M. Method of preparing hydroxytyrosol esters, esters thus obtained and use of same. PCTWO 2004/005237.
- 83) Trujillo, M., Mateos, R., Collantes De Terans, L., Espartero, J. L., Cert, R., Jover, M., Alcludia, F., Bautista, J., Cert, A., Parrado J. Lipophilic hydroxytyrosyl esters. Antioxidant activity in lipid matrices and biological systems. *J. Agric. Food Chem.* (2006) 54, 3779–3785.
- 84) Appendino G, Minassi A, Daddario N, Bianchi F, Tron GC. Esterification of phenolic acids and alcohols. *Org. Lett.* (2002) 4, 3839–3841.
- 85) Gordon MH, Paiva-Martins F, Almeida M. Antioxidant activity of hydroxytyrosol acetate compared with other olive oil polyphenols. *J. Agric. Food. Chem.* (2001) 49, 2480–2485.
- 86) Sepporta MV, Lopez-Gracia MA, Fabiani R, Maya I, Fernandez-Bolanos JG. Enhanced chemopreventive activity of hydroxytyrosol on HL60 and HL60R cells by chemical conversion into thio derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 48 (2013) 790-798
- 87) Medina I, Lois S, Alcantara D, Lucas R, Morales J. C. Effect of Lipophilization of Hydroxytyrosol on Its Antioxidant Activity in Fish Oils and Fish Oil-in-Water Emulsions. *J. Agric. Food Chem.* (2009) 57, 9773–9779.
- 88) Botta G, Bizzari BM, Garozzo A, Timpanaro R, Bisignano B, Amatore D, Palamara AT, Nencioni L, Saladino R. Carbon nanotubes supported tyrosinase in the synthesis of lipophilic hydroxytyrosol and dihydrocaffeoyl catechols with antiviral activity against DNA and RNA viruses. *Bioorganic and Medicinal Chemistry.* (2015) 23, 5345-5351.
- 89) Gatta F and Settini C. Chromium Trioxide Oxidation Products From 4-Spiro-1-phenylisochroman. *J Et Chem* 1983 (20) 1267-1270.