



Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας
Τμήμα Φαρμακευτικής
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Σύνθεση
αναλόγων της
υδροξυτυροσόλης
με
αντιμυκητιακή
δράση.**

Αθήνα 2019

Κομιανού Αικατερίνη Χριστίνα
Φαρμακοποιός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

- Σκαλτσούνης Αλέξιος – Λέανδρος, Καθηγητής
- Παπαναστασίου Ιωάννης, Επίκουρος 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, τον Καθηγητές κ. Σκαλτσούνη Αλέξιο – Λέανδρο και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Παπαναστασίου Ιωάννη για την προσεκτική ανάγνωση της εργασίας μου καθώς και τις σημαντικές υποδείξεις και παρατηρήσεις τους.

Θα ήθελα ακόμη να εκφράσω ένα βαθύ ευχαριστώ στον Καθηγητή Μοριακής Μικροβιολογίας Διαλλινά Γεώργιο, ο οποίος πραγματοποίησε τις φαρμακολογικές μελέτες για την αντιμυκητιακή δράση των μορίων. Ευχαριστώ, επίσης, τον Καθηγητή κ. Μικρό Εμμανουήλ για τις πολύτιμες συμβουλές του.

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ ανήκει στους συναδέλφους του εργαστηρίου Καλπακτσή Γιάννα, Καρέλου Μαίρη, Καλαμπαλίκη Αμαλία, Χριστοπούλου Πόπη, Αλεξάνδρα Πάλλα και Γεωργίου Ελευθερία, καθώς επίσης στην Τσακαλίδου Βάσω για το εποικοδομητικό περιβάλλον που μου παρείχαν και τις αξέχαστες στιγμές που μοιραστήκαμε. Ευχαριστώ, ακόμα, τους φίλους μου για την υποστήριξή τους. Τέλος ευγνωμοσύνη οφείλω στη μητέρα μου Καράμπελα Αγγελική, τον αδερφό μου Κομιανό Κωνσταντίνο, τον πατέρα μου Σπύρο Κομιανό και τον Ιωαννίδη Λάζαρο, η συμπαράσταση των οποίων ήταν καθοριστική για την ολοκλήρωση των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
1.1	Σημασία ανάπτυξης νέων αντιμυκητιακών φαρμάκων.....	5
1.2	Φυσικά προϊόντα με αντιμυκητιακή δράση	9
1.3	Δράσεις της υδροξυτυροσόλης (ΥΤ).....	13
2	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ.....	15
3	ΧΗΜΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	17
3.1	Σύνθεση εστέρων της ΥΤ	17
3.1.1	Τρόποι σύνθεσης εστέρων της ΥΤ που αναφέρονται στη βιβλιογραφία	17
3.1.2	Σύνθεση των εστέρων της ΥΤ του γενικού τύπου I και II	20
3.1.3	Σύνθεση των εστέρων της ΥΤ του γενικού τύπου III	23
3.1.4	Σύνθεση των εστέρων της ΥΤ του γενικού τύπου IV.....	24
3.2	Σύνθεση μη διαθέσιμων καρβοξυλικών οξέων	36
3.3	Φαρμακολογική αξιολόγηση.....	38
3.3.1	Αντιμυκητιακή δράση αξιολογημένων εστέρων της ΥΤ.....	39
3.3.2	Διατάραξη δομής και λειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης του <i>A. nidulans</i> από τα ανάλογα της ΥΤ	43
3.3.3	Έλλειψη αντοχής έναντι της αντιμυκητιακής δράσης των αναλόγων της ΥΤ.	45
3.3.4	Μη τοξικότητα αναλόγων της ΥΤ σε κυτταρική σειρά θηλαστικών.....	45
3.3.5	Συζήτηση.....	45
4	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	47
4.1	Σύνθεση χλωριδίου 3	47
4.2	Γενική μέθοδος σύνθεσης παραγώγων 4-18	48
4.3	Γενική μέθοδος σύνθεσης παραγώγων 19-29	58
4.4	Γενική μέθοδος σύνθεσης παραγώγων 30-33	65
4.5	Μέθοδοι σύνθεσης ενδιάμεσων μορίων της πορείας σύνθεσης των παραγώγων του γενικού τύπου III.....	68
4.6	Μέθοδος σύνθεσης της αλκοόλης 40	73
4.7	Γενική μέθοδος σύνθεσης παραγώγων 41-49	74
4.8	Γενική μέθοδος σύνθεσης παραγώγων 50-58	81
4.9	Μέθοδος σύνθεσης μη διαθέσιμων στο εργαστήριο οξέων	87
5	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	91

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Σημασία ανάπτυξης νέων αντιμυκητιακών φαρμάκων

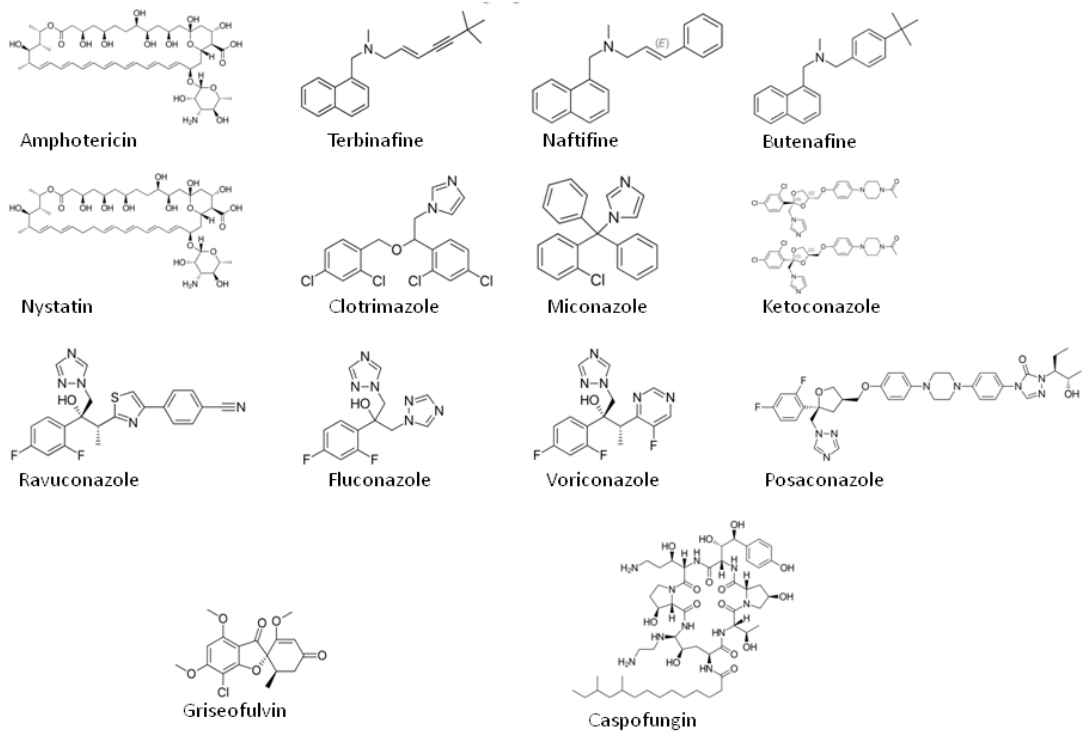
Οι μυκητιακές λοιμώξεις θέτουν μια συνεχή και σοβαρή απειλή στην ανθρώπινη υγεία και ζωή. Τα υγιή άτομα είναι επιρρεπή σε πλήθος επιφανειακών, δερματικών, υποδόριων και, σε ορισμένες περιπτώσεις, συστηματικών λοιμώξεων, οι οποίες προκαλούν καταστάσεις που κυμαίνονται από «το πόδι του αθλητή» και λοιμώξεις των νυχιών έως απειλητικές για τη ζωή μεταδοτικές ασθένειες, όπως η ιστοπλάσμωση¹. Οι διεισδυτικές (συστηματικές) μυκητιακές λοιμώξεις και δερματομυκητιάσεις συναντώνται σε άτομα με αυξημένη ευαισθησία, όπως σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), νεογνά, καρκινοπαθείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων και εγκαυματίες. Άλλοι παράγοντες κινδύνου προσβολής από μύκητες είναι η θεραπεία με κορτικοστεροειδή και αντιβιοτικά, ο διαβήτης, οι βλάβες της επιδερμίδας και του δέρματος, ο υποσιτισμός, η ουδετεροπενία και η χειρουργική επέμβαση².

Οι συστηματικές μυκητιακές λοιμώξεις εμφανίζονται σε πολύ χαμηλότερη συχνότητα από τις επιφανειακές, αλλά οι πρώτες προκαλούν μεγαλύτερη ανησυχία επειδή συνδέονται με υπερβολικά υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Πολλά είδη μυκήτων είναι υπεύθυνα για αυτές τις λοιμώξεις, οι οποίες σκοτώνουν περίπου ένα εκατομμύριο ανθρώπους κάθε χρόνο. Στην πραγματικότητα, ισάριθμοι, αν όχι περισσότεροι, ασθενείς προσβεβλημένοι από μύκητες πεθαίνουν από τους *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Rhizopus oryzae*, *Pneumocystis jirovecii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* και *Penicillium marneffeii* σε σχέση με εκείνους που πάσχουν από φυματίωση ή ελονοσία. Περισσότερο από το 90% όλων των αναφερόμενων θανάτων που οφείλονται σε μυκητίαση προέρχεται από είδη που ανήκουν σε ένα από τα τέσσερα γένη: *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus* και *Pneumocystis*³.

Μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων που συμβάλλουν στη θεραπεία των μυκητιάσεων, τα πολυένια, οι αλλυλαμίνες, τα αζόλια και τα λιποπεπτίδια είναι τα πλέον χρησιμοποιούμενα (εικόνα 1). Τα πολυένια (αμφοτερικίνη Β και νυστατίνη) συνδέονται με την εργοστερόλη, την κυρίαρχη στερόλη των μυκητιακών κυτταρικών μεμβρανών, και είναι τα πλέον χρησιμοποιούμενα φάρμακα για τη θεραπεία των διηθητικών μυκητιάσεων. Όσο αφορά την αμφοτερικίνη Β, η δοσοεξαρτώμενη νεφροτοξικότητα του δεοξυχολικού της σκευάσματος, που περιόρισε την ευρέως διαδεδομένη χρήση της, οδήγησε στην ανάπτυξη λιπιδιακών συνθέσεων της, όπως η λιποσωμική αμφοτερικίνη Β (LAmB), το σύμπλεγμα λιπιδίων της (ABLC) και η κολλοειδής αμφοτερικίνη Β (ABCD), όμως η νεφροτοξικότητα παραμένει πρόβλημα στην περίπτωση των υψηλών αθροιστικών δόσεων.

Οι αλλυλαμίνες, όπως η τερμπιναφίνη, η ναφτιφίνη και η βουτεναφίνη, στοχεύουν το ένζυμο εποξειδάση του σκουαλενίου στην οδό βιοσύνθεσης της εργοστερόλης και χρησιμοποιούνται κυρίως για επιφανειακές μυκητιακές μολύνσεις. Τα αζόλια, που αποτελούν τη μεγαλύτερη κατηγορία αντιμυκητιακών παραγόντων σε κλινική χρήση, αναστέλλουν το εξαρτώμενο από το κυτόχρωμα P-450 ένζυμο 14α-απομεθυλάση, το οποίο μετατρέπει τη λανοστερόλη σε εργοστερόλη. Μεταξύ αυτών, οι ιμιδαζόλες (π.χ. κετοконаζόλη, μικοναζόλη και κλοτριμαζόλη) χρησιμοποιούνται κυρίως για επιφανειακές μυκητιακές λοιμώξεις, ενώ τα τριαζόλια (π.χ. φλουконаζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη και ραβουκοναζόλη) είναι τα πλέον συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα έναντι των διεισδυτικών μυκητιακών λοιμώξεων⁴. Άλλα αντιμυκητιακά φάρμακα αξιοποιούμενα στην κλινική χρήση είναι η γκριζεοφουλβίνη, μια δραστική χρήσιμη έναντι των επιφανειακών μυκητιάσεων, η οποία συνδεόμενη με την τουμπουλίνη αναστέλλει το σχηματισμό της μιτωτικής ατράκτου, καθώς και η 5-φθοροκυτοσίνη (5-FC), που παρεμποδίζει τη βιοσύνθεση του RNA και διαταράσσει την οικοδόμηση ορισμένων βασικών μυκητιακών πρωτεϊνών. Οι εχινοκανδίνες (κασποφουγκίνη, μикаφουγκίνη και ανιδουλαφουγκίνη) είναι συνθετικά λιποπεπτίδια προερχόμενα από φυσικές μυκητιακές ενώσεις. Αυτές δρουν αναστέλλοντας ειδικά και μη ανταγωνιστικά τη συνθάση της 1,3-β-D γλυκάνης, η οποία αποτελεί ενζυμικό σύμπλεγμα απαραίτητο για τη βιοσύνθεση των πολυμερών γλυκάνης του μυκητιακού κυτταρικού τοιχώματος, οδηγώντας στην καταστροφή του τελευταίου⁵.

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.



Εικόνα 1: Χρησιμοποιούμενα αντιμυκητιακά φάρμακα.

Παρά τις διάφορες αντιμυκητιακές ουσίες που χρησιμοποιούνται στην κλινική χρήση, όλες έχουν αξιοσημείωτα μειονεκτήματα. Ενδεικτικά, η αμφοτερικίνη Β, εκτός από τη νεφροτοξικότητα του συμβατικού της σκευάσματος, μειονεκτεί και στον τρόπο χορήγησης αυτού, καθώς πρέπει να ενίεται ενδοφλέβια, ενώ τα λιπιδικά σκευάσματά της είναι πολύ ακριβά. Όσο αφορά τα αζόλια, χρησιμοποιούνται επί του παρόντος ως αντιμυκητιακή θεραπεία πρώτης γραμμής λόγω της σταθερότητας του παρεντερικού τους σκευάσματος, της χαμηλής τοξικότητάς τους και της εξαιρετικής βιοδιαθεσιμότητάς τους έπειτα από *per os* χορήγηση. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη αντοχής από κλινικά απομονωμένα στελέχη ανοσοκατεσταλμένων ασθενών⁵. Επιπλέον, τα αζόλια μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες και δυσμενείς αλληλεπιδράσεις με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, βενζοδιαζεπίνες, μακρολίδια, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σερετονίνης (SSRIs) εξαιτίας της ανασταλτικής τους δράσης επί της οικογένειας CYP3A4 του κυτοχρώματος P-450⁶.

Συνοψίζοντας, παρόλο που χρησιμοποιείται κλινικά πλήθος αντιμυκητιακών παραγόντων, οι μύκητες συνεχίζουν να απειλούν σημαντικά την ανθρώπινη ζωή και υγεία. Επιπροσθέτως, τα υπάρχοντα φάρμακα εμφανίζουν ποικίλα μειονεκτήματα

καθιστώντας αναγκαία την ανάπτυξη νέων με μειωμένη τοξικότητα, καλή βιοδιαθεσιμότητα, ικανοποιητική αποτελεσματικότητα και προσιτή τιμή.

Οι μύκητες, σήμερα, είναι επίσης υπεύθυνοι για απώλειες της ετήσιας σοδειάς της τάξης του περίπου 20% παγκοσμίως, με περαιτέρω απώλεια 10% μετά τη συγκομιδή, καθώς είναι επιζήμιοι και για την κτηνοτροφία. Η εντατική γεωργία και κτηνοτροφία ανταποκρινόμενη στην αυξημένη ζήτηση ποσοτήτων και ποικιλιών τροφίμων, η οποία πηγάζει από την αύξηση του ανθρώπινου πληθυσμού, την αστικοποίηση και την οικονομική ευημερία, ανταποκρίνεται με καλλιέργειες και εκτρεφόμενα ζώα που μεταχειρίζονται ώστε να επιφέρουν τη μέγιστη παραγωγικότητα υπό την προστασία ευρείας κλίμακας αντιμυκητιακών παραγόντων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα συνιστούν οι πρακτικές μονοκαλλιέργειας, καθώς οι μεγάλες εκτάσεις γενετικά ομοιόμορφων καλλιεργειών παρέχουν ιδανικές συνθήκες σίτισης και αναπαραγωγής για την ταχεία εμφάνιση ανθεκτικών στα αντιμυκητιακά φάρμακα στελεχών. Παρά, λοιπόν, του ευρέως φάσματος μυκητοκτόνων για τα οποία έχει χορηγηθεί άδεια χρήσης στη γεωργία, σημαντικά παθογόνα έχουν αναπτύξει αντίσταση σε κάθε κύρια κατηγορία αυτών (μορφολίνες, βενζιμιδαζόλες, στροβιλουρίνες, αναστολείς ηλεκτρικής αφυδρογονάσης, αζόλια και ανιλινοπυριμιδίνες). Αντίστοιχα, αντοχή έχει αναπτυχθεί και κατά των κύριων αντιμυκητιακών που χρησιμοποιούνται στα ζώα (αζόλια, πυριμιδινικά ανάλογα, εχινोकανδίνες και πολυένια). Η συγκεκριμένη κατάσταση επιδεινώνεται και από την πρόσθετη απειλή απόσυρσης ορισμένων κατηγοριών χημικών ουσιών λόγω κανονιστικών αλλαγών στις δικαιοδοσίες, όπως για παράδειγμα της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ).

Επιπλέον, παρατηρείται συνεχής εμφάνιση νέων παθογόνων μυκήτων, οι οποίες διαθέτουν την ικανότητα να υπερπηδούν τους αμυντικούς μηχανισμούς των φυτών και των ζώων, αλλά και να αντιστέκονται στις υπάρχουσες χημικές θεραπείες. Ταυτόχρονα, σημειώνεται ανάπτυξη αυτών των χαρακτηριστικών σε ήδη υπάρχοντα μείζονα παθογόνα.

Ο χημικός έλεγχος των παθογόνων μυκήτων που προκαλούν ασθένειες σε ζώα και καλλιέργειες έχει προοδεύσει από τη χρήση ανόργανων στη χρήση οργανικών επιφανειακά προστατευτικών χημικών και στη συνέχεια στην εφαρμογή συστηματικά δρώντων μυκητοκτόνων. Παρόλα αυτά, ο ρυθμός ανάπτυξης της αντοχής στα μυκητοκτόνα είναι μεγαλύτερος από αυτόν της εισαγωγής στην κλινική χρήση νέων

αντιμυκητιακών, ενώ η χρονοβόρα γραφειοκρατική διαδικασία για την έγκριση των τελευταίων προσθέτει περαιτέρω καθυστερήσεις. Προκύπτει, έτσι, η ανάγκη διεξαγωγής εκτεταμένης έρευνας για την ταχεία ανάπτυξη νέων αντιμυκητιακών φαρμάκων για την προστασία των ζώων και των φυτών⁷.

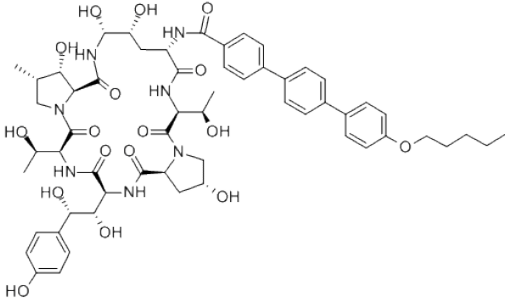
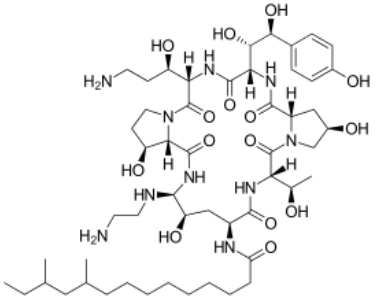
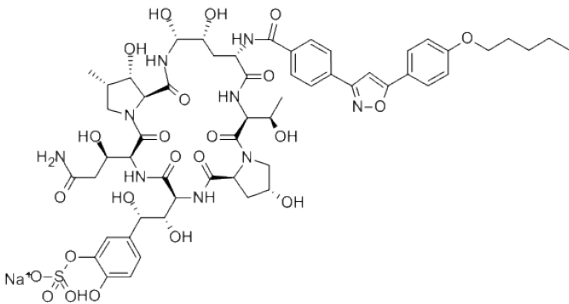
1.2 Φυσικά προϊόντα με αντιμυκητιακή δράση

Τα φαρμακευτικά φυτά έχουν αποτελέσει πηγή μεγάλης ποικιλίας βιοδραστικών ουσιών για πολλούς αιώνες και χρησιμοποιούνται εκτεταμένα, είτε ως ακατέργαστο υλικό, είτε ως πηγή καθαρών ενώσεων για τη θεραπεία διάφορων ασθενειών, όπως οι μυκητιάσεις⁸. Αξίζει να σημειωθεί πως πλήθος δευτερογενών μεταβολιτών τους, μεταξύ των οποίων οι τανίνες, τα τερπενοειδή, οι σαπωνίνες, τα αλκαλοειδή και τα φλαβονοειδή, παρουσιάζουν *in vitro* αντιμυκητιακές ιδιότητες. Κατ' επέκταση, οι μεταβολίτες αυτοί μπορούν να αξιοποιηθούν ως μόρια-οδηγοί με σκοπό την εισαγωγή ενώσεων με καινοτόμο δομή στο οπλοστάσιο έναντι των μυκήτων⁹.

Παρά την επιτάχυνση της έρευνας επί των φυτικών προϊόντων και ενώσεων κατά τα τελευταία χρόνια, μόνο ένας πολύ μικρός αριθμός φυτικών εκχυλισμάτων και συστατικών έχουν μελετηθεί για την *in vivo* αντιμυκητιακή τους δράση. Ενδέχεται, ωστόσο, η *in vitro* δραστηριότητα να διαφέρει από την *in vivo*. Για την ανάδειξη, επομένως, φαρμάκου φυτικής προέλευσης είναι απαραίτητοι οι έλεγχοι των φυτικών προϊόντων ή καθαρών ενώσεων επί των ζώων και των ανθρώπων, ώστε να αναδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους στο σύνολο του οργανισμού και η τοξικότητά τους έναντι τόσο του ξενιστή, όσο και των ανεπιθύμητων μυκήτων. Σημαντικό κρίνεται, επίσης, το προσιτό κόστος αλλά και η δυνατότητα ανάπτυξης *per os* ή παρεντερικής μορφής χορήγησης του τελικού φαρμακευτικού σκευάσματος.

Ενδεικτικά από 01/01/1981 έως 31/12/2010 εγκρίθηκαν μόνο τρία αντιμυκητιακά φάρμακα που εντάσσονται στα φυσικά προϊόντα (ΦΠ), κανένα εκ των οποίων δεν προέρχεται από φυτά (πίνακας 1)¹⁰.

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

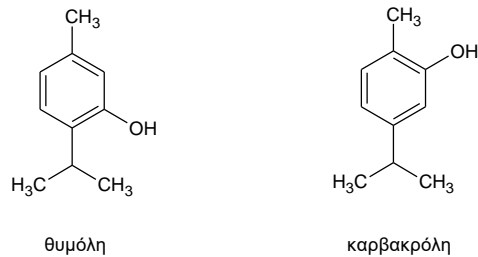
Όνομασία δραστικής ουσίας	Εμπορική ονομασία	Έτος	Προέλευση	Χημική δομή
anidulafungin	Eraxis	2006	ΦΠ ημισυνθετική εχινοκανδίνη που συντίθεται από προϊόν ζύμωσης του <i>Aspergillus nidulans</i> ¹¹	
caspofungin acetate	Cancidas	2001	ΦΠ ημισυνθετική εχινοκανδίνη που συντίθεται από προϊόν ζύμωσης του <i>Glaea lozoyensis</i> ¹¹	
micafungin sodium	Fungard	2002	ΦΠ ημισυνθετική εχινοκανδίνη που συντίθεται από προϊόν ζύμωσης του <i>Coleophoma empetri</i> ¹¹	

Πίνακας 1: Αντιμυκητιακά φάρμακα φυσικής προέλευσης.

Η μελέτη φυτών που ευδοκιμούν στην Ελλάδα φαίνεται να επιφέρει αξιόλογα αποτελέσματα ως προς την αναζήτηση φυσικών προϊόντων με αντιμυκητιακή δράση.

Τα αιθέρια έλαια του *Origanum vulgare* υπότυπος *hirtum*, της *Mentha spicata*, της *Lavandula angustifolia* και της *Salvia fruticosa* παρουσιάζουν αντιμυκητιακές ιδιότητες έναντι των παθογόνων για τον άνθρωπο *Malassezia furfur*, *Trichophyton rubrum* και *Trichosporon beigeli*. Από τα τέσσερα αιθέρια έλαια αυτό του *Origanum vulgare* υπότυπος *hirtum* εμφανίζει υψηλότερη μυκητοκτόνο δράση καθώς σε αραιώση 1/50000 προκαλεί μείωση κατά 95% του αριθμού των μεταβολικά δραστικών κυττάρων εντός 6 ωρών έκθεσης. Μεταξύ των βασικών συστατικών των τεσσάρων ελαίων, η καρβακρόλη και η θυμόλη (εικόνα 2) παρουσιάζουν τα

υψηλότερα επίπεδα αντιμυκητιακής δράσης. Επίσης, ενθαρρυντικά είναι και τα αποτελέσματα του ελέγχου της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας του αιθερίου ελαίου *O. vulgare* υπότυπος *hirtum* σε αρουραίους πειραματικά μολυσμένους από το μύκητα *T. rubrum*¹².



Εικόνα 2: Χημικές δομές θυμόλης και καρβακρόλης.

Το αιθέριο έλαιο της ρίγανης (*Origanum vulgare*) δρα, επιπλέον, ως ένας ισχυρός μυκητοστατικός και μυκητοκτόνος παράγοντας κατά της *Candida albicans* με δράση συγκρίσιμη της νυστατίνης και της αμφοτερικίνης Β (αντιμυκητιακά αντιβιοτικά).

Τόσο τα βλαστοσπόρια όσο και τα ψευδομυκήλια της ζύμης αναστέλλονται *in vitro*. Επιπροσθέτως, η ημερήσια χορήγηση *per os* κατ' ελάχιστο 1.0 μL ελαίου για 30 ημέρες θεραπεύει πλήρως το 80% των εργαστηριακών ποντικιών από την πειραματικά προκαλούμενη συστηματική καντιντίαση, η οποία είναι θανατηφόρα αν δεν αντιμετωπιστεί. Η ημερήσια, λοιπόν, χορήγηση καθίσταται ιδιαίτερα αποτελεσματική στην πρόληψη και θεραπεία της καντιντίασης¹³.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει, ακόμα, η μελέτη της δράσης πλήθους αιθερίων ελαίων κατά οκτώ ειδών ζύμης (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. guilliermondi*, *C. kefyr*, *Cryptococcus* και *Tricosporon*) απομονωμένων από κλινικά δείγματα που συλλέχθηκαν από ασθενείς νοσηλευόμενους στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Το έλαιο κανέλας και το γαρυφαλλέλαιο έδειξαν υψηλή δραστικότητα έναντι όλων των απομονωμένων ειδών ζύμης. Το έλαιο μαλαλεύκας (tea tree oil) έδειξε υψηλή δραστικότητα εναντίον των *C. glabrata*, *Cryptococcus* και *Tricosporon*, δραστικότητα έναντι των *C. albicans*, *C. tropicalis* και *C. guilliermondi*, μερική δραστικότητα κατά του *C. krusei* και μηδενική δραστικότητα έναντι του *C. kefyr*. Επιπλέον, το έλαιο ευκαλύπτου έδειξε δραστικότητα έναντι των *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *Cryptococcus* και *Tricosporon*, μερική δραστικότητα έναντι του *C. albicans*

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

και καθόλου δραστηριότητα έναντι των *C. krusei*, *C. guilliermondi* και *C. kefyr*. Τέλος, το ελαιόλαδο δεν έδειξε αντιμυκητιακή δράση έναντι των εξεταζόμενων μυκήτων, ωστόσο έχει αναφερθεί δράση έναντι της ανθεκτικής στη φλουκοναζόλη *C. albicans*. Τα αποτελέσματα της παραπάνω έρευνας συνοψίζονται στον πίνακα 2 που ακολουθεί.

Yeast isolate	Cinn. Oil	Clove oil	T. Tree oil	Eucalypt. Oil	Olive oil	Fluconazole	Itraconazole
<i>C.albicans</i>	32	20	14	12	14	6	17
<i>C.tropicalis</i>	20	20	14	20	6	6	17
<i>C.glabrata</i>	36	36	36	36	28	7	13
<i>C.guillimondi</i>	40	28	14	8	6	6	18
<i>C.krusei</i>	32	25	10	8	6	6	28
<i>C.kefyr</i>	18	18	8	7	6	6	20
<i>Tricosporon</i>	36	36	36	20	10	6	26
<i>Cryptococcus</i>	36	36	36	36	6	7	22

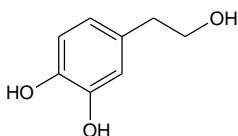
Πίνακας 2: Ζώνη αναστολής (mm) των φυτικών αιθέριων ελαίων έναντι ποικίλων απομονωμένων μαγιάων.

Σημαντική in vitro αντιμυκητιακή δράση παρουσιάζουν και τα υδατικά εκχυλίσματα της ελιάς, καθώς οι τιμές IC₂₅ έναντι των *C. albicans* και *C. neoformans* είναι χαμηλότερες του 1mg/ml¹⁴. Επιπλέον, έχει ελεγχθεί η αντιμυκητιακή δράση του οξονισμένου ελαιολάδου (oleozone) στους παθογόνους μικροοργανισμούς *Aspergillus fumigates*, *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* και *Trichophyton rubrum*. Το oleozone παρουσίασε αντιμικροβιακή δράση έναντι όλων των εξεταζόμενων ειδών με τις τιμές MIC να κυμαίνονται από 0.53 ως 2.0 mg/ml¹⁵.

Συνοψίζοντας, τα παραπάνω φυτικής προέλευσης φυσικά προϊόντα μπορούν πιθανά να συμβάλουν στη πρόληψη και θεραπεία των μυκητιάσεων. Απαιτούνται, ωστόσο, περαιτέρω κλινικές μελέτες ώστε να επιβεβαιωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους.

1.3 Δράσεις της υδροξυτυροσόλης (YT)

Η υδροξυτυροσόλη (εικόνα 3) αποτελεί ένα πολυφαινολικό συστατικό του εξαιρετικά παρθένου ελαιολάδου, καθώς επίσης είναι παρούσα σε πολύ υψηλή συγκέντρωση στα φύλλα της ελιάς (*Olea europaea L.*). Στην αμφίφιλη αυτή ένωση αποδίδονται πλήθος ευεργετικών ιδιοτήτων.



Εικόνα 3: Η χημική δομή της υδροξυτυροσόλης.

Αντιοξειδωτική δράση

Οι ωφέλιμες δράσεις της YT για την ανθρώπινη υγεία σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με την ικανότητα του μορίου να σαρώνει τις ελεύθερες ρίζες και τις δραστικές μορφές οξυγόνου/αζώτου (ROS/RNS), καθώς επίσης να ενεργοποιεί αντιοξειδωτικά συστήματα του οργανισμού. Λόγω των αντιοξειδωτικών της αυτών ιδιοτήτων, η YT συγκεντρώνει αντικαρκινικές, αντιδιαβητικές, αντιαγγειογενετικές, προστατευτικές έναντι της τοξικότητας του υδραργύρου¹⁶ και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Καθίσταται, επίσης, χρήσιμη στην πρόληψη και θεραπεία καρδιαγγειακών και νευροεκφυλιστικών παθήσεων^{12, 17}.

Αντιική

Η YT παρουσιάζει δόσοεξαρτώμενη αντιική δράση. Πιο συγκεκριμένα, παρεμποδίζει τη σύντηξη του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) με τα κύτταρα-στόχους του ξενιστή αναστέλλοντας την καθοριστική αναδίπλωση της κύριας ιικής πρωτεΐνης σύντηξης, gp41. Επιπλέον, αναστέλλει τη δράση της HIV-1 ιντεγκράσης, αποτρέποντας την ενσωμάτωση του ιικού DNA στο γενετικό υλικό των ανθρώπινων ανοσοκυττάρων (T-κύτταρα), και διαταράσσει τον ιικό φάκελο του ιού της γρίπης¹⁸.

Κατά παθήσεων του οφθαλμού

Η YT ευνοεί την οφθαλμική υγεία. Πιο συγκεκριμένα, συμβάλλει στην αναγέννηση των εξωτερικών χρωμοφόρων στρωμάτων του αμφιβληστροειδή χιτώνα και είναι ευεργετική έναντι της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας και του γλαυκώματος που οφείλονται στο οξειδωτικό στρες.

Αντικαρκινική

Στα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου η YT μειώνει τα επίπεδα του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) προάγοντας την καταστροφή του. Ο EGRF είναι ένας από τους βασικούς υποδοχείς που προκαλεί την καρκινογένεση του παχέος εντέρου καθώς ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό, την απόπτωση, την αγγειογένεση και τη διήθηση των καρκινικών κυττάρων.

Επιπλέον, βρέθηκε ότι η YT συνιστά αποτελεσματικό κυτταροτοξικό παράγοντα σε μοντέλα κυττάρων καρκίνου του μαστού καθώς αναστέλλει τον κυτταρικό κύκλο στη φάση G0 / G1 μειώνοντας τα επίπεδα της κυκλίνης D1¹⁷.

Κατά της οστεοπόρωσης

Η κατανάλωση της YT συμβάλλει στην πρόληψη της οστεοπόρωσης, καθώς έχει θετική επίδραση στο σχηματισμό και την ανάπτυξη των οστών¹⁹.

Αντιμικροβιακή

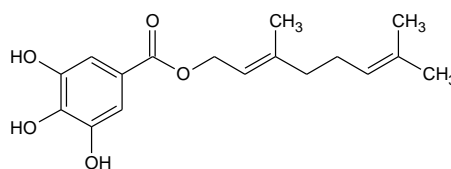
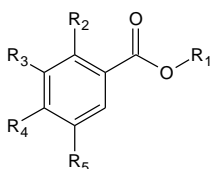
Τόσο τα εκχυλίσματα της ελιάς, όσο και η καθαρή YT έχουν ισχυρή αντιμικροβιακή δράση ενάντια σε ορισμένους μικροοργανισμούς όπως τα βακτήρια *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus mutans* και *Salmonella enterica*. Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι μελέτες σε *in vitro* μοντέλα έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα της YT έναντι των *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhi* και *Staphylococcus aureus* αλλά και των παρασίτων *Leishmania spp.* Χάρη στην ικανότητά της να μειώνει την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και να προλαμβάνει τη μικροβιακή προσκόλληση, υποστηρίζεται πως η YT μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη και θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε βιοϋμένια και σχετίζονται με ιατρικές συσκευές ή χρόνια τραύματα²⁰. Επιπλέον, βάσιμη θεωρείται και η αξιοποίηση της ως συντηρητικό τροφίμων²¹.

Η YT παρουσιάζει, επιπροσθέτως, ένα ευρύ φάσμα αντιμυκητιακής δραστηριότητας έναντι ιατρικά σημαντικών ζυμομυκήτων και δερματοφυτών. Ειδικότερα, όσο αφορά την *Candida Albicans*, *in vitro* πειράματα καταλήγουν πως η εν λόγω ένωση εκδηλώνει τη δράση καταστρέφοντας το κυτταρικό της τοίχωμα, διαταράσσοντας την υδροφοβικότητα της κυτταρικής της επιφανείας καθώς επίσης αναστέλλοντας τους βλαστικούς της σωλήνες (κύτταρα με σωληνοειδή εκβλάστηση)²².

2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

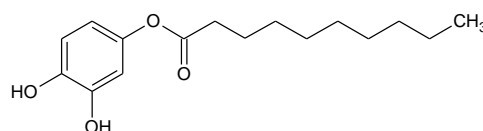
Η ΥΤ, όπως προαναφέρθηκε, εκδηλώνει αξιοσημείωτη *in vitro* αντιμυκητιακή δράση. Σύμφωνα με πολλές μελέτες, φαίνεται ότι για τη δράση της είναι απαραίτητη η ύπαρξη των δύο κατεχολικών υδροξυλίων. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται σε πολλές φανολικές ενώσεις όπως τα *πχ* στα παράγωγα του γαλλικού οξέος ή του καφεϊκού οξέος. Στα παράγωγα αυτά, από μελέτη που έχει διεξαχθεί από τον Kubo Isao και τους συνεργάτες του²³ προκύπτουν ενδιαφέροντα δεδομένα. Αρχικά, εξετάζοντας την αντιμυκητιακή δράση των εστέρων του γαλλικού οξέος (i, ii, iii, v, xiii) μόνο οι ii, v και xii (σχήμα 1) εμφανίζουν δράση υποδηλώνοντας ότι το αντιμυκητιακό αποτέλεσμα σχετίζεται με το μήκος της πλευρικής αλυσίδας. Επιπλέον, από τους εστέρες ii και iv ως xii, μόνο οι ii και iv εμφανίζουν αξιόλογη δραστηριότητα έναντι του εξεταζόμενου μύκητα *S. cerevisiae*, επομένως κρίνεται σημαντική η ύπαρξη κατεχολικού ή πυρογαλλικού συστήματος. Το γεγονός ότι τα παράγωγα xiv και xv έχουν συγκρίσιμη δραστηριότητα με το ii συνηγορεί πως η ύπαρξη του εστέρα δεν ασκεί αξιοσημείωτη επιρροή στο αντιμικροβιακό αποτέλεσμα. Υποστηρίζεται, τέλος, ότι ο πρωτεύων μηχανισμός του οκτανοϊκού εστέρα του γαλλικού οξέος (ii) λόγω της ύπαρξης υδρόφιλης κεφαλής και υδρόφοβης ουράς είναι αντίστοιχος με των αλκανολών εκείνων²⁴ που δράοντας ως μη ιονικοί επιφανειοδραστικοί παράγοντες διαταράσσουν τη συνοχή της μεμβράνης των μυκήτων

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

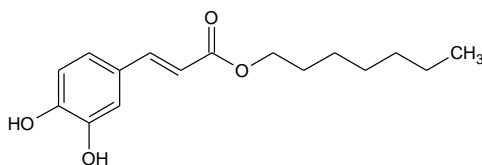


xiii

- i. $R_1 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = R_4 = R_5 = \text{OH}$
- ii. $R_1 = (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = R_4 = R_5 = \text{OH}$
- iii. $R_1 = (\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = R_4 = R_5 = \text{OH}$
- iv. $R_1 = (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $R_2 = R_5 = \text{H}$, $R_3 = R_4 = \text{OH}$
- v. $R_1 = (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$
- vi. $R_1 = (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$
- vii. $R_1 = (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $R_3 = \text{OH}$, $R_2 = R_4 = R_5 = \text{H}$
- viii. $R_1 = (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $R_4 = \text{OH}$, $R_2 = R_3 = R_5 = \text{H}$
- ix. $R_1 = (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $R_3 = R_5 = \text{OH}$, $R_4 = R_2 = \text{H}$
- x. $R_1 = (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{OCH}_3$, $R_2 = R_5 = \text{H}$
- xi. $R_1 = (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $R_3 = \text{OCH}_3$, $R_4 = \text{OH}$, $R_2 = R_5 = \text{H}$
- xii. $R_1 = (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{OH}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$



xiv



xv

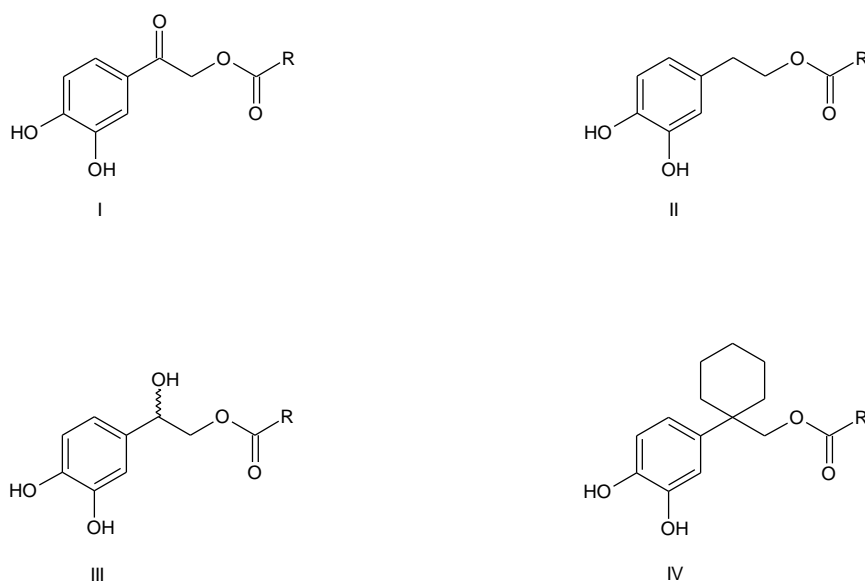
Σχήμα 1: Χημικές δομές εστέρων γαλλικού οξέος και ανάλογα μόρια.

Παρόλα αυτά, η YT εμφανίζει μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα, επειδή αφενός μεταβολίζεται εύκολα τόσο στα φαινολικά υδροξύλια (θειικοί ή οξικοί εστέρες, μεθυλιωμένα και γλυκουρονιωμένα παράγωγα) όσο και στην πλευρική αλυσίδα, αφετέρου διαθέτει μεγάλη υδροφιλία λόγω του πολυφαινολικού της συστήματος που περιορίζει την απορρόφησή της. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι ο οργανισμός δεν μπορεί να παραλάβει και να χρησιμοποιήσει το συγκεκριμένο μόριο σε ικανοποιητικό βαθμό.

Με βάση τα προαναφερθέντα θεωρήθηκε ότι η υδροξυτυροσόλη είναι ένας πολλά υποσχόμενος στόχος όσον αφορά τη σύνθεση δομικών της αναλόγων και τη μελέτη της αντιμυκητιακής τους δράσης.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, αποφασίσαμε να συντεθούν λιπόφιλοι εστέρες της YT στο υδροξύλιο της πλευρικής αλυσίδας (σχήμα 2, Τύπος II) διατηρώντας τον κατεχολικό δακτύλιο. Τα μόρια αυτά παρατηρούμε πως επίσης διαθέτουν μια υδρόφιλη κεφαλή (κατεχόλη) και μια υδρόφοβη ουρά καθιστώντας πιθανή την αντιμυκητιακή δράση τους ως μη ιονικοί επιφανειοδραστικοί παράγοντες.

Αποφασίστηκε, επιπλέον, να χρησιμοποιηθούν κορεσμένες και ακόρεστες, αλειφατικές και αρωματικές καθώς επίσης διακλαδισμένες και μη πλευρικές αλυσίδες, με ποικίλα μήκη, ώστε να ελεγχθεί η επιρροή τους στο αντιμυκητιακό αποτέλεσμα. Ακόμα, αποφασίστηκε να συντεθούν μόρια που φέρουν καρβονύλιο, υδροξύλιο και κυκλοεξάνιο ως υποκαταστάτη στον α-άνθρακα της ΥΤ (Τύπος I, II και IV αντίστοιχα, σχήμα 2). Ο εν λόγω υποκαταστάτης πιθανόν να επηρεάζει τόσο τη διαμόρφωση του μορίου, όσο και την ηλεκτραρνητικότητα των υδροξυλίων του κατεχολικού συστήματος, έτσι θεωρήθηκε ενδιαφέρον να ελεγχθεί ως προς το αντίκτυπο που έχει στη δραστηριότητά του παραγώγου.



Σχήμα 2: Μόρια που συντέθηκαν στη συγκεκριμένη πτυχιακή εργασία.

3 ΧΗΜΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Σύνθεση εστέρων της ΥΤ

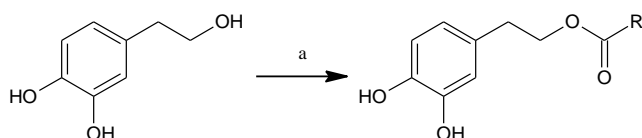
Η σύνθεση λιπόφιλων εστέρων της ΥΤ με την παρουσία ή μη υποκαταστατών στον α-άνθρακα της παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον. Τα εν λόγω παράγωγα είναι πιθανό, σύμφωνα με τα παραπάνω, να βελτιώνουν τόσο τη βιοδιαθεσιμότητα της ευεργετικής ΥΤ, όσο και την αντιμυκητιακή της δράσης.

3.1.1 Τρόποι σύνθεσης εστέρων της ΥΤ που αναφέρονται στη βιβλιογραφία

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

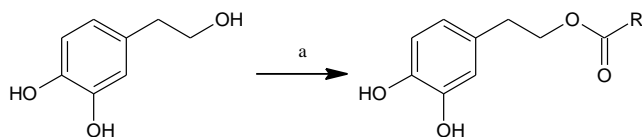
Η σύνθεση των εστέρων της YT έχει πραγματοποιηθεί με ποικίλους τρόπους. Μεταξύ αυτών βρίσκεται η εστεροποίηση κατά Fischer, η οποία λόγω της χρήσης ισχυρών πρωτικών οξέων, της μεγάλης ποσότητας αλκοόλης και των αυστηρών συνθηκών που απαιτούνται έχει περιορισμένη χρήση²⁵.

Ο Trujillo και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν μια μέθοδο που αποτελεί τροποποίηση της εστεροποίησης κατά Fischer. Κατά τη μέθοδο αυτή η YT μετεστεροποιείται με μεθυλεστέρες ή αιθυλεστέρες υπό καταλυτική ποσότητα π-τολουολοσουλφονικού οξέος (σχήμα 3)^{26,27}. Αυτό το πρωτόκολλο έχει βελτιστοποιηθεί για τη σύνθεση της οξικής YT (86%), αλλά και το σχηματισμό εστέρων της YT με μακρύτερες αλειφατικές αλυσίδες, όπως τη βουτυρική, λαουρική, παλμιτική, στεατική, ελαϊκή και λινολεϊκή YT²⁸.



Σχήμα 3: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) RCOOMe ή RCOOEt, π-τολουολοσουλφονικό οξύ.

Η εστεροποίηση της YT χωρίς να απαιτείται προστασία των φαινολικών υδροξυλίων, όπως και προηγουμένως, επιτυγχάνεται επίσης ακυλιώνοντας με ακυλογλωρίδιο παρουσία καταλυτικής ποσότητας χλωριούχου δημητρίου (III) εντός τετραϋδροφουρανίου²⁹ (σχήμα 4). Η συγκεκριμένη αντίδραση είναι ένα παράδειγμα κατάλυσης από οξέα κατά Lewis με άλατα λανθανίδων³⁰.

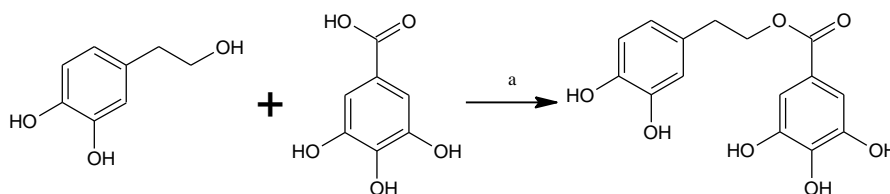


Σχήμα 4: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) RCOCl, CeCl₃, THF.

Επίσης, η αντίδραση Mitsunobu έχει εφαρμοσθεί στη χημειοεκλεκτική εστεροποίηση φαινολικών οξέων με φαινολικές αλκοόλες³¹, όπως στη συμπύκνωση των φαινολικών αλκοολών της υδροξυτυροσόλης με γαλλικό οξύ. Η εστεροποίηση διεξάγεται χρησιμοποιώντας αζωδικαρβοξυλικό δισοπροπυλεστέρα (DIAD) και

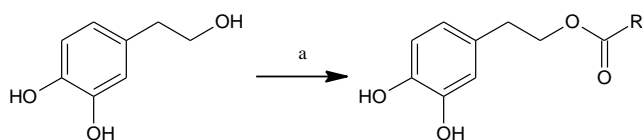
Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

τριφαινυλοφωσφίνη (TPP) σε τετραϋδροφουράνιο (σχήμα 5). Ο καθαρισμός των υποπροϊόντων που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της αντίδρασης Mitsunobu, αλλά και το υψηλό κόστος των αντιδραστηρίων αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα αυτού του τύπου των αντιδράσεων.



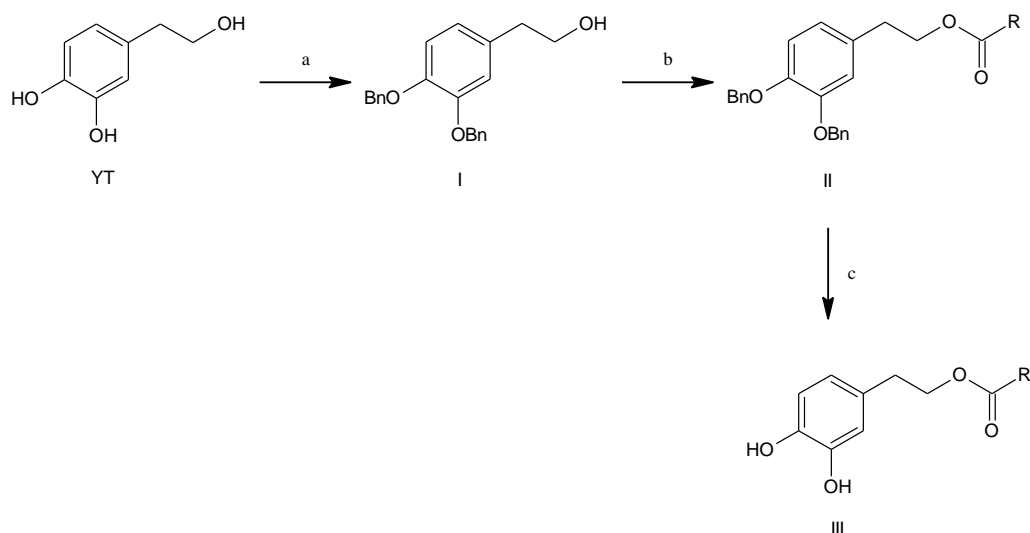
Σχήμα 5: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) DIAD, TPP, THF, θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Συναντάται, επίσης, στη βιβλιογραφία η μέθοδος εστεροποίησης με ενζυμική κατάλυση. Πιο συγκεκριμένα όταν η λιπάση της *Candida Antarctica* (Novozym435) προστεθεί εντός μίγματος YT (1 equiv.) και ακυλιωτικού παράγοντα (20 equiv.) σε tert-βουτυλο μεθυλαιθέρα και αναδευτεί υπό άνυδρες συνθήκες στους 40°C δίνει σε υψηλές αποδόσεις τον αντίστοιχο εστέρα (σχήμα 6)³².



Σχήμα 6: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) RCOCl, Novozym435, (CH₃)₃COCH₃, 40°C.

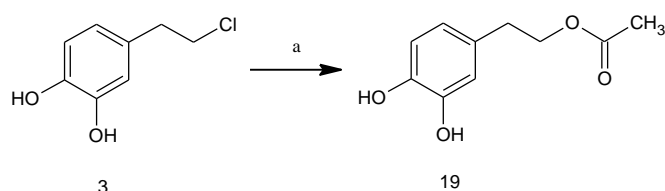
Τέλος, για την επίτευξη εκλεκτικής εστεροποίησης του αλειφατικού υδροξυλίου, είναι δυνατή η προστασία των φαινολικών υδροξυλίων λόγω της μεγαλύτερης οξύτητάς τους σε σχέση με το πρώτο. Αρχικά λοιπόν, με επίδραση βενζυλοβρωμιδίου επί της YT λαμβάνεται το διβενζυλοξυ-παράγωγο I, από το οποίο μετά από εστεροποίηση του αλειφατικού υδροξυλίου με το επιθυμητό οξύ, παρασκευάζεται ο αντίστοιχος εστέρας II (σχήμα 7). Τελικά, οι επιθυμητοί εστέρες III παρασκευάζονται με αποπροστασία μέσω καταλυτικής υδρογόνωσης³³.



Σχήμα 7: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) BnBr; b) RCOOH, δικυκλοεξυλοκαρβοδιϊμίδιο, πυριδίνη; c) Pd/C, H₂.

3.1.2 Σύνθεση των εστέρων της YT του γενικού τύπου I και II

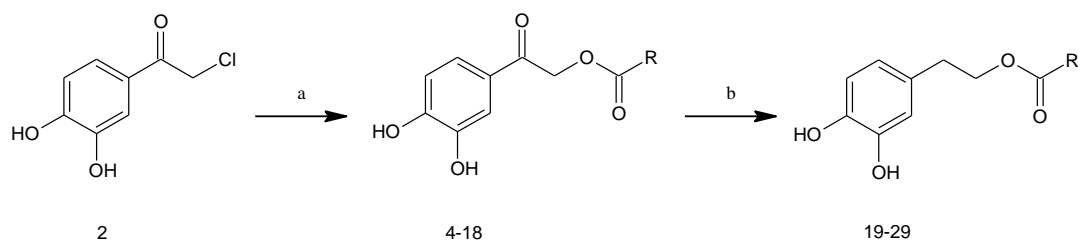
Όσον αφορά τη σύνθεση των επιθυμητών εστέρων στο αλειφατικό υδροξύλιο της YT, αρχικά στο εργαστήριό μας επιχειρήθηκε η εκλεκτική εστεροποίηση με διάφορους τρόπους που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, όμως τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά. Τέλος, η εστεροποίηση πραγματοποιήθηκε σε ένα στάδιο με επίδραση του μετά καλίου άλατος του οξικού οξέος επί του χλωριδίου **3** (σχήμα 8).



Σχήμα 8: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) CH₃COOK, DMF, 80°C.

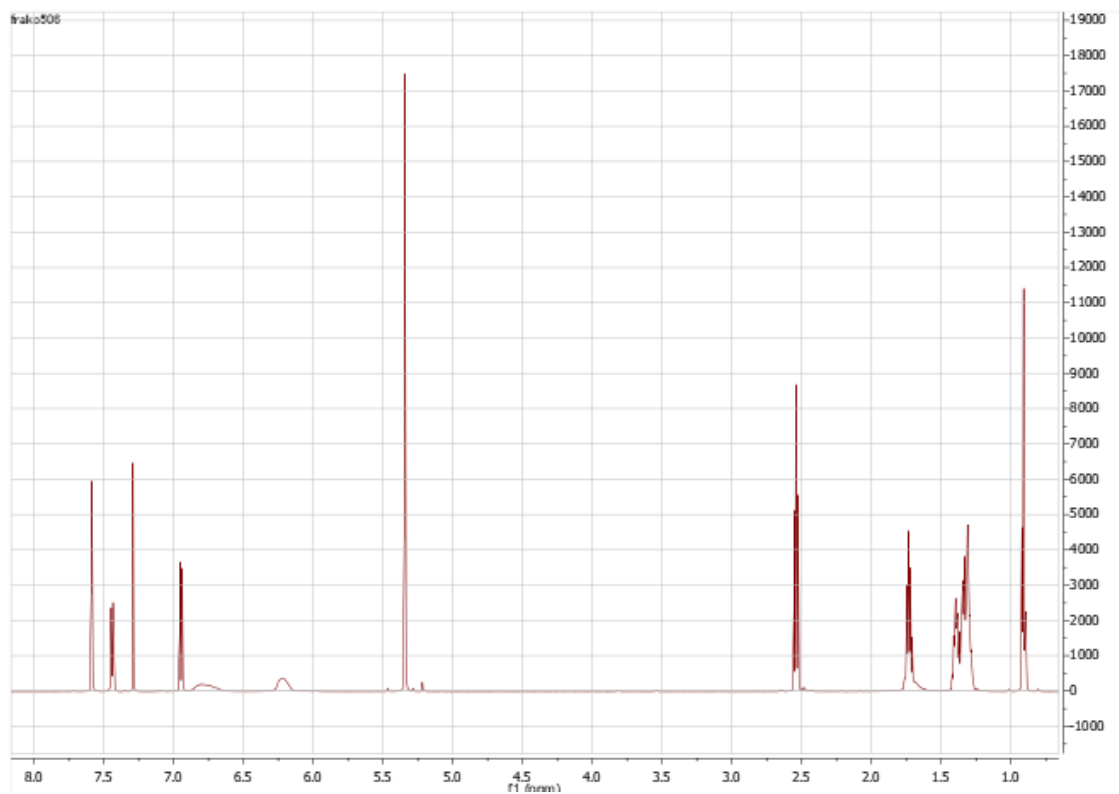
Δυστυχώς, η αντίδραση δεν παρείχε επαναλήψιμα αποτελέσματα όσον αφορά τους εστέρες αρωματικών οξέων και για το λόγο κρίθηκε αναγκαία η ανάπτυξη μιας γενικής μεθόδου σύνθεσης των επιθυμητών εστέρων (σχήμα 9). Αρχικά, με επίδραση του άλατος του κατάλληλου οξέος επί του χλωριδίου **2** και θέρμανση στους 70°C λαμβάνονται οι αντίστοιχοι επιθυμητοί κετο-εστέρες **4-18**. Τελικά, οι εστέρες **19-29** παρασκευάστηκαν με επίδραση τριαιθυλοσιλανίου εντός τριφθοροξικού οξέος επί των εστέρων **4-14** αντίστοιχα.

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

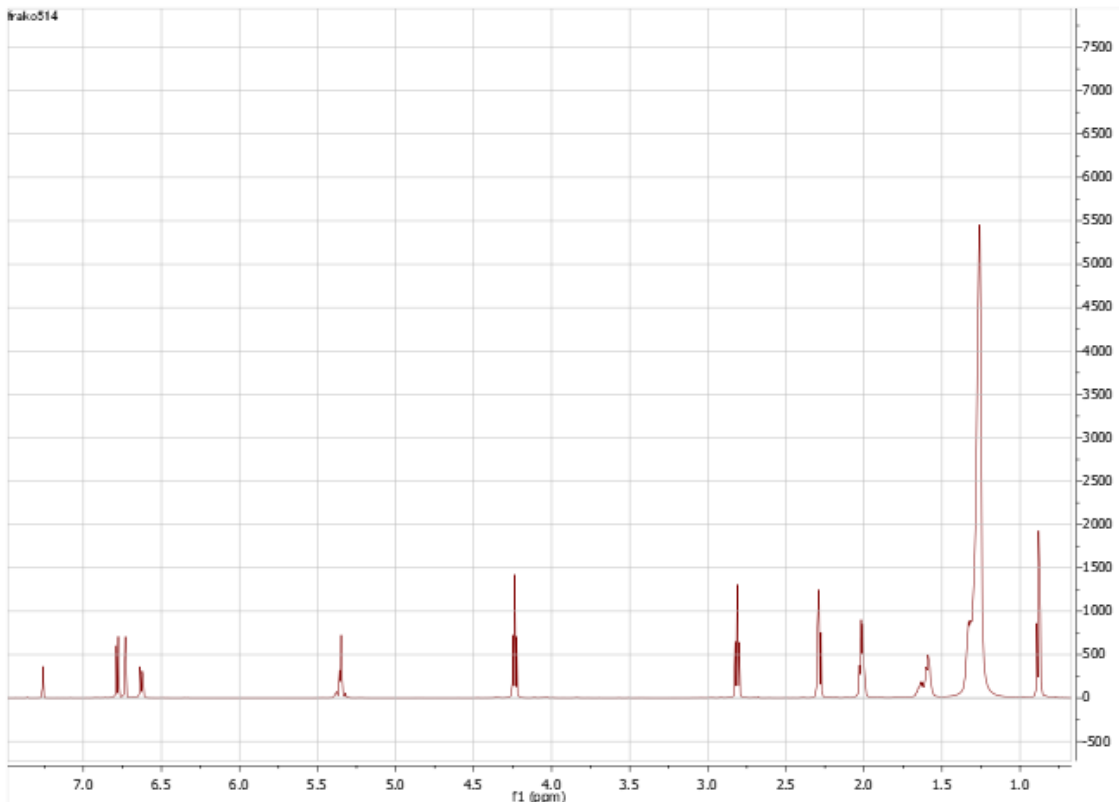


Σχήμα 9: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) i. για τα παράγωγα 4 και 18: μετά καλίου άλατα των αντίστοιχων οξέων, DMF άνυδρο, 70°C; ii. για τα παράγωγα 5-17: κατάλληλο οξύ, NaH, DMF άνυδρο, 70°C; b) Et₃SiH, CF₃COOH.

Ενδεικτικά παρατίθενται τα φάσματα ¹H-NMR των εστέρων **6** και **25** αντίστοιχα. Στο φάσμα ¹H-NMR του κετο-εστέρα **6**, εκτός από τα πρωτόνια της αρωματικής περιοχής, είναι εμφανής η ύπαρξη μίας απλής κορυφής στα 5.31 ppm που οφείλεται στο μεθυλένιο της οξοαιθανόλης (εικόνα 4). Αντίθετα στο φάσμα ¹H-NMR του παραγώγου **25**, παρατηρούνται δυο τριπλές κορυφές στα 4.24 και 2.81 ppm, οι οποίες αντιστοιχούν στα μεθυλένια της αλειφατικής αλυσίδας και προφανώς υποδηλώνουν την απουσία της καρβονυλο-ομάδας (εικόνα 5).



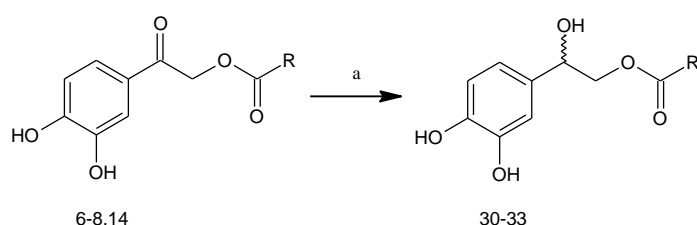
Εικόνα 4: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του εστέρα 6 σε CDCl_3 .



Εικόνα 5: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του εστέρα 25 σε CDCl_3 .

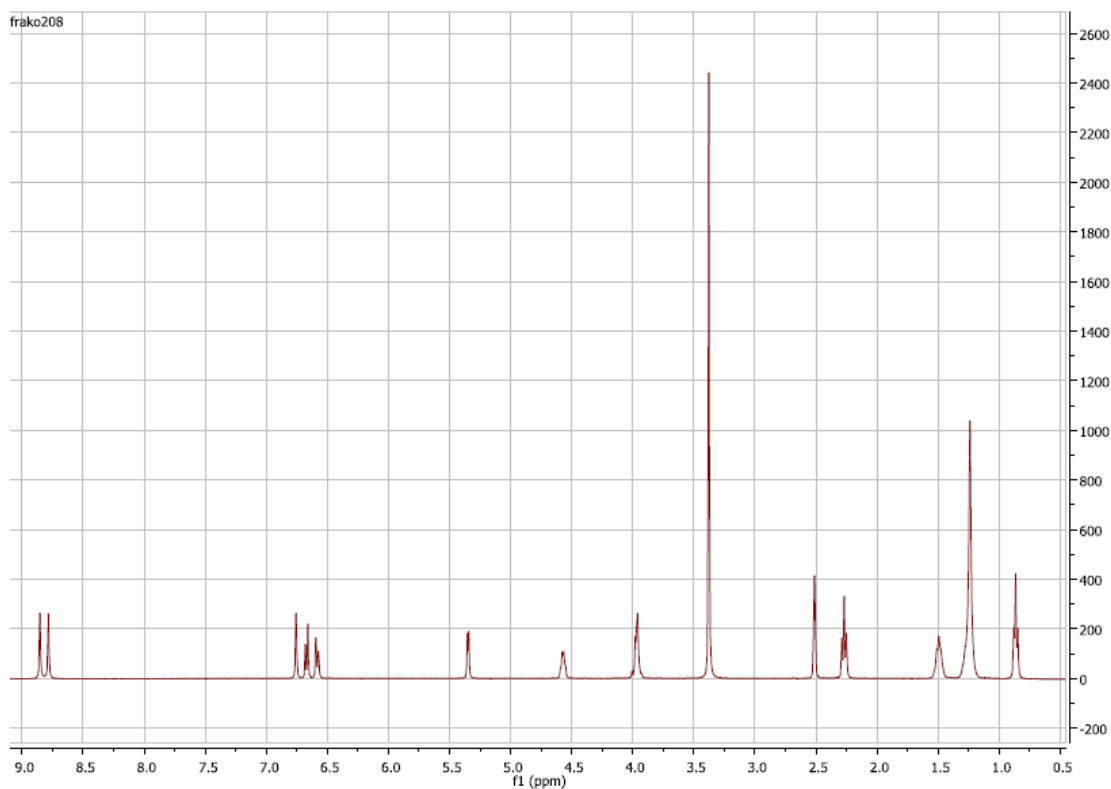
3.1.3 Σύνθεση των εστέρων της ΥΤ του γενικού τύπου III

Όσον αφορά την παρασκευή των εστέρων του γενικού τύπου III (σχήμα2), η σύνθεση τους πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τους εστέρες **6-8** και **14** από τους οποίους μετά από υδρογόνωση παρουσία Pd/C και υπό πίεση 50 psi παραλαμβάνονται τα επιθυμητά προϊόντα **30-33**(σχήμα 10).



Σχήμα 10: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) H₂, Pd/C, 50 psi, t-BuOH.

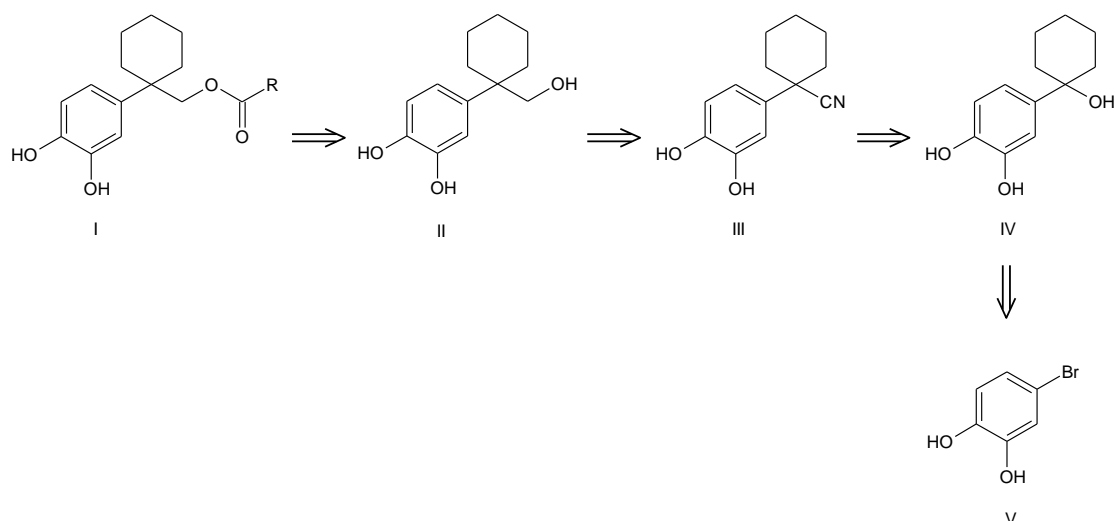
Το φάσμα ¹H-NMR που ακολουθεί (εικόνα 6) αντιστοιχεί στον εστέρα **30** και είναι χαρακτηριστική η ύπαρξη μιας διπλής κορυφής στα 5.34 ppm η οποία υποδηλώνει την παρουσία του αλειφατικού υδροξυλίου. Ακόμη, διακρίνουμε δυο πολλαπλές κορυφές οι οποίες συντονίζονται στα 4.61-4.52 ppm και στα 4.00-3.90 ppm και οφείλονται στην παρουσία του μεθυλίου και του μεθυλενίου της υδροξυαιθανόλης αντίστοιχα.



Εικόνα 6: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του εστέρα 30 σε $\text{DMSO-}d_6$.

3.1.4 Σύνθεση των εστέρων της YT του γενικού τύπου IV

Όπως προαναφέρθηκε, τα παράγωγα αυτού του τύπου είναι εστέρες της YT που φέρουν στον α -άνθρακα της αλυσίδας της YT ένα δακτύλιο κυκλοεξανίου. Η σύνθεση των ζητούμενων παραγώγων I, όπως φαίνεται στο ρετροσυνθετικό σχήμα που ακολουθεί (σχήμα 11), θα μπορούσε να υλοποιηθεί με επίδραση του κατάλληλου ακυλιωτικού παράγοντα επί της αλκοόλης II μετά από υδρόλυση του νιτριλίου III και εν συνεχεία αναγωγή του ενδιάμεσου οξέος. Επίσης, η σύνθεση του νιτριλίου III είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί από την αλκοόλη IV, η οποία τέλος θα μπορούσε να παραχθεί από το βρωμο-παράγωγο V, είτε μέσω της αντίδρασης Grignard είτε παρουσία του κατάλληλου οργανολιθιακού αντιδραστηρίου και της κυκλοεξανόνης.



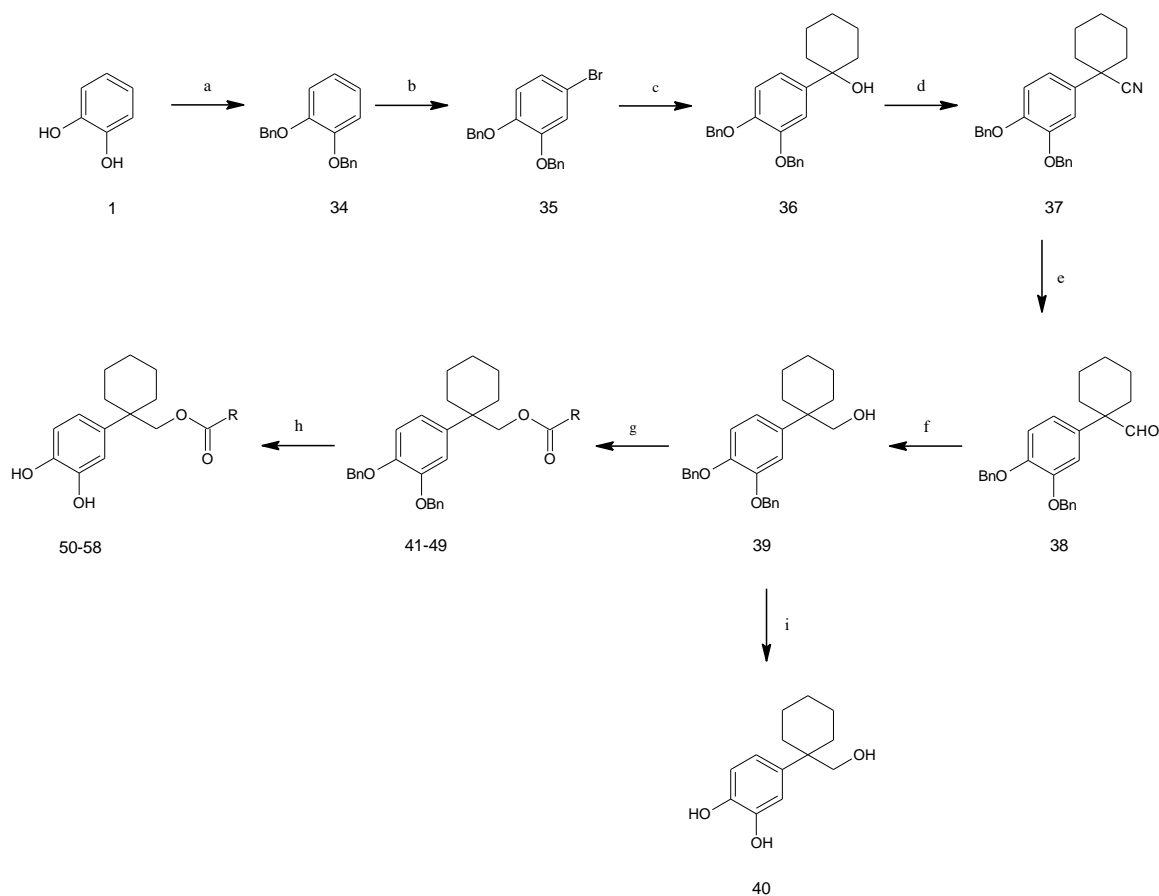
Σχήμα 11: Πετροσύνθεση των παραγώγων της υδροξυτυροσόλης του γενικού τύπου V.

Όπως είχε διαπιστωθεί στο παρελθόν στο εργαστήριό μας, η χρήση του εμπορικά διαθέσιμου 4-βρωμο-1,2-διμεθοξυβενζολίου για την πραγματοποίηση του πρώτου σταδίου μέσω της αντίδρασης Grignard δίνει απογοητευτικά αποτελέσματα λόγω των χαμηλών αποδόσεων και της επίπονης απομόνωσης του προϊόντος από το πολύπλοκο μίγμα που προέκυπτε. Ένα ακόμα μειονέκτημα αποτελούσε η δυσκολία απομάκρυνσης της μεθοξυ-ομάδας κατά την αποπροστασία των υδροξυλίων του βενζολικού δακτυλίου. Αποφασίστηκε, λοιπόν, να χρησιμοποιηθεί ένα οργανολιθιακό αντιδραστήριο με σκοπό το σχηματισμό του ανιόντος επί του αρωματικού δακτυλίου και βενζυλο-ομάδες για την προστασία των φαινολικών υδροξυλίων.

Έτσι, χρησιμοποιήθηκε ως πρώτη ύλη η κατεχόλη **1**, από την οποία με επίδραση βενζυλοβρωμιδίου υπό αλκαλικές συνθήκες λαμβάνεται ποσοτικά το διβενζυλοξυ-παράγωγο **34** (σχήμα 12). Ακολούθως, με επίδραση N-βρωμοηλεκτριμιδίου εντός ακετονιτριλίου λαμβάνεται το βρωμίδιο **35**, του οποίου η σύνθεση επιτυγχάνεται σε πολύ υψηλή απόδοση (91.2 %). Από το παράγωγο **35**, με επίδραση n-BuLi στους -78°C και ακολούθως της κυκλοεξανόνης παραλαμβάνεται η επιθυμητή κυκλοεξανόλη **36**. Αξίζει να αναφερθεί ότι η εν λόγω αλκοόλη αφυδατώνεται εύκολα προς την αντίστοιχη ολεφίνη, έτσι μετά την ολοκλήρωση της παραπάνω αντίδρασης, η κατεργασία για την απομόνωση του προϊόντος γίνεται όσο δυνατόν πιο γρήγορα και η καθαρή πλέον αλκοόλη **36** χρησιμοποιείται άμεσα στο επόμενο στάδιο της

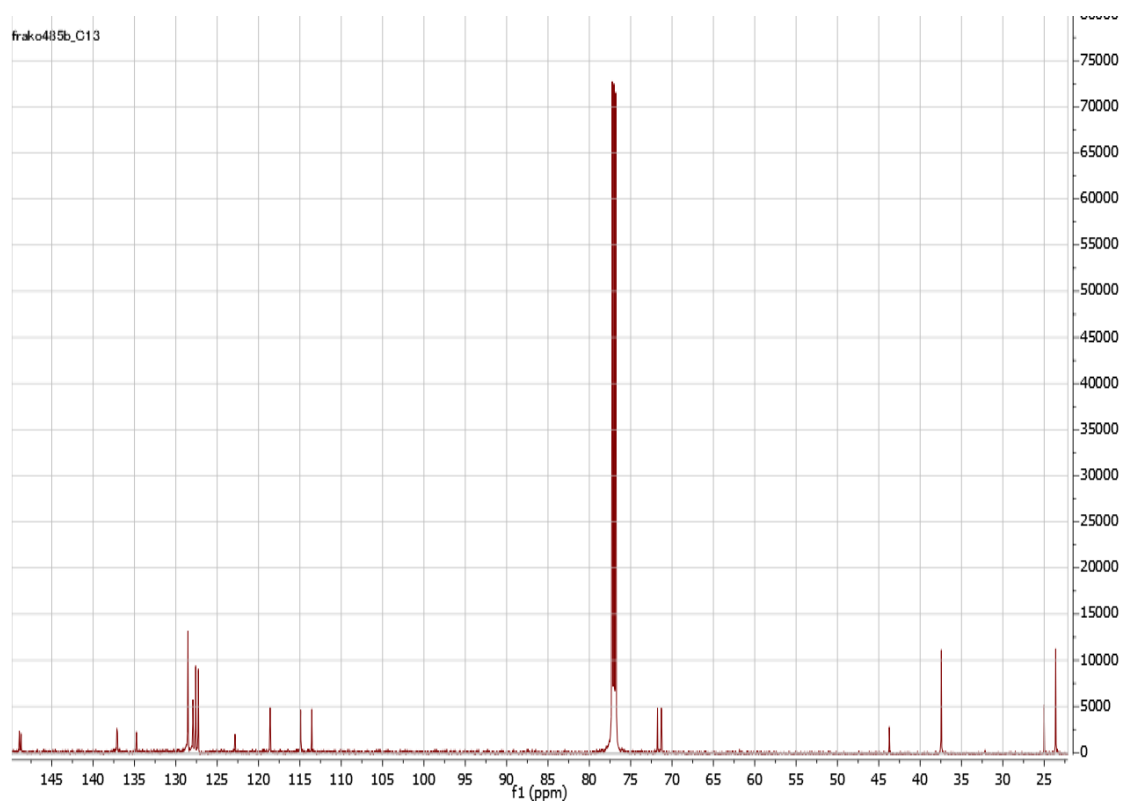
Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

συνθετικής μας πορείας. Στη συνέχεια, με παρουσία τριμεθυλοσιλυλονιτριλίου και χλωριούχου ινδίου παρασκευάζεται το νιτρίλιο **37**.



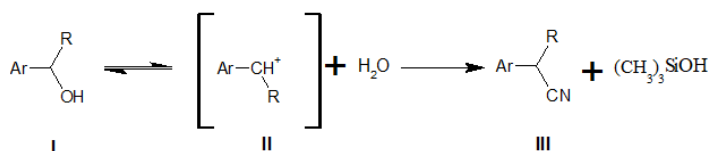
Σχήμα 12: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) K_2CO_3 , BnBr, ακετόνη, βρασμός b) NBS, ACN c) *n*-BuLi, κυκλοεξανόνη, THF άνυδρο, $-78^\circ C$; d) TMS-CN, $InCl_3$, CH_2Cl_2 άνυδρο; e) DIBAL 1M σε CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 άνυδρο, $-70^\circ C$; f) $NaBH_4$, MeOH άνυδρη; g) $RCOCl$, $CHCl_3$ άνυδρο, Et_3N ; h) i. για παράγωγα **50-52** και **54**: H_2 , Pd/C, 50 psi, EtOH απόλυτη; ii. για παράγωγα **53** και **55-58**: H_2 , Pd/C, 50 psi, EtOH απόλυτη, THF; i) H_2 , Pd/C, 50 psi, EtOH απόλυτη.

Στο φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του νιτριλίου **37** που ακολουθεί, στην περιοχή των αρωματικών, εκτός από τις κορυφές που αντιστοιχούν στους άνθρακες των βενζολικών δακτυλίων, παρατηρούμε και μια κορυφή στα 122.98 ppm η οποία οφείλεται στη παρουσία του άνθρακα της κυανομάδας. Ακόμη, στην περιοχή των αλειφατικών, οι κορυφές που συντονίζονται στα 71.89 και 71.43 ppm οφείλονται στα μεθυλένια των δύο βενζυλοξυ-ομάδων ενώ οι κορυφές που παρατηρούνται στα 43.88, 37.58, 25.15 και 23.75 ppm αντιστοιχούν στους άνθρακες της κυκλοεξυλο-ομάδας.



Εικόνα 7: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του νιτριλίου **37 σε CDCl_3 .**

Όσον αφορά το 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 13).

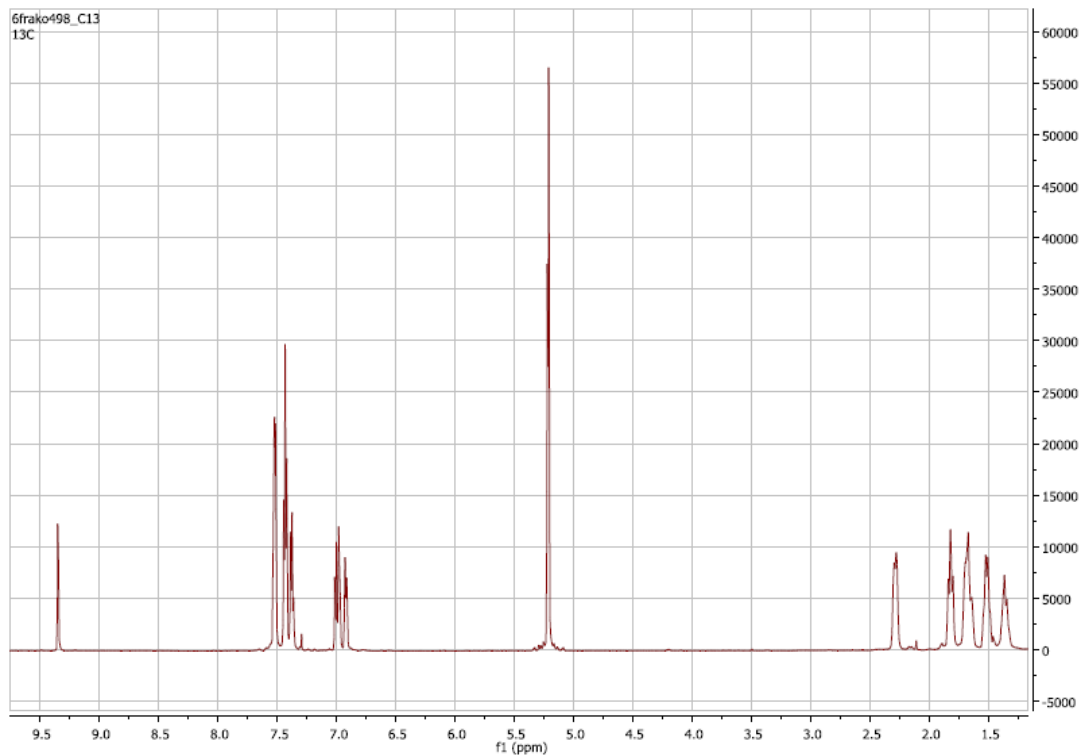


Σχήμα 13: Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης μετατροπής των βενζυλικών αλκοολών προς τα αντίστοιχα νιτρίλια.

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.

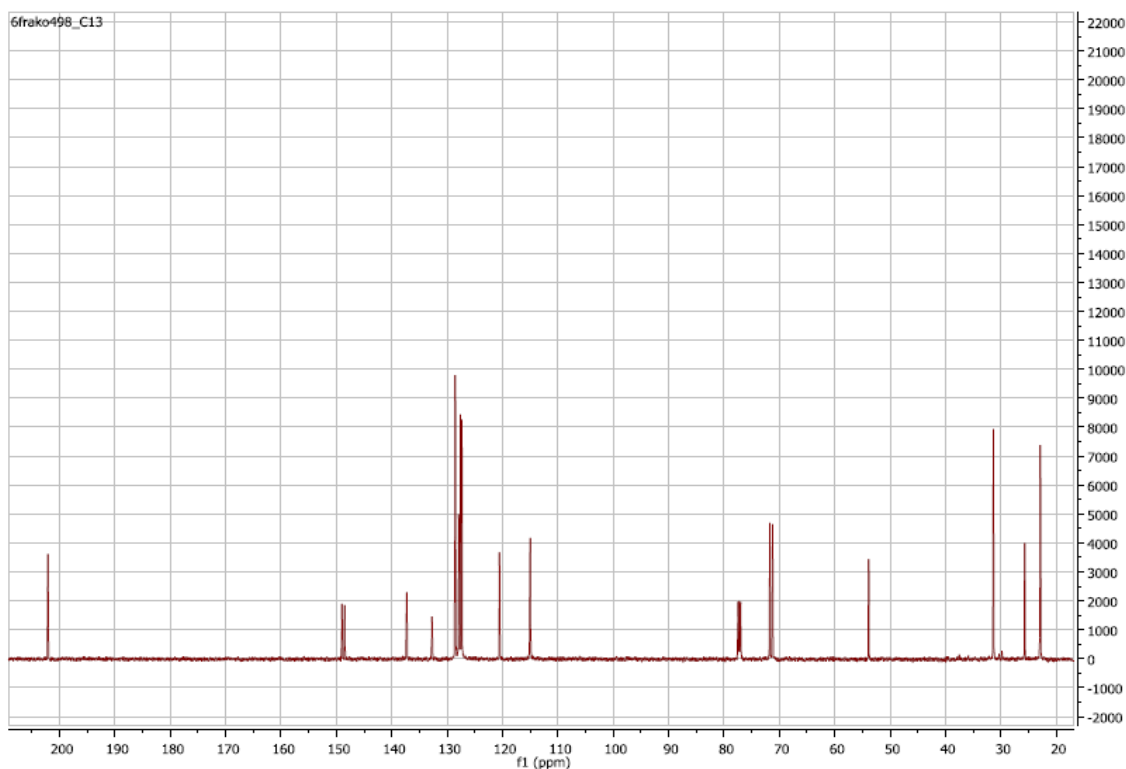
Η μετατροπή του νιτριλίου προς την αλδεΐδη **38** (σχήμα 12) ολοκληρώθηκε επιδρώντας με DIBAL εντός άνυδρου CH_2Cl_2 υπό ψύξη στους -70°C . Η εν λόγω αντίδραση πραγματοποιείται μόλις μέσα σε μία ώρα, ενώ η κατεργασία της είναι απλή και σύντομη.

Πιο κάτω παρατίθενται τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ της κυκλοεξανοκαρβοξαλδεΐδης **38**. Στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (εικόνα 7) είναι εμφανής η ύπαρξη μιας απλής κορυφής στα 9.35 ppm η οποία οφείλεται στην παρουσία της αλδεΐδομάδας 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 βενζυλοξυ-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 κυκλοεξυλο-υποκαταστάτη.



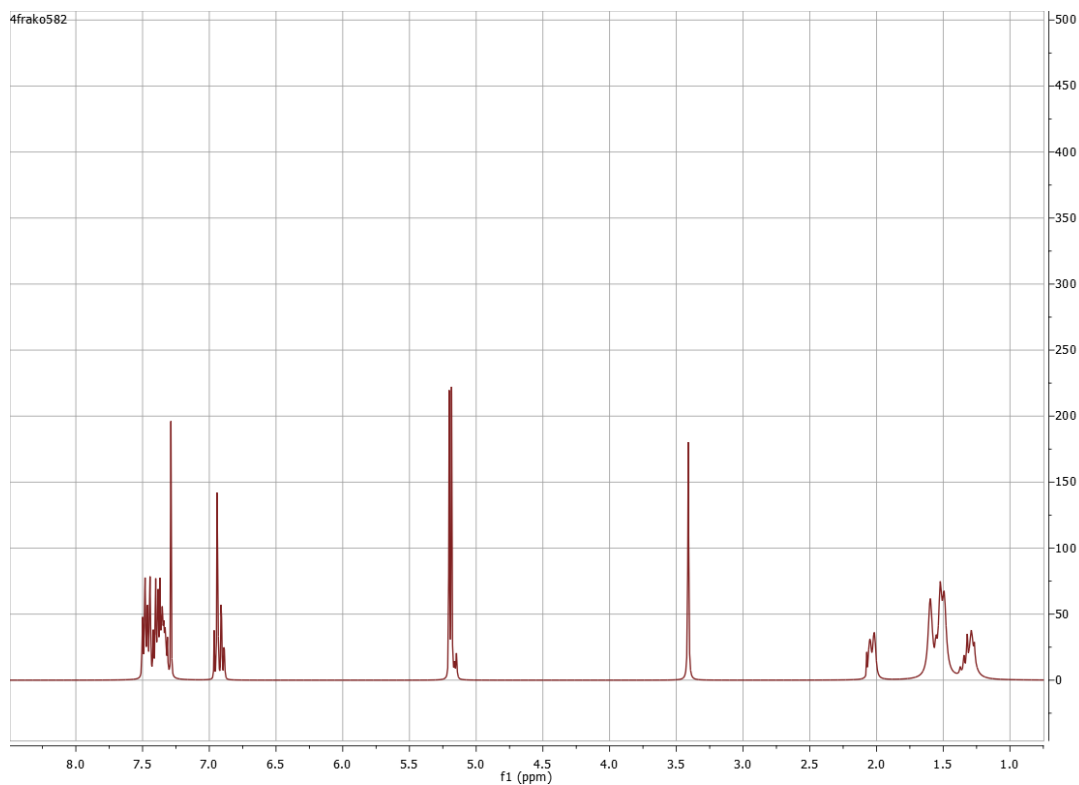
Εικόνα 8: Φάσμα ^1H -NMR της αλδεΐδης 38 σε CDCl_3 .

Στο ακόλουθο φάσμα ^{13}C -NMR (εικόνα 9) παρατηρούμε μια κορυφή η οποία συντονίζεται στα 202.08 ppm που επίσης υποδεικνύει την ύπαρξη της αλδεΐδομάδας, ενώ οι κορυφές στα 53.85, 31.34, 25.69 και 22.88 ppm οφείλονται προφανώς στους άνθρακες της κυκλοεξυλο-ομάδας.



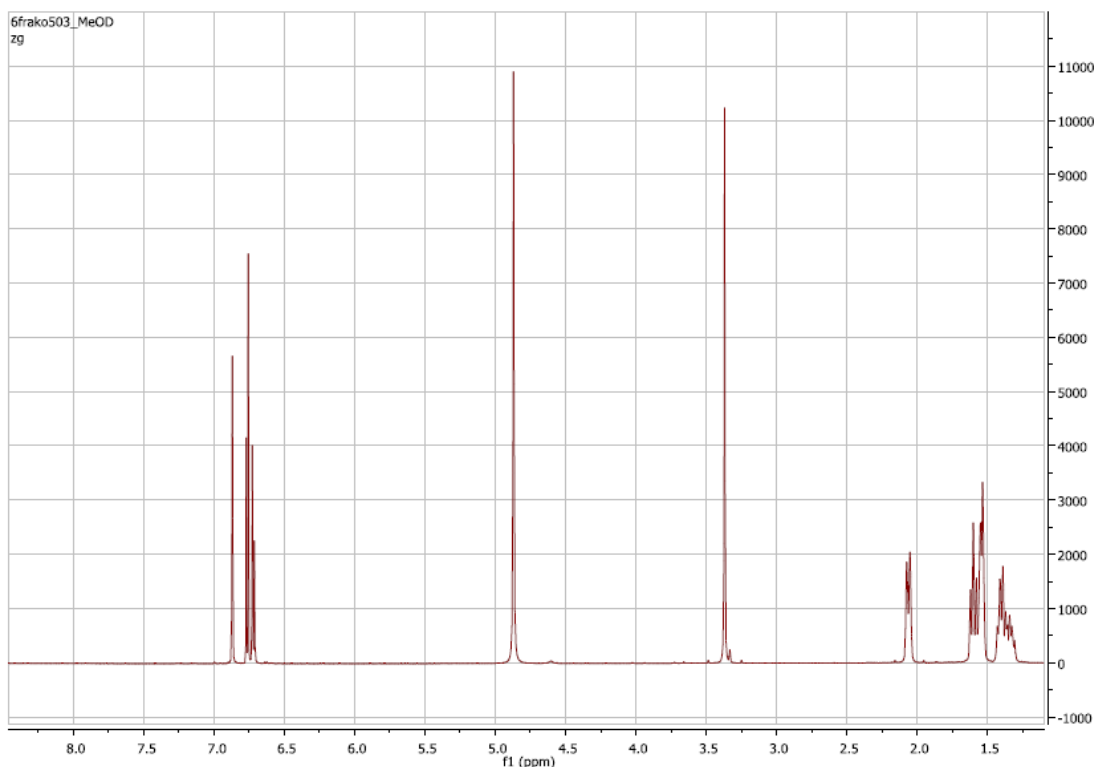
Εικόνα 9: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της αλδεΐδης **38** σε CDCl_3 .

Εν συνεχεία, οι αλκοόλη **39** παραλήφθηκε με πολύ καλή απόδοση (πάνω από 80%) έπειτα από αναγωγή της αλδεΐδης **38** με νατριοβοροϋδρίδιο (σχήμα 12). Στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (εικόνα 10) παρατηρούνται δύο απλές κορυφές στα 5.21 και 5.18 ppm που αντιστοιχούν στα μεθυλενικά πρωτόνια των βενζυλοξυ προστατευτικών ομάδων, ενώ η απουσία της κορυφής στα 9.5 ppm περίπου υποδηλώνει την αναγωγή της αλδεΐδης.



Εικόνα 10: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του παραγώγου **39** σε CDCl_3 .

Η αποπροστασία της αλκοόλης **39** με καταλυτική υδρογόνωση εντός απόλυτης αιθανόλης και υπό πίεση 50 psi έδωσε το παράγωγο **40**. Στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ αυτού (εικόνα 11) εν συγκρίσει με το παραπάνω του προστατευμένου μορίου, 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 βενζυλοξυ προστατευτικών ομάδων του μορίου.



Εικόνα 11: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του παραγώγου **40** σε MeOD.

Από την προστατευμένη αλκοόλη **39** επιτεύχθηκε και η σύνθεση των παραγώγων **41-49** (σχήμα 12).

Για να γίνει η προετοιμασία των εν λόγω εστέρων επιχειρήθηκαν διάφοροι τρόποι, όπως:

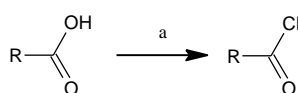
- Επίδραση επί της αλκοόλης **39** με κατάλληλο καρβοξυλικό οξύ, δικυκλοεξυλοκαρβοδιμίδιο (DCC) και 4-διμεθυλαμινοπυριδίνη (DMAP) εντός άνυδρου διχλωρομεθανίου³⁴.
- Επίδραση επί της αλκοόλης **39** με κατάλληλο καρβοξυλικό οξύ και χλωροφορμικό αιθυλεστέρα παρουσία τριαιθυλαμίνης εντός άνυδρου διχλωρομεθανίου.
- Προετοιμασία ακυλογλωριδίου με κατάλληλο καρβοξυλικό οξύ και θειονυλογλωρίδιο εντός βενζολίου, συμπύκνωση υπό κενό και επίδραση του απομονωμένου προϊόντος επί της αλκοόλης **39** παρουσία τριαιθυλαμίνης εντός άνυδρου διχλωρομεθανίου.
- Εστεροποίηση Yamaguchi: Προετοιμασία μικτού ανυδρίτη από καρβοξυλικό οξύ και 2,4,6-τριχλωροβενζοϋλο χλωρίδιο παρουσία τριαιθυλαμίνης εντός άνυδρου

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

διχλωρομεθανίου και ,έπειτα από την ολοκλήρωση της αντίδρασης, προσθήκη 4-διμεθυλαμινοπυριδίνης (DMAP) και αλκοόλης **39**³⁵.

Δυστυχώς, οι παραπάνω προσπάθειες απέτυχαν να δώσουν το επιθυμητό προϊόν.

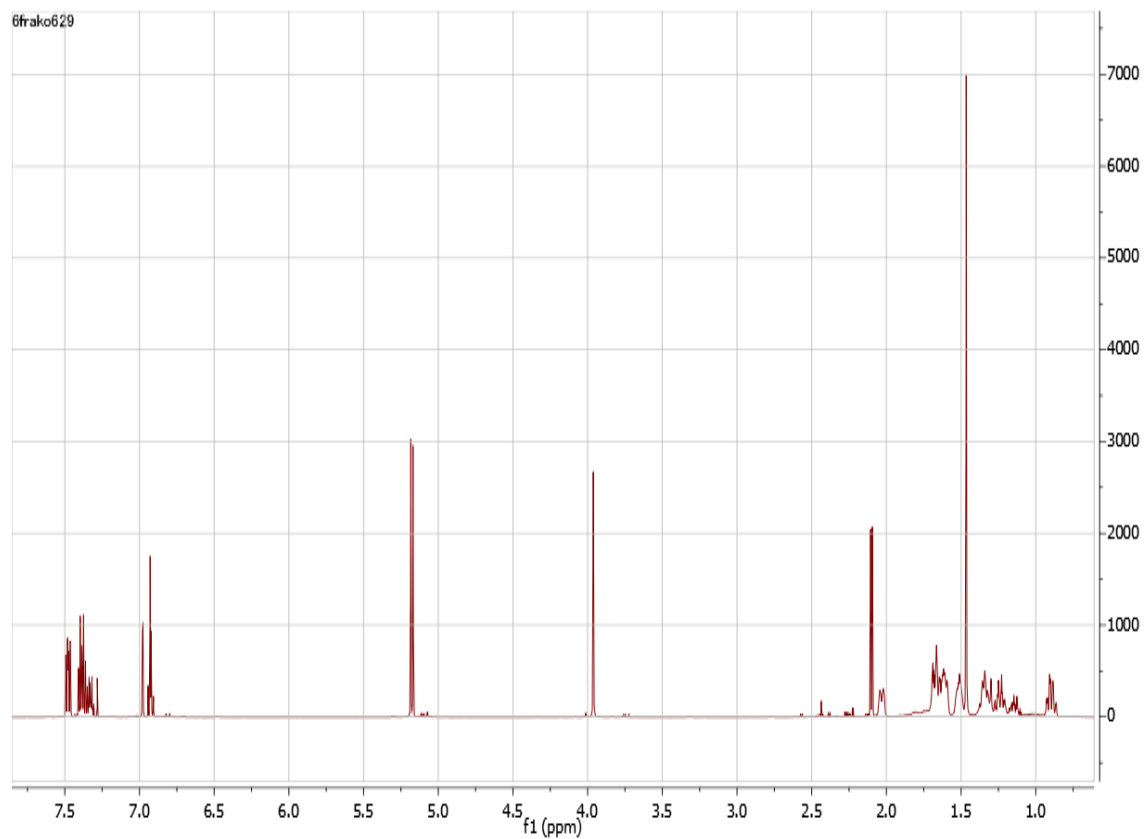
Τελικά, οι προστατευμένοι εστέρες **41-49** (σχήμα 12) προέκυψαν με επίδραση επί της αλκοόλης **39** των κατάλληλων ακυλοχλωριδίων παρουσία τριαιθυλαμίνης εντός άνυδρου χλωροφορμίου. Τα ακυλοχλωρίδια αυτά προετοιμάστηκαν με βρασμό των αντίστοιχων καρβοξυλικών οξέων εντός θειονυλο χλωριδίου σύμφωνα με το σχήμα 14.



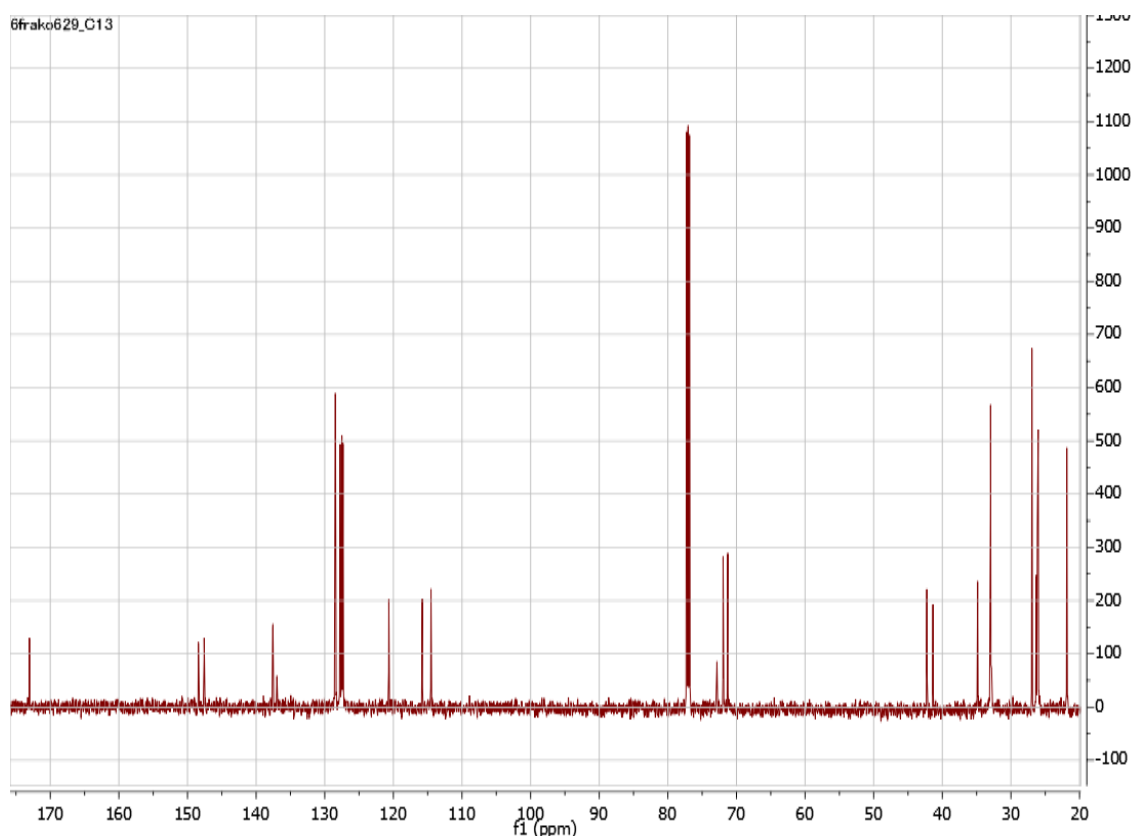
Σχήμα 14: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) SOCl₂, 70 °C.

Αξίζει, εδώ, να αναφερθεί ότι τα ακυλοχλωρίδια υδρολύονται εύκολα, έτσι μετά την ολοκλήρωση της παραπάνω αντίδρασης όπου τηρούνται άνυδρες συνθήκες, η κατεργασία για την απομόνωση του προϊόντος γίνεται, όσο το δυνατόν πιο γρήγορα και αυτό χρησιμοποιείται άμεσα για την παρασκευή των προστατευμένων εστέρων.

Ενδεικτικά ακολουθούν τα φάσματα ¹H-NMR(εικόνα 12) και ¹³C-NMR(εικόνα 13) του εστέρα **45**. Στο φάσμα ¹H-NMR παρατηρούνται δύο απλές κορυφές στα 5.16 και 5.15 ppm που αντιστοιχούν στα μεθυλενικά πρωτόνια των βενζυλοξυ προστατευτικών ομάδων. Ακόμα, στο φάσμα ¹³C-NMR συναντάται μια κορυφή στα 173.14 ppm που υποδηλώνει την ύπαρξη καρβονυλίου του εστέρα, ενώ οι 12 κορυφές 148.53, 147.68, 137.70, 137.66, 128.58, 128.55, 127.86, 127.62, 127.44, 120.77, 115.90 και 114.63 ppm αντιστοιχούν στους αρωματικούς άνθρακες του μορίου.



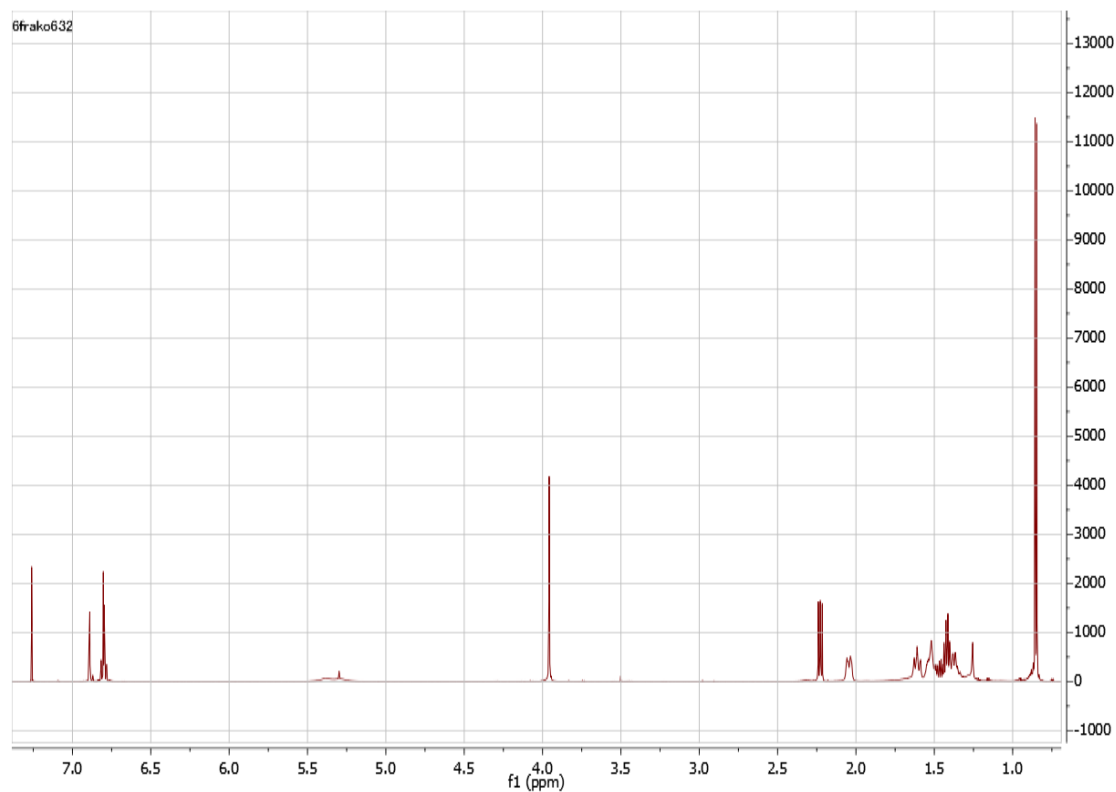
Εικόνα 12: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του εστέρα 45 σε CDCl_3 .



Εικόνα 13: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του εστέρα 45 σε CDCl_3 .

Τέλος, τα επιθυμητά τελικά παράγωγα **50-58** παρασκευάστηκαν μετά από καταλυτική υδρογόνωση των αντίστοιχων εστέρων **41-49** εντός απόλυτης αιθανόλης και υπό πίεση 50 psi. Για τη σύνθεση των παραγώγων **53** και **55-58** χρειάστηκε η προσθήκη μικρής ποσότητας τετραϋδροφουρανίου εντός της απόλυτης αιθανόλης εξαιτίας της περιορισμένης διαλυτότητας των αντίστοιχων αντιδρώντων σε αυτή.

Στο φάσμα του τελικού προϊόντος **52** (εικόνα 14) που ακολουθεί σε σύγκριση με το φάσμα της εικόνας 12 του προστατευμένου μορίου 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 βενζυλοξυ προστατευτικών ομάδων του μορίου.



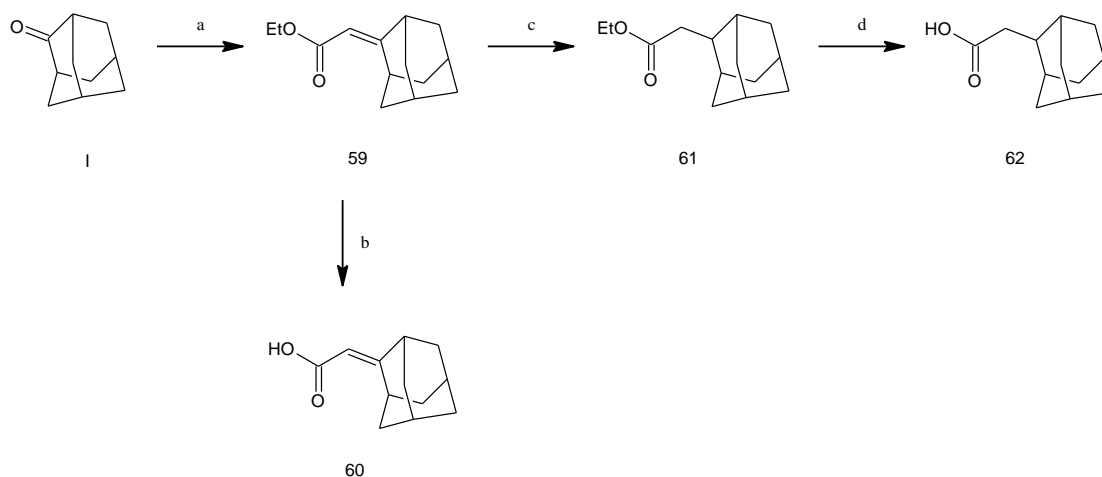
Εικόνα 14: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του εστέρα 52 σε CDCl_3 .

3.2 Σύνθεση μη διαθέσιμων καρβοξυλικών οξέων

Για τη σύνθεση των τελικών προϊόντων **9**, **15**, **17**, **24** και **56** ήταν αναγκαία η σύνθεση των κατάλληλων καρβοξυλικών οξέων καθώς αυτά δεν ήταν διαθέσιμα στο εργαστήριό μας.

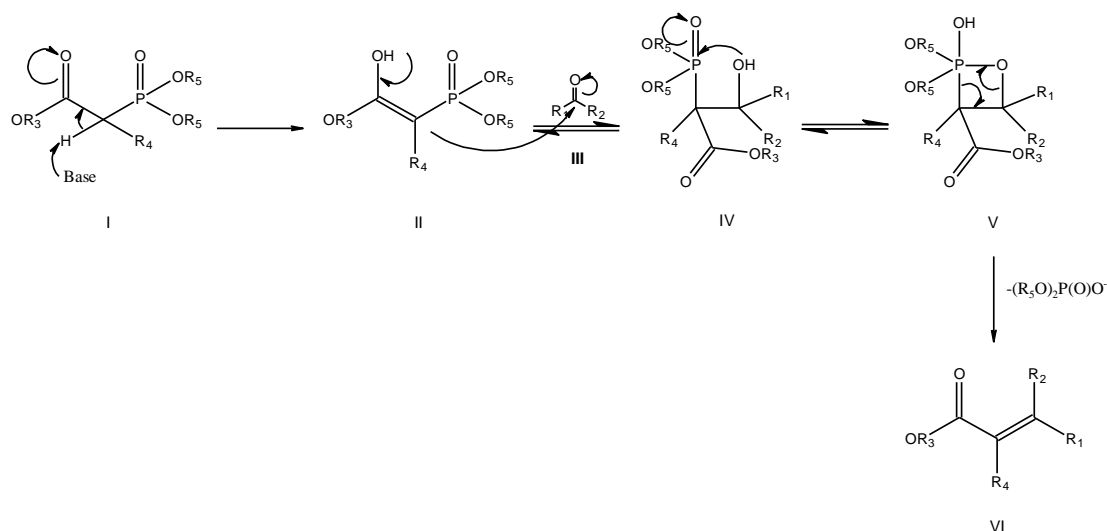
Για τη σύνθεση των επιθυμητών οξέων **60** και **62** ακολουθήθηκε η πορεία που φαίνεται στο σχήμα 15.

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.



Σχήμα 15: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) φωσφονο οξικός τριαιθυλεστέρας, NaH, βενζόλιο άνυδρο, βρασμός; b) NaOH 15% w/v, EtOH, 70°C; c) HCO₂NH₄, Pd/C, MeOH άνυδρη, βρασμός; d) NaOH 15%, EtOH, 70°C.

Αρχικά, από την αδαμαντανόνη I με αντίδραση Horner–Wadsworth–Emmons παραλαμβάνεται ο εστέρας **59**³⁶. Αυτό επιτυγχάνεται με βρασμό της αδαμαντανόνης I με φωσφονο οξικό τριαιθυλεστέρα και νατριοϋδρίδιο ως βάση εντός άνυδρου βενζολίου. Στο μηχανισμό της αντίδρασης (σχήμα 16) που ακολουθεί³⁷ είναι εμφανές ότι ο φωσφονο οξικός τριαιθυλεστέρας I αποπρωτονιώνεται για να δώσει το φωσφονικό καρβανιόν II. Η πυρηνόφιλη προσθήκη του καρβανιόντος επί της κετόνης III που παράγει το ενδιάμεσο IV είναι το στάδιο που περιορίζει την ταχύτητα. Τα ενδιάμεσα IV και V μπορούν να αλληλομετατρέπονται μεταξύ τους. Η τελική απόσπαση των V αποδίδει (E)- και (Z)-αλκένια.

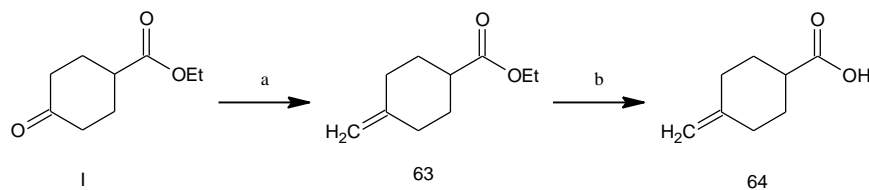


Σχήμα 16: Μηχανισμός της αντίδρασης Horner–Wadsworth–Emmons .

Εν συνεχεία, η παραλαβή του οξέος **60** πραγματοποιείται με ποσοτική σαπωνοποίηση του εστέρα **59** εντός αιθανόλης.

Για τη σύνθεση του οξέος **62**, έγινε αναγωγή του εστέρα **59** βράζοντάς τον με μυρμηκικό αμμώνιο και καταλυτική ποσότητα παλλαδίου επί άνθρακα εντός άνυδρης μεθανόλης δίνοντας τον εστέρα **61**. Ακολούθως, έγινε σαπωνοποίηση του τελευταίου προς το οξύ **62** κατά τρόπο όμοιο με τη σύνθεση του οξέος **60**.

Όσον αφορά την παρασκευή του οξέος **64**, αρχικά με αντίδραση Wittig συντέθηκε ο εστέρας **63** και ακολούθησε η σαπωνοποίηση αυτού προς το επιθυμητό οξύ σύμφωνα με το σχήμα 17.

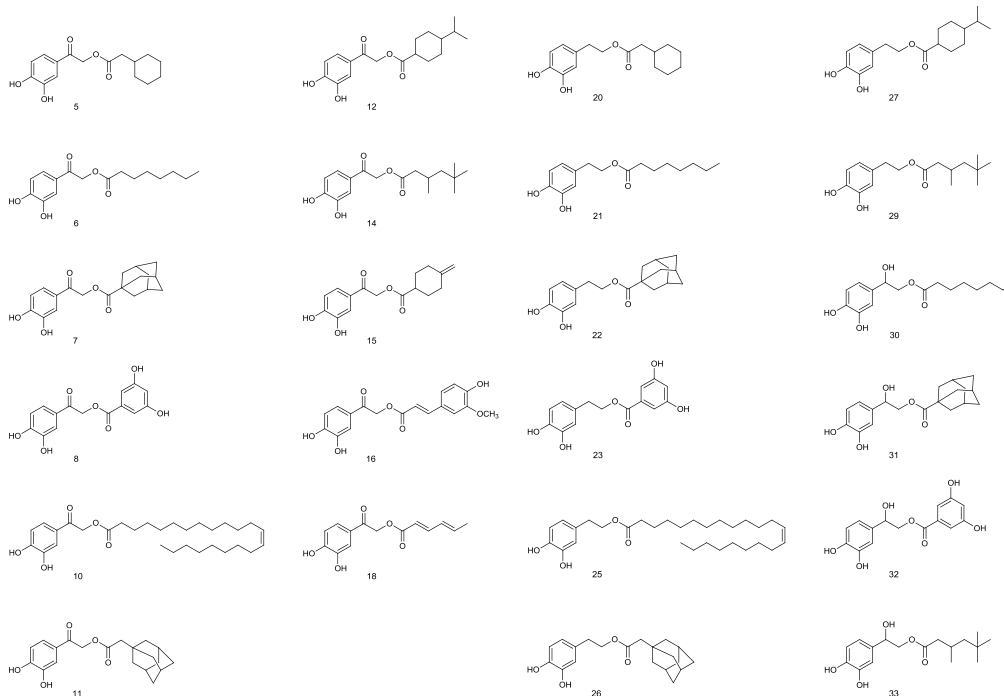


Σχήμα 17: Αντιδραστήρια και συνθήκες: a) $\text{Ph}_3(\text{CH}_3)\text{P}^+\text{Br}^-$, $t\text{-BuOK}$, THF άνυδρο; b) NaOH 20% w/v, EtOH.

3.3 Φαρμακολογική αξιολόγηση

Τα νέα παράγωγα της YT μελετώνται, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ως προς την αντιμυκητιακή τους δράση. Μέχρι αυτή τη στιγμή έχουν μελετηθεί οι εστέρες **5-8**,

10-12, 14-16, 18, 20-23, 25-27 και 29-33 από τα μέλη του εργαστηρίου του Κου Διαλλινά Γεωργίου (καθηγητής Μοριακής Βιολογίας στο Βιολογικό τμήμα του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών) (σχήμα 18).



Σχήμα 18: Εστέρες της YT που έχουν αξιολογηθεί ως προς την αντιμυκητιακή τους δράση.

3.3.1 Αντιμυκητιακή δράση αξιολογημένων εστέρων της YT

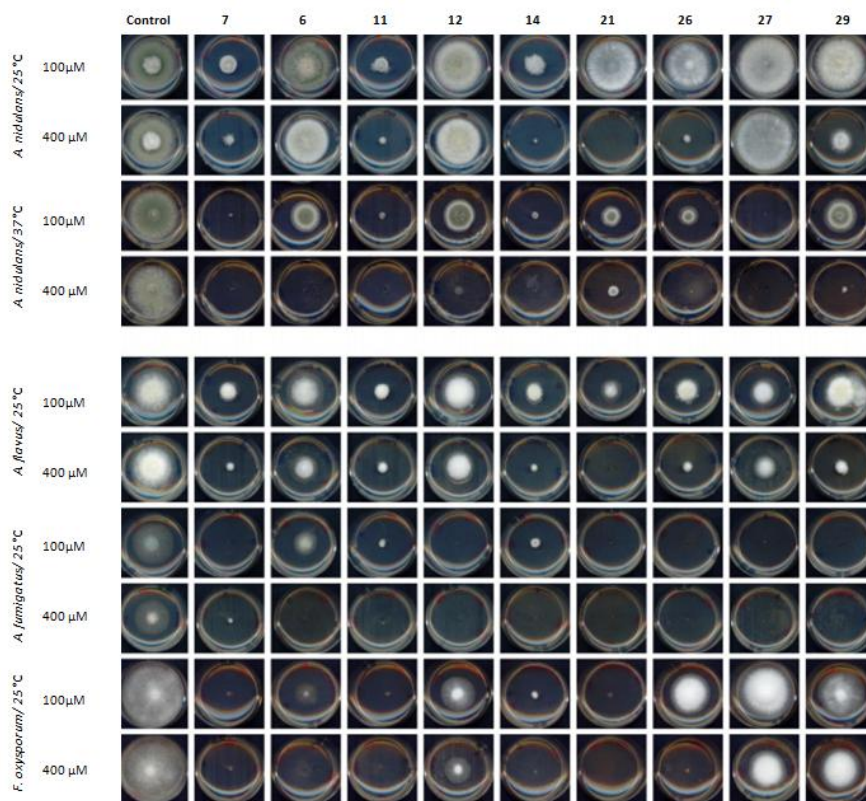
Τα 23 χημικά ανάλογα της YT που απεικονίζονται στο σχήμα 18 ελέγχθηκαν ως προς την αντιμυκητιακή τους δράση έναντι του *A. nidulans* και των κυριότερων παθογόνων μυκήτων των ζώων (*A. fumigatus*, *C. albicans*) ή των φυτών (*A. flavus*, *F. oxysporum*). Το σκεπτικό για την επιλογή του *A. nidulans* βασίστηκε, όχι τόσο στο παθογονικό του προφίλ, αλλά στη μοναδική του ικανότητα να αποτελεί ένα μοντέλο γενετικής και λειτουργικής ανάλυσης, γεγονός που θα επέτρεπε τη διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών στους οποίους οφείλεται η αντιμυκητιακή δράση των αναλόγων της YT.

Όλα τα συνθετικά ανάλογα της YT ελέγχθηκαν σε στερεά ελάχιστα θρεπτικά μέσα με την προσθήκη απαραίτητων συμπληρωμάτων, σε φυσιολογικές και βέλτιστες περιοχές pH (5.5-6.8) και θερμοκρασίας (25-37°C) για καθέναν από τους πέντε μύκητες που επιλέχθηκαν ως στόχοι. Τα ποσοστά ανάπτυξης και η μορφολογία των

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

αποικιών καταγράφηκαν μετά από 2, 4 και 6 ημέρες. Αρχικά, τα μόρια δοκιμάστηκαν σε τελική συγκέντρωση 100 και 400 μM . Η δράση της *C. albicans* ελέγχθηκε τόσο σε υγρές φρέσκες καλλιέργειες, κατά τη λογαριθμική φάση ανάπτυξής της, αλλά και σε στερεό υπόστρωμα αγάρεος. Στις διάφορες τιμές pH λήφθηκαν παρόμοια αποτελέσματα. Το ίδιο συνέβη και μεταξύ των πειραμάτων παρουσία πλήρων και ελάχιστων θρεπτικών υλικών. Ωστόσο, οι εμφανείς καταγεγραμμένες αντιμυκητιακές δραστηριότητες ήταν σημαντικά υψηλότερες στους 37°C σε σύγκριση με τους 25°C.

Στην εικόνα 15 αποτυπώνονται τα αποτελέσματα διάφορων δοκιμών ανάπτυξης.

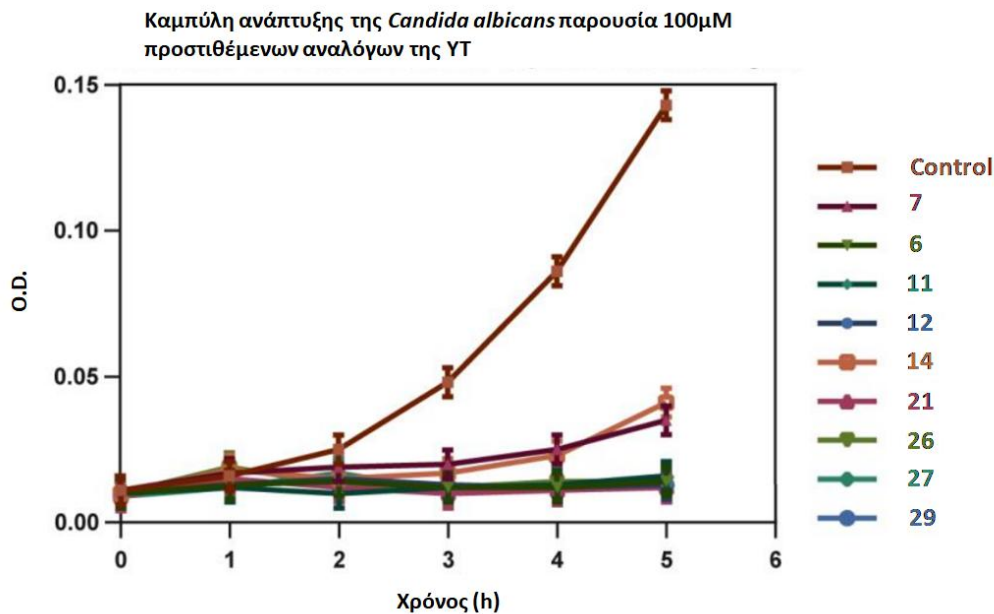


Εικόνα 15: Δοκιμές ανάπτυξης των μυκήτων *A. flavus* , *A. fumigatus*, *F. oxysporum* και *A. nidulans* παρουσία συγκεκριμένων αναλόγων της ΥΤ.

Εννέα ανάλογα της ΥΤ (6, 7, 11, 12, 14, 21, 26, 27 και 29)(σχήμα 18) εμφάνισαν ισχυρή αντιμυκητιακή δράση έναντι του *A. nidulans* στους 37°C, η οποία ήταν εμφανής κυρίως σε συγκέντρωση 400 μM και έξι (7, 11, 14, 21, 26 και 29) ήταν επίσης πολύ δραστικά στους 25°C.

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

Συγκεκριμένα, και τα εννέα ανάλογα ήταν εξαιρετικά τοξικά για τον *A. fumigatus*, οδηγώντας σε ολική ή εξαιρετικά ισχυρή αναστολή της ανάπτυξής του σε συγκέντρωση 100 μM . Μεταξύ των εξεταζόμενων μυκήτων, ο *A. flavus* αποδείχθηκε ο πλέον ανθεκτικός, μα και στη συγκεκριμένη περίπτωση πολλά ανάλογα ήταν εξαιρετικά ανασταλτικά της ανάπτυξής του (7, 11, 14, 21, 26 και 29). Οι καλύτεροι αντιμυκητιακοί παράγοντες έναντι του *F. oxysporum* αποδείχθηκαν οι 7, 11, 14 και 21. Όλα τα ανάλογα στα 100 μM , ανέστειλαν ισχυρά την ανάπτυξη της *C. albicans* σε υγρές καλλιέργειες στους 37°C. Στην εικόνα 16 φαίνονται η καμπύλες ανάπτυξης της *C. albicans* σε υγρές καλλιέργειες, όπου έχουν προστεθεί ανάλογα της YT σε συγκέντρωση 200 μM . Το δείγμα ελέγχου (control) συνίσταται μόνο από διαλύτη DMSO που προστίθεται στις καλλιέργειες σε συγκέντρωση ίδια με αυτή των χημικών αναλόγων.



Εικόνα 16: Καμπύλη ανάπτυξης της *C. albicans*. Η ένδειξη O.D υποδηλώνει την οπτική πυκνότητα (Optical Density) στα 600 nm υγρών καλλιεργειών που καταγράφεται ανά μία ώρα.

Όταν οι υγρές καλλιέργειες αφέθηκαν να αναπτυχθούν για περισσότερο από 24 ώρες μετά την αρχική προσθήκη των αναλόγων της YT, η *C. albicans* ξεκίνησε πάλι να αναπτύσσεται σε αρκετές περιπτώσεις, αλλά όχι παρουσία των αναλόγων 6 ή 2, γεγονός που παρατηρείται και στην εικόνα 16. Αυτό σημαίνει είτε ότι οι ενώσεις

αυτές είχαν το ισχυρότερο κυτταροτοξικό αποτέλεσμα είτε ότι ήταν οι πιο σταθερές στις συνθήκες διεξαγωγής των πειραμάτων.

Για να καθοριστεί περαιτέρω η αντιμυκητιακή ισχύς των αναλόγων της YT, αυτά ελέγχθηκαν για την αντιμυκητιακή τους δράση σε ένα εύρος συγκεντρώσεων από 50 έως 1000 μM . Στον πίνακα 3 συνοψίζονται τα ληφθέντα αποτελέσματα με τη μορφή κατά προσέγγιση ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων (MICs), οι οποίες κυμαίνονται από <100 έως <1000 μM , και τιμών συγκέντρωσης των εξεταζόμενων παραγώγων που αναστέλλει κατά 50% την ανάπτυξη των μυκήτων (IC_{50}), οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ 50 και 200 μM . Οι τιμές IC_{50} του πίνακα 3 αντιστοιχούν στην κατά προσέγγιση μM συγκέντρωση των ενώσεων που μειώνουν τη διάμετρο της ανάπτυξης των αποικιών κατά 50% μετά από 4-6 ημέρες στους 37°C, εντός τυπικών ελάχιστων θρεπτικών μέσων αγάρεος. Οι τιμές MIC είναι οι κατά προσέγγιση μM συγκεντρώσεις των αναλόγων της YT που οδηγούν σε πλήρη αναστολή της μυκητιακής ανάπτυξης υπό τις ίδιες συνθήκες που καθορίστηκαν οι τιμές IC_{50} . Οι τιμές IC_{50} και MIC υπολογίζονται με δοκιμές ανάπτυξης παρουσία ενός εύρους μM συγκεντρώσεων (δηλ. 0, 50, 100, 200, 400, 500 και 1000 μM). Οι ενδείξεις που καταγράφηκαν εκτιμήθηκαν από τουλάχιστον τρία ανεξάρτητα πειράματα, χωρίς να παρουσιάζουν σημαντική διακύμανση μεταξύ τους. Για ένα από τα πιο δραστικά ανάλογα, **21**, επιπρόσθετα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε ένα εύρος χαμηλότερων συγκεντρώσεων (5, 10, 20, 50 και 100 μM) οδηγώντας σε ακριβέστερη εκτίμηση της IC_{50} , η οποία ισούται με 17 μM . Συνολικά, τα ανάλογα **7**, **11**, **14**, **21**, **26** και **29** έδειξαν την πιο ελπιδοφόρα αντιμυκητιακή δράση έναντι όλων των μυκήτων που ελέγχθηκαν.

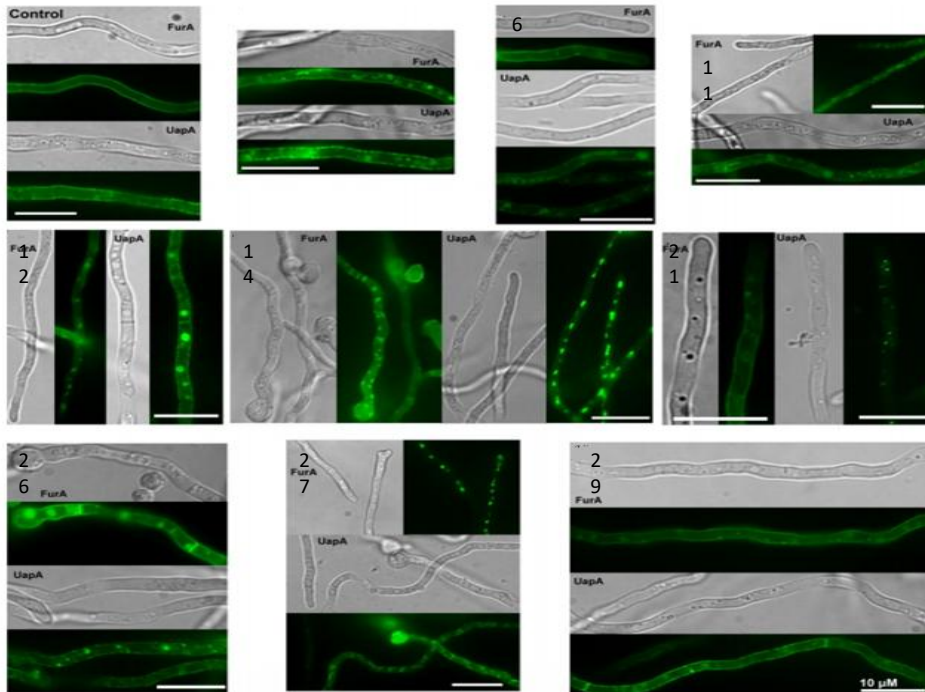
Αξίζει να σημειωθεί πως όλα τα επιλεγμένα ανάλογα που δοκιμάστηκαν, όπως φαίνεται στην εικόνα 15 και στον πίνακα 3, είχαν ευρεία και ισχυρή αντιμυκητιακή δράση, σημαντικά υψηλότερη από εκείνη του φυσικού προϊόντος YT, η οποία αποτελεί το μόριο-οδηγό των παραγώγων της παρούσας εργασίας. Επιπροσθέτως, τα ανάλογα της YT είχαν εμφανώς ισχυρότερη (δηλ. έναντι του *A. nidulans*) ή παρόμοια (κατά των παθογόνων μυκήτων) δράση σε σύγκριση με την αμφοτερικίνη B.

		YT	7	6	11	12	14	21	26	27	29
<i>A. nidulans</i> 37 °C	IC ₅₀	>400	~ 50	<100	~ 50	~100	~ 50	<100	<100	~ 50	~100
	MIC	>1000	<100	≤ 400	<100	<400	<100	~400	<400	<100	<400
<i>A. nidulans</i>	IC ₅₀	>400	<100	>100	<100	>100	≤100	>100	>100	>100	>100
	MIC	>1000	≥ 400	>400	~400	>400	~400	~200	~400	>400	>400
<i>A. fumigatus</i>	IC ₅₀	>400	~ 50	<100	~ 50	~ 50	<100	< 50	<100	~ 50	~ 50
	MIC	>1000	<100	<200	~100	<200	<200	~ 50	<200	<200	<200
<i>A. flavus</i>	IC ₅₀	>400	<100	>100	<100	>100	<100	<100	~100	~100	>100
	MIC	>1000	≥400	>400	>400	>400	~400	~200	≥400	>400	>400
<i>F. oxysporum</i>	IC ₅₀	>400	< 50	< 50	< 50	~100	< 50	< 50	>100	>100	>100
	MIC	>1000	<50	≤400	< 50	≥400	< 50	<50	<400	>400	>400
<i>C. albicans</i>	IC ₅₀	>400	≤100	≤100	≤100	~100	≤100	≤100	~100	~100	≤100
	MIC	>400	≥100	≤100	≥100	≥100	≥100	≤100	≥100	≥100	≥100

Πίνακας 3: Τιμές MIC και IC₅₀ των αναλόγων της YT που αντιπροσωπεύουν την αντιμυκητιακή δραστηριότητα.

3.3.2 Διατάραξη δομής και λειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης του *A. nidulans* από τα ανάλογα της YT

Η αντιμυκητιακή δράση των αναλόγων της YT δεν εξαρτάται από τα θρεπτικά μέσα, ή το εύρος του pH. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει πως πιθανόν οι εν λόγω ενώσεις θα μπορούσαν είτε να προσλαμβάνονται από το κύτταρο μέσω μη μεσολαβούμενης διάχυσης είτε να ασκούν τη δράση τους άμεσα, χωρίς να χρειάζεται να εισέλθουν στο κύτταρο (δηλ. στο κυτταρικό τοίχωμα ή στην κυτταρική μεμβράνη). Η σχετικά αυξημένη δραστηριότητα που παρατηρείται στους 37°C έναντι των 25 °C στην περίπτωση του *A. nidulans* (βλέπε εικόνα 15) δεν μπορεί να διαλευκάνει ποια από τις δύο υποθέσεις ισχύει, καθώς η αυξημένη ρευστότητα της μεμβράνης σε υψηλότερη θερμοκρασία θα ευνοούσε τόσο τη διάχυση, όσο και τη δέσμευση των υδρόφοβων αναλόγων σε συγκεκριμένα λιπίδια της μυκητιακής μεμβράνης. Επομένως, για την άμεση διερεύνηση του ζητήματος ελέγχθηκε η επίδραση όλων των αντιμυκητιακών αναλόγων της YT επί της μικροσκοπικής μορφολογίας και της κυτταρικής μεμβράνης των υφών του *A. nidulans*, χρησιμοποιώντας μικροσκοπία φωτεινού πεδίου και επιφθορισμού, αντίστοιχα.



Εικόνα 17: Επίδραση των αναλόγων της YT στην κυτταρική μεμβράνη του *A. nidulans* και στην προσληψη της ξανθίνης μέσω μεταφορέα.

Η *in vivo* μικροσκοπία επιφθορισμού κατέδειξε πως τα περισσότερα ανάλογα της YT, όταν προστέθηκαν σε τελική συγκέντρωση 37.5 μM για 0-30 λεπτά, είχαν ταχεία και εμφανή επίδραση στην ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης. Ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε η εμφάνιση εστιών στατικού, μη κοκκιώδους μεμβρανικού φθορισμού (πιο εμφανές με τα ανάλογα 7, 11, 12, 14, 26 ή 27) εξαιτίας των μεμβρανικών συσσωματωμάτων. Δεν παρατηρήθηκε καμία δραματική αλλαγή που θα υποδήλωνε επίπτωση στη συνέχεια του κυτταρικού τοιχώματος ή στη συνολική μορφολογία των υφών (εικόνα 16), παρά την ορατή αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των κενотоπιών. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν πρακτικά άμεσα, καθώς γίνονται ορατά εντός 1-5 λεπτών, γεγονός που καταρρίπτει κάπως την υπόθεση πως τα ανάλογα της YT δρουν κυρίως αναστέλλοντας μεταβολικά κάποιο ένζυμο. Γενικά, η σχετική καταστροφική ισχύς των διάφορων αναλόγων της YT επί της κυτταρικής μεμβράνης ποικίλει. Πιο συγκεκριμένα, κάποια ανάλογα οδήγησαν σε ολική φαινομενική αποσύνθεση της μεμβράνης, ενώ άλλα σε αξιόλογη, αλλά όχι ολική, αποσύνθεση, εντός 10 λεπτών.

3.3.3 Έλλειψη αντοχής έναντι της αντιμυκητιακής δράσης των αναλόγων της YT

Βάσει των αποτελεσμάτων που παρουσιάστηκαν αναλυτικά παραπάνω, θεωρήθηκε πιθανό η αντοχή σε αυτό το νέο τύπο αντιμυκητιακών παραγόντων να είναι σπάνια, αν όχι ανύπαρκτη, παρόμοια με την περίπτωση άλλων αντιμικροβιακών που στοχεύουν άμεσα στο εξωτερικό μέρος των μικροβίων, όπως η αμφοτερικίνη Β (κυτταρική μεμβράνη) ή οι εχινοκανδίνες (κυτταρικό τοίχωμα).³⁸ Για τον έλεγχο της συγκεκριμένης υπόθεσης πραγματοποιήθηκαν πειράματα τυπικής u.v. ή κατευθυνόμενης από μεταθετικά στοιχεία μεταλλαξογένεσης χρησιμοποιώντας 10^{9-10} κονιδιοσπόρια ενός κατάλληλου στελέχους του μύκητα *A. nidulans* (δηλαδή ενός που φέρει το μεταθετό στοιχείο Minos³⁹) και έγινε προσπάθεια να επιλεγούν μεταλλαγμένες αποικίες ανθεκτικές σε 400 μM του αναλόγου **21**. Δεν καταφέρθηκε, ωστόσο, να απομονωθεί κάποια ανθεκτική αποικία. Αυτό το αποτέλεσμα είναι πλήρως συμβατό με τη στόχευση της κυτταρικής μεμβράνης του *A. nidulans* από τα ανάλογα της YT.

3.3.4 Μη τοξικότητα αναλόγων της YT σε κυτταρική σειρά θηλαστικών

Χρησιμοποιήθηκαν N2A κύτταρα νευροβλαστώματος ποντικών σε μια τυπική MTT δοκιμή⁴⁰, ώστε να ελεγχθεί αν τα αντιμυκητιακά ανάλογα της YT προκαλούν κυτταροτοξικότητα σε μια τυπική κυτταρική σειρά θηλαστικών. Τα ανάλογα **21** και **26** ελέγχθηκαν σε συγκεντρώσεις 100 και 400 μM . Σε όλες τις περιπτώσεις δεν ανιχνεύτηκε κυτταροτοξικότητα.

3.3.5 Συζήτηση

Τα ανωτέρω φαρμακολογικά αποτελέσματα δείχνουν πως τα συνθετικά ανάλογα της YT διαθέτουν μια ισχυρή και ευρεία αντιμυκητιακή δράση λόγω της άμεσης πρωτογενούς επίδρασης στην κυτταρική μεμβράνη του μύκητα, χωρίς να αποκλείεται κάποιος άλλος κυτταροτοξικός στόχος, όπως το κυτταρικό τοίχωμα ή τα ένζυμα του μύκητα. Επιπροσθέτως δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής μέσω μετάλλαξης έναντι των ελεγμένων αναλόγων, όσο αφορά κατάλληλα στελέχη του *A. nidulans*, και υπάρχουν πρώιμα στοιχεία που υποστηρίζουν τη μη τοξικότητά τους έναντι κυτταρικών σειρών των θηλαστικών.

Αρκετές από τις ενώσεις που μελετήθηκαν έδειξαν ποικίλους βαθμούς αντιμυκητιακής δραστηριότητας έναντι των ελεγμένων μυκήτων. Παρόλα αυτά, τα παράγωγα **7, 11, 14, 21, 26** και **29** διαθέτουν την ισχυρότερη δράση, εμφανώς υψηλότερη από τη μητρική ένωση της ΥΤ. Όλα τα δραστικά μόρια ανήκουν στην πρώτη και τη δεύτερη σειρά (σχήμα 2) (η τέταρτη σειρά δεν έχει ακόμα ελεγχθεί), ενώ αυτά της τρίτης σειράς (**30, 31, 32** και **33**, σχήμα 12) δεν ήταν δραστικά. Τα μόρια της δεύτερης σειράς, που είναι υποκατεστημένα με καρβονύλιο, και κυρίως τα άλκυλο- υποκατεστημένα ανάλογα **7, 11** και **14** ήταν από τις πιο ισχυρές ενώσεις υποδηλώνοντας πως η υποκατάσταση στον α- άνθρακα είναι σημαντική για τη δράση. Ακόμα, φαίνεται πως η παρουσία της υδροξυλομάδας μειώνει σημαντικά τη δραστηριότητα, ενώ η καρβονυλομάδα την αυξάνει, πιθανόν αυξάνοντας την οξύτητα του κατεχολικού συστήματος. Αξίζει επίσης να σημειωθεί πως όλα τα παράγωγα με αρωματική υποκατάσταση (**8, 16, 23** και **32**, σχήμα 12) δεν έδειξαν δράση έναντι των εξεταζόμενων παθογόνων, ενώ τα άλκυλο- υποκατεστημένα παράγωγα της πρώτης και δεύτερης σειράς φάνηκε να έχουν ισχυρή δράση. Ο ρόλος της ύπαρξης διπλού δεσμού στην πλευρική αλυσίδα είναι επιζήμιος για τη δράση, ενώ η σημασία της παρουσίας διακλάδωσης δεν έχει διευκρινιστεί, καθώς τα παράγωγα **7, 11, 12, 14, 26, 27** και **29** έδειξαν ισχυρή αντιμυκητιακή δράση, ενώ τα **5, 15, 20** και **22** φάνηκαν να μην είναι δραστικά. Τα πιο δραστικά από τα άλκυλο-υποκατεστημένα παράγωγα της πρώτης και δεύτερης σειράς βρέθηκαν να είναι εκείνα με 6 ως 10 άτομα άνθρακα στην πλευρική αλυσίδα. Τα εν λόγω αποτελέσματα συμφωνούν με αυτά έναντι του *Trypanosoma brucei* για τον δεκανοϊκό και δωδεκανοϊκό εστέρα της ΥΤ.⁴¹

Είναι πιθανό η πλευρική αλυσίδα του αλειφατικού εστέρα (υδρόφοβη ουρά) να εισέρχεται στην κυτταρική μεμβράνη, ενώ η κατεχολική ομάδα (υδρόφιλη κεφαλή) φαίνεται να είναι καθοριστική για τη δράση. Όπως φαίνεται, η αρχική αλληλεπίδραση περιλαμβάνει την ηλεκτροστατική αλληλεπίδραση του κατεχολικού συστήματος με τις αρνητικά φορτισμένες φωσφορικές ομάδες της μυκητιακής λιπιδικής μεμβρανικής διπλοστιβάδας, έτσι η οξύτητα των υδροξυλομάδων ίσως είναι απαραίτητη για τη δράση. Η άλκυλο- ουρά είναι επίσης σημαντική για τη δράση δείχνοντας πως η αλληλεπίδραση με την πλευρική αλυσίδα διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο στο πρώτο στάδιο της δράσης των συνθετικών παραγώγων. Το μήκος (6 με 10 άτομα άνθρακα) και η διακλάδωση δείχνουν να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην αλληλεπίδραση με τη μυκητιακή μεμβράνη, ενώ η υποκατάσταση στον α-άνθρακα

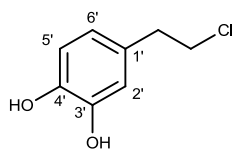
είναι σημαντική για την ηλεκτροστατική αλληλεπίδραση της υδρόφιλης κεφαλής. Καθώς φαίνεται, αυτά τα μόρια εξαιτίας του αμφίφιλου χαρακτήρα τους εισέρχονται στη λιπιδική διπλοστιβάδα των μυκήτων ή και πιθανά άλλων μικροβιακών μεμβρανών, όπου προκαλούν άμεση καταστροφή.

4 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Τα σημεία τήξεως λήφθηκαν σε συσκευή Büchi και δεν είναι διορθωμένα. Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και δύο διαστάσεων λήφθηκαν σε φασματοφωτόμετρο Bruker Avance III 600 ή Bruker Avance DRX 400, ενώ τα φάσματα $^{13}\text{C NMR}$ λήφθηκαν σε φασματοφωτόμετρο Bruker Avance III 600 ή Bruker AC 200 σε δευτεριωμένους διαλύτες και χρησιμοποιήθηκε η δ κλίμακα φάσματος NMR. Τα σήματα των φασμάτων ^1H και ^{13}C αποδόθηκαν με βεβαιότητα χρησιμοποιώντας τεχνικές NMR δύο διαστάσεων: $^1\text{H}^1\text{H COZY}$, NOESY, HMQC και HMBC. Τα φάσματα μάζας καταγράφηκαν με όργανο LTQ Orbitrap Discovery, που διαθέτει πηγή ιονισμού Ionmax. Οι χρωματογραφίες στήλης πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση silica gel 60AC.C (SDS 35-70 μm). Η παρακολούθηση των αντιδράσεων έγινε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας σε πλάκες silica gel 60_{F254}.

4.1 Σύνθεση χλωριδίου 3

4-(2-χλωροαιθυλο)βενζο-1,2-διόλη (3)



Σε σφαιρική που φέρει CF_3COOH (0.22 mL, 3 mmol) προστέθηκε σε μικρές ποσότητες το χλωρίδιο **2** (186 mg, 1 mmol), υπό ψύξη στους 0°C . Εν συνεχεία, ακολούθησε η προσθήκη του Et_3SiH (0.32 mL, 2 mmol) σε τρεις δόσεις και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 3 ώρες. Αφού ολοκληρώθηκε η αντίδραση, το CF_3COOH απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα διαλύθηκε σε CH_2Cl_2 . Στην πορεία, εκπλύθηκε με διάλυμα NaHCO_3 10% και κατόπιν, η οργανική στοιβάδα ξηράνθηκε (άνυδρο Na_2SO_4) και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα που λήφθηκε καθαρίστηκε με

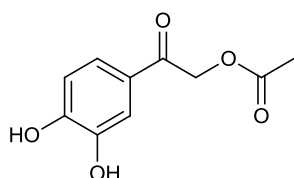
χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης *c*-Hex/EtoAc 3/1. Λήφθηκαν 158 mg (92 %) του επιθυμητού προϊόντος **3**, τα φασματοσκοπικά δεδομένα του οποίου συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας⁴².

Σ.τ.: 102-104°C (EtOAc-*n*-hexane). ¹H-NMR (400MHz, MeOD) δ (ppm): 6.69 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-5'), 6.66 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-2'), 6.54 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, 2.0 Hz, H-6'), 3.64 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH₂Cl), 2.87 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH₂CH₂Cl).

4.2 Γενική μέθοδος σύνθεσης παραγώγων 4-18

Η σύνθεση αλάτων των χρησιμοποιούμενων καρβοξυλικών οξέων πραγματοποιήθηκε με προσθήκη NaH (260 mg, 6.52 mmol, 60% σε παραφινέλαιο) σε σφαιρική που περιείχε διάλυμα του κατάλληλου οξέος (3.26 mmol) σε άνυδρο DMF (20 mL) ψύχοντας στους 0°C υπό αργό και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου θερμοκρασία για 5 λεπτά. Στην περίπτωση των παραγώγων **4** και **18**, όπου χρησιμοποιήθηκε απευθείας το διάλυμα άλατος του οξέος (3.26 mmol) σε άνυδρο DMF (20 mL), το προηγούμενο στάδιο παραλήφθηκε. Στο μίγμα που προέκυψε, στη συνέχεια προστέθηκε στάγδην διάλυμα 2-χλωρο-3',4'-διϋδροξυακετοφαινόνης (0.91 g, 4.89 mmol) σε DMF (2 mL) υπό ψύξη στους 0°C και το μίγμα αναδεύτηκε στους 70°C για 4-8 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, οι πτητικοί διαλύτες εξατμίστηκαν υπό κενό. Εν συνεχεία, το υπόλειμμα που προέκυψε διαλύθηκε σε EtOAc (60 mL), εκπλύθηκε με νερό (3 x 20 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηράνθηκε (άνυδρο Na₂SO₄) και συμπυκνώθηκε υπό κενό μέχρι ξηρού. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή των επιθυμητών ενώσεων.

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



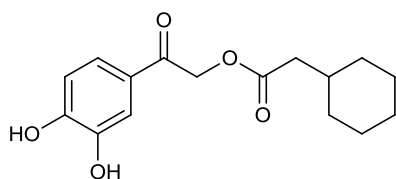
Ο εστέρας **4** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα *c*-Hex/EtoAc (5/1), με απόδοση 94%.

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

Στ.: 168-170°C (EtOAc). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.56 (br s, 2H, D₂O exchang., 3'-OH, 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).

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

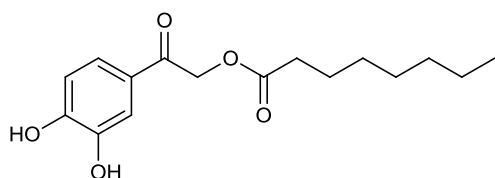


Ο εστέρας **5** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtOAc (4/1), με απόδοση 95% σε ελαιώδη μορφή.

^1H 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, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 1.31 – 1.08 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 0.98 – 0.91 (m, 2H, H-2, H-6).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl₃) 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 (CH₂CH₂O), 42.29 (COCH₂), 34.89 (CH₂CH₂O), 34.41 (C-1), 32.94 (C-2, C-6), 26.90 (C-4), 26.06 (C-3, C-5). HR-MS (ESI) m/z : Calcd για C₁₆H₁₉O₅: [M⁺ - H] = 291.1237, βρέθηκε 291.1237.

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

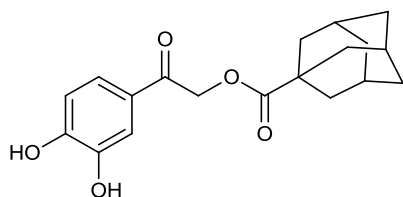


Ο εστέρας **6** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtoAc (4/1), με απόδοση 78%.

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-CH₂, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 191.67 (COCH₂), 174.46 (OCOCH₂), 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 (CH₂O), 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). HR-MS (ESI) *m/z*: Calcd για C₁₆H₂₁O₅: [M1 - H]⁻ = 293.1394, βρέθηκε 293.1386.

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



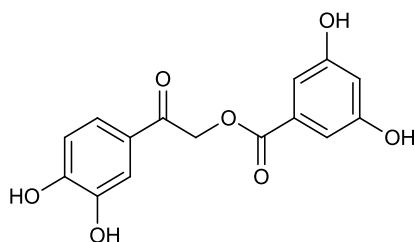
Ο εστέρας **7** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtoAc (4/1), με απόδοση 73%.

Στ: 172-173°C (EtOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.00 (br s, 1H, D₂O exchang., 3'-OH), 9.45 (br s, 1H, D₂O 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, CH₂O), 2.04-1.96 (m, 3H, CH adamantyl), 1.95 – 1.86 (m, 6H, CH₂ adamantyl), 1.78 – 1.60 (m, 6H, CH₂ adamantyl).

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 190.70 (COCH_2), 175.96 (OCO), 151.23 ($\text{C-4}'$), 145.39 ($\text{C-3}'$), 125.86 ($\text{C-1}'$), 120.98 ($\text{C-6}'$), 115.16 ($\text{C-5}'$), 114.47 ($\text{C-2}'$), 65.56 (CH_2O), 39.99 ($\text{C}_{\text{adamantyl}}$), 38.46 ($\text{CH}_2_{\text{adamantyl}}$), 35.94 ($\text{CH}_2_{\text{adamantyl}}$), 27.29 ($\text{CH}_{\text{adamantyl}}$). HR-MS (ESI) m/z : Calcd για $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_5$: $[\text{M1} - \text{H}]^- = 329.1394$, βρέθηκε 329.1386.

3,5-Διϋδροξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (8)

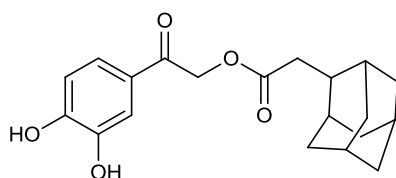


Ο εστέρας **8** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα $c\text{-Hex/EtOAc}$ (1/1), με απόδοση 64%.

Στ: 275-276°C (dec.) (EtOAc). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9.76 (br s, 4H, D_2O exchang., 3-OH, 5-OH, 3-OH', 4'-OH), 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-6'), 7.36 (s, 1H, H-2'), 6.89 (s, 2H, H-2, H-6), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.49 (s, 1H, H-4), 5.55 (s, 2H, CH_2O).

^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 190.75 (COCH_2), 165.40 (OCO), 158.64 (C-3 , C-5), 151.45 ($\text{C-4}'$), 145.55 ($\text{C-3}'$), 131.07 (C-1), 125.88 ($\text{C-1}'$), 121.19 ($\text{C-6}'$), 115.34 ($\text{C-5}'$), 114.58 ($\text{C-2}'$), 107.48 (C-4), 107.38 (C-2 , C-6), 66.54 (CH_2O). HR-MS (ESI) m/z : Calcd για $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_7$: $[\text{M1} - \text{H}]^- = 303.0510$, βρέθηκε 303.0500.

2-(αδαμανταν-2-υλο)οξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (9)

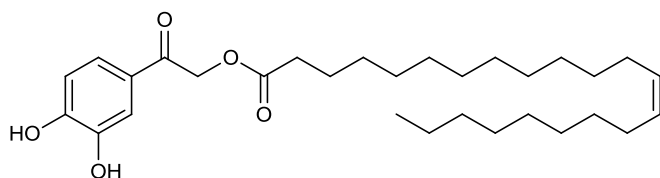


Ο εστέρας **9** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα CH₂Cl₂/MeOH (100/1.5), με απόδοση 80%.

Στ: 145-146°C (CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2'), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H-6'), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 6.72 (br s, 1H, D₂O exchang., 3'-OH), 6.22 (br s, 1H, D₂O exchang., 4'-OH), 5.30 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H, CH₂O), 2.68 – 2.64 (m, 2H, CH₂CO), 1.91 – 1.81 (m, 8H, CH₂ adamantyl), 1.80-1.72 (m, 4H, CH adamantyl), 1.60 – 1.55 (m, 2H, CH adamantyl).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 191.60 (COCH₂), 173.98 (OCOCH₂), 150.16 (C-4'), 143.89 (C-3'), 127.38 (C-1'), 122.59 (C-6'), 115.13 (C-5'), 114.78 (C-2'), 65.92 (CH₂O), 41.34 (C adamantyl), 39.02 (CH₂CO), 38.35 (C adamantyl), 37.91 (C adamantyl), 32.03 (C adamantyl), 31.71 (C adamantyl), 28.04 (C adamantyl), 27.97 (C adamantyl).
HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₂₀H₂₄O₅: [M1 - H]⁻ = 343.1550, βρέθηκε 343.1544.

Δ₁₃₋₁₄ εικοσιδυενοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (10)



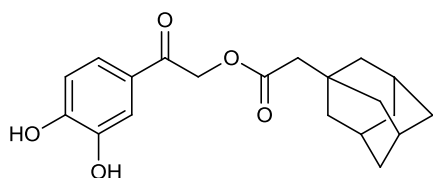
Ο εστέρας **10** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtoAc (4/1), με απόδοση 76%.

Στ: 105-106°C (EtOAc). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 6.83 (br s, 1H, D₂O exchang., 3'-OH), 6.26 (br s, 1H, D₂O exchang., 4'-OH), 5.38 – 5.32 (m, 2H, CH=CH), 5.31 (s, 2H, CH₂O), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, COCH₂), 2.04 – 1.98

(m, 4H, 12-CH₂, 15-CH₂), 1.70 (m, 2H, 3-CH₂), 1.40 – 1.17 (m, 28H, CH₂ erucic), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 191.56 (COCH₂), 174.36 (OCOCH₂), 150.26 (C-4'), 143.93 (C-3'), 130.06 (CH=CH), 127.25 (C-1'), 122.56 (C-6'), 115.11 (C-5'), 114.74 (C-2'), 65.92 (CH₂O), 34.17 (C-2), 32.06 (C-20), 29.93 (CH₂ erucic), 29.86 (CH₂ erucic), 29.77 (CH₂ erucic), 29.76 (CH₂ erucic), 29.72 (CH₂ erucic), 29.68 (CH₂ erucic), 29.61 (CH₂ erucic), 29.47 (CH₂ erucic), 29.42 (CH₂ erucic), 29.28 (CH₂ erucic), 27.37 (C-12, C-15), 25.02 (C-3), 22.83 (C-21), 14.26 (CH₃). HR-MS (ESI) *m/z*: Calcd για C₃₀H₄₇O₅: [M1 - H]⁻ = 487.3429, βρέθηκε 487.3420.

2-(αδαμανταν-1-υλο)οξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (11)

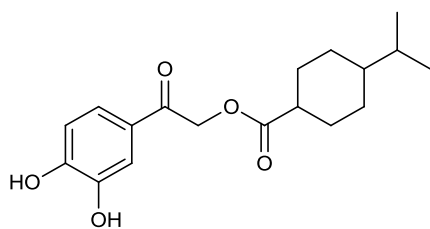


Ο εστέρας **11** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα *c*-Hex/EtoAc (2/1), με απόδοση 88%.

Στ: 129-130°C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 7.03 (br s, 1H, D₂O exchang., 3'-OH), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 6.40 (br s, 1H, D₂O exchang., 4'-OH), 5.30 (s, 2H, CH₂O), 2.26 (s, 2H, CH₂CO), 1.98 (m, 3H, CH adamantyl), 1.74 – 1.59 (m, 12H, CH₂ adamantyl).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 191.77 (COCH₂), 172.39 (OCOCH₂), 150.34 (C-4'), 143.98 (C-3'), 127.22 (C-1'), 122.56 (C-6'), 115.10 (C-5'), 114.77 (C-2'), 65.81 (CH₂O), 48.74 (CH₂CO), 42.45 (CH₂ adamantyl), 36.83 (CH₂ adamantyl), 33.17 (C adamantyl), 28.77 (CH adamantyl). C₂₅H₃₄O₄: [M1 - H]⁻ = 397.2384, βρέθηκε 397.2376

ισοπροπυλοκυκλοεξανοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (12)

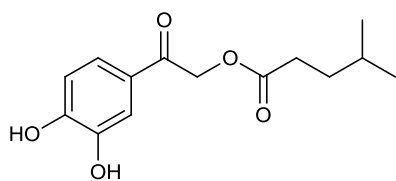


Ο εστέρας **12** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100/1), με απόδοση 78%.

Στ: 167-168°C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 7.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'), 7.29 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 5.29 – 5.20 (m, 2H, CH_2O), 2.46 (m, 1H, CH), 2.26 (m, 1H, CH), 2.14 – 1.98 (m, 1H, CH), 1.23 (m, 1H, CH), 1.11 (m, 1H, CH), 1.04 – 0.98 (m, 3H, CH_3), 0.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 192.06 (COCH_2), 173.51 (OCOCH_2), 150.69 (C-4'), 144.53 (C-3'), 126.70 (C-1'), 122.13 (C-6'), 115.03 (C-5'), 114.60 (C-2'), 65.75 (CH_2O), 50.61 (CH_2CH), 43.58 (CH_2CO), 31.06 (C), 29.96 (3 x CH_3), 27.03 (CH), 22.60 (CH_3). HR-MS (ESI) m/z : Calcd για $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5$: $[\text{M1} - \text{H}]^- = 319.1551$, βρέθηκε 319.1542.

4-μεθυλο-πεντανοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (13)



Ο εστέρας **13** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100/0,5), με απόδοση 49%.

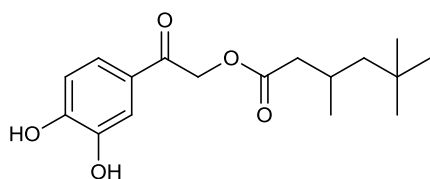
Στ: 108-109°C (CH_2Cl_2). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'), 7.40 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.96 (br s, 1H, D_2O exchang., 3'-OH),

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.52 (br s, 1H, D₂O exchang., 4'-OH), 5.30 (s, 2H, CH₂O), 2.51 (m, 2H, CH₂CO), 1.61 (m, 3H, CHCH₂), 0.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 191.50 (COCH₂), 174.40 (OCOCH₂), 150.26 (C-4'), 144.04 (C-3'), 127.27 (C-1'), 122.46 (C-6'), 115.07 (C-5'), 114.70 (C-2'), 65.89 (CH₂O), 33.78 (CHCH₂), 32.21(CH₂CO), 27.80 (CH), 22.35 (CH₃). HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₁₄H₁₈O₅: [M1 - H]⁻ = 265.1081, βρέθηκε 265.1080.

3,5,5-τριμεθυλοεξανοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (14)

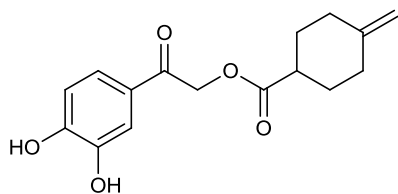


Ο εστέρας **14** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/CH₂Cl₂ (1/1), με απόδοση 89%.

Στ: 121-122°C (Et₂O: petroleum ether). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'), 7.29 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 5.29 – 5.20 (m, 2H, CH₂O), 2.46 (m, 1H, CH), 2.26 (m, 1H, CH), 2.14 – 1.98 (m, 1H, CH), 1.23 (m, 1H, CH), 1.11 (m, 1H, CH), 1.04 – 0.98 (m, 3H, CH₃), 0.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 9H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.06 (COCH₂), 173.51 (OCOCH₂), 150.69 (C-4'), 144.53 (C-3'), 126.70 (C-1'), 122.13 (C-6'), 115.03 (C-5'), 114.60 (C-2'), 65.75 (CH₂O), 50.61 (C-4), 43.58 (C-2), 31.06 (C-5), 29.96 (CH₃), 26.99 (C-3), 22.60 (CH₃). HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₁₇H₂₃O₅: [M1 - H]⁻ = 307.1550, βρέθηκε 307.1540.

4-μεθυλενοκυκλοεξανοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (15)

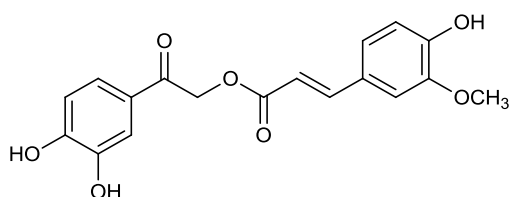


Ο εστέρας **15** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα CH₂Cl₂/MeOH (100/1.5), με απόδοση 85%.

Στ: 156-157°C (EtOAc: n- pentane). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H-6'), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 6.60 (br s, 1H, D₂O exchang., 3'-OH), 6.30 (br s, 1H, D₂O exchang., 4'-OH), 5.30 (s, 2H, CH₂O), 4.67 (s, 2H, CH₂=C), 2.67 (m, 1H, COCH), 2.44 – 2.35 (m, 2H, CH cyclohexyl), 2.14 – 2.07 (m, 4H, CH cyclohexyl), 1.73 – 1.64 (m, 2H, CH cyclohexyl).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 191.23 (COCH₂), 175.67 (OCOCH), 150.08 (C-4'), 147.60 (C=CH₂), 143.91 (C-3'), 127.40 (C-1'), 122.51 (C-6'), 115.09 (C-5'), 114.69 (C-2'), 108.24 (C=CH₂), 68.16 (CHCO), 65.84 (CH₂O), 42.53 (C cyclohexyl), 33.70 (C cyclohexyl), 30.26 (C cyclohexyl), 25.76 (C cyclohexyl). HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₁₆H₁₇O₅: [M1 - H]⁻ = 289.1081, βρέθηκε 289.1079.

3-(4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικός εστέρας της 2-(3,4-διυδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (**16**)



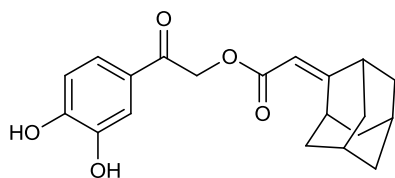
Ο εστέρας **16** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtoAc (1/5), με απόδοση 75%.

Στ: 235-136°C (EtOAc). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃-MeOD) δ (ppm): 7.62 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, COCH=CH), 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 7.38 (dd, *J* = 8.3 Hz, 2.0

Hz, 1H, H-6'), 7.03 – 7.06 (m, 2H, H-2, H-6), 6.83 – 6.87 (m, 2H, H-5, H-5'), 6.33 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, COCH=CH), 5.30 (s, 2H, CH₂O), 3.82 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃-MeOD) δ (ppm): 193.11 (COCH₂), 168.28 (OCOCH), 152.48 (C-4'), 150.29 (C-4), 148.95 (C-5), 147.42 (C-3'), 146.32 (COCH=CH), 127.37 (C-1'), 127.29 (C-1), 124.02 (C-6'), 122.44 (C-2), 116.23 (C-5'), 115.83 (COCH=CH), 115.38 (C-3), 114.44 (C-2'), 111.41 (C-6), 66.70 (CH₂O), 56.32 (OCH₃). HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₁₈H₁₅O₇: [M1 - H]⁻ = 343.0823, βρέθηκε 343.0817.

2-(αδαμανταν-2-υλιδενο)οξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (17)

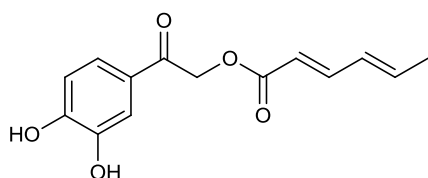


Ο εστέρας **17** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtoAc (2/1), με απόδοση 38%.

Στ: 165-166°C (CH₂Cl₂). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52 (s, 1H, H-2'), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6'), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5'), 5.78 (s, 1H, CH), 5.31 (s, 2H, CH₂O), 4.02 (s, 1H, H_{adamantyl}), 2.48 (s, 1H, H_{adamantyl}), 2.01 – 1.79 (m, 12H, H_{adamantyl}).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.43 (COCH₂), 175.41 (OCOCH), 166.90 (CH=C), 150.48 (C-4'), 144.25 (C-3'), 127.14 (C-1'), 122.38 (C-6'), 114.95 (C-5'), 114.66 (C-2'), 107.66 (CH=C), 65.33 (CH₂O), 41.75 (C_{adamantyl}), 40.28 (C_{adamantyl}), 39.36 (C_{adamantyl}), 36.89 (C_{adamantyl}), 33.42 (C_{adamantyl}), 27.97 (C_{adamantyl}). HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₂₀H₂₂O₅: [M1 - H]⁻ = 341.1394, βρέθηκε 341.1389.

2,4-πενταδιενοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-οξοαιθανόλης (18)



Ο εστέρας **18** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα CH₂Cl₂/MeOH (100/0.75), με απόδοση 80%.

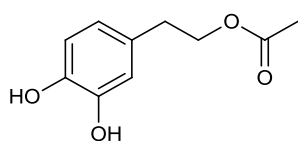
Στ: 198-199°C (MeOH: CH₂Cl₂: petroleum ether). ¹H NMR (600 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm): 7.31 – 7.37 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.18 (m, 1H, COCH=CH), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 6.25 – 6.09 (m, 2H, COCH=CH, CH₃CH=CH), 5.82 (m, 1H, CH₃CH=CH), 1.73 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm): 191.28 (COCH₂), 166.70 (OCOCH), 151.62 (C-4'), 146.42 (CH_{sorbic}), 146.11 (C-3'), 140.57 (CH_{sorbic}), 130.69 (CH_{sorbic}), 128.05 (C-1'), 122.21 (C-6'), 119.28 (CH_{sorbic}), 115.91 (C-5'), 115.33 (C-2'), 66.49 (CH₂O), 18.69 (CH₃). HR-MS (ESI) *m/z*: Calcd για C₁₄H₁₃O₅: [M⁻ - H]⁻ = 261.0768, βρέθηκε 261.0770.

4.3 Γενική μέθοδος σύνθεσης παραγώγων 19-29

Σε σφαιρική που περιέχει εναιώρημα του κατάλληλου εστέρα **4-14** (0.49 mmol) σε τριφθοροξικό οξύ (0.19 mL, 2.45 mmol) προστίθεται στάγδην τριαιθυλοσιλάνιο (0.312 mL, 1.96 mmol), υπό ψύξη στους 0°C, και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3-6 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, οι πτητικοί διαλύτες εξατμίζονται υπό κενό και το υπόλειμμα που προκύπτει διαλύεται σε EtOAc (40 mL), εκλένεται με νερό (3 x 20 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηραίνεται (άνυδρο Na₂SO₄) και συμπυκνώνεται υπό κενό μέχρι ξηρού. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή των επιθυμητών ενώσεων.

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



α' τρόπος

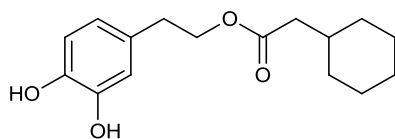
Παρασκευή σύμφωνα με τη γενική μέθοδο από τον εστέρα **4**. Από τον καθαρισμό του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtoAc (3/1), ο εστέρας **19** παραλήφθηκε σε απόδοση 65%.

β' τρόπος

Σε σφαιρική που φέρει το χλωρίδιο **3** (0.52 g, 3 mmol) σε άνυδρο DMF (10 mL), υπό ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε CH₃COOK (1.18 g, 12 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε στους 80°C για 8 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το DMF απομακρύνθηκε υπό κενό και ακολούθησε εκχύλιση με μίγμα EtOAc-νερού. Η οργανική στοιβάδα ξηράνθηκε (Na₂SO₄), συμπυκνώθηκε υπό κενό και το στερεό υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης το μίγμα c-Hex/EtoAc (3/1). Λήφθηκαν 0.53 g (91 %) του επιθυμητού προϊόντος **19**, τα φασματοσκοπικά δεδομένα του οποίου συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας⁴³.

Στ.: 81-83°C (CH₂Cl₂-CCl₄). ¹H NMR (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'-OH, 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).

Κυκλοεξυλοξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (**20**)



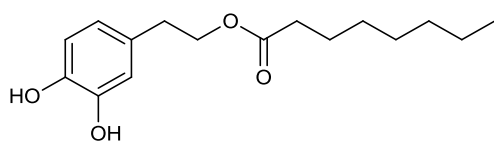
Ο εστέρας **20** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtoAc (4/1), με απόδοση 95% ως λάδι.

¹H 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, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 1.31 – 1.08 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 0.98 – 0.91 (m, 2H, H-2, H-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-2'), 115.31 (C-5'), 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, C-6), 26.90 (C-4), 26.06 (C-3, C-5). HR-MS (ESI) m/z : Calcd για $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4$: $[\text{M1} - \text{H}]^- = 277.1445$, βρέθηκε 277.1436.

Οκτανοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (21)

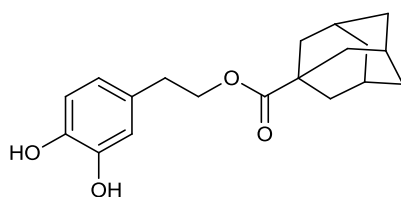


Ο εστέρας **21** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα *c*-Hex/EtoAc (4/1), με απόδοση 91% ως λάδι.

^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), 1.36 - 1.22 (m, 8H, 4- CH_2 , 5- CH_2 , 6- CH_2 , 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-2'), 115.36 (C-5'), 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). HR-MS (ESI) m/z : Calcd για $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4$: $[\text{M1} - \text{H}]^- = 279.1601$, βρέθηκε 279.1590.

1-Αδαμαντανοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (22)

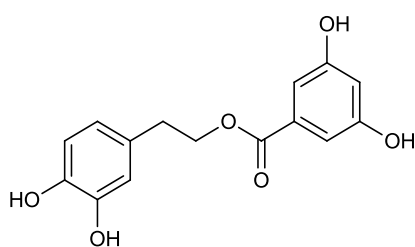


Ο εστέρας **22** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtoAc (4/1), με απόδοση 77%.

Στ: 151-152°C (c-Hex). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.78 (br s, 1H, D₂O exchang, 4'-OH), 8.69 (br s, 1H, D₂O 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, CH₂CH₂O), 2.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.01 – 1.90 (m, 3H, CH adamantyl), 1.81 – 1.73 (m, 6H, CH₂ adamantyl), 1.71 – 1.60 (m, 6H, CH₂ adamantyl).

¹³C NMR (50 MHz, 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-2'), 115.88 (C-5'), 64.83 (CH₂CH₂O), 40.00 (C adamantyl), 38.82 (CH₂ adamantyl), 36.39 (CH₂ adamantyl), 34.32 (CH₂CH₂O), 27.76 (CH adamantyl). HR-MS (ESI) *m/z*: Calcd για C₁₉H₂₃O₄: [M1 - H]⁻ = 315.1601, βρέθηκε 315.1599.

3,5-διϋδροξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (23)



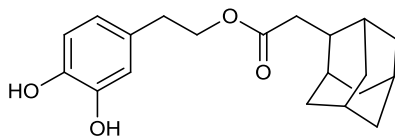
Ο εστέρας **23** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtoAc (1/1), με απόδοση 84%.

Στ: 110-111°C (EtOAc-c-Hex). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.64 (br s, 2H, D₂O exchang, 3-OH ,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, H-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).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 166.28 (CO), 158.82 (C-3, C-5), 145.65 (C-3'), 144.32 (C-4'), 132.03 (C-1), 129.25 (C-1'), 119.84 (C-6'), 116.78 (C-2'),

116.11 (C-5'), 107.55 (C-2, C-4, C-6), 66.04 (CH₂CH₂O), 34.37 (CH₂CH₂O). HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₁₅H₁₃O₆: [M1 - H]⁻ = 289.0717, βρέθηκε 289.0713.

2-(αδαμανταν-2-υλο)οξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (24)

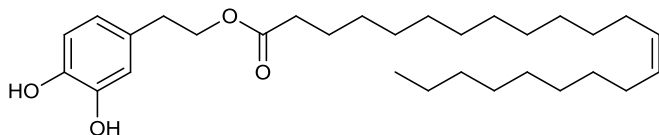


Ο εστέρας **24** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα CH₂Cl₂/MeOH (100/0.6), με απόδοση 42% ως λάδι.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.61 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 4.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂CO), 1.89 – 1.73 (m, 8H, CH₂ adamantyl), 1.72 – 1.69 (m, 4H, CH adamantyl), 1.56 – 1.49 (m, 2H, CH adamantyl).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.80 (CO), 143.89 (C-3'), 142.59 (C-4'), 130.51 (C-1'), 121.32 (C-6'), 115.95 (C-2'), 115.46 (C-5'), 65.29 (CH₂CH₂O), 41.41 (C adamantyl), 38.96 (CH₂CO), 38.36 (C adamantyl), 38.29 (C adamantyl), 34.56 (CH₂CH₂O), 31.98 (C adamantyl), 31.60 (C adamantyl), 28.00 (C adamantyl), 27.94 (C adamantyl). HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₂₀H₂₆O₄: [M1 - H]⁻ = 329.1758, βρέθηκε 329.1758.

Δ₁₃₋₁₄ εικοσιδυενοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (25)



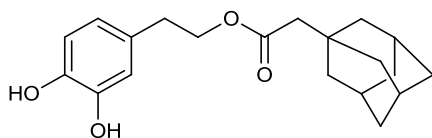
Ο εστέρας **25** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtoAc (4/1), με απόδοση 95% ως λάδι.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.63 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 5.35 (m, 2H, CH=CH), 4.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H,

COCH₂), 2.01 (m, 4H, 12-CH₂, 15-CH₂), 1.61 (m, 2H, 3-CH₂), 1.38 – 1.17 (m, 28H, CH₂_{erucic}), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.58 (CO), 143.81 (C-3'), 142.46 (C-4'), 130.74 (C-1'), 130.06 (CH=CH), 121.42 (C-6'), 116.02 (C-2'), 115.49 (C-5'), 65.18 (CH₂CH₂O), 34.58 (CH₂CH₂O), 33.82 (C-2), 32.00 (C-20), 30.24–28.81 (CH₂_{erucic}), 27.37 (C-12, C-15), 25.02 (C-3), 22.81 (C-21), 14.24 (CH₃). HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₃₀H₄₉O₄: [M1 - H]⁻ = 473.3636, βρέθηκε 473.3636.

2-(αδαμανταν-1-υλο)οξικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (26)

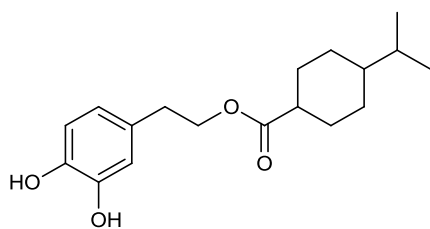


Ο εστέρας **26** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtoAc (4/1), με απόδοση 95% ως λάδι.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.63 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 4.24 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.06 (s, 2H, CH₂CO), 1.93 (m, 3H, CH_{adamantyl}), 1.70 – 1.57 (m, 6H, CH₂_{adamantyl}), 1.54 (m, 6H, CH₂_{adamantyl}).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.66 (CO), 143.72 (C-3'), 142.41 (C-4'), 130.51 (C-1'), 121.25 (C-6'), 115.85 (C-2'), 115.30 (C-5'), 64.88 (CH₂CH₂O), 49.14 (CH₂CO), 42.39 (CH₂_{adamantyl}), 36.68 (CH₂_{adamantyl}), 34.47 (CH₂CH₂O), 32.82 (C_{adamantyl}), 28.61 (CH_{adamantyl}). HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₂₀H₂₅O₄: [M1 - H]⁻ = 329.1758, βρέθηκε 329.1749.

ισοπροπυλοκυκλοεξανοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (27)

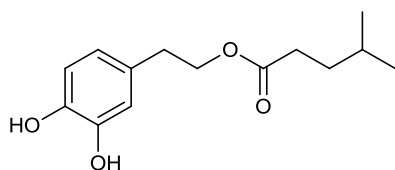


Ο εστέρας **27** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100/1), με απόδοση 96% .

Στ: 107-108°C (CH_2Cl_2 : petroleum ether). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5'), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'), 6.63 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H, H-6'), 5.60 (br s, 1H, D_2O exchang., 4'-OH), 5.40 (br s, 1H, D_2O exchang., 3'-OH), 4.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.81 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.25 – 2.14 (m, 1H, CH), 1.98 – 1.93 (m, 2H, CH), 1.80 – 1.73 (m, 2H, CH), 1.44 – 1.32 (m, 3H, CH), 1.06 – 0.93 (m, 3H, CH), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.82 (CO), 143.77 (C-3'), 142.39 (C-4'), 130.90 (C-1'), 121.47 (C-6'), 116.05 (C-2'), 115.46 (C-5'), 65.02 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 43.80 (CH), 43.42 (CH), 34.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 32.91 (CH), 29.35 (CH_2), 29.01 (CH_2), 19.88 (CH_3). HR-MS (ESI) m/z : Calcd για $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4$: $[\text{M}1 - \text{H}]^- = 305.1758$, βρέθηκε 305.1749.

4-μεθυλο-πεντανοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (**28**)

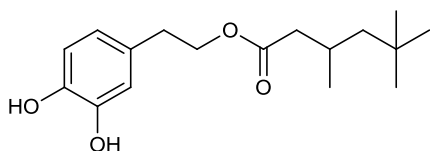


Ο εστέρας **28** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100/0.6), με απόδοση 71% ως λάδι.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5'), 6.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2'), 6.59 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H, H-6'), 4.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.33 – 2.27 (m, 2H, CH_2CO), 1.54 – 1.46 (m, 3H, CHCH_2), 0.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.41 (CO), 143.98 (C-3'), 142.63 (C-4'), 130.17 (C-1'), 121.08 (C-6'), 115.96 (C-2'), 115.44 (C-5'), 65.46 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 34.37 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 33.72 (CHCH_2), 32.52 (CH_2CO), 27.60 (CH), 22.15 (CH_3). HR-MS (ESI) m/z : Calcd για $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$: $[\text{M1} - \text{H}]^- = 251.1288$, βρέθηκε 251.1291.

3,5,5-τριμεθυλοεξανοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)αιθανόλης (29)



Ο εστέρας **29** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα $c\text{-Hex}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1/2), με απόδοση 95% ως λάδι.

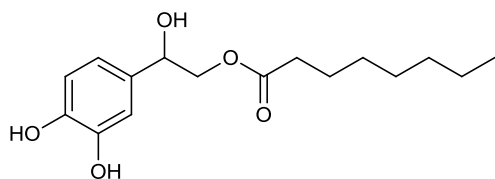
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5'), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'), 6.61 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.22 (br s, 1H, D_2O exchang., 4'-OH), 6.13 (br s, 1H, D_2O exchang., 3'-OH), 4.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.29 (m, 1H, CH), 2.10 (m, 1H, CH), 2.03 – 1.95 (m, 1H, CH), 1.20 (m, 1H, CH), 1.09 (m, 1H, CH), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 0.88 (s, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.52 (CO), 143.78 (C-3'), 142.37 (C-4'), 130.95 (C-1'), 121.47 (C-6'), 116.08 (C-2'), 115.50 (C-5'), 64.99 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 50.68 (CH_2CH), 44.21 (CH_2CH), 34.65 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 31.19 (C), 30.07 (3 x CH_3), 27.17 (CH), 22.78 (CH_3). HR-MS (ESI) m/z : Calcd για $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_4$: $[\text{M1} - \text{H}]^- = 293.1758$, βρέθηκε 293.1750.

4.4 Γενική μέθοδος σύνθεσης παραγώγων 30-33

Διάλυμα του κατάλληλου εστέρα (**6-8**, **14**) (1 mmol) εντός τερτ βουτανόλης (20 ml) υδρογονώθηκε παρουσία 10% Pd/C (50 mg) υπό πίεση 50 psi σε θερμοκρασία δωματίου για 3-4 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μίγμα που προέκυψε διηθήθηκε υπό κελίτη® και το διήθημα συμπυκνώθηκε υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης για να δώσει τις επιθυμητές ενώσεις **30-33**.

Οκτανοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-υδροξυαιθανόλης (30)

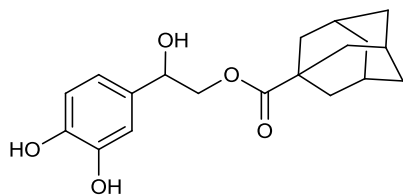


Ο εστέρας **30** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα *c*-Hex/EtoAc (2/1), με απόδοση 87%.

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 (m, 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-CH₂, 5-CH₂, 6-CH₂, 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-2'), 113.68 (C-5'), 69.83 (HOCHCH₂), 68.79 (HOCHCH₂), 33.37 (C-2), 31.09 (C-6), 28.36 (C-4, C-5), 24.41 (C-3), 22.03 (C-7), 13.93 (C-8). HR-MS (ESI) *m/z*: Calcd για C₁₆H₂₃O₅: [M1 - H]⁻ = 295.1550, βρέθηκε 295.1543.

1-Αδαμαντανοκαρβοξυλικός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-υδροξυαιθανόλης (31)

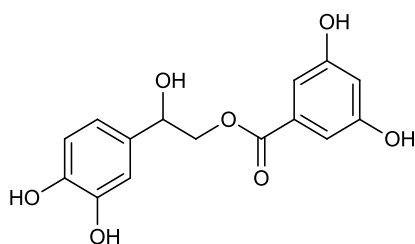


Ο εστέρας **31** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα *c*-Hex/EtoAc (2/1), με απόδοση 81%.

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, CH_{adamantyl}), 1.81 – 1.75 (m, 6H, CH_{2 adamantyl}), 1.71 – 1.61 (m, 6H, CH_{2 adamantyl}).

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-2'), 113.74 (C-5'), 70.08 (HOCHCH₂), 68.41 (HOCHCH₂), 40.05 (C_{adamantyl}), 38.30 (CH_{2 adamantyl}), 35.93 (CH_{2 adamantyl}), 27.28 (CH_{adamantyl}). HR-MS (ESI) *m/z*: Calcd για C₁₉H₂₃O₅: [M1 - H]⁻ = 331.1551, βρέθηκε 331.1545.

3,5-διϋδροξυβενζοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2- υδροξυαιθανόλης (32)

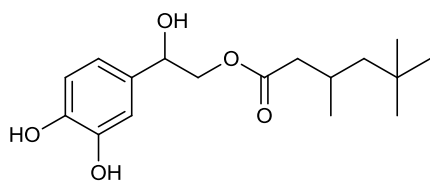


Ο εστέρας **32** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα *c*-Hex/EtoAc (1/1), με απόδοση 76%.

Στ: 181-182°C (CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.64 (br s, 2H, D₂O exchang., 3-OH, 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, H-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 (m, 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-2'), 113.41 (C-5'), 107.26 (C-2, C-4, C-6), 69.93 (CHCH₂), 69.23 (CHCH₂). HR-MS (ESI) *m/z*: Calcd για C₁₅H₁₃O₇: [M1 - H]⁻ = 305.0667, βρέθηκε 305.0654.

3,5,5-τριμεθυλοεξανοϊκός εστέρας της 2-(3,4-διϋδροξυφαινυλο)-2-υδροξυαιθανόλης (33)



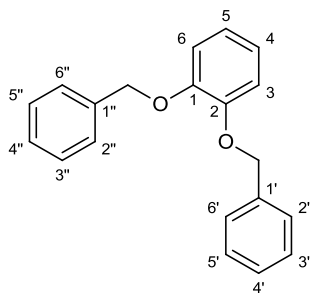
Ο εστέρας **33** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα CH₂Cl₂/MeOH (100/1), με απόδοση 94% ως λάδι.

Στ: 147-148°C (CH₂Cl₂). ¹H NMR (600 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm): 7.08 (br s, 1H, D₂O exchang., OH), 6.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 6.74 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 4.76 (m, 1H, CHOH), 4.15-4.03 (m, 2H, CHCH₂), 2.29 (m, 1H, CH), 2.15 – 2.07 (m, 2H, 2 x CH), 1.28 (m, 1H, CH), 1.10 (m, 1H, CH), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 0.91 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm): 172.11 (CO), 144.85 (C-3'), 144.47 (C-4'), 133.64 (C-1'), 117.75 (C-6'), 114.85 (C-2'), 113.39 (C-5'), 71.12 (HOCHCH₂), 68.91 (HOCHCH₂), 50.27 (CH₂CH), 43.47 (CH₂CH), 30.62 (C), 29.34 (3 x CH₃), 26.75 (CH), 22.07 (CH₃). HR-MS (ESI) *m/z*: Calcd για C₁₇H₂₅O₅: [M1 - H]⁻ = 309.1707, βρέθηκε 309.1696.

4.5 Μέθοδοι σύνθεσης ενδιαμέσων μορίων της πορείας σύνθεσης των παραγώγων του γενικού τύπου III

1,2-(διβενζυλοξυ)βενζόλιο (34)



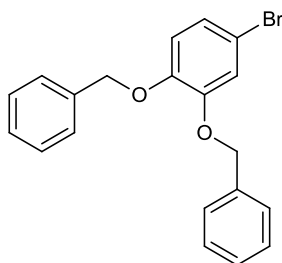
Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

Σε σφαιρική φιάλη που φέρει την κατεχόλη **1** (110.11 mg, 1 mmol) σε ακετόνη (5 mL) προστέθηκαν διαδοχικά K_2CO_3 (580.46 mg, 4.2 mmol) και BnBr (329.72 mg, 2.1 mmol). Το προκύπτον μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία βρασμού για 4 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, ακολούθησε διήθηση υπό κελλίτη και συμπύκνωση σε περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα που προέκυψε καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης, χρησιμοποιώντας ως σύστημα έκλουσης c-Hex και λήφθηκαν 262.8 mg (90.5%) του επιθυμητού προϊόντος **34**.

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

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

4-βρωμο-1,2-(διβενζυλοξυ)βενζόλιο (35)

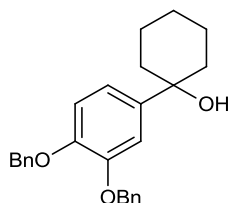


Σε σφαιρική φιάλη που φέρει το παράγωγο **34** (3.53 g, 12.17 mmol) σε ACN (70 mL) προστέθηκε NBS (2.314 g, 13 mmol) και το προκύπτον μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 2.5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την πλήρη κατανάλωση της πρώτης ύλης, το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώθηκε υπό κενό και αφού διαλύθηκε σε 100 mL CH_2Cl_2 , εκπλύθηκε με διάλυμα $Na_2S_2O_3$ 5% και νερό (3 x 40 mL). Εν συνεχεία, η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε (άνυδρο Na_2SO_4), συμπυκνώθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα ανακρυσταλλώθηκε με κυκλοεξάνιο. Μετά από τη διήθηση του λευκού στερεού που καθίζησε, παραλήφθηκαν 4.1 g (91.2 %) καθαρού προϊόντος **35**.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.43 – 7.32 (m, 6H, H-3', H-5', H-3'', H-5'', H-4'', H-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- OCH_2 , 2- OCH_2).

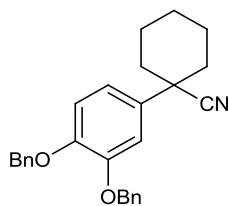
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.81 (C-2), 148.13 (C-1), 136.83 (C-1'), 136.55 (C-1''), 128.50 (C-3', C-5'), 128.46 (C-3'', C-5''), 127.95 (C-4'), 127.86 (C-4''), 127.29 (C-2', C-6'), 127.23 (C-2'', C-6''), 124.14 (C-5), 118.15 (C-6), 116.49 (C-3), 113.40 (C-4), 71.46 (2- OCH_2), 71.36 (1- OCH_2).

1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανόλη (36)



Σε διάλυμα του παραγώγου **35** (4.76 g, 13.03 mmol) σε άνυδρο THF (90 mL) στους -78°C , υπό ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε στάγδην n-BuLi (10.86 mL, 17.37 mmol). Μετά από 15 λεπτά, ακολούθησε η προσθήκη, με αργό ρυθμό, διαλύματος κυκλοεξανόλης (2.70 mL, 26.06 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL) και το αντιδρών μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση στους -78°C για 2 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, η θερμοκρασία αυξήθηκε σταδιακά και προστέθηκε, υπό ψύξη, κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl . Το προκύπτον μίγμα αναδεύτηκε για ακόμη 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε εκχύλιση με EtOAc (3 x 40 mL) και στη συνέχεια, ξήρανση (άνυδρο Na_2SO_4) και συμπύκνωση της οργανικής στοιβάδας. Από το ελαιώδες υπόλειμμα που λήφθηκε, μετά από γρήγορο καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (σύστημα έκλουσης c-Hex/EtOAc 50/1) παραλήφθηκε η επιθυμητή αλκοόλη **36** σε απόδοση 78%, η οποία χρησιμοποιήθηκε κατευθείαν, λόγω της αστάθειάς της, για το επόμενο στάδιο της συνθετικής πορείας.

1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανονιτρίλιο (37)

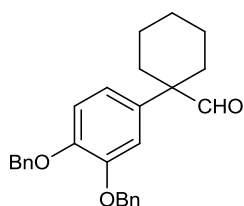


Σε μίγμα TMSCN (2.85 mL, 22.78 mmol) και InCl_3 (252 mg, 1.143 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (150 mL) υπό ψύξη στους 0°C και ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε σταγόδια η αλκοόλη **36** (4.4 g, 11.39 mmol) διαλυμένη σε άνυδρο CH_2Cl_2 (20 mL) και το μίγμα που λήφθηκε αναδεύτηκε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 2 ώρες. Μετά την πλήρη κατανάλωση της πρώτης ύλης, προστέθηκαν 70 mL νερού και το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 20 λεπτά. Στη συνέχεια, ακολούθησε έκπλυση με CH_2Cl_2 (3 x 30 mL), ξήρανση (άνυδρο Na_2SO_4) και συμπύκνωση των οργανικών κλασμάτων υπό ελαττωμένη πίεση. Από τον καθαρισμό του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtoAc (27/1), το νιτρίλιο **37** παραλήφθηκε σε απόδοση 42%.

Στ.: $90-91^\circ\text{C}$ (c-Hex). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.51 – 7.43 (m, 4H, H-2', H-6', H-2'', H-6''), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H, H-3', H-5', H-3'', H-5''), 7.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-4', H-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- OCH_2), 5.18 (s, 2H, 4- OCH_2), 2.14 – 2.09 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.90 – 1.78 (m, 5H, 2 x $\text{CH}_2_{\text{cyclohexyl}}$, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.72 – 1.64 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.32 – 1.22 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (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', C-5'), 128.51 (C-3'', C-5''), 127.93 (C-4'), 127.87 (C-4''), 127.59 (C-2', C-6'), 127.27 (C-2'', C-6''), 122.84 (CN), 118.59 (C-6), 114.90 (C-5), 113.55 (C-2), 71.75 (3- OCH_2), 71.28 (4- OCH_2), 43.73 (C cyclohexyl), 37.44 (2 x C cyclohexyl), 25.00 (C cyclohexyl), 23.61 (2 x C cyclohexyl).

1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανοκαρβοξαλδεϋδη (**38**)



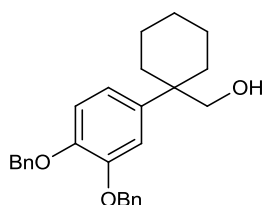
Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

Σε διάλυμα του νιτριλίου **37** (430 mg, 1.1 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (30 mL) στους -70°C υπό ατμόσφαιρα αργού, προστέθηκε στάγδην DIBAL (2.7 mL, 1M σε CH_2Cl_2) και το μίγμα που λήφθηκε αναδεύτηκε στη θερμοκρασία αυτή για 1 ώρα. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μίγμα αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ακολούθως προστέθηκε κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl (5mL) και μεθανόλη (5mL). Το μίγμα που λήφθηκε αναδεύτηκε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για άλλες 2 ώρες και ακολούθως, εκχυλίστηκε με CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). Η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε (άνυδρο Na_2SO_4) και συμπυκνώθηκε. Από τον καθαρισμό του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtoAc (20/1), παραλήφθηκαν 280 mg (63.6%) της επιθυμητής αλδεΐδης **38**.

Στ.: $75-76^\circ\text{C}$ (EtOAc). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.35 (s, 1H, CHO), 7.54 – 7.49 (m, 4H, H-2', H-6', H-2'', H-6''), 7.46 – 7.40 (m, 4H, H-3', H-5', H-3'', H-5''), 7.39 – 7.35 (m, 2H, H-4', H-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, CH_{cyclohexyl}), 1.85 – 1.78 (m, 2H, CH_{cyclohexyl}), 1.73 – 1.60 (m, 3H, CH_{cyclohexyl}), 1.56 – 1.45 (m, 2H, CH_{cyclohexyl}), 1.41 – 1.31 (m, 1H, CH_{cyclohexyl}).

^{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', C-5'), 128.54 (C-3'', C-5''), 127.93 (C-4'), 127.89 (C-4''), 127.62 (C-2', C-6'), 127.33 (C-2'', C-6''), 120.53 (C-6), 115.06 (C-2), 114.98 (C-5), 71.73 (3-OCH₂), 71.36 (4-OCH₂), 53.85 (C_{cyclohexyl}), 31.34 (2 x C_{cyclohexyl}), 25.69 (C_{cyclohexyl}), 22.88 (2 x C_{cyclohexyl}).

{1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο}μεθανόλη (39)



Σε σφαιρική φιάλη, στην οποία τοποθετήθηκε σωλήνας άνυδρου CaCl_2 , προστέθηκε η αλδεΐδη **38** (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 .

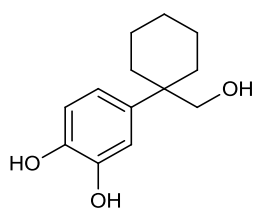
Το προκύπτον μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες. Μετά την πλήρη κατανάλωση της πρώτης ύλης, το μίγμα της αντίδρασης οξινίστηκε με HCl 9%, αποχύθηκε σε νερό (60 mL) και εκπλύθηκε με EtOAc (3 x 25 mL). Η οργανική στοιβάδα ξηράνθηκε (άνυδρο Na₂SO₄) και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Από τον καθαρισμό του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/EtOAc (6/1), παραλήφθηκαν 250 mg (82.8%) της επιθυμητής αλκοόλης **39**.

Στ.: 88-89°C (EtOAc). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.48 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.45 – 7.38 (m, 4H, H-3', H-5', H-3'', H-5''), 7.37 – 7.32 (m, 2H, H-4', H-4''), 6.99 – 6.96 (m, 2H, H-2, H-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, CH_{cyclohexyl}), 1.62 – 1.46 (m, 5H, CH_{cyclohexyl}), 1.42 – 1.26 (m, 3H, CH_{cyclohexyl}).

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', C-5'), 128.41 (C-3'', C-5''), 127.76 (C-4, C-4''), 127.52 (C-2', C-6'), 127.27 (C-2'', C-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_{cyclohexyl}), 32.60 (2 x C_{cyclohexyl}), 26.53 (C_{cyclohexyl}), 21.91 (2 x C_{cyclohexyl}).

4.6 Μέθοδος σύνθεσης της αλκοόλης 40

4-[1-(υδροξυμεθυλο)κυκλοεξανο]βενζο-1,2-διόλη (40)



Εναιώρημα της αλκοόλης **39** (483 mg, 1.20 mmol) και 10% Pd/C (30 mg) σε απόλυτη EtOH (30 mL) υδρογονώθηκε υπό πίεση 50 psi σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 4h. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, ο καταλύτης απομακρύνθηκε με διήθηση υπό κελίτη® και το διήθημα συμπυκνώθηκε υπό ελαττωμένη πίεση. Το ελαιώδες υπόλειμμα που λήφθηκε καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (σύστημα έκλουσης c-Hex/EtOAc (2/1)). Το τελικό προϊόν **40** παραλήφθηκε σε 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, CH_2OH), 2.10-2.02 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.64 – 1.57 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.57 – 1.50 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.45 – 1.29 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$).

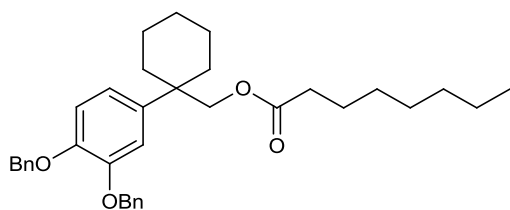
^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 145.88 (C-3), 143.92 (C-4), 137.07 (C-1), 119.89 (C-6), 116.20 (C-5), 115.92 (C-2), 73.82 (CH_2OH), 44.29 ($\text{C}_{\text{cyclohexyl}}$), 33.29 ($\text{C}_{\text{cyclohexyl}}$), 27.69 ($\text{C}_{\text{cyclohexyl}}$), 23.16 ($\text{C}_{\text{cyclohexyl}}$).

4.7 Γενική μέθοδος σύνθεσης παραγώγων 41-49

Σε σφαιρική όπου έχει τοποθετηθεί ψυκτήρας και σωλήνας άνυδρου CaCl_2 διαλύθηκε το κατάλληλο καρβοξυλικό οξύ (2.82 mmol) εντός SOCl_2 (0.7 mL, 9.64 mmol) και το διάλυμα θερμάνθηκε στους 70°C για 2-8 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το SOCl_2 απομακρύνθηκε υπό ελαττωμένη πίεση και θέρμανση στους 80°C. Το υπόλειμμα που περιέχει το χλωρίδιο του αντίστοιχου καρβοξυλικού οξέος χρησιμοποιήθηκε απευθείας στην επόμενη αντίδραση εξαιτίας της εύκολης υδρόλυσης των ακυλοχλωριδίων.

Σε αυτό προστέθηκε στάγδην τριαιθυλαμίνη (0.8 mL, 5.64 mmol) υπό αργό στους 0°C και στη συνέχεια η αλκοόλη **39** (173 mg, 0.43 mmol) διαλυμένη σε άνυδρο CHCl_3 (5 mL). Μετά την πλήρη κατανάλωση της πρώτης ύλης, στο μίγμα της αντίδρασης προστέθηκαν 25 mL CHCl_3 και ακολούθησε έκπλυση με κορεσμένο υδατικό διάλυμα ανθρακικού νατρίου (3 x 10 mL). Η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε (άνυδρο Na_2SO_4) και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel) ώστε να ληφθούν οι προστατευμένοι εστέρες **41-49**.

Οκτανοϊκός εστέρας της {1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο}μεθανόλης (41)

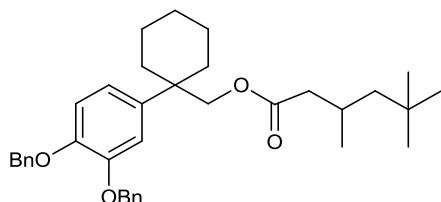


Ο εστέρας **41** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/CH₂Cl₂ (2/1), με απόδοση 59% ως λάδι.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.49 – 7.42 (m, 4H, H_{benzyl}), 7.40 – 7.24 (m, 6H, H_{benzyl}), 6.98 – 6.94 (m, 1H, H_{phenyl}), 6.93 – 6.88 (m, 2H, H_{phenyl}), 5.16 (s, 2H, CH₂O_{benzyloxy}), 5.15 (s, 2H, CH₂O_{benzyloxy}), 3.94 (s, 2H, CH₂O), 2.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2-CH₂), 2.05 – 1.98 (m, 1H, H_{cyclohexyl}), 1.64 – 1.57 (m, 2H, H_{cyclohexyl}), 1.57 – 1.46 (m, 3H, H_{cyclohexyl}), 1.37 – 1.20 (m, 14H, H_{cyclohexyl}, 3-CH₂, 4-CH₂, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.83 (CO), 148.50 (C), 147.64 (C), 137.67 (C), 137.62 (C), 128.57 (CH_{benzyl}), 128.54 (CH_{benzyl}), 127.85 (CH_{benzyl}), 127.59 (CH_{benzyl}), 127.44 (CH_{benzyl}), 120.77 (CH_{phenyl}), 115.90 (CH_{phenyl}), 114.63 (CH_{phenyl}), 72.96 (CH₂O), 72.03 (CH₂O_{benzyloxy}), 71.33 (CH₂O_{benzyloxy}), 41.58 (C_{cyclohexyl}), 34.48 (C-2), 32.86 (C_{cyclohexyl}), 31.79 (C-6), 29.19 (C-5), 29.05 (C-4), 26.40 (C_{cyclohexyl}), 25.07 (C-3), 22.72 (C-7), 21.94 (C_{cyclohexyl}), 14.19 (C-8).

3,5,5-τριμεθυλοεξανοϊκός εστέρας της {1-[3,4-διβενζυλοξυ]φαινυλο]κυκλοεξανο} μεθανόλης (**42**)



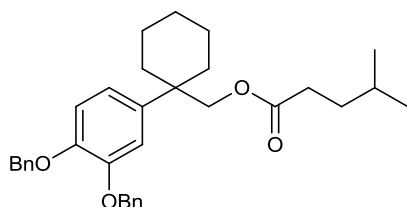
Ο εστέρας **42** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/CH₂Cl₂ (2/1), με απόδοση 62% ως λάδι.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.48 – 7.43 (m, 4H), 7.39 – 7.27 (m, 7H), 6.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 2H), 2.24 – 2.18 (m, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 3H), 1.53 – 1.45 (m, 3H), 1.37 – 1.24 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.09 – 1.04 (m, 1H), 0.94 – 0.91 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.21, 148.55, 147.67, 137.69, 137.66, 137.04, 128.60, 128.57, 127.88, 127.63, 127.44, 120.83, 115.86, 114.68, 73.01, 72.05, 71.37, 50.64, 44.21, 41.50, 32.98, 32.92, 31.14, 30.05, 27.14, 26.43, 22.74, 21.96.

4-μεθυλο-πεντανοϊκός εστέρας της {1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο} μεθανόλης (43)

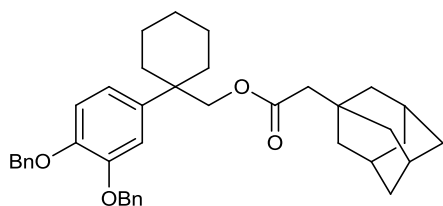


Ο εστέρας **43** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα *c*-Hex/ CH_2Cl_2 (1/1), με απόδοση 27% ως λάδι.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.50 – 7.41 (m, 4H, H_{benzyl}), 7.40 – 7.28 (m, 6H, H_{benzyl}), 6.95 (m, 1H, H_{phenyl}), 6.93 – 6.88 (m, 2H, H_{phenyl}), 5.16 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 5.15 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 3.93 (s, 2H, CH_2O), 2.23 – 2.18 (m, 2H, CH_2CO), 2.05 – 1.98 (m, 1H, $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.63 – 1.55 (m, 3H, CHCH_2), 1.52 – 1.46 (m, 3H, $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.36 – 1.22 (m, 4H, $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$), 0.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.04 (CO), 148.53 (C), 147.67 (C), 137.68 (C), 137.64 (C), 128.60 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 128.56 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.88 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.63 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.45 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 120.81 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 115.92 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 114.66 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 73.03 (CH_2O), 72.06 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 71.37 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 41.59 ($\text{C}_{\text{cyclohexyl}}$), 33.88 (CHCH_2), 32.89 ($\text{CH}_2_{\text{cyclohexyl}}$), 32.54 (CH_2CO), 27.72 (CH), 26.42 ($\text{CH}_2_{\text{cyclohexyl}}$), 22.34 (CH_3), 21.95 ($\text{CH}_2_{\text{cyclohexyl}}$).

2-(αδαμανταν-1-υλο)οξικός εστέρας της {1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο} μεθανόλης (44)

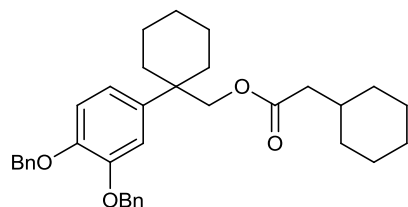


Ο εστέρας **44** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/CH₂Cl₂ (2/1), με απόδοση 48% ως λάδι.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.50 – 7.41 (m, 4H, H_{benzyl}), 7.41 – 7.28 (m, 6H, H_{benzyl}), 6.99 (m, 1H, H_{phenyl}), 6.93 – 6.88 (m, 2H, H_{phenyl}), 5.18 (s, 2H, CH₂O_{benzyloxy}), 5.15 (s, 2H, CH₂O_{benzyloxy}), 3.96 (s, 2H, CH₂O), 2.06 – 2.00 (m, 1H, H_{cyclohexyl}), 1.98 (s, 2H, CH₂CO), 1.93 (s, 3H, H_{adamantyl}), 1.78 – 1.57 (m, 8H, 6 x H_{adamantyl}, 2 x H_{cyclohexyl}), 1.50 – 1.48 (m, 6H, H_{adamantyl}), 1.47 – 1.44 (m, 3H, H_{cyclohexyl}), 1.41 – 1.29 (m, 4H, H_{cyclohexyl}).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.91 (CO), 148.49 (C), 147.64 (C), 137.67 (C), 137.62 (C), 128.50 (CH_{benzyl}), 128.52 (CH_{benzyl}), 127.80 (CH_{benzyl}), 127.56 (CH_{benzyl}), 127.38 (CH_{benzyl}), 120.70 (CH_{phenyl}), 115.84 (CH_{phenyl}), 114.49 (CH_{phenyl}), 73.03 (CH₂O), 71.99 (CH₂O_{benzyloxy}), 71.30 (CH₂O_{benzyloxy}), 49.25 (CH₂CO), 42.41 (C_{adamantyl}), 41.18 (C_{cyclohexyl}), 36.79 (C_{adamantyl}), 33.08 (C_{adamantyl}), 32.69 (C_{cyclohexyl}), 28.70 (C_{adamantyl}), 26.38 (C_{cyclohexyl}), 21.95 (C_{cyclohexyl}).

Κυκλοεξυλοξικός εστέρας της {1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο}μεθανόλης (45)



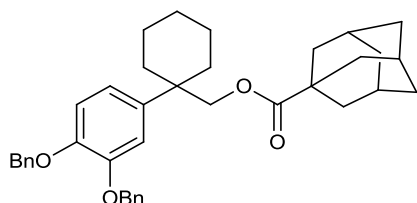
Ο εστέρας **45** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/CH₂Cl₂ (2/1), με απόδοση 78% ως λάδι.

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.49 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.27 (m, 6H), 6.95 (m, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 5H), 1.53 – 1.46 (m, 3H), 1.44 (s, 4H), 1.37 – 1.06 (m, 6H), 0.93 – 0.80 (m, 3H).

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.14 (CO), 148.53 (C), 147.68 (C), 137.67 (C), 137.66 (C), 128.58 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 128.56 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.86 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.62 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.44 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 120.77 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 115.90 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 114.63 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 72.96 (CH_2O), 72.06 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 71.37 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 42.37 (COCH_2), 41.48 (C cyclohexyl), 34.96 (CH), 33.08 (2 x CH_2), 32.97 ($\text{CH}_2_{\text{cyclohexyl}}$), 27.05 (CH_2), 26.42 ($\text{CH}_2_{\text{cyclohexyl}}$), 26.27 (CH_2), 26.14 (CH_2), 21.97 ($\text{CH}_2_{\text{cyclohexyl}}$).

1-Αδαμαντανοκαρβοξυλικός εστέρας της {1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο} μεθανόλης (46)

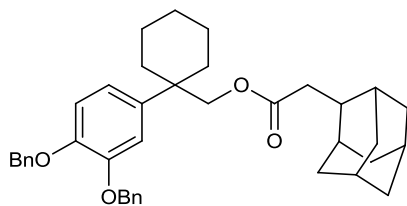


Ο εστέρας **46** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα *c*-Hex/ CH_2Cl_2 (1/1), με απόδοση 58%.

Στ: 84-85°C (ether /petroleum ether). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.48 – 7.42 (m, 4H, H_{benzyl}), 7.38 – 7.28 (m, 6H, H_{benzyl}), 7.00 – 6.96 (m, 1H, H_{phenyl}), 6.94 – 6.89 (m, 2H, H_{phenyl}), 5.16 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 5.15 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 3.90 (s, 2H, CH_2O), 2.04 – 2.01 (m, 1H, $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$), 2.00 – 1.97 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{adamantyl}}$), 1.81 – 1.79 (m, 6H, $\text{CH}_2_{\text{adamantyl}}$), 1.79 – 1.64 (m, 6H, $\text{CH}_2_{\text{adamantyl}}$), 1.63 – 1.56 (m, 2H, $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.53 – 1.46 (m, 3H, $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.39 – 1.26 (m, 4H, $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.41 (CO), 148.52 (C), 147.53 (C), 137.60(C), 137.57 (C), 128.49 (2 x $\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.79 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.54 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.37 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 120.82 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 115.94 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 114.73 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 72.81 (CH_2O), 72.01 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 71.36 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 41.77 (C cyclohexyl), 40.90 (C adamantyl), 38.35 ($\text{CH}_2_{\text{adamantyl}}$), 36.38 ($\text{CH}_2_{\text{adamantyl}}$), 32.86 (C cyclohexyl), 27.76 (CH adamantyl), 26.43 (C cyclohexyl), 21.90 (C cyclohexyl).

2-(αδαμανταν-2-υλο)οξικός εστέρας της {1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο} μεθανόλης (47)

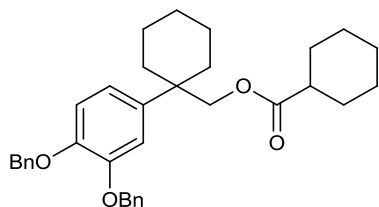


Ο εστέρας **47** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/CH₂Cl₂ (1.5/1), με απόδοση 80% ως λάδι.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52 – 7.41 (m, 4H, H_{benzyl}), 7.41 – 7.27 (m, 6H, H_{benzyl}), 6.97 – 6.93 (m, 1H, H_{phenyl}), 6.92 – 6.86 (m, 2H, H_{phenyl}), 5.15 (s, 2H, CH₂O_{benzyloxy}), 5.14 (s, 2H, CH₂O_{benzyloxy}), 3.93 (s, 2H, CH₂O), 2.40 – 2.30 (m, 2H, CH₂CO), 2.13 – 2.08 (m, 1H, H_{adamantly}), 2.05 – 1.93 (m, 1H, H_{cyclohexyl}), 1.90 – 1.66 (m, 12H, H_{adamantly}), 1.65 – 1.42 (m, 7H, 2 x H_{adamantly}, 5 x H_{cyclohexyl}), 1.36 – 1.27 (m, 4H, H_{cyclohexyl}).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.64 (CO), 148.53 (C), 147.68 (C), 137.67 (C), 137.17 (C), 128.61 (CH_{benzyl}), 128.57 (CH_{benzyl}), 127.88 (CH_{benzyl}), 127.65 (CH_{benzyl}), 127.45 (CH_{benzyl}), 120.78 (CH_{phenyl}), 115.82 (CH_{phenyl}), 114.62 (CH_{phenyl}), 72.95 (CH₂O), 72.09 (CH₂O_{benzyloxy}), 71.40 (CH₂O_{benzyloxy}), 41.47 (C_{cyclohexyl}), 41.40 (C_{adamantly}), 39.01 (CH₂CO), 38.39 (C_{adamantly}), 38.34 (C_{adamantly}), 32.98 (C_{cyclohexyl}), 31.93 (C_{adamantly}), 31.62 (C_{adamantly}), 28.03 (C_{adamantly}), 27.96 (C_{adamantly}), 26.43 (C_{cyclohexyl}), 21.98 (C_{cyclohexyl}).

Κυκλοεξανοκαρβοξυλικός εστέρας της {1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο} μεθανόλης (48)

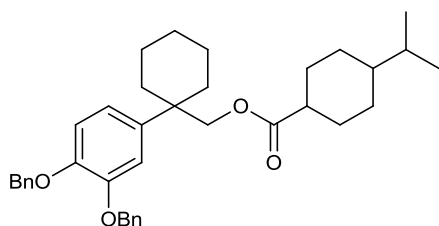


Ο εστέρας **48** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/CH₂Cl₂ (1/1), με απόδοση 64%.

Στ: 77-78°C (ether / petroleum ether). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.50 – 7.45 (m, 4H, H_{benzyl}), 7.41 – 7.29 (m, 6H, H_{benzyl}), 7.01 – 6.98 (m, 1H, H_{phenyl}), 6.95 – 6.90 (m, 2H, H_{phenyl}), 5.18 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 5.17 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 3.96 (s, 2H, CH_2O), 2.26 – 2.20 (m, 1H, CH), 2.08 – 2.01 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$, CH), 1.86 – 1.80 (m, 2H, CH), 1.75 – 1.68 (m, 2H, CH), 1.66 – 1.58 (m, 3H, 2 x $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$, CH), 1.54 – 1.47 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.42 – 1.17 (m, 8H, 4 x $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$, 4 x CH).¹

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.83 (CO), 148.49 (C), 147.56 (C), 137.61 (C), 137.57 (C), 128.50 (2 x $\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.80 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.55 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.38 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 120.77 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 115.91 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 114.69 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 72.76 (CH_2O), 72.01 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 71.32 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 43.29 (C), 41.66 (C_{cyclohexyl}), 32.84 (C_{cyclohexyl}), 29.03 (C), 26.38 (C_{cyclohexyl}), 25.85 (C), 25.49 (C), 21.90 (C_{cyclohexyl}).

ισοπροπυλοκυκλοεξανοκαρβοξυλικός εστέρας της {1-[3,4-(διβενζυλοξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο} μεθανόλης (49)



Ο εστέρας **49** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα *c*-Hex/ CH_2Cl_2 (1/1), με απόδοση 46% ως λάδι.

Στ: 81-82°C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.48 – 7.42 (m, 4H, H_{benzyl}), 7.40 – 7.28 (m, 6H, H_{benzyl}), 6.98 – 6.94 (m, 1H, H_{phenyl}), 6.92 – 6.87 (m, 2H, H_{phenyl}), 5.15 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{O}_{\text{benzyloxy}}$), 3.91 (s, 2H, CH_2O), 2.15 – 2.06 (m, 1H, H), 2.05 – 1.97 (m, 2H, $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$, H), 1.92 – 1.86 (m, 2H, H), 1.77 – 1.70 (m, 2H, H), 1.64 – 1.55 (m, 2H, $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.52 – 1.44 (m, 3H, $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.44 – 1.36 (m, 1H, H), 1.36 – 1.23 (m, 5H, 4 x $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$, H), 1.12 – 0.91 (m, 3H, H), 0.88 – 0.84 (m, 6H, CH_3).

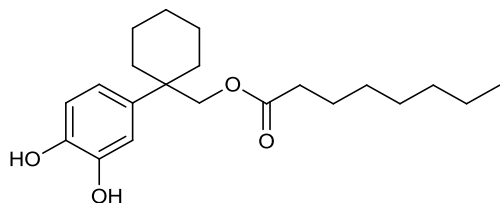
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.10 (CO), 148.55 (C), 147.62 (C), 137.68 (C), 137.66 (C), 128.58 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 128.57 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.87 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.62 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 127.45 ($\text{CH}_{\text{benzyl}}$), 120.85 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 116.01 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 114.74 ($\text{CH}_{\text{phenyl}}$),

72.81 (CH₂O), 72.10 (CH₂O_{benzyloxy}), 71.40 (CH₂O_{benzyloxy}), 43.87 (CH), 43.44 (CH), 41.74 (C_{cyclohexyl}) 32.89 (CH₂_{cyclohexyl}, CH), 29.34 (CH₂), 29.02 (CH₂), 26.44 (CH₂_{cyclohexyl}), 21.96 (CH₂_{cyclohexyl}), 19.86 (CH₃).

4.8 Γενική μέθοδος σύνθεσης παραγώγων 50-58

Διάλυμα του κατάλληλου διβενζυλοξυ-προστατευμένου εστέρα (**41-49**) (0,3 mmol) εντός απόλυτης αιθανόλης (10 ml) υδρογονώθηκε παρουσία 10% Pd/C (5 mg) υπό πίεση 50 psi σε θερμοκρασία δωματίου για 4,5-6 ώρες. Για τη σύνθεση των παραγώγων **53** και **55-58** προστέθηκε επιπλέον μικρή ποσότητα τετραϋδροφουρανίου (2 mL) εντός του διαλύτη της αντίδρασης. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μίγμα που προέκυψε διηθήθηκε υπό κελλίτη® και το διήθημα συμπυκνώθηκε υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης για να παραληφθούν οι επιθυμητές ενώσεις **50-58**.

Οκτανοϊκός εστέρας της {1-[3,4-(διυδροξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο} μεθανόλης (**50**)



Ο εστέρας **50** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα *c*-Hex/CH₂Cl₂ (1/1), με απόδοση 25% ως λάδι.

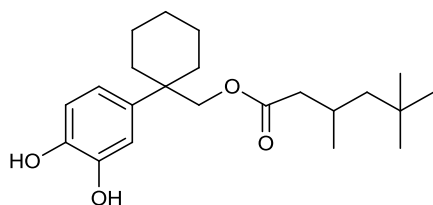
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.82 – 6.77 (m, 2H, H-5', H-6'), 3.96 (s, 2H, CH₂O), 2.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2-CH₂), 2.10 – 2.00 (m, 1H, H_{cyclohexyl}), 1.69 – 1.58 (m, 2H, H_{cyclohexyl}), 1.57 – 1.47 (m, 5H, 3 x H_{cyclohexyl}, 3-CH₂), 1.44 – 1.32 (m, 4H, H_{cyclohexyl}), 1.31 – 1.18 (m, 8H, 4-CH₂, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.22 (CO), 143.59 (C-3'), 141.75 (C-4'), 136.75 (C-1') 119.93 (C-6'), 115.23 (C-5'), 114.76 (C-2'), 73.10 (CH₂O), 41.55 (C

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

cyclohexyl), 34.58 (C-2), 32.91 (C_{cyclohexyl}), 31.81 (C-6), 29.20 (C-5), 29.06 (C-4), 26.46 (C_{cyclohexyl}), 25.10 (C-3), 22.75 (C-7), 22.03 (C_{cyclohexyl}), 14.21 (C-8). HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₂₁H₃₂O₄: [M1 - H]⁻ = 347.2227, βρέθηκε 347.2223.

3,5,5-τριμεθυλοεξανοϊκός εστέρας της {1-[3,4-(διυδροξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο}μεθανόλης (51)

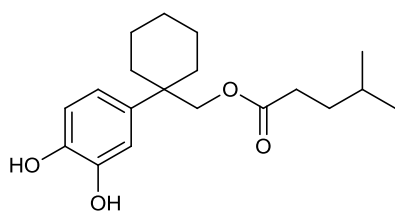


Ο εστέρας **51** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα CH₂Cl₂/MeOH (100/1), με απόδοση 73%.

Στ: 90-91°C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.82 – 6.77 (m, 2H, H-5', H-6'), 4.01 – 3.91 (m, 2H, CH₂O), 2.23 (m, 1H, CH), 2.09 – 2.00 (m, 2H, CH, H_{cyclohexyl}), 1.97 – 1.89 (m, 1H, CH), 1.62 (m, 2H, H_{cyclohexyl}), 1.57 – 1.48 (m, 3H, H_{cyclohexyl}), 1.44 – 1.33 (m, 4H, H_{cyclohexyl}), 1.16 (m, 1H, CH), 1.06 (m, 1H, CH), 0.86 (m, 12H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.64 (CO), 143.64 (C-3'), 141.81 (C-4'), 136.79 (C-1'), 119.88 (C-6'), 115.22 (C-5'), 114.71 (C-2'), 73.16 (CH₂O), 50.65 (CH₂CH), 44.29 (CH₂CH), 41.44 (C_{cyclohexyl}), 33.02 (C_{cyclohexyl}), 32.92 (C_{cyclohexyl}), 31.15 (C(CH₃)₂), 30.03 (3 x CH₃), 27.17 (CH), 26.47 (C_{cyclohexyl}), 22.70 (CH₃), 22.04 (C_{cyclohexyl}). HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₂₂H₃₄O₄: [M1 - H]⁻ = 361.2384, βρέθηκε 361.2379.

4-μεθυλο-πεντανοϊκός εστέρας της {1-[3,4-(διυδροξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο}μεθανόλης (52)



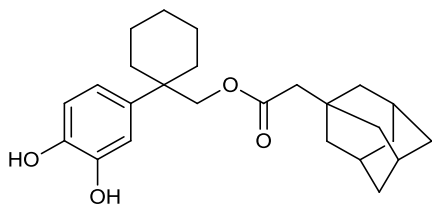
Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

Ο εστέρας **52** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα CH₂Cl₂/MeOH (100/0.8), με απόδοση 28%.

Στ: 97-98°C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.90 – 6.87 (m, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.25 – 2.20 (m, 2H), 2.04 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 3H), 1.57 – 1.22 (m, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.50, 143.58, 141.75, 136.81, 119.96, 115.27, 114.79, 73.19, 41.55, 33.89, 32.92, 32.62, 27.72, 26.46, 22.33, 22.03. HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₁₉H₂₈O₄: [M1 - H]⁻ = 319.1914, βρέθηκε 319.1910.

2-(αδαμανταν-1-υλο)οξικός εστέρας της {1-[3,4-(διυδροξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο}μεθανόλης (53)

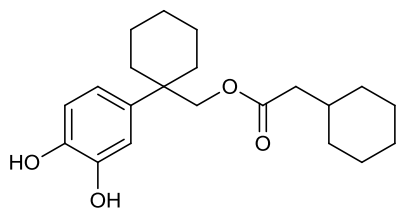


Ο εστέρας **53** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/CH₂Cl₂ (2/1), με απόδοση 86% ως λάδι.

¹H-NMR (600MHz, MeOD) δ (ppm): 6.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.77 – 6.69 (m, 2H), 4.69 (s, 4H), 3.93 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 3H), 1.97 (s, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 3H), 1.81 – 1.48 (m, 14H), 1.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 8H).

¹³C NMR (151MHz, MeOD) δ (ppm): 173.53, 145.22, 143.46, 136.07, 119.37, 115.64, 115.21, 74.19, 49.88, 42.97, 41.50, 37.35, 37.25, 33.58, 33.28, 29.39, 29.33, 26.98, 22.56. HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₂₅H₃₄O₄: [M1 - H]⁻ = 397.2384, βρέθηκε 397.2376.

Κυκλοεξυλοξικός εστέρας της {1-[3,4-(διυδροξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο}μεθανόλης (54)

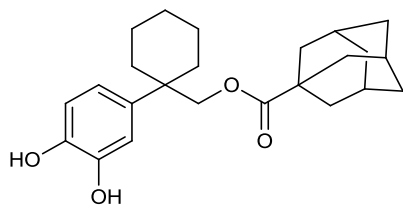


Ο εστέρας **54** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα c-Hex/CH₂Cl₂ (1/1), με απόδοση 99%.

Στ: 128-129°C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.84 – 6.76 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.71 – 1.48 (m, 9H), 1.48 – 1.30 (m, 2H), 1.30 – 1.17 (m, 2H), 1.17 – 1.04 (m, 1H), 0.93 – 0.83 (m, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.24, 143.77, 142.01, 136.40, 119.69, 115.19, 114.62, 73.37, 42.49, 41.39, 34.97, 33.04, 32.93, 26.43, 26.21, 26.08, 22.00. HR-MS (ESI) *m/z*: Calcd για C₂₁H₃₀O₄: [M1 - H]⁻ = 345.2071, βρέθηκε 345.2065.

1-Αδαμαντανοκαρβοξυλικός εστέρας της {1-[3,4-(διδυδροξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο}μεθανόλης (55)



Ο εστέρας **55** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα CH₂Cl₂/MeOH (100/1), με απόδοση 53%.

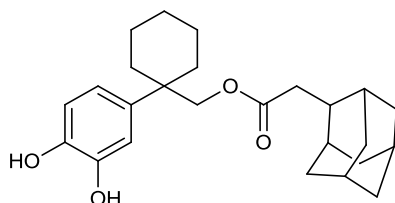
Στ: 215-116°C (ether / petroleum ether). ¹H-NMR (600MHz, MeOD) δ (ppm): 6.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2'), 6.79 – 6.72 (m, 2H, H-5', H-6'), 3.92 (s, 2H, CH₂O), 2.20 – 2.10 (m, 1H, H_{cyclohexyl}), 2.02 – 1.95 (m, 3H, CH_{adamantyl}), 1.86 – 1.70 (m, 12H, CH_{2adamantyl}), 1.69 – 1.54 (m, 6H, H_{cyclohexyl}), 1.51 – 1.36 (m, 3H, H_{cyclohexyl}).

¹H-NMR (600MHz, MeOD) δ (ppm): 179.14 (CO), 146.06 (C-3'), 144.31 (C-4'), 136.08 (C-1'), 119.76 (C-6'), 116.17 (C-5'), 115.84 (C-2'), 74.39 (CH₂O), 42.69 (C

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

cyclohexyl), 42.15 (C_{cyclohexyl}), 40.01 (C_{adamantyl}), 37.56 (CH₂ adamantyl), 33.91 (C_{cyclohexyl}), 29.41 (CH_{adamantyl}), 27.58 (C_{cyclohexyl}), 23.08 (C_{cyclohexyl}). HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₂₄H₃₂O₄: [M1 - H]⁻ = 383.2227, βρέθηκε 383.2224.

2-(αδαμανταν-2-υλο)οξικός εστέρας της {1-[3,4-(διυδροξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο}μεθανόλης (56)

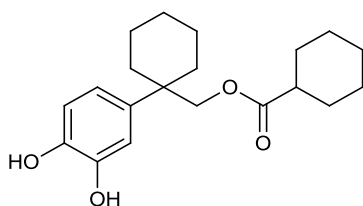


Ο εστέρας **56** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα CH₂Cl₂/MeOH (100/1), με απόδοση 55%.

Στ: 186-187°C (EtOAc). ¹H-NMR (600MHz, MeOD) δ (ppm): 6.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.74 – 6.67 (m, 2H, H-5', H-6'), 3.94 (s, 2H, CH₂O), 2.40 – 2.33 (m, 2H, CH₂CO), 2.13 – 2.00 (m, 1H, H_{adamantly}), 1.88 – 1.70 (m, 12H, H_{adamantly}), 1.65 - 1.47 (m, 7H, 2 x H_{adamantly}, 5 x H_{cyclohexyl}), 1.47 – 1.32 (m, 4H, H_{cyclohexyl}).

¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ (ppm): 175.24 (CO), 146.02 (C-3'), 144.32 (C-4'), 136.22 (C-1'), 119.60 (C-6'), 116.17 (C-5'), 115.64 (C-2'), 74.44 (CH₂O), 42.71 (C_{cyclohexyl}), 42.29 (C_{adamantly}), 39.98 (CH₂CO), 39.29 (C_{adamantly}), 39.18 (C_{adamantly}), 34.00 (C_{cyclohexyl}), 33.15 (C_{adamantly}), 32.45 (C_{adamantly}), 29.36 (C_{adamantly}), 29.30 (C_{adamantly}), 27.54 (C_{cyclohexyl}), 23.09 (C_{cyclohexyl}). HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₂₅H₃₄O₄: [M1 - H]⁻ = 397.2384, βρέθηκε 397.2384.

κυκλοεξανοκαρβοξυλικός εστέρας της {1-[3,4-(διυδροξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο}μεθανόλης (57)

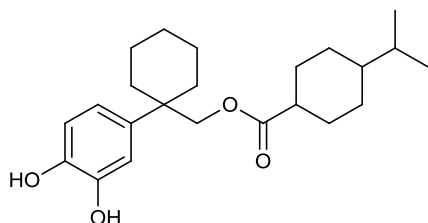


Ο εστέρας **57** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα CH₂Cl₂/MeOH (100/0.2), με απόδοση 91%.

Στ: 171-172°C (EtOAc / petroleum ether). ¹H NMR (600 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm): 6.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.80 – 6.72 (m, 2H, H-5', H-6'), 3.89 (s, 2H, CH₂O), 2.26 – 2.18 (m, 1H, CH), 2.12 – 2.02 (m, 2H, H_{cyclohexyl}, CH), 1.83 – 1.75 (m, 2H, CH), 1.69 – 1.55 (m, 5H, 2 x H_{cyclohexyl}, 3 x CH), 1.55 – 1.45 (m, 3H, H_{cyclohexyl}), 1.43 – 1.15 (m, 8H, 4 x H_{cyclohexyl}, 4 x CH).

¹³C NMR (151 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm): 175.49 (CO), 145.57 (C-3'), 143.81 (C-4'), 135.95 (C-1'), 119.45 (C-6'), 115.83 (C-5'), 115.36 (C-2'), 73.33 (CH₂O), 43.70 (C), 42.22 (C_{cyclohexyl}), 33.35 (C_{cyclohexyl}), 27.07 (C), 26.51 (C_{cyclohexyl}), 26.00 (C), 22.68 (C_{cyclohexyl}). HR-MS (ESI) m/z: Calcd για C₂₀H₂₈O₄: [M1 - H]⁻ = 331.1914, βρέθηκε 331.1918.

ισοπροπυλοκυκλοεξανοκαρβοξυλικός εστέρας της {1-[3,4-(διυδροξυ)φαινυλο]κυκλοεξανο}μεθανόλης (58)



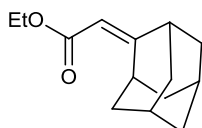
Ο εστέρας **58** παραλήφθηκε μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (silica gel) στην οποία ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το μίγμα CH₂Cl₂/MeOH (100/0.2), με απόδοση 58%.

Στ: 123-124°C (EtOAc / petroleum ether). ¹H NMR (600 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm): 6.94 – 6.91 (m, 2H, H-2'), 6.82 – 6.73 (m, 4H, H-5', H-6'), 3.95 (s, 2H, CH₂O), 3.91 (s, 2H, CH₂O), 2.18 – 2.14 (m, 1H, CH), 2.14 – 2.06 (m, 7H, 6 x CH, H_{cyclohexyl}), 2.05 – 1.99 (m, 2H, H_{cyclohexyl}, CH), 1.96 – 1.89 (m, 2H, CH), 1.79 – 1.72 (m, 2H, CH), 1.69 – 1.60 (m, 4H, H_{cyclohexyl}), 1.59 – 1.25 (m, 18H, 14 x H_{cyclohexyl}, 4 x CH), 1.14 – 0.96 (m, 6H, 6 x CH), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH₃), 0.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH₃).

^{13}C NMR (151 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ (ppm): 175.69 (CO), 174.97 (CO), 145.69 (C-3'), 143.94 (C-4'), 136.13 (C-1'), 135.95 (C-1'), 119.50 (C-6'), 119.37 (C-6'), 115.90 (C-5'), 115.44 (C-2'), 115.36 (C-2'), 73.53 (CH_2O), 73.34 (CH_2O), 44.30 (CH), 44.24 (CH), 44.02 (CH), 42.28 (C_{cyclohexyl}), 42.12 (C_{cyclohexyl}), 33.54 (CH_2 _{cyclohexyl}, CH), 33.36 (CH_2 _{cyclohexyl}, CH), 27.12 (CH_2 _{cyclohexyl}), 27.06 (CH_2 _{cyclohexyl}), 22.74 (CH_2 _{cyclohexyl}), 20.21 (CH_3), 20.06 (CH_3). HR-MS (ESI) m/z : Calcd για $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$: $[\text{M}1 - \text{H}]^- = 373.2384$, βρέθηκε 373.2385.

4.9 Μέθοδος σύνθεσης μη διαθέσιμων στο εργαστήριο οξέων

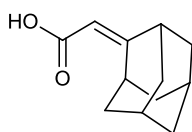
2-(αδαμανταν-2-υλιδεν)οξικός αιθυλεστέρας (59)



Σε σφαιρική που περιέχει 2-αδαμαντανόνη (2 g, 13.3 mmol) και φωσφονοοξικό τριαιθυλεστέρα (2.6 mL, 13.3 mmol) εντός άνυδρου βενζολίου (30 mL) υπό αργό και ψύξη προστέθηκε σταδιακά NaH 60% w/w (540 mg, 13.3 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, ο πτητικός διαλύτης εξατμίστηκε υπό κενό. Εν συνεχεία, το υπόλειμμα που προέκυψε διαλύθηκε σε διχλωρομεθάνιο (60 mL), εκπλύθηκε με νερό (3 x 20 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηράνθηκε (άνυδρο Na_2SO_4) και εξατμίστηκε μέχρι ξηρού. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης όπου διαλύτη έκλουσης αποτέλεσε το μίγμα $c\text{-Hex}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3/1). Το προϊόν παραλήφθηκε σε απόδοση 80%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.63 (s, 1H, CHCO), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.00-1.91 (m, 8H, $\text{CH}_{\text{adamantyl}}$), 1.90 – 1.79 (m, 6H, $\text{CH}_{\text{adamantyl}}$), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH_2).

2-(αδαμανταν-2-υλιδεν)οξικό οξύ (60)

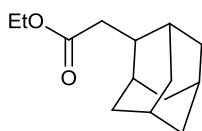


Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

Σε σφαιρική προστέθηκε ο εστέρας **59** (348 mg, 1.58 mmol) και υδατικό διάλυμα NaOH 15% (4.2 mL, 15.8 mmol) εντός αιθανόλης (30 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία βρασμού για 6 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης το υδατικό μίγμα εκπλύθηκε με Et₂O (3 x 10 mL) και παραλήφθηκε η υδατική στιβάδα. Αυτή οξυνίστηκε με υδατικό διάλυμα HCl 9% και εκπλύθηκε με Et₂O (3 x 10 mL). Η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε (άνυδρο Na₂SO₄) και εξατμίστηκε μέχρι ξηρού. Το προϊόν παραλήφθηκε σε απόδοση 100%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.60 (s, 1H, CHCO), 2.00-1.92 (m, 8H, CH_{adamantyl}), 1.90 – 1.81 (m, 6H, CH_{adamantyl}).

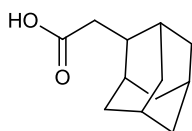
2-(αδαμανταν-2-υλο)οξικός αιθυλεστέρας (61)



Σε σφαιρική διαλύθηκε ο εστέρας **59** (50 mg, 0,227 mmol) εντός άνυδρης μεθανόλης και προστέθηκε φορμικό αμμώνιο (43 mg, 0.681 mmol) και 10% Pd/C (5 mg). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία βρασμού για 12 ώρες έχοντας κλείσει καλά το καπάκι της σφαιρικής. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, διηθήθηκε υπό κελλίτη® και το διήθημα συμπυκνώθηκε υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα διαλύθηκε σε CH₂Cl₂ (30 mL) και η οργανική αυτή στιβάδα εκπλύθηκε με νερό (3 x 10 mL). Η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε (άνυδρο Na₂SO₄) και εξατμίστηκε μέχρι ξηρού. Το προϊόν παραλήφθηκε σε απόδοση 69%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₃CH₂), 2.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂CO), 2.22 (m, 1H, CHCH₂CO), 1.90 – 1.77 (m, 8H, CH_{adamantyl}), 1.80-1.72 (m, 4H, CH_{adamantyl}), 1.57 – 1.49 (m, 2H, CH_{adamantyl}), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂).

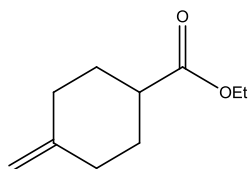
2-(αδαμανταν-2-υλο)οξικό οξύ(62)



Σε σφαιρική προστέθηκε ο εστέρας **61** (437 mg, 1.97 mmol) και υδατικό διάλυμα NaOH 15% (5.2 mL, 19.5 mmol) εντός αιθανόλης (40 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία βρασμού για 12 ώρες και θερμοκρασία δωματίου για 3 μέρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης το υδατικό μίγμα εκπλύθηκε με Et₂O (3 x 10 mL) και παραλήφθηκε η υδατική στιβάδα. Αυτή οξινίστηκε με υδατικό διάλυμα HCl 9% και εκπλύθηκε με Et₂O (3 x 10 mL). Η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε (άνυδρο Na₂SO₄) και εξατμίστηκε μέχρι ξηρού. Το προϊόν παραλήφθηκε σε απόδοση 88%.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂CO), 2.24 (m, 1H, CHCH₂CO), 1.93 – 1.78 (m, 8H, CH_{adamantyl}), 1.76-1.72 (m, 4H, CH_{adamantyl}), 1.60 – 1.54 (m, 2H, CH_{adamantyl}).

4-μεθυλενοκυκλοεξανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (**63**)



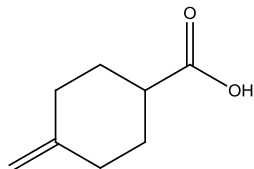
Σε τρίλαιμη φιάλη που περιέχει διαλυμένο μεθυλοτριφαινυλοφωσφίνο βρωμίδιο (2.728 g, 7.64 mmol) σε άνυδρο THF προστέθηκε t-BuOK (857 mg, 7.64 mmol) υπό αργό και ψύξη. Μετά την παρατήρηση αλλαγής χρώματος προστέθηκε στάγδην 4-οξοκυκλοεξανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας διαλυμένος σε άνυδρο THF και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης το μίγμα της αντίδρασης διηθήθηκε και το διήθημα εξατμίστηκε μέχρι ξηρού. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης όπου διαλύτη έκλουσης αποτέλεσε το μίγμα CH₂Cl₂/MeOH (100/1). Το προϊόν παραλήφθηκε σε απόδοση 97%⁴⁴.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.65 – 4.61 (m, 2H, gem-CH₂), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.46 – 2.40 (m, 1H, H_{cyclohexyl}), 2.36 – 2.31 (m, 2H, H_{cyclohexyl}),

Σύνθεση αναλόγων της υδροξυτυροσόλης με αντιμυκητιακή δράση.

2.09 – 2.02 (m, 2H, H_{cyclohexyl}), 2.02 – 1.96 (m, 2H, H_{cyclohexyl}), 1.62 – 1.53 (m, 2H, H_{cyclohexyl}), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

4-μεθυλενοκυκλοεξανοκαρβοξυλικό οξύ (64)



Σε σφαιρική προστέθηκε ο εστέρας **63** (755 mg, 4.49 mmol) και υδατικό διάλυμα NaOH 20% (8.98 mL, 44.9 mmol) εντός αιθανόλης (50 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης το υδατικό μίγμα εκπλύθηκε με Et₂O (3 x 10 mL) και παραλήφθηκε η υδατική στιβάδα. Αυτή οξινίστηκε με υδατικό διάλυμα HCl 9% και εκπλύθηκε με Et₂O (3 x 10 mL). Η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε (άνυδρο Na₂SO₄) και εξατμίστηκε μέχρι ξηρού. Το προϊόν παραλήφθηκε σε απόδοση 81%.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.69 (s, 2H, gem-CH₂), 2.73 – 2.64 (m, 1H, H_{cyclohexyl}), 2.45 – 2.38 (m, 2H, H_{cyclohexyl}), 2.16 – 2.08 (m, 4H, H_{cyclohexyl}), 1.77 – 1.64 (m, 2H, H_{cyclohexyl}).

5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barrett, D. From natural products to clinically useful antifungals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* **1587**, 224–233 (2002).
2. Gill, R. K. *et al.* Diverse biological activities of [1,5]-benzothiazepines: An updated review. *Chemistry & Biology Interface* **3**, 146–163 (2013).
3. Brown, G. D. *et al.* Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Science Translational Medicine* **4**, 165rv13-165rv13 (2012).
4. Watt, K. *et al.* Triazole use in the nursery: fluconazole, voriconazole, posaconazole, and ravuconazole. *Curr. Drug Metab.* **14**, 193–202 (2013).
5. Svetaz, L. A. *et al.* Antifungal drugs combinations: a patent review 2000-2015. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **26**, 439–453 (2016).
6. Zonios, D. *et al.* Update on Azole Antifungals. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* **29**, 198–210 (2008).
7. Fisher, M. C. *et al.* Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. *Science* **360**, 739–742 (2018).
8. Borris, R. P. Natural products research: perspectives from a major pharmaceutical company. *J Ethnopharmacol* **51**, 29–38 (1996).
9. Arif, T. *et al.* Natural products – antifungal agents derived from plants. *Journal of Asian Natural Products Research* **11**, 621–638 (2009).
10. Newman, D. J. *et al.* Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products* **79**, 629–661 (2016).
11. <https://www.galinos.gr>.
12. Adam, K., *et al.* Antifungal Activities of *Origanum vulgare* subsp. *hirtum*, *Mentha spicata*, *Lavandula angustifolia*, and *Salvia fruticosa* Essential Oils against Human Pathogenic Fungi. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **46**, 1739–1745 (1998).

13. Manohar, V. *et al.* Antifungal activities of origanum oil against *Candida albicans*. *Molecular and Cellular Biochemistry* 111–117 (2001).
14. Pereira, A. *et al.* Phenolic Compounds and Antimicrobial Activity of Olive (*Olea europaea* L. Cv. Cobrançosa) Leaves. *Molecules* **12**, 1153–1162 (2007).
15. Geweely, N. *Antifungal activity of ozonized olive oil (Oleozone)*. **8530**, (2006).
16. Tagliafierro, L. *et al.* The protective role of olive oil hydroxytyrosol against oxidative alterations induced by mercury in human erythrocytes. *Food and Chemical Toxicology* **82**, 59–63 (2015).
17. Gorzynik-Debicka, M. *et al.* Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. *International Journal of Molecular Sciences* **19**, 686 (2018).
18. Mateu-de Antonio, J. *et al.* Olive Oil and Infection. in *Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases* 485–498 (Elsevier, 2013). doi:10.1016/B978-0-12-397156-2.00036-3
19. Martínez, L. *et al.* Hydroxytyrosol: Health Benefits and Use as Functional Ingredient in Meat. *Medicines* **5**, 13 (2018).
20. Robles-Almazan, M. *et al.* Hydroxytyrosol: Bioavailability, toxicity, and clinical applications. *Food Research International* **105**, 654–667 (2018).
21. Nychas, G. J. E. Natural antimicrobials from plants. in *New Methods of Food Preservation* (ed. Gould, G. W.) 58–89 (Springer US, 1995). doi:10.1007/978-1-4615-2105-1_4
22. Zoric, N. *et al.* Hydroxytyrosol expresses antifungal activity in vitro. *Curr Drug Targets* **14**, 992–998 (2013).
23. Kubo, I. *et al.* Antifungal activity of octyl gallate: structural criteria and mode of action. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 347–350 (2001).

24. Kubo, I. *et al.* Structural functions of antimicrobial long-chain alcohols and phenols. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **3**, 873–880 (1995).
25. Burke, T. R. *et al.* Hydroxylated aromatic inhibitors of HIV-1 integrase. *J. Med. Chem.* **38**, 4171–4178 (1995).
26. Alcudia F *et al.* Method of preparing hydroxytyrosol esters, esters thus obtained and use of same. PCT WO 2004/005237 (2004).
27. Trujillo, M. *et al.* Lipophilic Hydroxytyrosyl Esters. Antioxidant Activity in Lipid Matrices and Biological Systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **54**, 3779–3785 (2006).
28. Mateos, R. *et al.* New Lipophilic Tyrosyl Esters. Comparative Antioxidant Evaluation with Hydroxytyrosyl Esters. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **56**, 10960–10966 (2008).
29. Torregiani, E. *et al.* Cerium(III) chloride-promoted chemoselective esterification of phenolic alcohols. *Tetrahedron Letters* **46**, 2193–2196 (2005).
30. Ishihara, K. *et al.* Trifluoromethanesulfonate as an Extremely Active Acylation Catalyst. *Journal of the American Chemical Society* **117**, 4413–4414 (1995).
31. Appendino, G. *et al.* Chemoselective Esterification of Phenolic Acids and Alcohols. *Organic Letters* **4**, 3839–3841 (2002).
32. Lucas, R. *et al.* Surface-Active Properties of Lipophilic Antioxidants Tyrosol and Hydroxytyrosol Fatty Acid Esters: A Potential Explanation for the Nonlinear Hypothesis of the Antioxidant Activity in Oil-in-Water Emulsions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **58**, 8021–8026 (2010).

33. Gordon, M. H. *et al.* Antioxidant Activity of Hydroxytyrosol Acetate Compared with That of Other Olive Oil Polyphenols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **49**, 2480–2485 (2001).
34. Bernini, R. *et al.* Synthesis of a novel ester of hydroxytyrosol and α -lipoic acid exhibiting an antiproliferative effect on human colon cancer HT-29 cells. *European Journal of Medicinal Chemistry* **46**, 439–446 (2011).
35. Inanaga, J. *et al.* Esterification by Means of Mixed Anhydride and Its Application to Large-ring Lactonization. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **52**, 1989–1993 (1979).
36. Narayanan, V. L. & *et al.* Synthesis of 1-methyladamantano[1,2-b]pyrrolidine, a novel heterocyclic system. *The Journal of Organic Chemistry* **36**, 4127–4129 (1971).
37. <https://en.chem-station.com/reactions-2/2014/03/horner-wadsworth-emmons-hwe-reaction.html>.
38. Cuenca-Estrella, M. Antifungal drug resistance mechanisms in pathogenic fungi: from bench to bedside. *Clinical Microbiology and Infection* **20**, 54–59 (2014).
39. Evangelinos, M. *et al.* Minos as a novel Tc1/mariner-type transposable element for functional genomic analysis in *Aspergillus nidulans*. *Fungal Genetics and Biology* **81**, 1–11 (2015).
40. Berridge, M. V. *et al.* Tetrazolium dyes as tools in cell biology: New insights into their cellular reduction. in *Biotechnology Annual Review* **11**, 127–152 (Elsevier, 2005).

41. Belmonte-Reche, E. *et al.* Tyrosol and hydroxytyrosol derivatives as antitrypanosomal and antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **119**, 132–140 (2016).
42. Sepporta, M. V. *et al.* Enhanced chemopreventive activity of hydroxytyrosol on HL60 and HL60R cells by chemical conversion into thio derivatives. *Eur J Pharm Sci* **48**, 790–798 (2013).
43. Botta, G. *et al.* Carbon nanotubes supported tyrosinase in the synthesis of lipophilic hydroxytyrosol and dihydrocaffeoyl catechols with antiviral activity against DNA and RNA viruses. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **23**, 5345–5351 (2015).
44. Bailey, W. F. *et al.* Preparation of (1-norbornylmethyl)lithium. *Organometallics* **12**, 239–240 (1993).