

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ»

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΠΡΑΣΙΝΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΕΤΟ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ
ΤΟΥ ΓΑΛΑΚΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΜΑΝΙΤΑΡΙΩΝ**

**ΜΠΑΤΣΙΚΑ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ
ΧΗΜΙΚΟΣ**

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2020

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΠΡΑΣΙΝΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΕΤΟ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΓΑΛΑΚΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ
ΜΑΝΙΤΑΡΙΩΝ**

ΜΠΑΤΣΙΚΑ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ

A.M.: 181512

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Γεώργιος Κόκοτος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γεώργιος Κόκοτος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Δημήτριος Γεωργιάδης, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

Σταματία Βασιλείου, Επίκουρη Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

21/07/2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα λιπαρά οξέα αποτελούν κύρια συστατικά των κυριότερων τάξεων λιπιδίων (τριγλυκερίδια, φωσφολιπίδια, κλπ.). Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των ενώσεων αυτών είναι ότι παρουσιάζουν από μόνες τους βιολογικές δράσεις, όπως για παράδειγμα ως λιπιδικοί μεσολαβητές σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Το γεγονός ότι αποτελούν συστατικά πολλών τροφίμων και φυσικών προϊόντων αποτέλεσε πόλο έλξης για τη διερεύνηση των βιολογικών ιδιοτήτων τους.

Σημαντική κατηγορία των λιπαρών οξέων αποτελούν τα ασυνήθιστα λιπαρά οξέα που φέρουν μία λειτουργική ομάδα, όπως υδροξύλιο ή κέτο ομάδα. Παρόλα αυτά, λίγη προσοχή έχει δοθεί μέχρι σήμερα στις ενώσεις αυτές. Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία διαπιστώνουμε ότι ελάχιστα παραδείγματα είναι διαθέσιμα για τη σύνθεση KFAs. Αν και τα 3-κέτο λιπαρά οξέα είναι ενδιάμεσα στη β-οξειδωση, λίγα είναι γνωστά όσον αφορά την προέλευση μίας σειράς κέτο λιπαρών οξέων, που διαφέρουν ως προς το μήκος της αλυσίδας και τις θέσεις της κέτο ομάδας. Για το λόγο αυτό, αποτελούν ένα νέο ερευνητικό πεδίο καθώς οι γνώσεις μας είναι περιορισμένες ως προς τις χημικές και τις βιολογικές τους ιδιότητες.

Στην εργασία, αυτή, αναπτύσσεται μία γενική μεθοδολογία για την άμεση σύνθεση μίας σειράς KFAs, αλλά και των αντίστοιχων υδρόξυ λιπαρών οξέων (HFAs). Η συνθετική πορεία που αναπτύξαμε αποτελεί μία γενική, αποτελεσματική, φιλική προς το περιβάλλον μέθοδο για τη σύνθεση των KFAs. Ως στάδιο κλειδί για το σχηματισμό της ομάδας της κετόνης επιλέξαμε την εφαρμογή ενός νέου φωτοχημικού πρωτοκόλλου, υδροακυλίωσης ολεφινών. Αυτή η πράσινη φωτοχημική αντίδραση πραγματοποιείται υπό ήπιες συνθήκες χρησιμοποιώντας το νερό ως διαλύτη, οικιακούς λαμπτήρες για ακτινοβολήση και ένα φθινό, εμπορικά διαθέσιμο φωτοεκκινητή, το φαινυλογλυοξυλικό οξύ.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Σύνθεση λιπιδίων, λιπαρά οξέα, βιοδραστικά συστατικά τροφίμων.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: κέτο λιπαρά οξέα, πράσινη αντίδραση, υδροακυλίωση, υδρόξυ λιπαρά οξέα, φωτοχημεία.

ABSTRACT

Fatty acids are essential components of the main lipid classes (triacylglycerols, phospholipids etc), however exhibiting biological roles and activities by their own right, such as lipid mediators in inflammatory conditions. Since fatty acids are widespread in nature and are basic components of foods and natural products, research on their role as bioactive nutrients and their impact on human health is an ever expanding field.

Saturated fatty acids carrying functional groups, like a hydroxyl or a keto (oxo) functionality, have attracted limited attention so far. An unexplored up to date class of naturally occurring fatty acids is that of keto (oxo) fatty acids (KFAs). Although 3-keto fatty acids are found as minor components in animal tissues and are generally intermediates in β -oxidation, little is known about the origin of a range of naturally occurring minor keto fatty acids, differing in chain length and the positions of the keto group.

Upon a thorough search in literature, it became apparent that scarce examples for the synthesis of KFAs exist, which cannot provide a general approach for the synthesis of most key members of KFAs. The aim of the present study was the development of a general efficient method for the synthesis of KFAs and related compounds, such as hydroxy fatty acids (HFAs). Easy access to such compounds would allow an extended study of their bioactivities. A fast, green, reliable, one-step and photochemical process was developed for the synthesis of a library of keto fatty acids. As a key step for the formation of the ketone group, we chose the application of a new photochemical hydroacylation protocol. This green photochemical hydroacylation reaction is carried out under mild reaction conditions on water as the solvent, employing cheap household lamps as the irradiation source, and phenylglyoxylic acid, a cheap, organic, and commercially available compound, as the photoinitiator.

SUBJECT AREA: Synthesis of bioactive lipids, fatty acids, bioactive food components.

KEYWORDS: green reaction, hydroacylation, hydroxy fatty acids, keto fatty acids, photochemistry.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Γεώργιο Κόκοτο για την ανάθεση του θέματος, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την καθοδήγηση που μου έδωσε αλλά και την αμέριστη συμπαράσταση που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια υλοποίησης της παρούσας εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Δημήτριο Γεωργιάδη και την Επίκουρη Καθηγήτρια Σταματία Βασιλείου για το χρόνο που διέθεσαν και για τις χρήσιμες συμβουλές και διορθώσεις τους.

Ευχαριστίες, ακόμα, θα ήθελα να δώσω στον Επίκουρο Καθηγητή Χριστόφορο Κόκοτο για την καταλυτική συμβολή του ως προς τη διεκπεραίωση του ερευνητικού μέρους καθώς και τη συγγραφή της διατριβής. Επιπροσθέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας και ιδιαίτερα τα μέλη της ερευνητικής ομάδας του κ. Γ. Κόκοτου, παλιά και νέα, για την άψογη συνεργασία και τη βοήθεια που μου προσέφεραν εντός του Εργαστηρίου.

Τέλος, τίποτα από όλα αυτά δε θα είχε πραγματοποιηθεί χωρίς την αμέριστη στήριξη και συνεχή ενθάρρυνση των δικών μου ανθρώπων, της οικογένειάς μου και των φίλων μου, οι οποίοι όλα αυτά τα χρόνια είναι δίπλα μου στην επίτευξη των στόχων μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	23
1.1 Εισαγωγή στα λιπαρά οξέα	23
1.1.1 Γενικά για τα λιπαρά οξέα.....	23
1.1.2 Μεταβολισμός λιπαρών οξέων και η σημασία τους	25
1.2 Υδροξύ λιπαρά οξέα	30
1.2.1 Η χρησιμότητα των υδροξύ λιπαρών οξέων	30
1.2.2 FAHFAs ως βιοδραστικά λιπίδια	34
1.2.3 Υδροξύ λιπαρά οξέα και η σχέση με τους λιποπολυσακχαρίτες	36
1.3 Κέτο λιπαρά οξέα	38
1.3.1 Γενικά για τα κέτο λιπαρά οξέα	38
1.3.2 Κέτο λιπαρά οξέα σε γαλακτοκομικά προϊόντα.....	39
1.3.3 Κέτο λιπαρά οξέα στα μανιτάρια.....	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	43
2.1 Σύνθεση 10-κετοστεατικού οξέος από το αντίστοιχο διυδροξύ στεατικό οξύ	43
2.2 Σύνθεση 10-κετοστεατικού οξέος μέσω άκυλο μηλονικών εστέρων	44
2.3 Σύνθεση 12-κετοστεατικού οξέος από το καστορέλαιο	45
2.4 Σύνθεση 12-κετοστεατικού οξέος από αλειφατικές αλδεΐδες	46
2.5 Σύνθεση 8-κετοστεατικού οξέος μέσω ακετυλιδίων αργύρου και χλωριδίων ημιεστερικών οξέων.....	47
2.6 Σύνθεση 9-κετοστεατικού και 10-κετοστεατικού οξέος μέσω άκυλο μηλονικών οξέων	47
2.7 Σύνθεση 6-κετοπαλμιτικού οξέος μέσω ενός μηχανισμού ελεύθερων ριζών	48
2.8 Σύνθεση 7-κετοπαλμιτικού οξέος μέσω κυκλοεξανόνης	49

2.9	Σύνθεση 9-κετοστεατικού οξέος από το 9-υδροξυδεκαοκτα-10,12-ενοϊκό οξύ	50
2.10	Σύνθεση μείγματος 9-κετο- και 10-κετοστεατικών οξέων από αλκένυλο οξύ	50
2.11	Σύνθεση 8-κετο-, 10-κετο- και 12-κετοστεατικών οξέων από τα αντίστοιχα υδροξυστεατικά οξέα	51
2.12	Ολική σύνθεση 7-κετοστεατικού οξέος	52
2.13	Σύνθεση 10-κετοπαλμιτικού οξέος για την παραγωγή τροποποιημένων λιπαρών οξέων	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3		54
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4		56
4.1	Φωτοχημική σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων	56
4.1.1	Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των κέτο λιπαρών οξέων (KFAs)	57
4.1.2	Συνθετική πορεία προς παραλαβή του 6-κετοστεατικού οξέος (6-KSA)	58
4.1.3	Γενικά για την φωτοκατάλυση	59
4.1.4	Μηχανισμοί στη φωτοχημεία	59
4.1.5	Τρόποι ενεργοποίησης στη φωτοκατάλυση	61
4.1.6	Φωτοξειδοαναγωγική κατάλυση με ορατό φως	63
4.1.7	Φωτοφυσικές ιδιότητες του συμπλόκου τρις(2,2'-διπυριδίνη) του ρουθηνίου (Ru(bpy) ₃ ²⁺)	64
4.1.8	Γενικά για την υδροακυλίωση	64
4.2	Συνθετικές πορείες	69
4.2.1	Αποτίμηση φασμάτων 6-KSA	72
4.2.2	Σύνθεση των υπόλοιπων KFAs	73
4.2.3	Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση του 10-κετοπαλμιτικού οξέος (10-KPA)	77
4.2.4	Συνθετική πορεία προς παραλαβή του 10-κετοπαλμιτικού οξέος (10-KPA)	77
4.2.5	Αποτίμηση φασμάτων 10-KPA	78
4.2.6	Φωτοχημική σύνθεση των 10-KSA, 16-KSA και 14-KPA	79
4.2.7	Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των 10-KSA, 16-KSA και 14-KPA	80

4.2.8 Συνθετική πορεία προς παραλαβή του 10-κετοστεατικού οξέος (10-KSA)	81
4.2.9 Μηχανισμός ολεφινοποίησης Wittig	82
4.2.10 Μηχανισμός αποπροστασίας TBDMS-ομάδας.....	83
4.2.11 Αποτίμηση φασμάτων 10-KSA	84
4.2.12 Σύνθεση 16-KSA και 14-KPA	85
4.2.13 Σύνθεση 14-KPA	86
4.3 Σύνθεση υδρόξυ λιπαρών οξέων	87
4.3.1 Σύνθεση του 6-υδροξυστεατικού οξέος (6-HSA)	88
4.3.2 Αποτίμηση φασμάτων 6-HSA.....	88
4.3.3 Σύνθεση των υπόλοιπων HFAs.....	89
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	91
5.1 Γενικό πειραματικό μέρος.....	91
5.1.1 Αντιδραστήρια και διαλύτες	91
5.1.2 Όργανα και διατάξεις	91
5.1.3 Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας	92
5.1.4 Χρωματογραφία στήλης	92
5.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί ενώσεων	93
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....	117
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	120

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Σύνθεση 10-κετοστεατικού οξέος.....	43
Σχήμα 2: Σύνθεση 10-κετοστεατικού οξέος.....	45
Σχήμα 3: Σύνθεση 12-κετοστεατικού οξέος.....	46
Σχήμα 4: Σύνθεση 12-κετοστεατικού οξέος.....	46
Σχήμα 5: Σύνθεση 8-κετοστεατικού οξέος.....	47
Σχήμα 6: Σύνθεση 9-κετοστεατικού και 10-κετοστεατικού οξέος.....	48
Σχήμα 7: Σύνθεση 6-κετοπαλμιτικού οξέος.....	49
Σχήμα 8: Σύνθεση 7-κετοπαλμιτικού οξέος.....	49
Σχήμα 9: Σύνθεση 9-κετοστεατικού οξέος.....	50
Σχήμα 10: Σύνθεση μείγματος 9-κετο και 10-κετοστεατικών οξέων.....	51
Σχήμα 11: Σύνθεση 8-κετο-, 10-κετο- και 12-κετοστεατικών οξέων.....	51
Σχήμα 12: Σύνθεση 7-κετοστεατικού οξέος.....	53
Σχήμα 13: Σύνθεση 10-κετοπαλμιτικού οξέος.....	53
Σχήμα 14: KFAs που σχεδιάστηκαν για σύνθεση.....	57
Σχήμα 15: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση KFAs.....	58
Σχήμα 16: Πορεία σύνθεσης 6-KSA.....	58
Σχήμα 17: Πιθανοί φωτοκαταλυτικοί κύκλοι.....	60
Σχήμα 18: Φωτοκαταλυτικός κύκλος.....	61
Σχήμα 19: Ενεργοποίηση με μεταφορά ηλεκτρονίου.....	62
Σχήμα 20: Ενεργοποίηση με μεταφορά ατόμου υδρογόνου.....	62

Σχήμα 21: Ενεργοποίηση μέσω μεταφοράς ενέργειας.....	63
Σχήμα 22: Φωτοκαταλυτικός κύκλος του συμπλόκου Ru(bpy) ₃ Cl ₂	64
Σχήμα 23: Αναγωγική σύζευξη αλδεϋδών με ολεφίνες.	65
Σχήμα 24: Αντίδρασης αλδεϋδών με ολεφίνες.	65
Σχήμα 25: Υδροακυλίωση ολεφινών με χρήση καταλύτη ροδίου και της προστιθέμενης ομάδας 2-αμινο-3-πικολίνης.	66
Σχήμα 26: Υδροακυλίωση ολεφινών με χρήση καταλύτη ροδίου και ορθο-υδρόξυ αρωματικά υποστρώματα ως κατευθυντήριες ομάδες.	67
Σχήμα 27: Υδροακυλίωση ολεφινών με χρήση καταλύτη ροδίου και β-καρβόνυλο αλδεϋδών.....	67
Σχήμα 28: Υδροακυλίωση ολεφινών μέσω θερμικών ριζικών μηχανισμών.....	68
Σχήμα 29: Υδροακυλίωση ολεφινών με χρήση φαινυλογλυοξυλικού οξέος.	68
Σχήμα 30: Μηχανισμός οξειδωσης αλκοολών με χρήση PCC.	69
Σχήμα 31: Μηχανισμός φωτοχημικής αντίδρασης υδροακυλίωσης μέσω φαινυλογλυοξυλικού οξέος.....	71
Σχήμα 32: Φάσμα ¹ H NMR του 6-KSA (60) (CDCl ₃ , 400 MHz).....	72
Σχήμα 33: Φάσμα ¹³ C NMR του 6-KSA (60) (CDCl ₃ , 100MHz).	73
Σχήμα 34: Πορεία σύνθεσης του 7-KSA.	74
Σχήμα 35: Πορεία σύνθεσης 8-KSA.....	74
Σχήμα 36: Πορεία σύνθεσης 9-KSA.....	75
Σχήμα 37: Πορεία σύνθεσης του 12-KSA.	75
Σχήμα 38: Πορεία σύνθεσης 6-KPA.....	75
Σχήμα 39: Πορεία σύνθεσης 7-KPA.....	76

Σχήμα 40: Πορεία σύνθεσης 8-KPA.....	76
Σχήμα 41: Πορεία σύνθεσης 9-KPA.....	77
Σχήμα 42: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση του 10-KPA.	77
Σχήμα 43: Πορεία σύνθεσης του 10-KPA.	78
Σχήμα 44: Φάσμα ^1H NMR του 10-KPA (109) (CDCl_3 , 400 MHz).....	78
Σχήμα 45: Φάσμα ^{13}C NMR του 10-KPA (109) (CDCl_3 , 100 MHz).	79
Σχήμα 46: Ρετροσυνθετική πορεία σύνθεσης κέτο λιπαρών οξέων.	80
Σχήμα 47: Πορεία σύνθεσης του 10-KSA.	82
Σχήμα 48: Μηχανισμός ολεφिनτοποίησης Wittig.....	83
Σχήμα 49: Μηχανισμός αποπροστασίας TBDMS-ομάδας.	83
Σχήμα 50: Φάσμα ^1H NMR του 10-KSA (126) (CDCl_3 , 400 MHz).....	84
Σχήμα 51: Φάσμα ^{13}C NMR του 10-KSA (126) (CDCl_3 , 100 MHz).	85
Σχήμα 52: Πορεία σύνθεσης του 16-KSA.	86
Σχήμα 53: Πορεία σύνθεσης του 14-KPA.	87
Σχήμα 54: Πορεία σύνθεσης του 6-HSA.	88
Σχήμα 55: Φάσμα ^1H NMR του 6-HSA (141) (CDCl_3 , 400 MHz).....	88
Σχήμα 56: Φάσμα ^{13}C NMR του 6-HSA (141) (CDCl_3 , 100 MHz).	89
Σχήμα 57: HFAs που συντέθηκαν.....	90

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Δομή φωσφολιπιδίου (λεκιθίνη).	23
Εικόνα 2: Δομή τριγλυκεριδίου.	23
Εικόνα 3: Παραδείγματα <i>cis</i> - και <i>trans</i> - λιπαρών οξέων.	25
Εικόνα 4: Δομή και μεταβολισμός ω-3 και ω-6 PUFAs.	27
Εικόνα 5: Τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα αποθηκεύονται σε φωσφολιπιδικές μεμβράνες και λιπιδικά σωματίδια και απελευθερώνονται από PLA ₂	28
Εικόνα 6: Δομές του AA(20:4 ω-6), EPA (20:5 ω-3) και των οξυγονωμένων τους μεταβολιτών PGE ₂ και PGE ₃ αντίστοιχα.	30
Εικόνα 7: Δομή εστολιδίου.	31
Εικόνα 8: Δομή FAHFA.	31
Εικόνα 9: Προτεινόμενος ρόλος των υποδοχέων λιπαρών οξέων στις δράσεις των FAHFAs στη μεταβολική ρύθμιση.	36
Εικόνα 10: Δομή LPSs των Gram-αρνητικών βακτηρίων.	37
Εικόνα 11: Δομή Λιπιδίου A του βακτηρίου E. Coli.	38
Εικόνα 12: Δομή α-λικανικού οξέος.	39
Εικόνα 13: Σχηματισμός οξυγονωμένων λιπαρών οξέων σε μηρυκαστικά.	40
Εικόνα 14: <i>Lactarius theiogalus</i>	41
Εικόνα 15: <i>Lactarius chrysorrheus</i>	42
Εικόνα 16: Δομή 6-κετοστεατικού οξέος.	42

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά παραδείγματα FAHFAs.	33
---	----

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από τον Φεβρουάριο 2019 έως τον Ιούνιο 2020, υπό την εποπτεία του Καθηγητή Γεωργίου Κόκοτου.

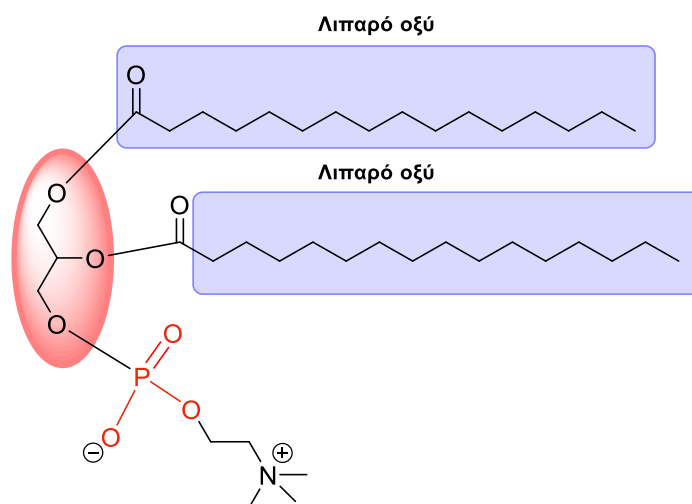
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

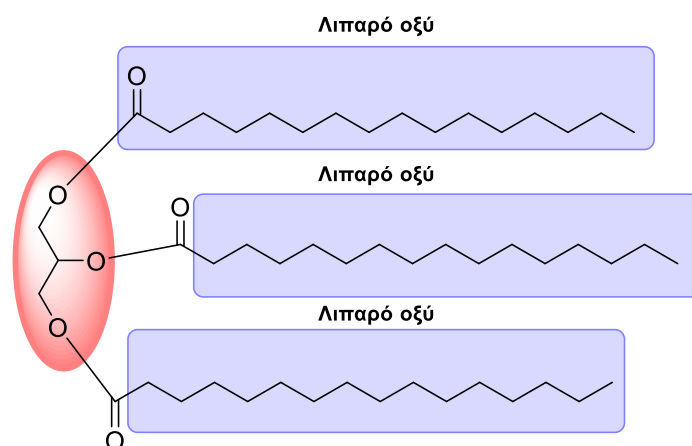
1.1 Εισαγωγή στα λιπαρά οξέα

1.1.1 Γενικά για τα λιπαρά οξέα

Τα λιπαρά οξέα (FA) είναι αλειφατικά μονοκαρβοξυλικά οξέα με μακριά ανθρακική αλυσίδα και αποτελούν το κύριο συστατικό των μεγαλύτερων κατηγοριών λιπιδίων. Παίζουν σημαντικό ρόλο ως δομικά στοιχεία κυτταρικών μεμβρανών με τη μορφή φωσφολιπιδίων ή ως αποθέματα ενέργειας στον λιπώδη ιστό με τη μορφή τριγλυκεριδίων (TAGs) (Εικόνα 1,2).^{1,2}



Εικόνα 1: Δομή φωσφολιπιδίου (λεκιθίνη).



Εικόνα 2: Δομή τριγλυκεριδίου.

Τα λιπαρά οξέα μπορούν να ταξινομηθούν σε διάφορες κατηγορίες. Ανάλογα με το μήκος της αλυσίδας τους κατηγοριοποιούνται σε λιπαρά οξέα μικρής αλυσίδας (SCFAs), τα οποία αποτελούνται από 2 έως 6 άτομα άνθρακα, λιπαρά οξέα μεσαίας αλυσίδας (MCFAs), που περιέχουν 7 έως 12 άτομα άνθρακα, λιπαρά οξέα μακριάς αλυσίδας (LCFAs) με 13 έως 22 άτομα άνθρακα και λιπαρά οξέα πολύ μακριάς αλυσίδας με περισσότερα από 22 άτομα άνθρακα.^{1,2}

Ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία διπλών δεσμών μεταξύ των ατόμων άνθρακα κατηγοριοποιούνται σε κορεσμένα και ακόρεστα.

- Εάν όλοι οι άνθρακες της αλυσίδας ενός λιπαρού οξέος συνδέονται μόνο με απλούς δεσμούς, τότε εκείνο κατατάσσεται στην κατηγορία των κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFAs).
- Εάν υπάρχουν ένας ή περισσότεροι διπλοί δεσμοί στην αλυσίδα ενός λιπαρού οξέος, τότε εκείνο κατατάσσεται στην κατηγορία των ακόρεστων λιπαρών οξέων.
 - Εάν σε ένα ακόρεστο λιπαρό οξύ υπάρχει μόνο ένας διπλός δεσμός, τότε εκείνο κατατάσσεται στην κατηγορία των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFAs).
 - Εάν σε ένα ακόρεστο λιπαρό οξύ υπάρχουν δύο ή περισσότεροι διπλοί δεσμοί, τότε εκείνο κατατάσσεται στην κατηγορία των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs).

Το μήκος της ανθρακικής αλυσίδας καθώς και η παρουσία διπλών δεσμών επηρεάζει τα χαρακτηριστικά ενός λιπαρού οξέος. Οι διπλοί δεσμοί στα ακόρεστα λιπαρά οξέα μπορούν να είναι διευθετημένοι είτε *cis*- είτε *trans*- (Εικόνα 3). Στα τρόφιμα, οι διπλοί δεσμοί των λιπαρών οξέων που υπάρχουν σε αυτά, είναι κατά κύριο λόγο *cis*- διευθετημένοι. Η παρουσία ενός *cis*-διπλού δεσμού σε ένα λιπαρό οξύ οδηγεί σε ελάττωση του σημείου τήξεως του, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα να είναι υγρό σε θερμοκρασία δωματίου.³

trans-Λιπαρά οξέα, βρίσκονται σπάνια. Συνήθως, βρίσκονται σε μικρές ποσότητες στο λιπώδη ιστό και στο γάλα των μηρυκαστικών.³ Ακόμη,

trans- λιπαρά οξέα μπορούν να παραχθούν κατά την υδρογόνωση ακόρεστων ελαίων, όπως κατά την παραδοσιακή παρασκευή της μαργαρίνης. Τα *trans*-λιπαρά οξέα (TFAs) αποτελούν μία ξεχωριστή ομάδα καθότι διαθέτουν ως επί το πλείστον επιζήμιες επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου.⁴ Συνιστάται ότι, η πρόσληψη λίπους πρέπει να έχει κυρίως τη μορφή ακόρεστων λιπών, ιδιαίτερα των PUFAs, να ελαχιστοποιείται η πρόσληψη των SFAs και να αποφεύγονται τα TFAs.^{5,6}

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) υποδιαιρούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τα ωμέγα-6 (ω-6) και τα ωμέγα-3 (ω-3) λιπαρά οξέα με βάση την απόσταση του πρώτου διπλού δεσμού από το άκρο του μορίου.^{3,5,6} Όλα τα μέλη της οικογένειας των ωμέγα-6 (ω-6) λιπαρών οξέων έχουν τον πρώτο διπλό δεσμό μεταξύ του έκτου και του έβδομου ατόμου άνθρακα από την τελική μεθυλομάδα, ενώ όλα τα μέλη της οικογένειας των ωμέγα-3 (ω-3) λιπαρών οξέων έχουν τον πρώτο διπλό δεσμό τους μεταξύ του τέταρτου ατόμου άνθρακα.³



Εικόνα 3: Παραδείγματα *cis*- και *trans*- λιπαρών οξέων.

1.1.2 Μεταβολισμός λιπαρών οξέων και η σημασία τους

Το ανθρώπινο σώμα, *de novo* συνθέτει τα περισσότερα είδη απαραίτητων λιπαρών οξέων από το ακετυλο-συνένζυμο Α. Έτσι, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι οποιοδήποτε μακροθρεπτικό συστατικό

μπορεί να μετατραπεί σε λιπαρό οξύ. Ουσιαστικά, το ακετυλο-συνένζυμο Α καρβοξυλιώνεται για να σχηματίσει το μηλονικό εστέρα, ο οποίος μεταβιβάζεται σε μία πρωτεΐνη η οποία φέρει ακυλο-ομάδες (ACP). Δύο άτομα άνθρακα από τον μηλονυλο-ACP προστίθενται στην αναπτυσσόμενη αλυσίδα λιπαρών οξέων που εκκινείται από ακετυλο-ACP κατά τη διαδικασία ακυλίωσης, αποκαρβοξυλίωσης και αναγωγής του φωσφορικού δινουκλεοτιδίου αδενίνης νικοτιναμιδίου (NADPH). Αυτή η διεργασία λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ σε περιόδους υπερβολικής παραγωγής ενέργειας, οδηγώντας στη σύνθεση και στη δημιουργία αποθέματος λίπους υπό μορφή TAG. Έτσι, το στεατικό οξύ (18:0) και το παλμιτικό οξύ (16:0) μπορούν να μετατραπούν μέσω της 9-δεσατουράσης σε ελαϊκό οξύ (OA, 18:1 n-9) και παλμιτελαϊκό οξύ (16:1 n-7) αντίστοιχα. Η ζύμωση της κυτταρίνης σε μηρυκαστικά παράγει μεγάλες ποσότητες προπιονικού οξέος, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να αντικαταστήσει τον εστέρα του οξικού οξέος ως σημείο εκκίνησης για τη σύνθεση των λιπαρών οξέων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, τη δημιουργία λιπαρών οξέων με αλυσίδα περιττού αριθμού ανθράκων που μπορούν να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες για την πρόσληψη λίπους γαλακτοκομικής προέλευσης.⁶

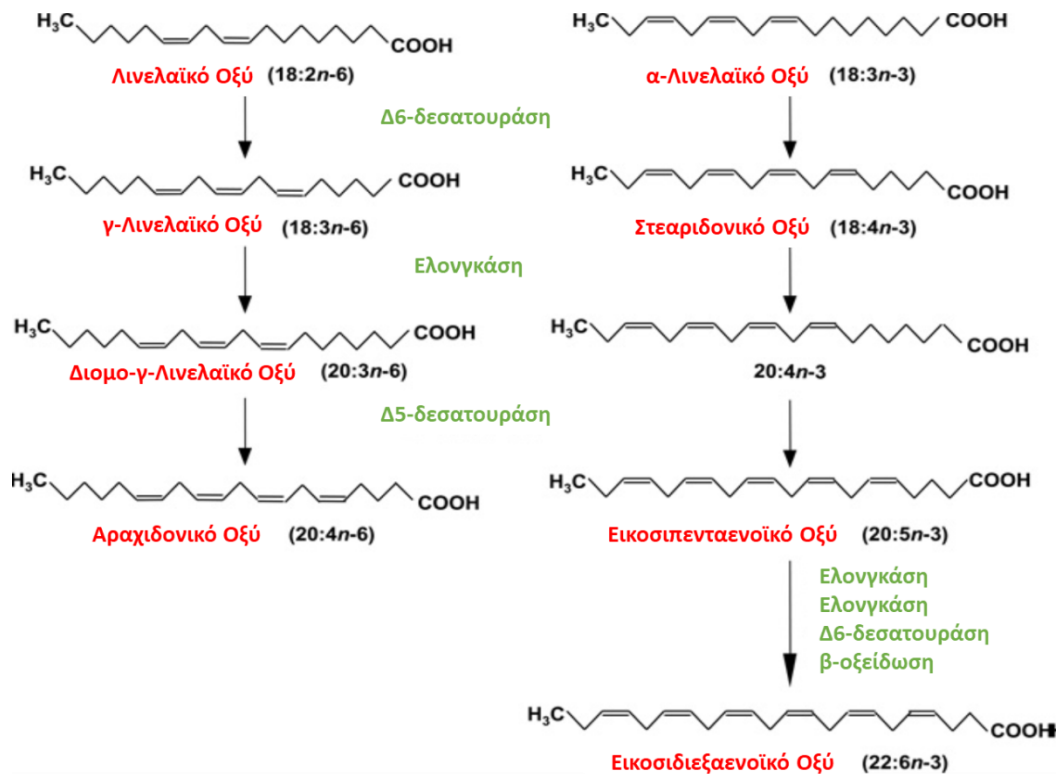
Οι δύο σημαντικότερες κατηγορίες PUFAs, τα ω-3 και τα ω-6 λιπαρά οξέα, είναι απαραίτητα για την υγεία του ανθρώπου, όμως δεν μπορούν να συντεθούν *de novo* από τον ανθρώπινο οργανισμό. Για αυτό, πρέπει να λαμβάνονται απ' ευθείας μέσω της διατροφής ή μέσω άλλων PUFAs. Τα σημαντικότερα PUFAs είναι το λινελαϊκό (LA, 18:2 ω-6) και το α-λινελαϊκό οξύ (ALA, 18:3 ω-3) τα οποία μπορούν να χρησιμεύσουν ως πρόδρομες ενώσεις για τον σχηματισμό άλλων λιπαρών οξέων.^{6,7} Επειδή αυτά τα δύο λιπαρά οξέα δεν μπορούν να συντεθούν σε θηλαστικά, ορίζονται ως απαραίτητα λιπαρά οξέα.⁷ Σημαντικές πηγές ω-6 λιπαρών οξέων είναι τα φυτικά έλαια όπως καλαμπόκι και σογιέλαιο, ενώ πηγές ω-3 λιπαρών οξέων είναι τα ψάρια, όπως ο σολωμός, η πέστροφα και ο τόνος.⁸

Παρόλο που τα κύτταρα των θηλαστικών δεν μπορούν να συνθέσουν το λινελαϊκό και το α-λινελαϊκό οξύ, μπορούν να τα μεταβολίσουν με την εισαγωγή περαιτέρω διπλών δεσμών (αποκορεσμός) και μέσω της

επιμήκυνσης της αλειφατικής αλυσίδας (επιμήκυνση) (Εικόνα 3,4).⁹ Έτσι, το λινελαϊκό οξύ (LA) μπορεί να μετατραπεί σε γ-λινελαϊκό οξύ (18:3 ω-6), το οποίο με τη σειρά του μετατρέπεται σε διομο-γ-λινελαϊκό οξύ (20:3 ω-6) για να παράγει το ενδιάμεσο αραχιδονικό οξύ (AA) (20:4 ω-6) με διάφορα ένζυμα δεσατουράσης και ελονγκάσης. Το αραχιδονικό οξύ (AA) μεταβολίζεται περαιτέρω στο εικοσα-πενταενοϊκό οξύ (22:5 ω-6) ή στα εικοσανοειδή.⁷⁻⁹

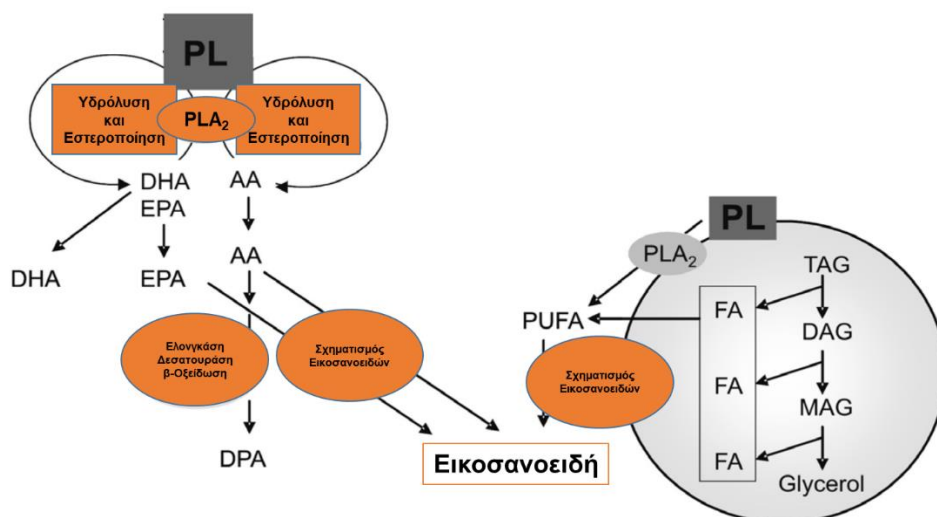
Χρησιμοποιώντας την ίδια σειρά ενζύμων με εκείνη που χρησιμοποιείται για τον μεταβολισμό των ω-6 PUFAs, το α-λινελαϊκό οξύ (18:3 ω-3) μετατρέπεται σε στεαριδονικό οξύ (18:4 ω-3) και εικοσατετραενοϊκό οξύ (20:4 ω-3) για να σχηματίσει το εικοσιπενταενοϊκό οξύ (EPA). Το EPA μεταβολίζεται περαιτέρω στο εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ (22:6 ω-3) ή στα εικοσανοειδή.⁷⁻⁹

Εφόσον για την μετατροπή των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων απαιτούνται τα ίδια ένζυμα (Εικόνα 4), παρατηρείται ένας ανταγωνισμός μεταξύ των οικογενειών των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων για τον μεταβολισμό, όπου η περίσσεια του ενός προκαλεί σημαντική μείωση του άλλου.⁷



Εικόνα 4: Δομή και μεταβολισμός ω-3 και ω-6 PUFAs.

Τα εικοσανοειδή, είναι προϊόντα που συντίθενται από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα 20 ανθρακοατόμων, το AA (ω -6) και το EPA (ω -3). Επειδή οι μεμβράνες αποτελούνται κυρίως από το AA συγκριτικά με το EPA, το AA είναι ο κυρίαρχος πρόδρομος για τη βιοσύνθεση των εικοσανοειδών. Οι καρβοξυλομάδες των ω -6 και των ω -3 PUFAs εστεροποιούνται με τις υδροξυλομάδες του σκελετού της γλυκερόλης των φωσφολιπιδίων ή των γλυκεριδίων. Έτσι τα ω -6 και ω -3 PUFAs αποθηκεύονται σε εστεροποιημένη μορφή σε φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών ή σε λιπιδικά σωματίδια συνδεδεμένα με ουδέτερα γλυκερίδια στον πυρήνα και σε πολικά φωσφολιπίδια στην κυτοσολική επιφάνεια (Εικόνα 5).¹⁰ Το AA, μετατρέπεται σε προσταγλανδίνες, λευκοτριένια και άλλα προϊόντα λιποξυγενάσης ή κυκλοοξυγενάσης. Αυτά τα προϊόντα είναι σημαντικοί ρυθμιστές κυτταρικών λειτουργιών με φλεγμονώδη, αθηρογενή και προθρομβωτικά αποτελέσματα.⁷



Εικόνα 5: Τα ω -3 και ω -6 λιπαρά οξέα αποθηκεύονται σε φωσφολιπιδικές μεμβράνες και λιπιδικά σωματίδια και απελευθερώνονται από PLA₂. AA, αραχιδονικό οξύ. DAG, διακυλογλυκερόλη. DHA, εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ; DPA, εικοσιδιπενταενοϊκό οξύ. EPA, εικοσιπενταενοϊκό οξύ. FA, λιπαρό οξύ; Glycerol, γλυκερόλη; MAG, μονοακυλογλυκερόλη; PL, φωσφολιπίδιο. PLA₂, φωσφολιπάση A₂. PUFA, πολυακόρεστο λιπαρό οξύ; TAG, τριακυλογλυκερόλη.¹⁰

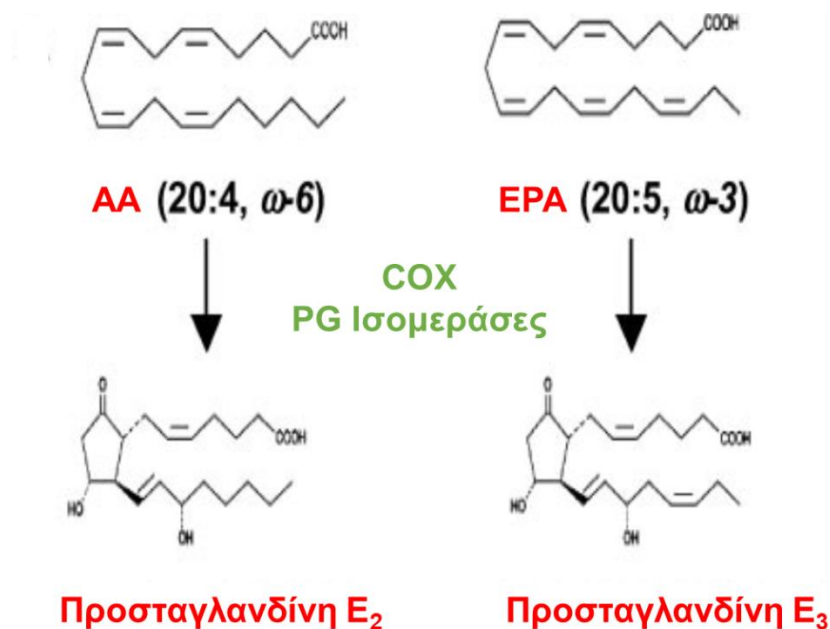
Η διαφορά μεταξύ των εικοσανοειδών που προέρχονται από ω -3 και ω -6 λιπαρά οξέα είναι ότι οι περισσότεροι από τους μεσολαβητές που σχηματίζονται από το EPA και το DHA παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ εκείνοι που σχηματίζονται από AA είναι προ-φλεγμονώδεις

μεσολαβητές ή εμφανίζουν άλλες επιδράσεις πολλαπλασιασμού της νόσου.^{11,12}

Οι προσταγλανδίνες (PG) είναι βιοδραστικά λιπίδια τα οποία προέρχονται από τον μεταβολισμό των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) και παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες βιολογικές διεργασίες, όπως η κυτταρική διαίρεση, οι ανοσολογικές αποκρίσεις και η επούλωση πληγών.¹³ Η αύξηση της παραγωγής PG είναι συνδεδεμένη με διάφορες ασθένειες, όπως η οξεία και χρόνια φλεγμονή καθώς και ο καρκίνος του παχέος εντέρου.¹³ Το AA βρίσκεται σε εστεροποιημένη μορφή στη θέση sn-2 των φωσφολιπιδικών μεμβρανών.¹⁰ Η κυκλοοξυγενάση (COX) γνωστή και ως PG συνθάση, είναι το βασικό ένζυμο κατά τη σύνθεση PG από το AA.¹³ Η COX μετατρέπει το AA σε PGH₂, τον κοινό πρόδρομο όλων των προστανοειδών. Έχουν παρατηρηθεί δύο ισόμορφες COX. Η COX-1 εκφράζεται σχεδόν σε όλα τα κύτταρα. Η COX-2 επάγεται σε πολλούς κυτταρικούς τύπους από ένα ευρύ φάσμα προφλεγμονωδών ή μιτογόνων παραγόντων.¹³ Η PG που προέρχεται από την COX-2 προάγει τη φλεγμονή αυξάνοντας την αγγειακή διαπερατότητα και την αγγειοδιαστολή και κατευθύνοντας τη σύνθεση και τη μετανάστευση των προφλεγμονωδών κυτοκινών στη θέση της φλεγμονής.¹⁴ Η ασυνήθιστη έκφραση της COX-2 θεωρείται αιτία εμφάνισης ενός αριθμού καρκινοπαθειών.¹⁵⁻¹⁸ Οι μιτογόνες και προφλεγμονώδεις λειτουργίες της COX-2 συνδέονται κυρίως με την υπερβολική σύνθεση της PGE₂.¹⁹ Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η PGE₂ ενισχύει τη δική της παραγωγή προκαλώντας έτσι την έκφραση της COX-2 σε διάφορα κύτταρα.²⁰ Το γεγονός αυτό, εικάζεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στις παρατεταμένες, πολλαπλασιαστικές και χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις και μπορεί να εξηγήσει την υπερέκφραση της COX-2 σε όγκους.¹⁰ Παρατηρώντας ότι η διαθεσιμότητα του ελεύθερου AA βοηθά στον περιορισμό της σύνθεσης της PG, θεωρούμε ότι η ρύθμιση της διαθεσιμότητας του AA θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως μέσο αλλαγής της σύνθεσης της PG και να αποτρέψει τις παθολογικές επιδράσεις της PGE₂. Το EPA και το DHA είναι ω-3 PUFA που βρίσκονται κυρίως σε ιχθυέλαια. Το EPA και DHA ανταγωνίζονται με το AA τόσο στο επίπεδο ενσωμάτωσης στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης όσο στην COX η οποία με τη σειρά

Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

της παράγει την PGE₃ (Εικόνα 6).^{21,22} Τα συμπληρώματα διατροφής των ιχθυελαίων πλούσια σε ω-3 PUFAs θεωρούνται προληπτικά μέτρα κατά διαφόρων ασθενειών, όπως η αρθρίτιδα και ο καρκίνος.²³



Εικόνα 6: Δομές του AA (20:4 ω-6), EPA (20:5 ω-3) και των οξυγονωμένων τους μεταβολιτών PGE₂ και PGE₃ αντίστοιχα.

1.2 Υδρόξυ λιπαρά οξέα

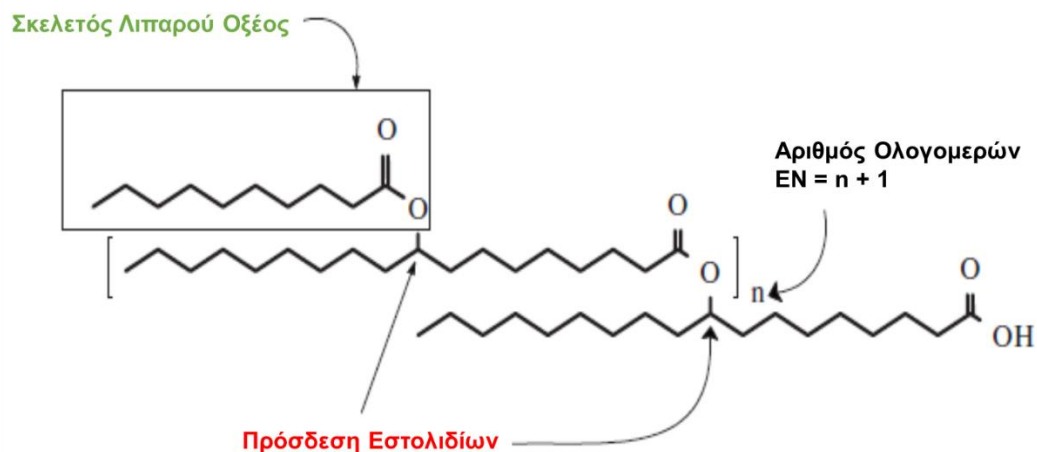
1.2.1 Η χρησιμότητα των υδρόξυ λιπαρών οξέων

Τα υδρόξυ λιπαρά οξέα (HFAs) είναι πολυλειτουργικές ενώσεις που έχουν ποικίλες εφαρμογές. Τόσο αυτά, όσο και τα παράγωγά τους χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά, τα χρώματα, τις επικαλύψεις, τα λιπαντικά όπως και στη βιομηχανία τροφίμων. Παράλληλα, αποτελούν χρήσιμα χημικά ενδιάμεσα στη σύνθεση χημικών ουσιών και φαρμακευτικών προϊόντων, ιδιαίτερα όταν είναι οπτικά καθαρά. Τα HFAs προέρχονται από μία ποικιλία φυσικών πηγών, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών ελαίων σπόρων, μικροοργανισμών, επιφανειακών κηρών κωνοφόρων δέντρων, κοπής φυτών, και φελλού.²⁴

Σε πολλές από τις φυσικές πηγές, τα HFAs, βρίσκονται ως τμήματα εστολιδίων, τα οποία είναι ολιγομερή μόρια που αποτελούνται από υδρόξυ άκυλο ομάδες συνδεδεμένες μεταξύ τους μέσω εστερικών δεσμών μεταξύ της

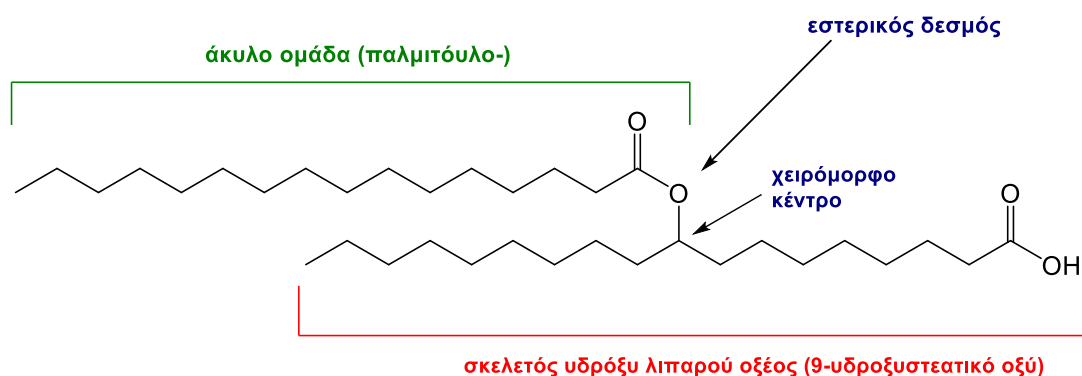
πλευράς της υδρόξυ πλευρικής αλυσίδας μίας ακυλο ομάδας και της λειτουργικής ομάδας $-COO$ ενός άλλου (Εικόνα 7). Τα εστολίδια έχουν πιθανές χρήσεις ως λιπαντικά, πρόσθετα καλλυντικών, μελάνια εκτύπωσης.²⁴⁻

26



Εικόνα 7: Δομή εστολιδίου.

Το 2014 ανακαλύφθηκε μια νέα κατηγορία βιοδραστικών λιπιδίων οι εστέρες λιπαρών οξέων με υδρόξυ λιπαρά οξέα (FAHFAs).²⁷ Η δομή των FAHFAs συνδυάζει ένα απλό λιπαρό οξύ μαζί με ένα υδροξυλιωμένο λιπαρό οξύ (αποτελώντας το σκελετό του μορίου) (HFA) (Εικόνα 8).



Εικόνα 8: Δομή FAHFA.

Λόγω της πληθώρας των πιθανών συνδυασμών λιπαρών οξέων και υδροξυλιωμένων λιπαρών οξέων, παρατηρείται μεγάλη ποικιλία FAHFAs. Έτσι μετά από πολλαπλές έρευνες έχουν βρεθεί περισσότερες από 16 οικογένειες FAHFAs που διαθέτουν διαφορετική σύνθεση λιπαρών οξέων και υδρόξυ λιπαρών οξέων, και στην ίδια οικογένεια, παρατηρούνται πολλαπλά

ισομερή, τα οποία ορίζονται από τη θέση του εστερικού δεσμού (Πίνακας 1).^{27,28} Παράλληλα, σημαντικό ρόλο παίζει η απεικόνιση (*S*) ή (*R*) του εναντιομερούς.²⁹ Τα πλέον άφθονα λιπαρά οξέα που ανευρίσκονται μεταξύ των FAHFAs είναι το ελαϊκό, παλμιτικό και παλμιτελαϊκό οξύ, ενώ η υδροξυλιωμένη υπομονάδα προέρχεται κυρίως από κορεσμένα λιπαρά οξέα, όπως το παλμιτικό ή το στεατικό οξύ (Πίνακας 1).²⁷

FAHFAs	Εστέρες υδρόξυ λιπαρών οξέων
PAHSAs	Οικογένεια παλμιτικών οξέων εστεροποιημένων με υδρόξυ στεατικό οξύ
5-PAHSA	Παλμιτικό οξύ εστεροποιημένο με 5-υδροξυστεατικό οξύ
9-PAHSA	Παλμιτικό οξύ εστεροποιημένο με 9-υδροξυστεατικό οξύ
10-PAHSA	Παλμιτικό οξύ εστεροποιημένο με 10-υδροξυστεατικό οξύ
11-PAHSA	Παλμιτικό οξύ εστεροποιημένο με 11-υδροξυστεατικό οξύ
12-PAHSA	Παλμιτικό οξύ εστεροποιημένο με 12-υδροξυστεατικό οξύ
13-PAHSA	Παλμιτικό οξύ εστεροποιημένο με 13-υδροξυστεατικό οξύ
9-OAHPA	Ελαϊκό οξύ εστεροποιημένο με 9-υδροξυστεατικό οξύ
DHAHDHA	Εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ εστεροποιημένο με εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ
DHAHLA	Εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ εστεροποιημένο με

Λινελαϊκό οξύ

LAHDHA

Λινελαϊκό οξύ εστεροποιημένο με
εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ

13-DHAHLA

Εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ εστεροποιημένο με 13-
υδροξυλινελαϊκό οξύ

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά παραδείγματα FAHFAs.

Τα FAHFAs συναντώνται στο αίμα και σε πολλούς ιστούς (λευκό και καφέ λιπώδη ιστό, ήπαρ, μυς, καρδιά, πάγκρεας, νεφρά, πνεύμονες, θύμος αδένας) στον άνθρωπο και στα τρωκτικά.²⁸ Συγχρόνως, FAHFAs έχουν παρατηρηθεί στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.³⁰ Είναι πολύ πιθανό, τα FAHFAs να υπάρχουν σε πολλά είδη καθώς διάφορες αναλύσεις δείχνουν την παρουσία FAHFAs σε ορισμένα τρόφιμα, σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα, ωστόσο.²⁷ Επιπρόσθετα, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ανάλογα με τον τύπο των FAHFAs που εξετάζεται, οι τιμές είναι διαφορετικές ανάλογα με τον ιστό. Στον ορό των ανθρώπων και των ποντικών παρατηρήθηκαν τιμές της τάξης nmol/L, και υπάρχει 2 έως 10 φορές περισσότερο 9-PAHSA (παλμιτικό οξύ εστεροποιημένο με 9-υδροξυστεατικό οξύ) από ότι 5-PAHSA (παλμιτικό οξύ εστεροποιημένο με 5-υδροξυστεατικό οξύ).^{27,31} Στα ποντίκια, παρατηρήθηκε ότι οι τιμές ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό από τον ένα ιστό στον άλλον.²⁷ Έτσι, τα υψηλότερα επίπεδα 9-PAHSA βρίσκονται στο λευκό και καφέ λιπώδη ιστό, ενώ υπάρχουν περίπου 5 φορές λιγότερα στο ήπαρ και τα νεφρά, και έως 20 φορές λιγότερο στο πάγκρεας.²⁷

Τα FAHFAs συντίθενται *de novo* στους ιστούς, ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχει διευκρινιστεί η βιοσυνθετική τους πορεία. Οι γνωστοί συνθετικοί πρόδρομοι των FAHFA είναι λιπαρά οξέα και υδροξυλιωμένα λιπαρά οξέα. Ένα ένζυμο της οικογένειας λιπιδίων ακυλοτρανσφεράσης θα μπορούσε να εμπλέκεται στη μεταφορά ενός λιπαρού οξέος σε ένα υδροξυλιωμένο λιπαρό οξύ.^{27,32} Επίσης, σύμφωνα με έρευνες, η χορήγηση ω-3 συμπληρωμάτων λιπαρών οξέων σε διαβητικό ασθενή και σε παχύσαρκους ποντικούς αυξάνει την περιεκτικότητα των DHAHLA (εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ εστεροποιημένο με λινελαϊκό οξύ), LAHDHA (λινελαϊκό οξύ εστεροποιημένο με εικοσιδιεξαενοϊκό

οξύ) και DHAHDHA (εικοσιδιεξανοϊκό οξύ εστεροποιημένο με εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ) (FAHFAs που προέρχονται από το λινελαϊκό οξύ LA και από το εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ DHA της οικογένειας των ω-3 λιπαρών οξέων), ενώ η περιεκτικότητα σε PAHSAs (οικογένεια παλμιτικών εστεροποιημένων οξέων από ένα υδροξυλιωμένο στεατικό οξύ) παραμένει σταθερή.³¹

Ομοίως, η πορεία αποικοδόμησης των FAHFA είναι ελάχιστα γνωστή. Σύμφωνα με μία *in vitro* διεργασία, που διεξήχθη σε μία ανθρώπινη κυτταρική σειρά HEK293, παρατηρείται η ύπαρξη δύο υδρολασών: AIG1 (πρωτεΐνη που επάγεται από το ανδρογόνο γονίδιο 1) και ADTRP (ανδρογονοεξαρτώμενη πρωτεΐνη ρύθμισης TFPI) οι οποίες στοχεύουν κατά προτίμηση τα FAHFAs.³³ Μία άλλη επιστημονική μελέτη επισημαίνει την παρουσία μίας παγκρεατικής λιπάσης CEL (λιπάση καρβοξυλικού εστέρα) επίσης ικανή να υδρολύει FAHFAs.³⁴ Η αποικοδόμηση των FAHFAs ρυθμίζεται τόσο τοπικά όσο και συστηματικά, πιθανώς διαφορετικά ανάλογα με τον ιστό.^{31,34}

1.2.2 FAHFAs ως βιοδραστικά λιπίδια

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα βιοδραστικά λιπίδια είναι λιπίδια που παίζουν πολλούς δυναμικούς ρόλους σε ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών δραστηριοτήτων, συμπεριλαμβανομένης της δομής και της οργάνωσης της μεμβράνης, της μεταβολικής και γονιδιακής ρύθμισης, της δομής και της λειτουργίας των πρωτεϊνών, της παραγωγής ενέργειας και της σηματοδότησης.³⁵ Τα FAHFAs ανήκουν στην κατηγορία των βιοδραστικών λιπιδίων.

Συγκεκριμένα, τα FAHFAs αυξάνουν την πρόσληψη της γλυκόζης στα λιποκύτταρα διεγείροντας τη μετατόπιση του GLUT-4 (μεταφορέας γλυκόζης). Ακόμη, αυξάνουν την έκκριση της ινσουλίνης από το πάγκρεας και την έκκριση του GLP-1 από τα εντερικά ενδοκρινικά κύτταρα και μειώνουν τη μακροφαγική φλεγμονή. Ιστοί που εμπλέκονται: λιπώδης ιστός, πάγκρεας, έντερα, ήπαρ, μακροφάγοι, μύες.²⁸

Έτσι τα PAHSAs:

- Μειώνουν το σάκχαρο αίματος και αυξάνουν την ανοχή στη γλυκόζη.²⁷

- Διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης άμεσα ή έμμεσα μέσω GLP-1.²⁷
- Αυξάνουν τη μεταφορά της γλυκόζης.²⁷

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα FAHFAs έχουν επίσης αντιφλεγμονώδη δράση.^{27,30-32} Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι το DHAHLA εμπλέκεται στις ευεργετικές επιδράσεις των ω-3 PUFAs.³¹

Έτσι τα FAHFAs:

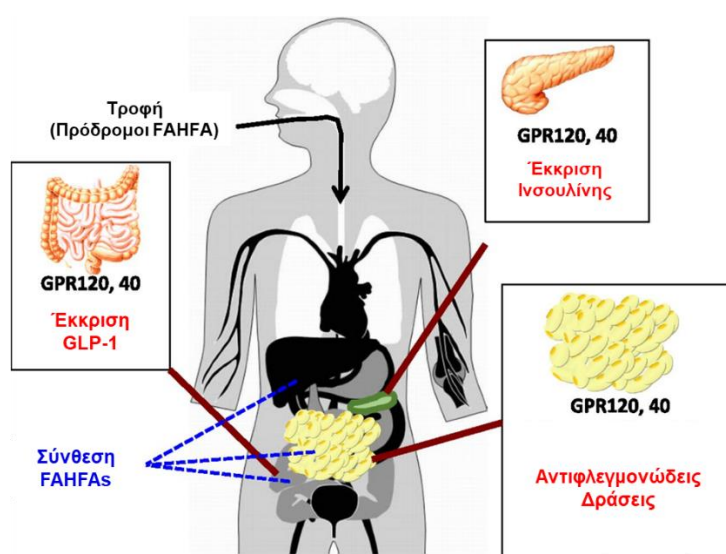
- Μειώνουν την έκκριση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών.^{27,31}
- Ενεργοποιούν ανοσιακά κύτταρα και περιορίζουν την ενεργοποίηση των μακροφάγων.³¹
- Μειώνουν την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων κατά την ελκώδη κολίτιδα στους ποντικούς.³⁶

Τα βιοδραστικά λιπίδια μπορούν να επηρεάσουν τη βιολογία μέσω της δέσμευσης σε υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων, όπως τους υποδοχείς που είναι συζευγμένοι με G πρωτεΐνες (G-protein coupled receptors).

Ο GPR120 είναι ένας υποδοχέας για τα ακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως τα ω-3 PUFAs, ο οποίος είναι ιδιαίτερα σημαντικός επειδή η ενεργοποίησή του διεγείρει ιδιαίτερα την παραγωγή ινσουλίνης και παρεμβαίνει στις αντιφλεγμονώδεις δράσεις αυτών των λιπαρών οξέων.³⁷ Σύγχρονες επιστημονικές μελέτες έδειξαν ότι η αναστολή της έκφρασης GPR120 στα λιποκύτταρα των ποντικών 3T3-L1 καταργεί τα ευεργετικά αποτελέσματα των FAHFAs στη μεταφορά ινσουλινοεξαρτώμενης γλυκόζης.²⁷ Επίσης, άλλες έρευνες κατέδειξαν ότι στα κύτταρα Paneth η παρουσία του AH7614, ενός αναστολέα GPR120, αποκλείει την ευεργετική επίδραση των PAHSAs.³⁶

Μεταγενέστερες μελέτες που αφορούσαν τις βιοδραστικές ιδιότητες των PAHSAs έφεραν στο φως νέα αποτελέσματα. Τόσο το 9-PAHSA όσο και το 5-PAHSA, αναλόγως το ποσοστό με το οποίο βρίσκονται στο εσωτερικό του οργανισμού, ενεργοποιούν τον GPR40, ο οποίος ενισχύει την έκκριση ινσουλίνης που διεγείρεται από γλυκόζη από τα παγκρεατικά β-κύτταρα.³⁸ Συγκεκριμένα, η χρόνια χορήγηση PAHSAs σε chow- και HFD- ποντίκια είχε

ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των PAHSAs στον ορό του αίματος και στους ιστούς βελτιώνοντας έτσι την ευαισθησία στην ινσουλίνη όπως και την ανοχή στη γλυκόζη χωρίς τη μεταβολή του σωματικού βάρους.³⁸ Συγχρόνως, η χορήγηση PAHSAs μόνο σε chow- ποντίκια αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης και διεγείρει την παραγωγή GLP-1.³⁸ Τα PAHSAs, είναι επιλεκτικοί αγωνιστές του GPR40, αυξάνοντας τη ροή του Ca^{2+} όχι όμως της AMP.³⁸ Έτσι, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι ο GPR120 και ο GPR40 φαίνεται να είναι δύο πιθανοί υποδοχείς που μεσολαβούν στις επιδράσεις των FAHFAs (Εικόνα 9).



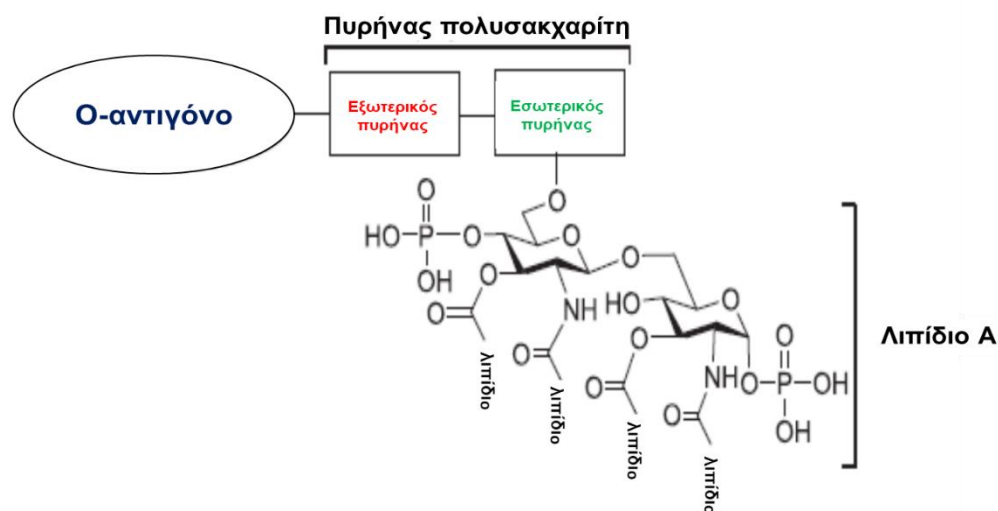
Εικόνα 9: Προτεινόμενος ρόλος των υποδοχέων λιπαρών οξέων στις δράσεις των FAHFAs στη μεταβολική ρύθμιση.

1.2.3 Υδρόξυ λιπαρά οξέα και η σχέση με τους λιποπολυσακχαρίτες

Οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) είναι ένα από τα πλέον άφθονα συστατικά της εξωτερικής μεμβράνης και ένας από τους κύριους λοιμογόνους παράγοντες για τα Gram αρνητικά βακτήρια.³⁹⁻⁴² Οι LPS, γνωστοί και ως ενδοτοξίνες μπορούν να προκαλέσουν θανατηφόρα νοσήματα, όπως το σύνδρομο της σήψης.^{40,43,44} Δομικά, οι LPS αποτελούνται από τρία συστατικά, ένα επαναλαμβανόμενο O-αντιγόνο πολυσακχαρίτη, έναν πυρήνα πολυσακχαρίτη που περιλαμβάνει έναν εσωτερικό πυρήνα και έναν εξωτερικό πυρήνα και ένα τμήμα γλυκολιπιδίου που αναφέρεται ως λιπίδιο A (Εικόνα 10). Το λιπίδιο A είναι η υδρόφοβη περιοχή του LPS που αγκυρώνει το LPS στην βακτηριακή κυτταρική μεμβράνη και είναι επίσης ο κύριος επίτοπος LPS

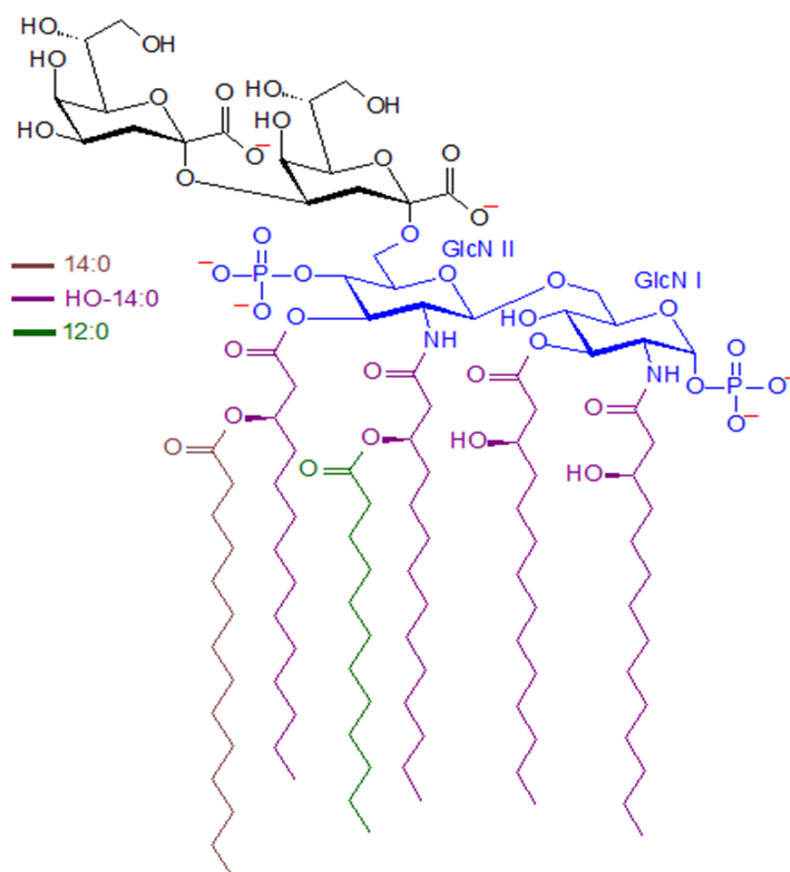
Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

που αναγνωρίζεται από το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα.^{43,45} Συνεπώς, το λιπίδιο A είναι το πλέον ανοσολογικά δραστικό συστατικό των LPS.³⁹



Εικόνα 10: Δομή LPSs των Gram-αρνητικών βακτηρίων.

Το Λιπίδιο A πολλών αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, π.χ. *Salmonella* και *Escherichia Coli*, έχει δεσμευμένο με έναν αμιδικό δεσμό ένα 3-*R*-υδροξυαλκανοϊκό οξύ ως ένα κοινό και εξέχον συστατικό στοιχείο, και η υδροξυλομάδα συχνά ακυλιώνεται από μακριά λιπαρά οξέα (Εικόνα 11).³⁹ Το λιπίδιο A μπορεί επίσης να περιέχει ορισμένες ακόρεστες λιπιδικές αλυσίδες. Πολλές μελέτες έδειξαν ότι το μήκος ακυλο αλυσίδας, ο αριθμός τους και το σχήμα υποκατάστασης των λιπιδίων A παίζει πρωτεύοντα ρόλο στον προσδιορισμό της ενδοτοξικότητας και της λοιμογόνου δράσης των αντίστοιχων βακτηρίων.⁴⁶



Εικόνα 11: Δομή Λιπιδίου A του βακτηρίου E. Coli.

Έτσι, στην προσπάθεια ταυτοποίησης της δομής των λιπιδίων A, η παρασκευή οπτικά ενεργών διακλαδισμένων ακυλιωμένων 3-υδρόξυ λιπαρών οξέων έχει μελετηθεί εκτενώς.²⁸

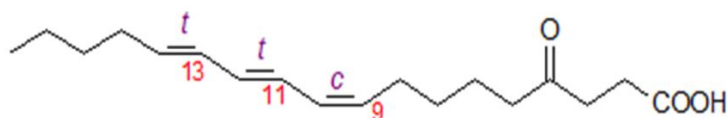
1.3 Κέτο λιπαρά οξέα

1.3.1 Γενικά για τα κέτο λιπαρά οξέα

Μία κατηγορία φυσικών λιπαρών οξέων η οποία δεν έχει ερευνηθεί εκτενώς είναι αυτή των κέτο (όξο) λιπαρών οξέων (KFAs). Παρόλο που τα 3-κέτο λιπαρά οξέα είναι ενδιάμεσα στη β-οξειδωση, λίγα είναι γνωστά όσον αφορά την προέλευση μίας σειράς κέτο λιπαρών οξέων, που διαφέρουν ως προς το μήκος της αλυσίδας και τις θέσεις της κέτο ομάδας.

Ωστόσο, έχουν βρεθεί ανάλογα μερικών κοινών φυτικών υδρόξυ λιπαρών οξέων. Για παράδειγμα, το (9E,11E)-13-οξοδεκαοκτα-9,11-διενοϊκό οξύ ένα ανάλογο του κοριολικού οξέος, είναι ένα κύριο συστατικό του σπορελαίου *Monnina emarginata*, όπου συνοδεύεται από μια μικρή ποσότητα

(*E*)-13-οξοδεκαοκτα-9-ενοϊκού οξέος. Παρομοίως, το (10*E*,12*E*)-9-οξοδεκαοκτα-10,12-διενοϊκό οξύ συνοδεύει το διπορφεκολικό οξύ σε σπορέλαια *Dimorphotheca*. Τα οξομονοενοϊκά λιπαρά οξέα έχουν βρεθεί σε ένα αριθμό σπορελαίων συμπεριλαμβανομένων των *Cuspidaria pterocarpa* και *Marrisa foetida*. Το ξεχωριστό κέτο οξύ, λικανικό ή (9*Z*,11*E*,13*E*)-4-οξοδεκαοκτα-9,11,13-τριενοϊκό οξύ ή 4-κετο-α-ελεοστεατικό οξύ ανέρχεται στο 60% του σπορελαίου *Licania rigida*, ενώ ένα 4-κέτο ανάλογο του α-παραρανικού οξέος βρέθηκε στο *Chrysobalanus icacao* (Εικόνα 12).⁴⁷



Εικόνα 12: Δομή α-λικανικού οξέος.

Τέλος, το (*E*)-9-οξοδεκ-2-ενοϊκό οξύ είναι μια φερομόνη που βρίσκεται στο βασιλικό πολτό που παράγεται από τις βασίλισσες μέλισσες για τον έλεγχο των δραστηριοτήτων των εργαζόμενων μελισσών.⁴⁷

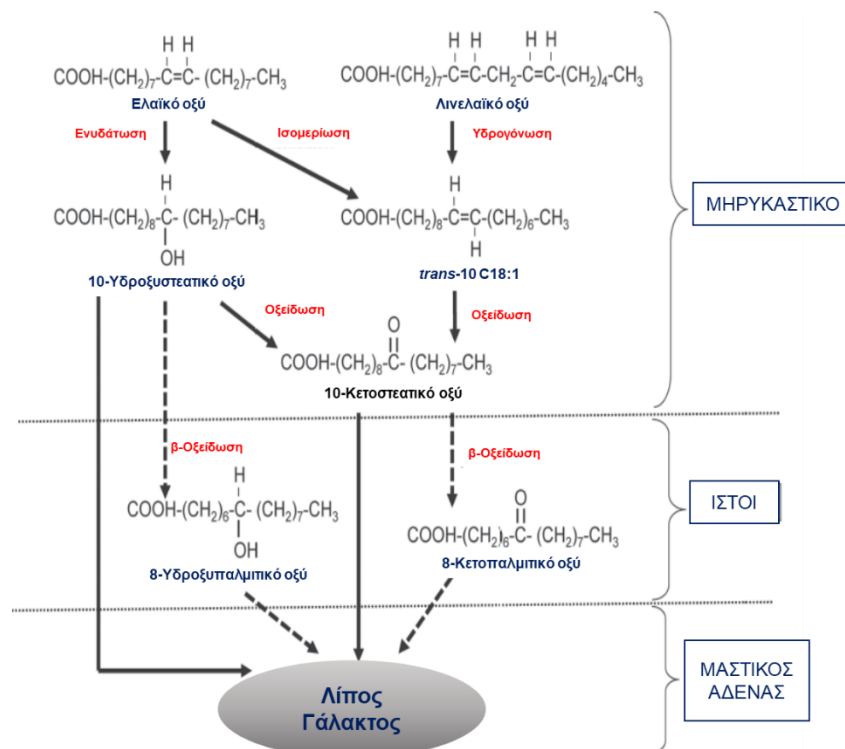
1.3.2 Κέτο λιπαρά οξέα σε γαλακτοκομικά προϊόντα

Το λίπος γαλακτοκομικών προϊόντων θεωρείται ένα από τα πιο σύνθετα φυσικά λίπη, λόγω του μεγάλου αριθμού λιπαρών οξέων τα οποία διαθέτουν μια ποικιλία δομών που υπάρχουν σε εστεροποιημένη μορφή στα τριγλυκερίδια. Χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό τεχνικών, οι ερευνητές έχουν εντοπίσει περίπου 400 FA στο γάλα.⁴⁸ Δεκαπέντε FA είναι παρόντα σε συγκέντρωση πάνω από 1%, αλλά η μεγάλη πλειοψηφία τους βρίσκεται σε μικρές ποσότητες (λιγότερο από 0,1%). Μεταξύ αυτών των δευτερευόντων συστατικών είναι οι οξυγονωμένες δομές, κυρίως κέτο και υδρόξυ οξέα.^{49,50}

Τα κέτο οξέα μπορούν να θεωρηθούν πρόδρομοι ενώσεων γεύσης, όπως οι μεθυλοκετόνες, οι οποίες συμβάλλουν σημαντικά στις οργανοληπτικές ιδιότητες ορισμένων τυριών.⁵⁰ Παρόλο που ο σχηματισμός κέτο FA από ορισμένα είδη μικροοργανισμών έχει τεκμηριωθεί, λίγα είναι γνωστά για τη σημασία και τη μεταβλητότητα των κέτο FA στα γαλακτοκομικά προϊόντα.⁵¹

Η ανάλυση λιπιδίων από ένα σύνολο μηρυκαστικών αποκάλυψε την παρουσία κετοστεατικών οξέων σε συγκεντρώσεις 45 μmoles ανά γραμμάριο λιπιδίου ή 120 μmoles ανά γραμμάριο λιπαρού οξέος μακριάς αλυσίδας. Όπως προσδιορίστηκε μέσω της χημικής αποικοδόμησης, το κύριο κέτο οξύ αναγνωρίστηκε ως το 16-κετοστεατικό οξύ (75%), ενώ βρέθηκαν οκτώ άλλα κετοστεατικά οξέα.⁵²

Επίσης, μελέτες γάλακτος με τη βοήθεια αέριας χρωματογραφίας-φασματομετρίας μάζας έδειξαν ότι το 10-κετοστεατικό οξύ υπάρχει σε σημαντικές ποσότητες στο γάλα που προέρχεται από ζώα που τρέφονται από τροφές που έχουν ως κύρια πηγή το λάδι και η παρουσία του συνδέεται στενά με την εμφάνιση του 10-υδροξυστεατικού οξέος στο γάλα. Και τα δύο αυτά λιπαρά οξέα θα μπορούσαν να είναι προϊόντα εναλλακτικών μονοπατιών μετασχηματισμού του ελαϊκού οξέος στα μηρυκαστικά. Ακόμη, η ανίχνευση αξιόλογων ποσοτήτων 8-κετοπαλμιτικού και 8-υδροξυπαλμιτικού οξέος στο γάλα υποστηρίζει την ύπαρξη μίας οδού μετατροπής, μέσω μερικής β-οξειδωσης, από 10-κετοστεατικό και 10-υδροξυστεατικό αντίστοιχα (Εικόνα 13).⁵⁰



Εικόνα 13: Σχηματισμός οξυγονωμένων λιπαρών οξέων σε μηρυκαστικά. Τα έντονα βέλη αντιπροσωπεύουν τη βασική μεταβολική οδό, ενώ τα διακεκομμένα βέλη

Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

αντιπροσωπεύουν μία υποθετική οδό που περιλαμβάνει όλες τις οξυγονωμένες ενώσεις που ανιχνεύονται στο γάλα.⁵⁰

Τέλος, τα κέτο λιπαρά οξέα στο τυρί Cheddar, φαίνεται, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, να είναι πρόδρομοι των ενώσεων γεύσεων. Τριάντα έξι κορεσμένα κέτο λιπαρά οξέα έχουν ήδη ταυτοποιηθεί με μήκος ανθρακικής αλυσίδας από 9 έως 22 άτομα άνθρακα με την ομάδα του καρβονυλίου στους άνθρακες 4 έως 17 (εκτός του 12).^{53,54}

1.3.3 Κέτο λιπαρά οξέα στα μανιτάρια

Το *Lactarius theiogalus* (επίσης *Lactarius tabidus*), κοινώς γνωστό ως Birch Milkcap, είναι βρώσιμο μανιτάρι του γένους *Lactarius* (Εικόνα 14). Μπορεί να βρεθεί στη Βόρεια Αμερική και στην Ευρώπη, και φύεται στη βάση του πεύκου το φθινόπωρο.⁵⁵



Εικόνα 14: *Lactarius theiogalus*.

Μεταξύ των λιπαρών οξέων που ανιχνεύθηκαν σε αυτό το γένος, βρέθηκε ότι η πλειοψηφία αυτών ήταν στεατικά οξέα (δεκαοκτανοϊκά) μεταξύ αυτών και το λακταρινικό οξύ (6-κετοστεατικό οξύ). Στα καρποφόρα σώματα των μυκήτων, αυτά τα οξέα είναι παρόντα στην ελεύθερη κατάσταση ή με τη μορφή εστέρων με σεσκιτερπενοειδή. Έπειτα από έρευνες βρέθηκε ότι η παρουσία του 6-κετοστεατικού οξέος είναι ένα σταθερό βιοχημικό

Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

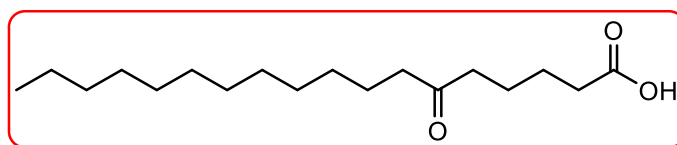
χαρακτηριστικό γνώρισμα του μύκητα *L. theiogalus* ανεξαρτήτως της οικολογικής του κατάστασης καθώς και της εποχής της συλλογής και του χρόνου και των συνθηκών αποθήκευσης των καρποφόρων οργανισμών.⁵⁵

Ένα ακόμη γένος του μύκητα *Lactarius* είναι το *Lactarius chrysorrheus* (Εικόνα 15). Είναι δηλητηριώδες μανιτάρι το οποίο μεγαλώνει συμβιώνοντας με βελανιδιές.⁵⁶



Εικόνα 15: *Lactarius chrysorrheus*.

Έπειτα από έρευνες, αποδείχθηκε ότι το γένος αυτό διαθέτει ένα ασυνήθιστο λιπαρό οξύ ως συστατικό του. Ύστερα από διάφορες κατεργασίες η δομή του λιπαρού οξέος αποσαφηνίστηκε και ήταν αυτή του 6-κετοστεατικού οξέος (Εικόνα 16).⁵⁶



Εικόνα 16: Δομή 6-κετοστεατικού οξέος.

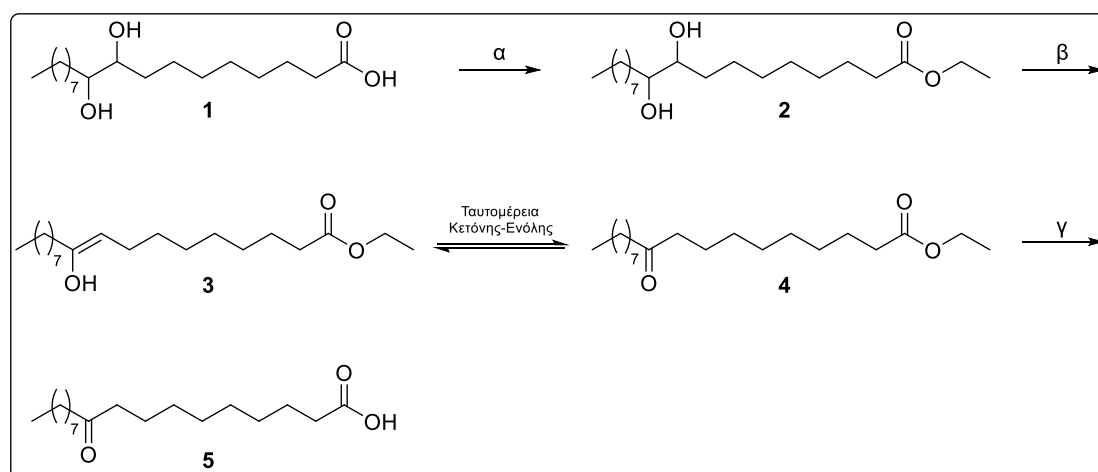
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ ΚΕΤΟ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

Στο κεφάλαιο αυτό συνοψίζονται, με χρονολογική σειρά, οι συνθετικές πορείες που είναι γνωστές στη βιβλιογραφία και αφορούν διάφορα κέτο λιπαρά οξέα.

2.1 Σύνθεση 10-κετοστεατικού οξέος από το αντίστοιχο διυδρόξυ στεατικό οξύ

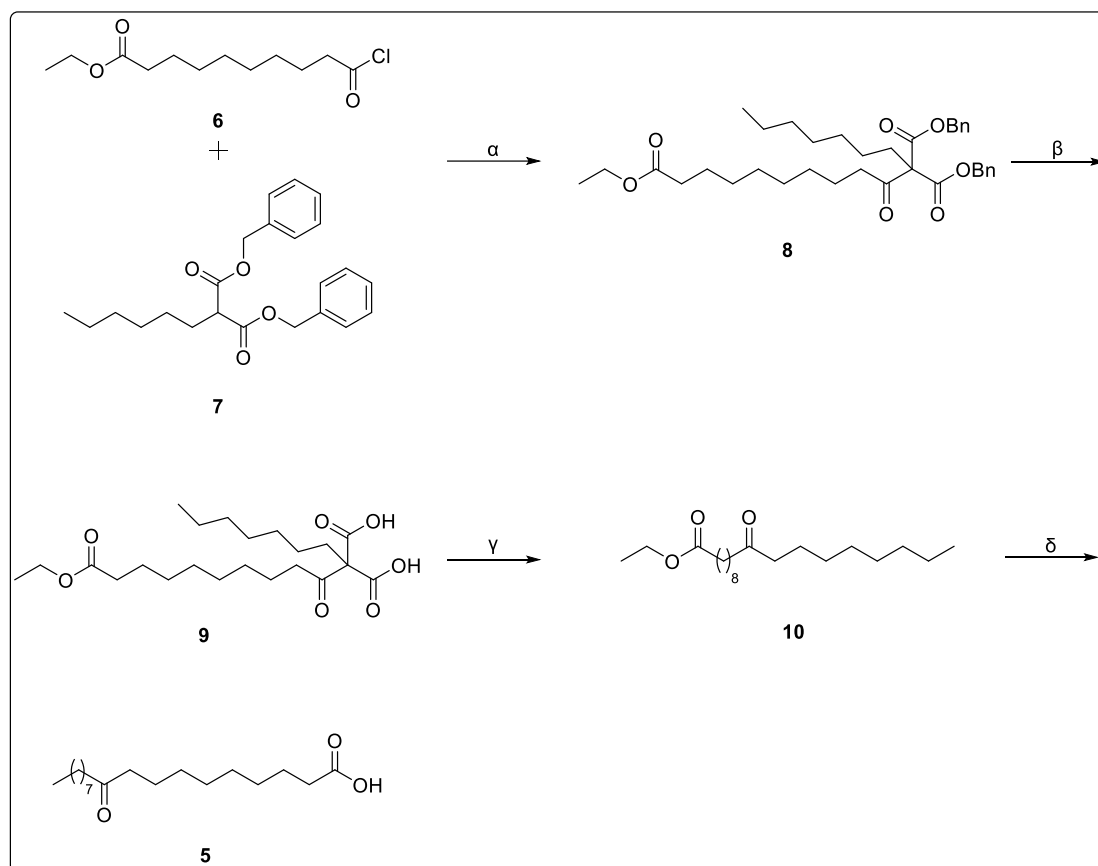
Σε μία προσπάθεια σύνθεσης συζυγιακών ακόρεστων λιπαρών οξέων μέσω αφυδάτωσης υδρόξυ ή διυδρόξυ λιπαρών οξέων, οι Kaufmann και Ganef, το 1943, πραγματοποίησαν μία από τις πρώτες συνθέσεις του 10-κετοστεατικού οξέος.⁵⁷ Αρχικά, το διυδρόξυ λιπαρό οξύ **1** μετατρέπεται στον αιθυλεστέρα **2** με επίδραση αιθανόλης παρουσία H_2SO_4 . Στη συνέχεια, ο διυδρόξυ αιθυλεστέρας **2** υφίσταται αφυδάτωση παρουσία Al_2O_3 οδηγώντας στο σχηματισμό του στιγμιαίως αναδιατασσόμενου ενολικού προϊόντος **3** προς την ταυτομερή κετόνη **4**. Τέλος, ο αιθυλεστέρας **4** υπόκειται σε σαπωνοποίηση, ώστε να δώσει το επιθυμητό 10-κετοστεατικό οξύ (**5**) (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Σύνθεση 10-κετοστεατικού οξέος (α) EtOH, 2% H_2SO_4 (β) 5% Al_2O_3 , 100 °C (γ) βασική υδρόλυση εστέρα

2.2 Σύνθεση 10-κετοστεατικού οξέος μέσω άκυλο μηλονικών εστέρων

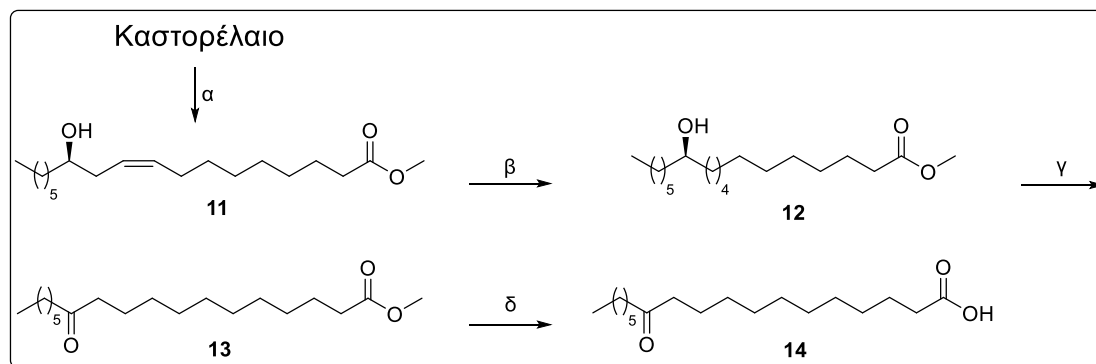
Η αντίδραση μεταξύ υποκατεστημένων μηλονικών εστέρων και χλωριδίων οξέων έχει διερευνηθεί αρκετές φορές στο παρελθόν και έχει βρεθεί ότι οδηγεί στους αντίστοιχους άκυλο μηλονικούς εστέρες σε υψηλές αποδόσεις. Με αφορμή αυτήν την αντίδραση, το 1948 ο Bowman ανέπτυξε μία νέα σύνθεση κετονών, σύμφωνα με την οποία οι βενζυλεστέρες των άκυλο μηλονικών οξέων μπορούν εύκολα να μετασχηματιστούν στα αντίστοιχα υποκατεστημένα μηλονικά οξέα μέσω υδρογόνωσης. Τέλος, τα οξέα αυτά με τη σειρά τους αποκαρβοξυλιώνονται σε ήπια θέρμανση και παρέχουν τις αντίστοιχες κετόνες σε εξαιρετικές αποδόσεις. Έτσι, η μέθοδος αυτή βρίσκει εφαρμογή, με κατάλληλη τροποποίηση των λειτουργικών ομάδων, στη σύνθεση κέτο οξέων όπως αποδείχθηκε με τη σύνθεση του 10-κετοστεατικού οξέος, σε απόδοση 81% (Σχήμα 2).⁵⁸ Αρχικά, το χλωρίδιο του οξέος **6** αντιδρά με την ένωση νατρίου του διβενζυλεστέρα του μηλονικού οξέος **7** δίνοντας τον άκυλο διβενζυλεστέρα του μηλονικού οξέος **8**. Στη συνέχεια, η ένωση **8** υφίσταται καταλυτική υδρογόνωση παρουσία παλλαδίου προς το σχηματισμό του προϊόντος **9** το οποίο με τη σειρά του αποκαρβοξυλιώνεται και σαπωνοποιείται για να παράγει το επιθυμητό 10-κετοστεατικό οξύ (**5**).



Σχήμα 2: Σύνθεση 10-κετοστεατικού οξέος (α) EtONa, (β) H₂, Pd/C, EtOH, (γ) αποκαρβοξυλίωση, (δ) βασική υδρόλυση εστέρα

2.3 Σύνθεση 12-κετοστεατικού οξέος από το καστορέλαιο

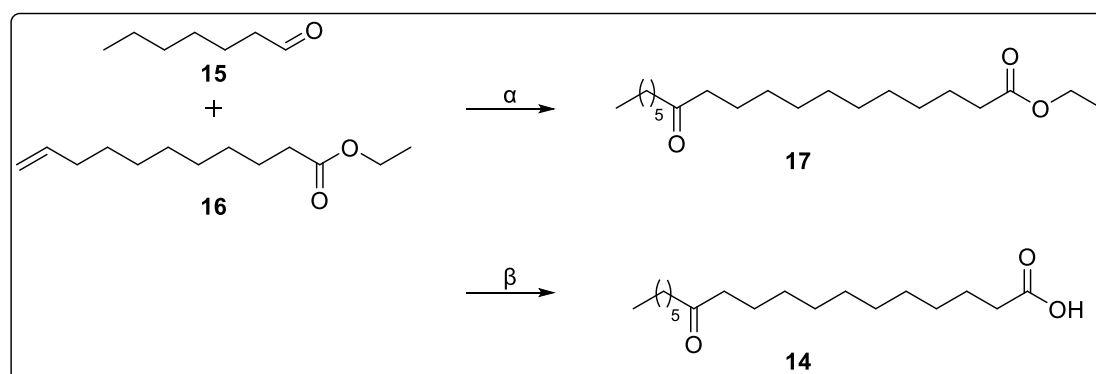
Η ανάγκη σύνθεσης ενός κορεσμένου κέτο οξέος μακριάς αλυσίδας στο οποίο η ομάδα του καρβονυλίου θα βρίσκεται κοντά στο μέσο της αλυσίδας, υποκίνησε το 1949 τους Grummit και Siedschlag να αναπτύξουν μία μελέτη για την παραγωγή 12-κετοστεατικού οξέος από το καστορέλαιο. Το καστορέλαιο αποτελεί μία πολύ γνωστή πρώτη ύλη για τη σύνθεση της επτανάλης, της 2-οκτανόλης καθώς και του σεβακικού οξέος (δεκαδιενοϊκό οξύ).⁵⁹ Η ακόλουθη σύνθεση περιλαμβάνει τη μεθανόλυση του καστορελαίου στο μεθυλεστέρα του ρικινελαϊκού οξέος **11**, ο οποίος, έπειτα από καταλυτική υδρογόνωση, με χρήση του καταλύτη Adams, οδηγεί στο μεθυλεστέρα του 12-υδροξυστεατικού οξέος **12**. Ακολουθώντας, η ένωση **12** οξειδώνεται με χρήση CrO₃ (οξειδωση Jones), παράγοντας τον εστέρα **13**, ο οποίος, κατόπιν σαπωνοποίησης δίνει το επιθυμητό 12-κετοστεατικό οξύ (**14**) σε υψηλή απόδοση (Σχήμα 3).



Σχήμα 3: Σύνθεση 12-κετοστεατικού οξέος (α) πυκνό H_2SO_4 , MeOH , υπό αναρροή, 4 h, (β) H_2 , PtO_2 (καταλύτης Adam), 3-4 h, (γ) CH_3COOH , CrO_3 , 70°C , 3 h, (δ) KOH , EtOH , θέρμανση υπό αναρροή, 2 h.

2.4 Σύνθεση 12-κετοστεατικού οξέος από αλειφατικές αλδεΐδες

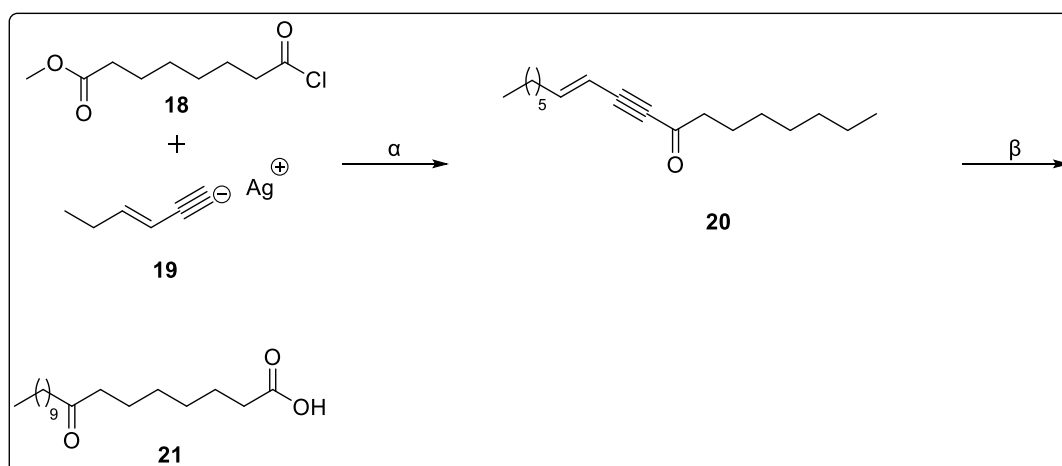
Το 1953, ο Βuu-Hoi παρουσίασε μία γενική μέθοδο για τη σύνθεση γραμμικών ή διακλαδισμένων λιπαρών οξέων υψηλού μοριακού βάρους με βάση την προσθήκη αλειφατικών αλδευδών σε ολεφίνες.⁶⁰ Πρωταρχικό στάδιο της αντίδρασης αυτής είναι ο σχηματισμός ελεύθερων ριζών μέσω θερμικής ομολυτικής διάσπασης των δεσμών με χρήση άκυλο ή βενζόυλο υπεροξειδίων.⁶¹ Στη συγκεκριμένη περίπτωση, το βενζόυλο υπεροξειδίο δρα ως εκκινητής και διασπάται ομολυτικά σε βενζόξυ ρίζες, ώστε να εκκινήσει την αντίδραση σχηματίζοντας τις ελεύθερες ρίζες $\text{R}\cdot\text{CO}$. Έτσι, η αλδεΐδη **15** αντιδρά με το ακραίο αλκένιο **16** μέσω βενζόυλο υπεροξειδίου προς σχηματισμό του 12-κετοστεατικού αιθυλεστέρα **17** ο οποίος, έπειτα από υδρόλυση, δίνει το επιθυμητό 12-κετοστεατικό οξύ (**14**) (Σχήμα 4).⁶⁰ Μειονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου ήταν οι χαμηλές αποδόσεις (30-37%).



Σχήμα 4: Σύνθεση 12-κετοστεατικού οξέος (α) βενζόυλο υπεροξειδίο (BPO) $[\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}]_2$, $80\text{-}85^\circ\text{C}$, 24 h, (β) KOH .

2.5 Σύνθεση 8-κετοστεατικού οξέος μέσω ακετυλιδίων αργύρου και χλωριδίων ημιστερικών οξέων

Λιπαρά οξέα, που περιέχουν συζυγιακές οξοακετυλενικές ομάδες στο κέντρο μιας μακριάς αλυσίδας, μπορούν να συντεθούν με αντίδραση ακετυλιδίων αργύρου με χλωρίδια ημιστερικών οξέων. Βασιζόμενοι στην παραπάνω σκέψη, οι Crombie και Griffin, συνέθεσαν μερικά χρόνια αργότερα το 8-κετοστεατικό οξύ σύμφωνα με τα ακόλουθα βήματα (Σχήμα 5). Αρχικά, το ακετυλίδιο του αργύρου **19** αντιδρά με την ένωση **18** σε τετραχλωράνθρακα, παρέχοντας την α-ακετυλενική κετόνη **20**. Στη συνέχεια, ο εστέρας **20** υφίσταται καταλυτική υδρογόνωση παρουσία παλλαδίου σε άνθρακα και ακολούθως βασική υδρόλυση με NaOH, ώστε να παραλειφθεί το επιθυμητό 8-κετοστεατικό οξύ (**21**).

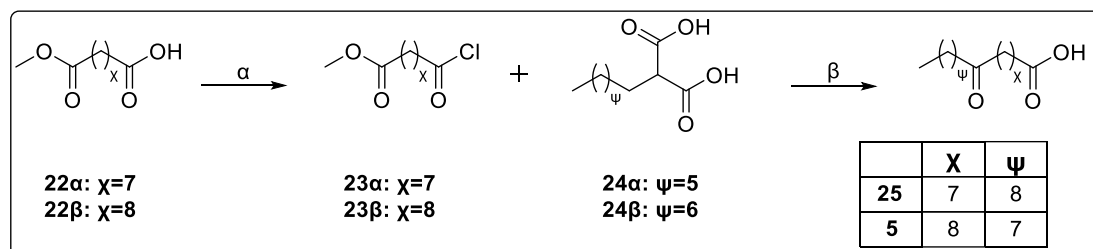


Σχήμα 5: Σύνθεση 8-κετοστεατικού οξέος (α) CCl₄, υπό αναρροή και ατμόσφαιρα αζώτου, 24 h, (β) i. H₂, Pd/C, MeOH, ii. NaOH.

2.6 Σύνθεση 9-κετοστεατικού και 10-κετοστεατικού οξέος μέσω άλκυλο μηλονικών οξέων

Ύστερα από μερικά χρόνια, οι Cochrane και Harwood, παρασκεύασαν το 9-κετοστεατικό και το 10-κετοστεατικό οξύ με τη χρήση δύο άλκυλο μηλονικών οξέων, σε αποδόσεις 73% και 63% αντίστοιχα.⁶³ Αρχικά, οι ενώσεις **22α,β** μετατρέπονται στα αντίστοιχα χλωρίδια οξέων **23α,β** με SOCl₂. Στη συνέχεια, τα άλκυλο μηλονικά οξέα **24α,β** σε συνδυασμό με τα χλωρίδια οξέων **23α,β** οδηγούν στο σχηματισμό κετοεστέρων. Αυτοί, με τη σειρά τους,

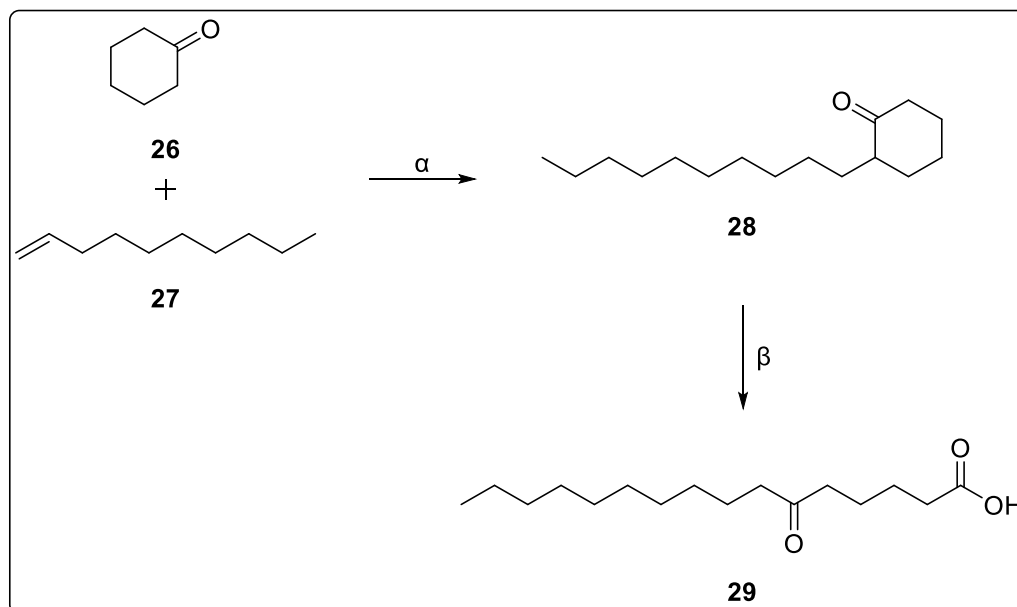
υδρολύονται και αποκαρβοξυλιώνονται με τη βοήθεια οξικού οξέος, ώστε να δώσουν τα επιθυμητά κέτο λιπαρά οξέα **25** και **5** σε σχετικά υψηλές αποδόσεις (Σχήμα 6).



Σχήμα 6: Σύνθεση 9-κετοστεατικού και 10-κετοστεατικού οξέος (α) SOCl_2 , (β) i. διυδροπυράνιο, άνυδρο βενζόλιο, 2 σταγόνες πυκνού H_2SO_4 , ψύξη κάτω από 30°C , ii. KOH , r.t., 1,5 h, iii. άνυδρο βενζόλιο, NaH (50% εναιώρημα ελαίου), iv. άνυδρο βενζόλιο, θερμοκρασία -20°C , 1,5 h, v. CH_3COOH , θέρμανση υπό αναρροή, 2 h, vi. KOH (0.5N), υπό αναρροή, 3 h.

2.7 Σύνθεση 6-κετοπαλμιτικού οξέος μέσω ενός μηχανισμού ελεύθερων ριζών

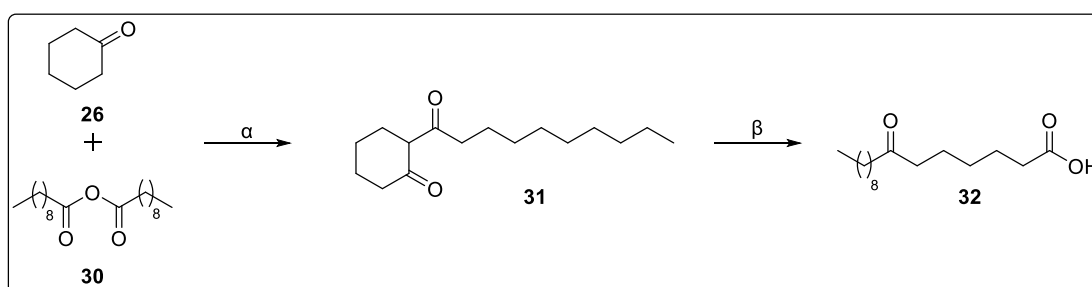
Το 1961, αναπτύχθηκε ένα εναλλακτικό μονοπάτι σύνθεσης καρβοξυλικών οξέων, το οποίο βασιζόταν στην προσθήκη ελεύθερων ριζών κυκλοπεντανόνης και κυκλοεξανόνης σε α-ολεφίνες. Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, τέτοιες απόπειρες σύνθεσης κέτο λιπαρών οξέων μέσω ενός μηχανισμού ελεύθερων ριζών είχαν πραγματοποιηθεί και στο παρελθόν.⁶⁰ Στη συγκεκριμένη περίπτωση, το *t*-βουτυλοϋπεροξειδίο (DTBP) δρα ως εκκινητής και σχάζεται ομολυτικά σε *t*-βουτόξυ ρίζες, ώστε να εκκινήσει την αντίδραση. Όσον αφορά την εκλεκτικότητα στην κατεύθυνση της ριζικής προσβολής στο μόριο της κετόνης, πιθανότατα οφείλεται στη χαμηλότερη ενέργεια διάσπασης των δεσμών α-C-H, όπως και στη μεγαλύτερη σταθερότητα της ρίζας που προκύπτει από τη σύζευξη. Έτσι, η προκύπτουσα ρίζα προστίθεται στο διπλό δεσμό της ακόρεστης ένωσης και με τον τρόπο αυτό, προχωρά η διάδοση της ριζικής αλυσίδας.⁶⁴ Η σύνθεση του 6-κετοπαλμιτικού οξέος αποτέλεσε μέρος αυτής της μελέτης. Αρχικά, η κυκλοεξανόνη (**26**) αλληλεπιδρά με το ακραίο αλκένιο **27** με τη βοήθεια του DTBP παρέχοντας την 2-άλκυλο κυκλοεξανόνη **28**, η οποία με επακόλουθη οξειδωση οδήγησε στον επιθυμητό στόχο **29** (Σχήμα 7).



Σχήμα 7: Σύνθεση 6-κετοπαλμιτικού οξέος (α) DTBP, θέρμανση υπό αναρροή, 1 h, (β) CrO₃, H₂SO₄, 45-50 °C, 24 h.

2.8 Σύνθεση 7-κετοπαλμιτικού οξέος μέσω κυκλοεξανόνης

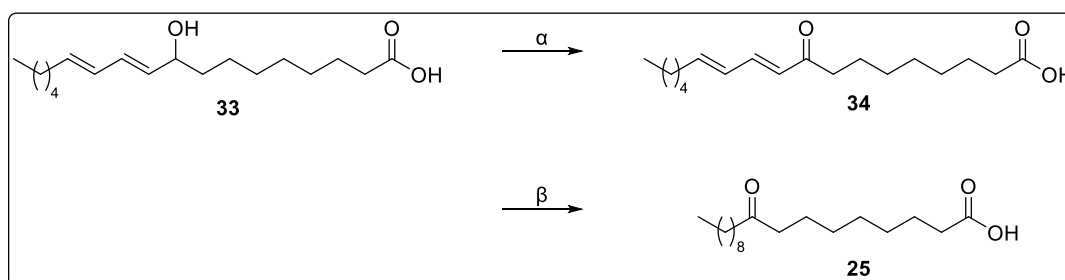
Σε μία προσπάθεια φθορίωσης του *Brefeldin A* και σύνθεσης ορισμένων φθοροπαλμιτικών οξέων οι Cross και Hendley, το 1975, πραγματοποίησαν τη σύνθεση του 7-κετοπαλμιτικού οξέος.⁶⁵ Συγκεκριμένα, το επιθυμητό προϊόν **32** προήλθε από αλκαλική υδρόλυση της 2-δεκανόυλο κυκλοεξανόνης (**31**), η οποία συντέθηκε με την αντίδραση δεκανοϊκού ανυδρίτη **30** και κυκλοεξανόνης (**26**) παρουσία τριφθοριούχου βορίου (Σχήμα 8).



Σχήμα 8: Σύνθεση 7-κετοπαλμιτικού οξέος (α) BF₃, r.t., (β) 5% NaOH, EtOH.

2.9 Σύνθεση 9-κετοστεατικού οξέος από το 9-υδροξυδεκαοκτα-10,12-ενοϊκό οξύ

Το 1998, οι Watanebbe, Kawabata και Kasai πραγματοποίησαν μία έρευνα σχετικά με την ανασταλτική δράση του 9-υδροξυδεκαοκτα-10,12-ενοϊκού οξέος, το οποίο προέρχεται από την κόκκινη πιπεριά, ως προς την ακετυλο-CoA καρβοξυλάση. Για το λόγο αυτό, πραγματοποίησαν μία συγκριτική μελέτη της σχέσης δομής-δραστηκότητας του οξέος αυτού με άλλες σχετικές ενώσεις.⁶⁶ Μία από αυτές τις ενώσεις που συντέθηκαν και ελέγχθηκε ήταν και το 9-κετοστεατικό οξύ. Συγκεκριμένα, το υδρόξυ διενοϊκό οξύ **33** μετατρέπεται, με επίδραση ενεργοποιημένου MnO_2 , στο αντίστοιχο κέτο διενοϊκό οξύ **34**, το οποίο στη συνέχεια υφίσταται καταλυτική υδρογόνωση για να οδηγήσει στο επιθυμητό 9-κετοστεατικό οξύ (**25**) (Σχήμα 9).



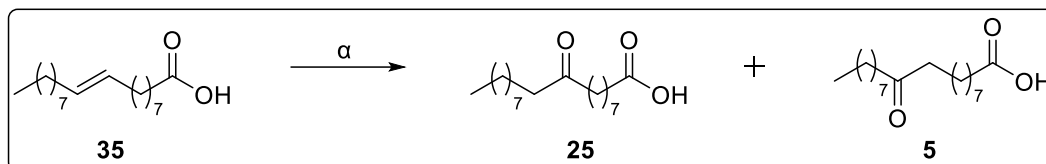
Σχήμα 9: Σύνθεση 9-κετοστεατικού οξέος (α) ενεργοποιημένο MnO_2 , $CHCl_3$, r.t., 4 h, (β) H_2 , Pd/MeOH

2.10 Σύνθεση μείγματος 9-κετο- και 10-κετοστεατικών οξέων από αλκένυλο οξύ

Η συγκεκριμένη μέθοδος είναι σχετικά πρόσφατη και αναφέρεται στη σύνθεση κετονών από ένα φάσμα εσωτερικών ολεφινών. Η ακόλουθη διεργασία προχωρά σε συνθήκες περιβάλλοντος με ένα απλό σύμπλοκο παλλαδίου και ένα φθινό οξειδωτικό μέσο. Εναλλακτικά, για να αυξηθεί η κλίμακα της συγκεκριμένης αντίδρασης, πρέπει να αλλάξουμε τις συνθήκες της. Δηλαδή, να πραγματοποιηθεί υπό ατμόσφαιρα οξυγόνου το οποίο λειτουργεί ως τερματικό οξειδωτικό, χρησιμοποιώντας ένα βιομιμητικό καταλυτικό σύστημα.⁶⁷ Η παραγωγή μείγματος 9-κετο και 10-κετοστεατικών οξέων πραγματοποιήθηκε σε αυτές τις συνθήκες. Δηλαδή, υπο ατμόσφαιρα

Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

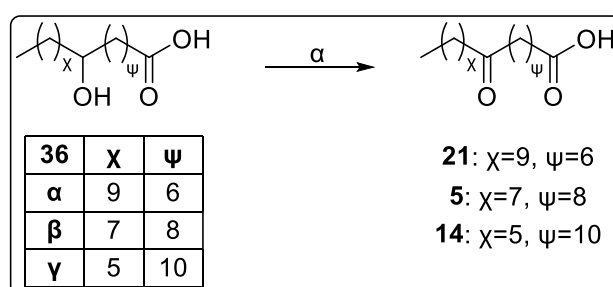
οξυγόνου όπου το οξύ **35** σε DMA/MeCN/νερό παράγει μείγμα των κέτο οξέων **25** και **5** μέσω του συμπλόκου Pd(OAc)₂, ως καταλύτη, παρουσία HBF₄, βενζοκινόνης και Fe(φθαλοκυανίνης) (Σχήμα 10). Η μέθοδος έχει ως μειονέκτημα ότι οδηγεί σε μείγμα ισομερών θέσης.



Σχήμα 10: Σύνθεση μείγματος 9-κετο- και 10-κετοστεατικών οξέος (α) ατμόσφαιρα O₂, Pd(OAc)₂ (5 mol%), βενζοκινόνη (10 mol%), Fe(φθαλοκυανίνης) (5 mol%), HBF₄ (0,27 M), DMA/MeCN/νερό, r.t., 16 h.

2.11 Σύνθεση 8-κετο-, 10-κετο- και 12-κετοστεατικών οξέων από τα αντίστοιχα υδροξυστεατικά οξέα

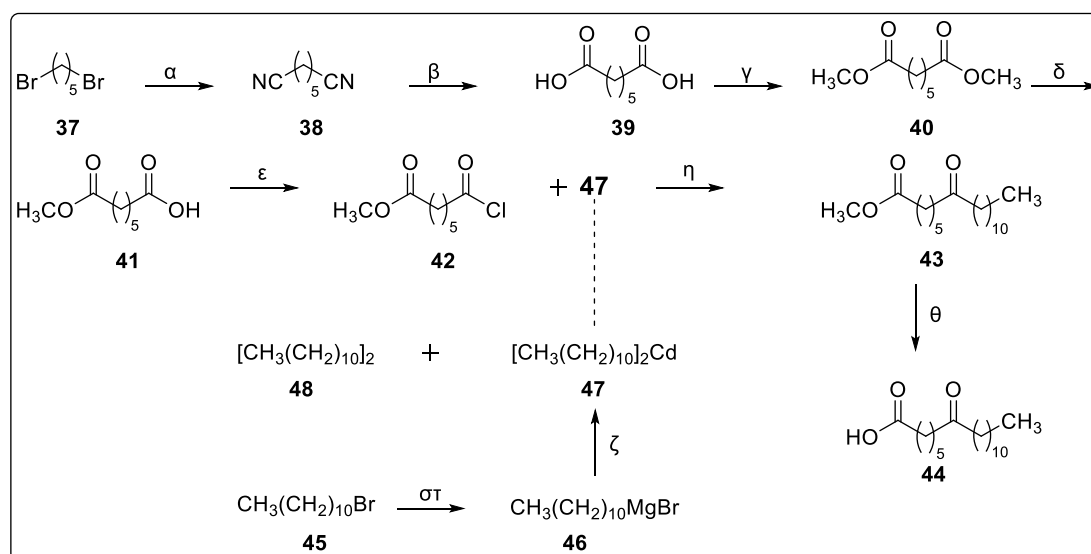
Η ακόλουθη σύνθεση είναι μία σχετικά απλή σύνθεση των τελευταίων ετών. Πραγματοποιήθηκε με αφορμή μια ερευνητική μελέτη που αφορούσε τη σύγκριση διπολικών αλληλεπιδράσεων, δεσμών υδρογόνου και δυνάμεων διασποράς στην αποτελεσματικότητα της ζελατινοποίησης τοποϊσομερών κέτο και υδρόξυ υποκατεστημένων δεκαοκτανοϊκών οξέων.⁶⁸ Συγκεκριμένα, τα 8-κετο- (**21**), 10-κετο- (**5**) και 12-κετο- (**14**) στεατικά οξέα συντέθηκαν εύκολα από τα αντίστοιχα υδροξυστεατικά οξέα **36α-γ**, μέσω οξειδωσης, από Na₂Cr₂O₇ σε συνολικά ικανοποιητικές αποδόσεις.



Σχήμα 11: Σύνθεση 8-κετο-, 10-κετο- και 12-κετοστεατικών οξέων (α) Na₂Cr₂O₇, DMSO, H₂SO₄, r.t., 12 h.

2.12 Ολική σύνθεση 7-κετοστεατικού οξέος

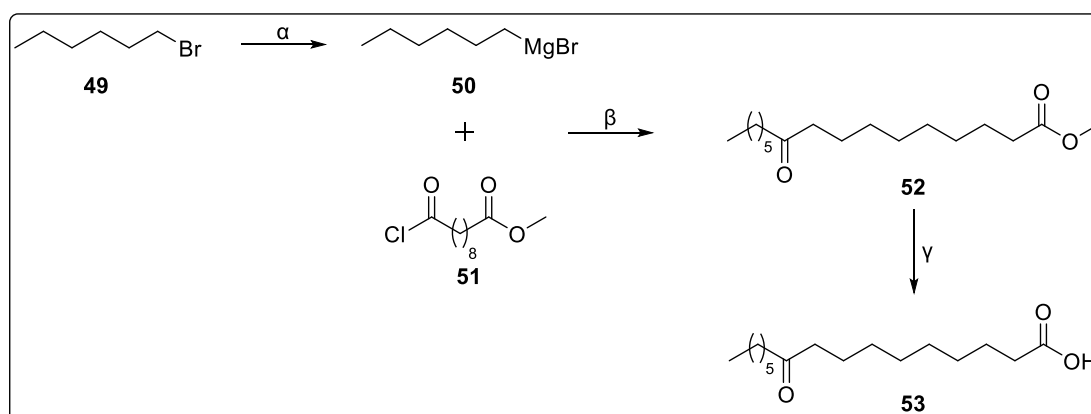
Σε μία προσπάθεια δημιουργίας «μοριακού χάρακα» με βάση το NMR, για τον προσδιορισμό του βάθους των παρεμβαλλόμενων μορίων εντός της λιπιδικής διπλοστιβάδας, επιτεύχθηκε μία από τις τελευταίες συνθέσεις του 7-κετοστεατικού οξέος.⁶⁹ Το πρώτο στάδιο στη σύνθεση του 7-κετοστεατικού οξέος περιλαμβάνει τη μετατροπή του διβρωμοαλκανίου **37** στο αντίστοιχο παράγωγο δικυανοαλκανίου **38** με χρήση KCN, ακολουθούμενη από βασική υδρόλυση του προϊόντος **38** στο διοξύ **39**. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται διπλή εστεροποίηση του διοξέος **39** προς το διεστέρα **40**, ο οποίος ακολούθως υφίσταται βασική μονοϋδρόλυση μέσω Ba(OH)₂, ώστε να οδηγήσει στον επιθυμητό εστέρα **41**. Η εστεροποίηση του διοξέος **39** πραγματοποιήθηκε μέσω υπερήχων σε οξιμισμένη MeOH. Ο εστέρας **41** μετατρέπεται ύστερα με SOCl₂ στο αντίστοιχο ακυλοχλωρίδιο **42**, το οποίο με τη σειρά του υφίσταται αλκυλίωση με το κατάλληλο αντιδραστήριο διαλκυλοκαδμίου **47** παρέχοντας την ένωση **43**. Το προϊόν διαλκυλοκαδμίου **47** προκύπτει αρχικά από το σχηματισμό του αντιδραστήριου Grignard **46** από το βρωμοαλκάνιο **45** και έπειτα από την προσθήκη CdCl₂ στο προϊόν **46**. Το κύριο παραπροϊόν αυτής της αντίδρασης είναι πιθανώς το διμερές αλκάνιο **48**. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, ο μεθυλεστέρας **43** να συνοδεύεται από το προϊόν σύζευξης Wurtz **48**. Τέλος, πραγματοποιήθηκε βασική καταλυόμενη υδρόλυση του εστέρα **43** ώστε να παραχθεί το επιθυμητό κέτο οξύ **44** (Σχήμα 11).



Σχήμα 12: Σύνθεση 7-κετοστεατικού οξέος (α) KCN, DMSO, 75 °C, 24 h, (β) 40 % KOH σε EtOH, r.t., 24 h, (γ) MeOH, H₂SO₄ (καταλυτικά), υπέρηχοι 24 h, (δ) Ba(OH)₂·H₂O, MeOH ή EtOH, r.t., 24 h, (ε) SOCl₂, άνυδρο CH₂Cl₂, 30 °C, 24 h, (στ) Mg, EtOH, 40 °C, 1,5 h, (ζ) CdCl₂, EtOH, 40 °C, 1 h, (η) άνυδρο τολουόλιο, 85 °C, 1 h, (θ) KOH 2,5 N, EtOH, r.t., 24 h.

2.13 Σύνθεση 10-κετοπαλμιτικού οξέος για την παραγωγή τροποποιημένων λιπαρών οξέων

Πριν από τρία χρόνια, πραγματοποιήθηκε μία επιστημονική έρευνα που αφορούσε τη χαρτογράφηση αλληλεπιδράσεων μεταξύ πρωτεϊνών-λιπιδίων. Η μελέτη αυτή, περιλαμβάνει τη χρήση τροποποιημένων φωσφολιπιδίων, που περιέχουν την ομάδα της χολίνης, τα οποία συντίθενται σε ζωντανά κύτταρα. Ειδικότερα, ενσωματώθηκε μία ομάδα χολίνης που περιέχει ακραίο τριπλό δεσμό και ένα τροποποιημένο λιπαρό οξύ, που διαθέτει μία διαζιριδινομάδα, σε φωσφολιπίδια θηλαστικών που περιέχουν την ομάδα της χολίνης. Έτσι, έγιναν εμφανείς οι αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-φωσφολιπιδίου σε ζωντανά κύτταρα.⁷⁰ Μέρος αυτής της έρευνας αποτέλεσε και η σύνθεση του 10-κετοπαλμιτικού οξέος, ως πρόδρομου για την παραγωγή του αντίστοιχου διαζω-λιπαρού οξέος. Αρχικά, συντίθεται το αντιδραστήριο Grignard **50** από το βρωμοαιθάνιο (**49**) με χρήση ρινισμάτων Mg. Στη συνέχεια, η ένωση **50** αντιδρά με το χλωρίδιο **51** παρουσία τρις (ακετυλοακετονάτο) σιδήρου (III) Fe(acac)₃, ώστε να παραχθεί ο μεθυλεστέρας **52**. Τέλος, ο εστέρας **52** υφίσταται βασική υδρόλυση με LiOH, παρέχοντας το 10-κετοπαλμιτικό οξύ (**53**) σε υψηλή απόδοση (Σχήμα 12).



Σχήμα 13: Σύνθεση 10-κετοπαλμιτικού οξέος (α) Mg, THF, r.t., 1 h, (β) Fe(acac)₃, THF, r.t., 24 h, (γ) LiOH, THF/H₂O (4:1), 50 °C, 5 h.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

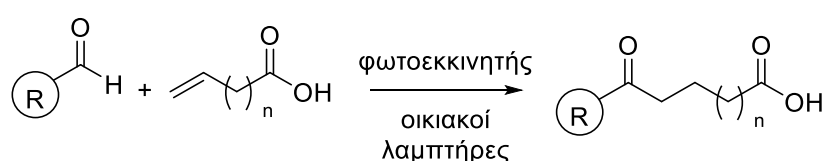
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Τα λιπαρά οξέα αποτελούν κύρια συστατικά των κυριότερων τάξεων λιπιδίων (τριγλυκερίδια, φωσφολιπίδια, κλπ.), παρουσιάζουν όμως βιολογικές δράσεις και από μόνα τους, όπως για παράδειγμα ως λιπιδικοί μεσολαβητές σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Αποτελώντας συστατικά τροφίμων και φυσικών προϊόντων, έχουν προσελκύσει τεράστιο ερευνητικό ενδιαφέρον για τη διερεύνηση των βιολογικών ιδιοτήτων τους.

Λίγη προσοχή έχει δοθεί όμως μέχρι σήμερα στα ασυνήθιστα λιπαρά οξέα που φέρουν μία λειτουργική ομάδα, όπως υδροξύλιο ή κέτο ομάδα. Αν και κέτο λιπαρά οξέα (KFAs) έχουν εντοπιστεί σε φυσικές πηγές, όπως το γάλα ή τα μανιτάρια, δεν έχουν λάβει μέχρι σήμερα αντίστοιχη προσοχή. Για το λόγο αυτό, αποτελούν ένα νέο πεδίο έρευνας καθώς λίγα είναι γνωστά ως προς τις χημικές και τις βιοδραστικές τους ιδιότητες. Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία διαπιστώνουμε ότι ελάχιστα παραδείγματα είναι διαθέσιμα για τη σύνθεση KFAs. Έτσι, κρίθηκε απαραίτητη η ανάπτυξη μίας γενικής προσέγγισης για την άμεση σύνθεση μίας σειράς KFAs.

Σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας ήταν η ανάπτυξη μίας γενικής, αποτελεσματικής, φιλικής προς το περιβάλλον, μεθόδου για τη σύνθεση KFAs και σχετικών ενώσεων, όπως τα υδρόξυ λιπαρά οξέα (HFAs). Με τον τρόπο αυτό, καθίσταται συγχρόνως εφικτή και η περαιτέρω συστηματική μελέτη των βιολογικών και φαρμακολογικών ιδιοτήτων τους. Πιο συγκεκριμένα, στόχοι της παρούσας εργασίας ήταν:

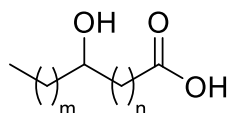
1. Η ανάπτυξη μίας φωτοχημικής μεθόδου για τη σύνθεση KFAs, όπως περιγράφεται στην παρακάτω αντίδραση:



Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

Μία τέτοια αντίδραση θα επιτρέπει τη σύνθεση διαφόρων κετοστεατικών και κετοπαλμιτικών οξέων με την κέτο ομάδα να βρίσκεται σε διάφορες θέσεις της ανθρακικής αλυσίδας.

2. Η εύκολη σύνθεση των αντίστοιχων κορεσμένων υδρόξυ λιπαρών οξέων, του γενικού τύπου:



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

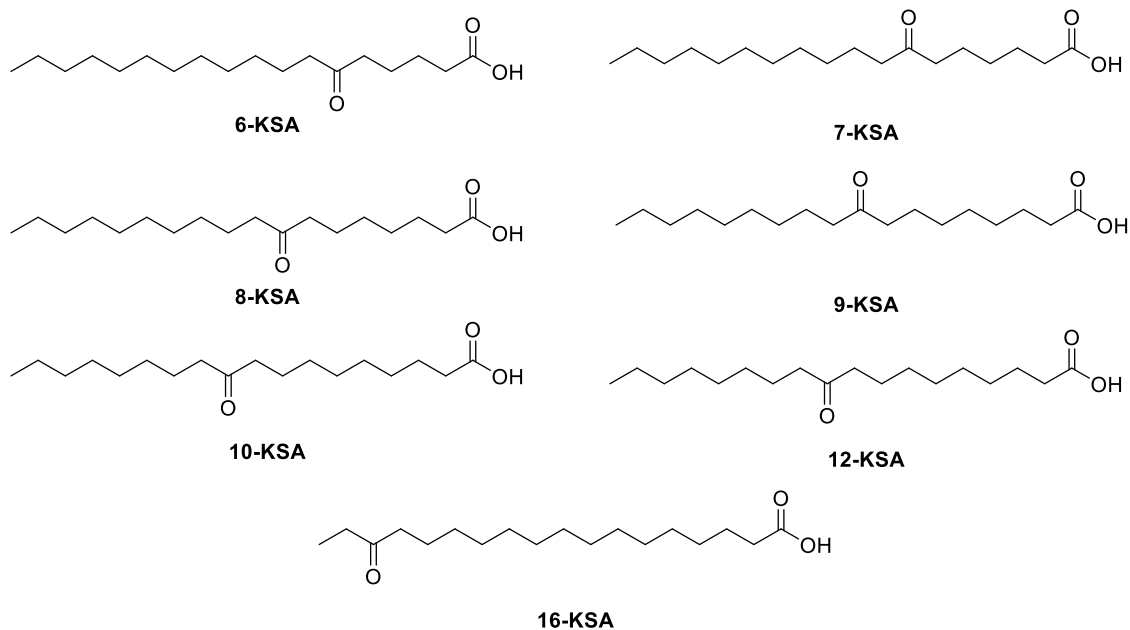
ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΕΤΟ ΚΑΙ ΥΔΡΟΞΥ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

4.1 Φωτοχημική σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων

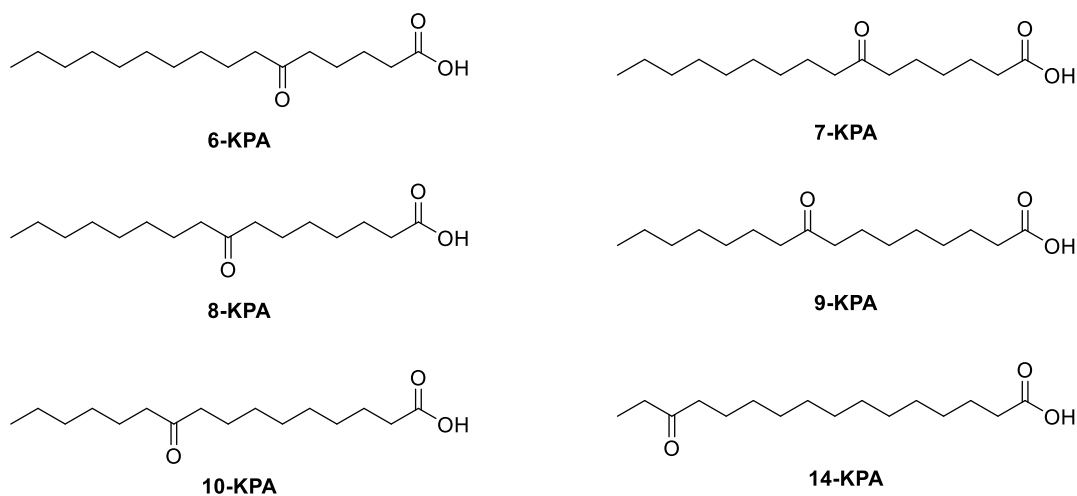
Το γεγονός ότι διάφορα κέτο λιπαρά οξέα έχουν συντεθεί στο παρελθόν αλλά δεν έχουν μελετηθεί όσον αφορά τις βιολογικές τους δράσεις αποτέλεσε για εμάς επιστημονική πρόκληση. Για το λόγο αυτό, οδηγηθήκαμε στην ανάπτυξη μίας σύντομης και συνάμα αποτελεσματικής, γενικής μεθόδου σύνθεσης μίας σειράς κέτο λιπαρών οξέων και συγχρόνως ξεκινήσαμε τον έλεγχο των βιολογικών δράσεών τους. Ως στάδιο κλειδί για το σχηματισμό της ομάδας της κετόνης επιλέξαμε την εφαρμογή ενός νέου φωτοχημικού πρωτοκόλλου.

Τα κέτο λιπαρά οξέα που σχεδιάστηκαν προκειμένου να συντεθούν στα πλαίσια της παρούσας μελέτης φαίνονται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 14).

Κετοστεατικά Οξέα



Κετοπαλμιτικά Οξέα

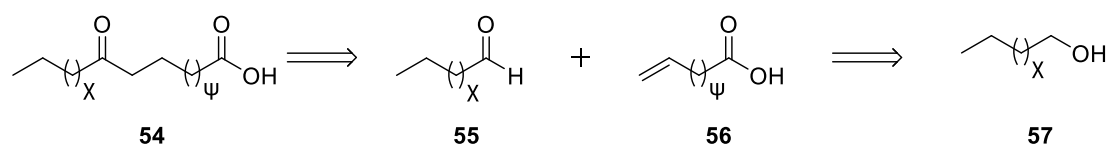


Σχήμα 14: KFAs που σχεδιάστηκαν για σύνθεση.

4.1.1 Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των κέτο λιπαρών οξέων (KFAs)

Όπως φαίνεται στο σχήμα 15, τα κέτο λιπαρά οξέα **54** θα μπορούσαν να προκύψουν από μία φωτοχημική αντίδραση υδροακυλίωσης ολεφινών, όπως για παράδειγμα υδροακυλίωση αλκένυλο οξέος **56** με μία αλδεΐδη **55**.

Τέλος, η αλδεΐδη **53** θα μπορούσε να προέλθει από την αντίστοιχη αλκοόλη **57**.

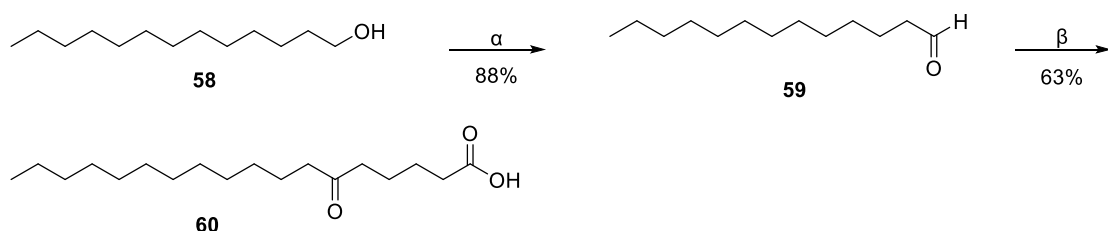


Σχήμα 15: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση KFAs.

4.1.2 Συνθετική πορεία προς παραλαβή του 6-κετοστεατικού οξέος (6-KSA)

Η ακόλουθη συνθετική πορεία αναφέρεται στο προϊόν 6-KSA. Αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα και κατά όμοιο τρόπο συντέθηκε μία σειρά παρόμοιων ενώσεων.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε οξείδωση της εμπορικά διαθέσιμης δεκατριανόλης (**58**) με χρήση PCC προς την αντίστοιχη αλδεΐδη **59**. Ακολουθεί φωτοχημική αντίδραση υδροακυλίωσης, κατά την οποία η αλδεΐδη **59** αντιδρά με το 4-πεντενοϊκό οξύ προς παραλαβή του 6-κετοστεατικού οξέος (**60**) με χρήση φαινυλογλυοξυλικού οξέος ως φωτοεκκινητή (Σχήμα 16).



Σχήμα 16: Πορεία σύνθεσης 6-KSA (α) PCC, άνυδρο CH_2Cl_2 , r.t., 1 h, (β) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCOOH}$ (10 mol%), H_2O , οικιακοί λαμπτήρες (2 x 85 W), 48 h.

Στο σημείο αυτό, κρίνουμε σκόπιμο να αναφερθούμε εν συντομία στη σημασία της φωτοκατάλυσης αναπτύσσοντας τους μηχανισμούς και τους τρόπους ενεργοποίησης στον τομέα της φωτοχημείας, καθώς και την επιλογή της φωτοχημικής πορείας υδροακυλίωσης ολεφινών για το σχηματισμό της κετόνης, σε σχέση με άλλες μεθόδους υδροακυλίωσης ολεφινών.

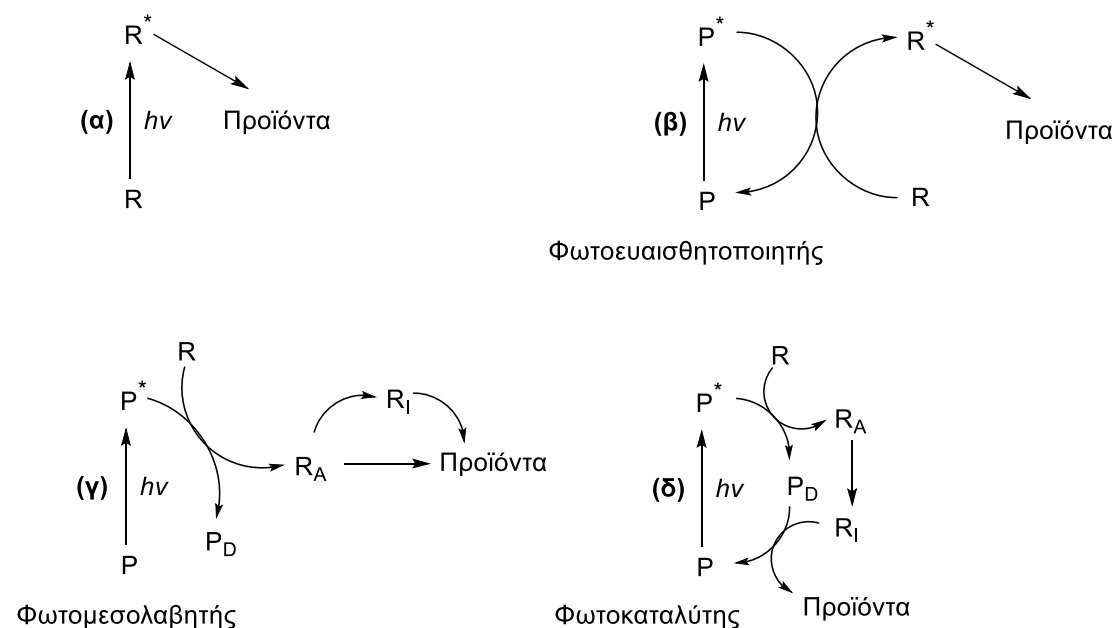
4.1.3 Γενικά για την φωτοκατάλυση

Η φωτοκατάλυση ή η χρήση φωτός για την κατάλυση οργανικών αντιδράσεων είναι ένα σχετικά νέο και δημοφιλές πεδίο. Πριν από έναν αιώνα περίπου, ο Ciamician συνειδητοποίησε ότι το «φως» είναι μια άφθονη και ανανεώσιμη πηγή ενέργειας για την εκτέλεση πράσινων χημικών αντιδράσεων. Έτσι, πραγματοποίησε την πρώτη απόπειρα κατανόησης των φωτοχημικών αντιδράσεων μέσω πολλαπλών οργανικών αντιδράσεων στο περβάζι των παραθύρων του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου της Μπολόνια. Συγκεκριμένα διατύπωσε ότι οι φωτοχημικές αντιδράσεις ακολουθούν τους θεμελιώδεις νόμους της συγγένειας, αλλά έχουν έναν ειδικό χαρακτήρα.⁷¹ Από τότε, η φωτοχημεία και η φωτοκατάλυση έχουν αποκτήσει ευρεία εφαρμογή στην οργανική σύνθεση. Ωστόσο, η έλλειψη απορρόφησης ορατού φωτός από πολλά οργανικά μόρια έχει περιορίσει την εφαρμογή της φωτοχημικής σύνθεσης. Ως εκ τούτου, η χρήση φωτοκαταλυτών που απορροφούν ορατό φως και η εφαρμογή των διαδικασιών μεταφοράς ηλεκτρονίων/ενέργειας για τη διεξαγωγή απαιτούμενων φωτοχημικών αντιδράσεων αποτέλεσε σημαντικό εργαλείο για την υπέρβαση αυτού του φραγμού.⁷²

4.1.4 Μηχανισμοί στη φωτοχημεία

Η αλληλεπίδραση μεταξύ ενός διεγερμένου φωτοκαταλύτη και ενός οργανικού μορίου μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία μίας διαφορετικής σειράς δραστικών ενδιάμεσων. Αξιοποιώντας αυτό το γεγονός, αναπτύχθηκε ένα ευρύ φάσμα συνθετικών μετασχηματισμών οι οποίοι μπορούν να διαχωριστούν σε τέσσερις κατηγορίες. Αρχικά, η ακτινοβολία στην ορατή ή υπεριώδη περιοχή μπορεί να οδηγήσει στην άμεση παραγωγή ηλεκτρονιακά διεγερμένων καταστάσεων και η εκμετάλλευση της υψηλής τους ενέργειας σε συνδυασμό με τις διαφορετικές ηλεκτρονιακές δομές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ποικίλες χημικές αντιδράσεις (**α**). Δυστυχώς, σε αυτήν την κατηγορία εντάσσονται μόνο οργανικά μόρια που μπορούν να απορροφήσουν από μόνα τους την ακτινοβολία. Ωστόσο, η ενεργοποίηση μέσω του φωτός δεν περιλαμβάνει απαραίτητα την άμεση ακτινοβόληση του αντιδρώντος. Μία παραλλαγή που χρησιμοποιείται συχνά στον κλάδο της

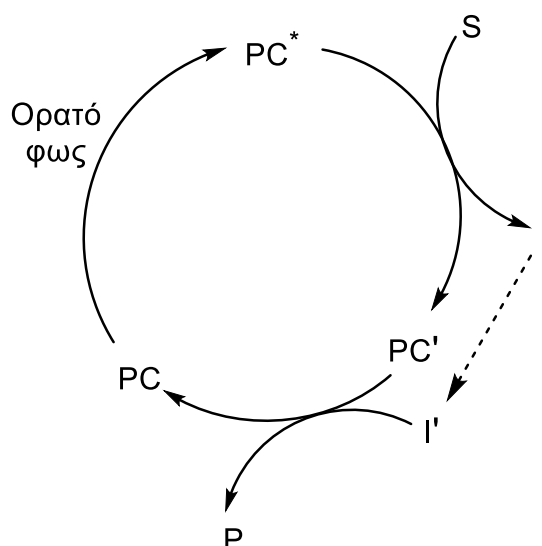
φωτοχημείας είναι η χρήση ενός φωτοευαισθητοποιητή P, ο οποίος απορροφά φως και αλληλεπιδρά με το αντιδρών (R), έτσι ώστε να επιτευχθεί έμμεσα η διεγερμένη (τριπλή) κατάσταση του τελευταίου (β). Εκτός από αυτόν τον τρόπο, υπάρχουν και άλλοι τρόποι με τους οποίους το μόριο P, στη συγκεκριμένη περίπτωση φωτομεσολαβητής, απορροφά φως ενεργοποιώντας το αντιδρών R. Συγκεκριμένα, μία χημική αντίδραση μπορεί να μετατρέψει το αδρανές R σε ένα πολύ δραστικό ενδιάμεσο R_A , το οποίο με τη σειρά του θα δώσει τα τελικά προϊόντα, πιθανώς μέσω περαιτέρω ενδιάμεσων (π.χ. R_I). Σε αντίθεση με την άμεση ακτινοβόληση ή τη μεταφορά ενέργειας, εδώ δεν εμπλέκεται καθόλου η διεγερμένη κατάσταση του αντιδρώντος R (γ). Τέλος, τα ενδιάμεσα που σχηματίζονται (R_I), μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τον απενεργοποιημένο φωτομεσολαβητή P_D δίνοντας το τελικό προϊόν και εν συνεχεία αναγεννώντας την αρχική κατάσταση του φωτομεσολαβητή. Έτσι, το μόριο P δεν καταναλώνεται, όπως συμβαίνει με έναν θερμικό καταλύτη, και η συγκεκριμένη διαδικασία μπορεί να χαρακτηριστεί καταλυτική (δ) (Σχήμα 17).⁷³



Σχήμα 17: Πιθανοί φωτοκαταλυτικοί κύκλοι.

4.1.5 Τρόποι ενεργοποίησης στη φωτοκατάλυση

Σε αντίθεση με τους θερμικούς καταλύτες, οι φωτοκαταλύτες, οι οποίοι είναι δραστικοί όταν βρίσκονται στη διεγερμένη κατάσταση, ενεργοποιούν το υποστρώμα μέσω μίας χημικής διαδικασίας (Σχήμα 18).⁷⁴

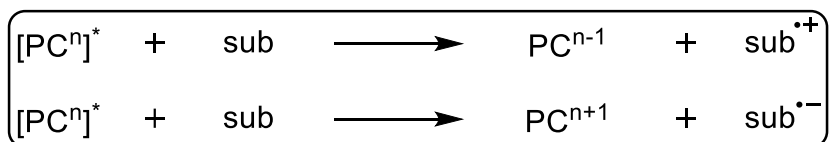


Σχήμα 18: Φωτοκαταλυτικός κύκλος. PC=φωτοκαταλύτης, S=υπόστρωμα, I=ενδιάμεσο, P=προϊόν.

Γενικά, τρεις τρόποι δράσης θεωρούνται λειτουργικοί στο πεδίο της φωτοκατάλυσης:⁷³

1. Μεταφορά ηλεκτρονίων (φωτοοξειδοαναγωγή ή photoredox)

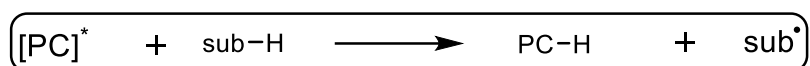
Στη συγκεκριμένη διεργασία, ένα ηλεκτρόνιο μεταφέρεται μεταξύ υποστρώματος και φωτοκαταλύτη προς οποιαδήποτε κατεύθυνση για να δημιουργήσει ένα ριζικό ανιόν ή κατιόν, το οποίο θα μπορούσε επίσης να υποβληθεί σε ένα επόμενο βήμα για να δώσει μια ρίζα ή ένα ιόν.⁷⁵ Ένα μόριο στην ηλεκτρονικά διεγερμένη κατάσταση είναι όχι μόνο ισχυρότερο οξειδωτικό, αλλά και ισχυρότερο αναγωγικό, σε σύγκριση με ένα μόριο στη θεμελιώδη κατάσταση. Έτσι, μία κατηγορία φωτοχημικών αντιδράσεων περιλαμβάνει ενεργοποίηση είτε μέσω οξείδωσης, είτε με αναγωγή του οργανικού υποστρώματος από τον φωτοκαταλύτη (Σχήμα 19).⁷⁶



Σχήμα 19: Ενεργοποίηση με μεταφορά ηλεκτρονίου. PC: φωτοκαταλύτης & sub: υπόστρωμα.

2. Μεταφορά ατόμου με κύρια τη μεταφορά ατόμου υδρογόνου

Σε αυτήν την περίπτωση, ένα άτομο υδρογόνου απομακρύνεται από το υπόστρωμα προς το διεγερμένο φωτοκαταλύτη για να σχηματίσει ένα ριζικό ενδιάμεσο.⁷⁵ Αυτή, αποτελεί μία χαρακτηριστική αντίδραση φωτοδιεγερμένων αρωματικών κετονών, όπως η βενζοφαινόνη ή η ακετοφαινόνη (Σχήμα 20).⁷⁷



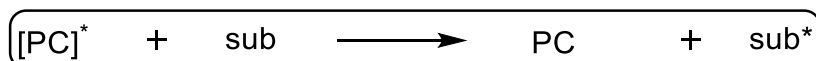
Σχήμα 20: Ενεργοποίηση με μεταφορά ατόμου υδρογόνου. PC: φωτοκαταλύτης & sub: υπόστρωμα.

Η διάκριση μεταξύ των μηχανισμών μεταφοράς ηλεκτρονίου και μεταφοράς ατόμου είναι σημαντική για πολλούς λόγους. Μεταξύ αυτών, από τους πιο σημαντικούς είναι η ταυτότητα των θερμοδυναμικών παραμέτρων που καθορίζουν τον τρόπο ενεργοποίησης. Ενώ για την φωτοοξειδοαναγωγική ενεργοποίηση η επιτυχία μεταφοράς ηλεκτρονίων καθορίζεται από τα δυναμικά οξειδοαναγωγής του υποστρώματος και του διεγερμένου φωτοκαταλύτη, στις αντιδράσεις μεταφοράς ατόμου υδρογόνου, η ισχύς του δεσμού παίζει, συνήθως, τον πιο σημαντικό ρόλο.⁷⁶

3. Μεταφορά ενέργειας.⁷⁸

Η μεταφορά ενέργειας της διεγερμένης κατάστασης από ένα φωτοκαταλύτη προς ένα υπόστρωμα μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω πολλών μηχανισμών, αλλά ο πιο συνηθισμένος, στο πεδίο της σύνθεσης, είναι αυτός της μεταφοράς ενέργειας Dexter. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός αποτελεί τη διμερή ανταλλαγή ηλεκτρονίων μεταξύ του διεγερμένου φωτοκαταλύτη και οργανικών υποστρωμάτων, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μη ακτινοβολούμενη αποδιέγερση του φωτοκαταλύτη, η οποία συνδέεται με την ταυτόχρονη διέγερση του υποστρώματος. Για να είναι αποτελεσματική αυτή η διαδικασία, η μεταφορά ενέργειας διεγερμένης κατάστασης από τον φωτοκαταλύτη στο

υπόστρωμα πρέπει να είναι θερμοδυναμικά εφικτή. Η φωτοευαισθητοποίηση των αντιδράσεων μέσω αυτού του τρόπου ενεργοποίησης παρατηρείται συχνά στην οργανική σύνθεση. Ωστόσο, η διάρκεια ζωής των ηλεκτρονικά διεγερμένων υποστρωμάτων που προκύπτουν είναι αρκετά μικρή. Έτσι, η ανάπτυξη στρατηγικών για χρήση εξωγενών καταλυτών για το χειρισμό της δραστηρότητάς τους είναι δύσκολο να υλοποιηθεί (Σχήμα 21).⁷⁶



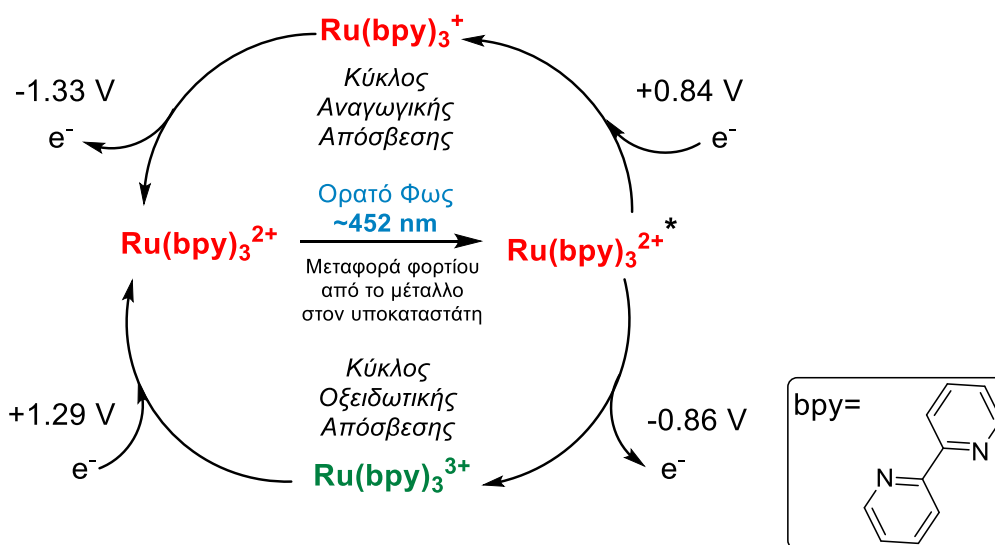
Σχήμα 21: Ενεργοποίηση μέσω μεταφοράς ενέργειας. PC: φωτοκαταλύτης & sub: υπόστρωμα.

4.1.6 Φωτοξειδοαναγωγική κατάλυση με ορατό φως

Η ικανότητα της φύσης να χρησιμοποιεί διάφορα χρωμοφόρα/φωτοκαταλύτες, που απορροφούν το ορατό φως, για τη μετατροπή της ηλιακής ενέργειας σε χημική ενέργεια έχει εμπνεύσει διάφορες ερευνητικές ομάδες να αναπτύξουν μια πληθώρα υποδοχέων που περιλαμβάνουν φωτοξειδοαναγωγικά συστήματα σε μια προσπάθεια μίμησης της φυσικής φωτοσύνθεσης.⁷⁹⁻⁸² Τα συστήματα αυτά έχουν προσφέρει μία πλατφόρμα κατανόησης και διασαφήνισης των διαφόρων οδών μεταφοράς ηλεκτρονίων ή ενέργειας που εμπλέκονται στη φυσική φωτοσύνθεση. Μεταξύ αυτών, οι καταλύτες φωτοξειδοαναγωγής (photoredox) έχουν εξέχουσα σημασία λόγω των ποικίλων εφαρμογών τους. Συγκεκριμένα, τα πολυπυριδινικά σύμπλοκα του ρουθηνίου (Ru(II)) παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω του ότι συντίθενται εύκολα, είναι σταθερά σε θερμοκρασία δωματίου και εξαιτίας των εξαιρετικών φωτοξειδοαναγωγικών ιδιοτήτων τους. Μεταξύ αυτών των συμπλόκων, το (Ru(bpy)₃Cl₂), ένα εμπορικά διαθέσιμο σύμπλοκο, αποτελεί έναν από τους ευρέως χρησιμοποιούμενους φωτοκαταλύτες.⁷² Ειδικότερα, το 2008, η ερευνητική ομάδα του McMillan στο Πανεπιστήμιο του Πρίνστον, καθώς και εκείνη του Yoon στο Πανεπιστήμιο του Ουισκόνσιν-Μάντισον ανέφεραν μεθόδους για τη χρήση αυτού του φωτοκαταλύτη στην οργανική σύνθεση προκαλώντας επανάσταση στη σύγχρονη οργανική χημεία.

4.1.7 Φωτοφυσικές ιδιότητες του συμπλόκου τρις(2,2'-διπυριδίνη) του ρουθηνίου ($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$)

Ένα φωτοκαταλυτικό σύστημα περιλαμβάνει τρεις διαδικασίες: την απορρόφηση φωτός, τη μεταφορά φορτίου από το μέταλλο στον υποκαταστάτη (MLCT) οδηγώντας στη διεγερμένη κατάσταση και την απόσβεση. Οι δύο πιο σημαντικές διεργασίες απόσβεσης είναι η μεταφορά ενέργειας και η μεταφορά ηλεκτρονίων, όπου η τελευταία περιλαμβάνει την οξειδωση ή την αναγωγή της διεγερμένης κατάστασης, δηλαδή την οξειδωτική απόσβεση ή την αναγωγική απόσβεση. Έτσι, ακτινοβόληση του συμπλόκου $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ με ορατό φως ($\lambda_{\text{max}}=452 \text{ nm}$) οδηγεί στη διεγερμένη κατάστασή του, $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ μέσω μεταφοράς φορτίου. Σε σχέση με τη θεμελιώδη κατάσταση αυτή η διεγερμένη μορφή του συμπλόκου μπορεί εύκολα να οξειδωθεί ή να αναχθεί. Οξειδωτική απόσβεση του $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ παρέχει το $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$, ένα ισχυρό οξειδωτικό, ενώ η αναγωγική του απόσβεση οδηγεί στο $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ το οποίο αποτελεί έναν ισχυρό αναγωγικό παράγοντα (Σχήμα 22).^{72,75,83}

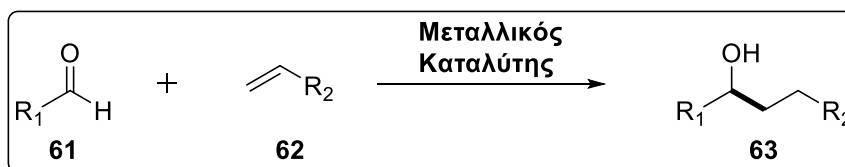


Σχήμα 22: Φωτοκαταλυτικός κύκλος του συμπλόκου $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$.

4.1.8 Γενικά για την υδροακυλίωση

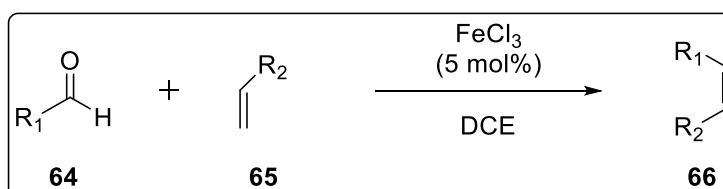
Οι κετόνες, αποτελούν μία ιδιαίτερα σημαντική τάξη οργανικών ενώσεων καθώς συναντώνται σε ένα ευρύ φάσμα μορίων με διάφορες πιθανές εφαρμογές στη φαρμακευτική καθώς και στη βιοοργανική χημεία.^{74,75} Οι

τρέχουσες μέθοδοι που εφαρμόζονται για τη σύνθεσή τους περιλαμβάνουν πρώτες ύλες οι οποίες δεν βρίσκονται σε αφθονία, όπως οργανομεταλλικά αντιδραστήρια και αλογονίδια.⁷⁶ Ο άμεσος μετασχηματισμός των δεσμών C(sp²)-H σε δεσμούς C-C αποτελεί μία από τις πιο ιδανικές μεθοδολογίες, όπως και ο άμεσος μετασχηματισμός μίας αλδεΐδης σε μία κετόνη. Παρόλα αυτά, η τελευταία μετατροπή είναι περιορισμένη ιδιαίτερα στις αντιδράσεις των αλδεϋδών με ηλεκτρονιακά φτωχά αλκένια.⁷⁷⁻⁷⁹ Αντιθέτως, η άμεση προσθήκη αλδεϋδών σε ηλεκτρονιακά πλούσια αλκένια είναι λιγότερο τεκμηριωμένη. Η άμεση παραγωγή άκυκλο ριζών από αλδεΐδες ήταν μάλλον μη προσιτή, καθώς συνήθως τα προϊόντα που παράγονταν ήταν διαφορετικά από τα επιθυμητά. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η αναγωγική σύζευξη μεταξύ ολεφινών και καρβονυλίων που οδηγεί σε αλκοόλες (Σχήμα 23).⁹⁰⁻⁹³



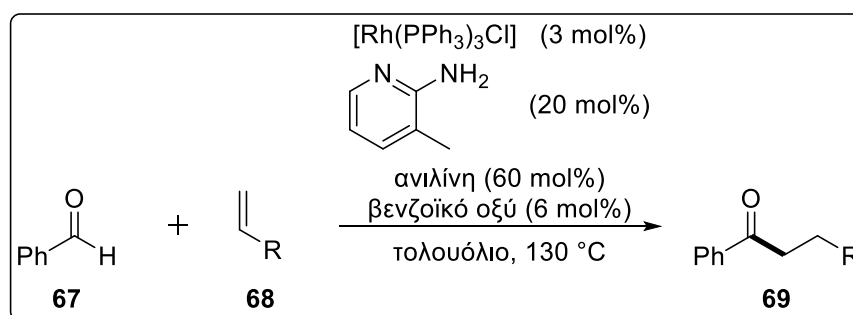
Σχήμα 23: Αναγωγική σύζευξη αλδεϋδών με ολεφίνες.

Ενώ οι αναφορές ως προς την αντίδραση υδροακυλίωσης των ολεφινών ήταν περιορισμένες, η Schidler και η ερευνητική της ομάδα παρουσίασαν μία αντίδραση μετάθεσης καταλυόμενη από σίδηρο. Συγκεκριμένα, πρότειναν μία αντίδραση μετάθεσης κλεισίματος δακτυλίου, καρβονυλίου-ολεφίνης παρουσία σιδήρου, ως καταλύτη. Ο μετασχηματισμός αυτός βρίσκει εφαρμογή σε μία ποικιλία υποστρωμάτων και διακρίνεται για τη λειτουργική του απλότητα, τις ήπιες συνθήκες, την ανεκτικότητα του σε μία πληθώρα λειτουργικών ομάδων καθώς και για την εύκολη χρήση του στη σύνθεση υψηλής κλίμακας (Σχήμα 24).⁹⁴



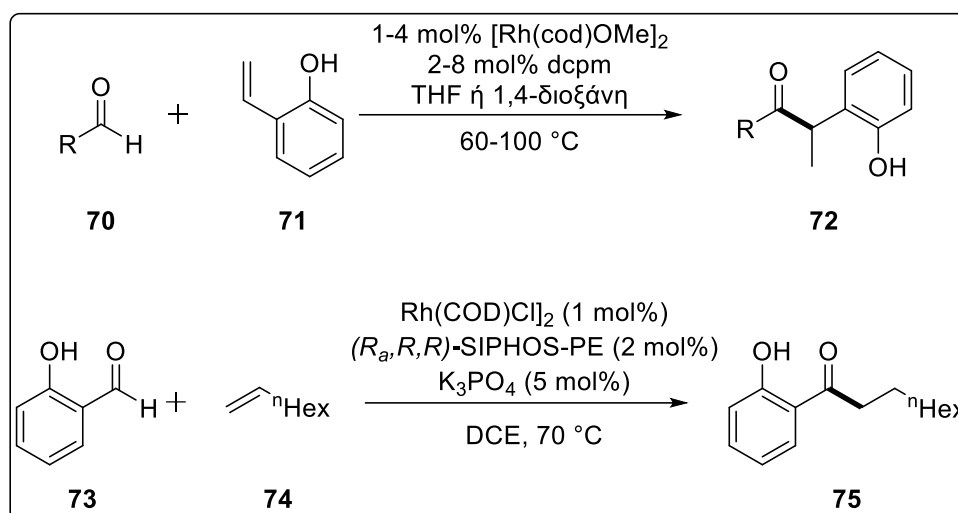
Σχήμα 24: Αντίδρασης αλδεϋδών με ολεφίνες.

Τα τελευταία χρόνια, η αντίδραση υδροακυλίωσης ηλεκτρονικά πλούσιων αλκενίων πραγματοποιείται, ως επί το πλείστον, μέσω μεταλλικών καταλυόμενων διεργασιών οι οποίες παρουσιάζουν περιορισμούς είτε ως προς τη χρήση κατευθυντήριας είτε προστιθέμενης ομάδας. Ακόμη, παρόλο που αρκετά μέταλλα (Ru, Co, Ir, Ni) έχουν χρησιμοποιηθεί για τη συγκεκριμένη αντίδραση, το ρόδιο είναι αυτό που έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο από όλα τα υπόλοιπα. Το 2000, ο Jun πρότεινε τη χρήση της 2-αμινο-3-μεθυλοπυριδίνης ως προστιθέμενη ομάδα στην καταλυόμενη από ρόδιο (Rh-catalyzed) υδροακυλίωση σε αυξημένη θερμοκρασία, καθώς ο σχηματισμός της ιμίνης με την καρβόνυλο ομάδα διευκολύνει τη συμπλοκοποίηση του μετάλλου (Σχήμα 25).⁹⁵



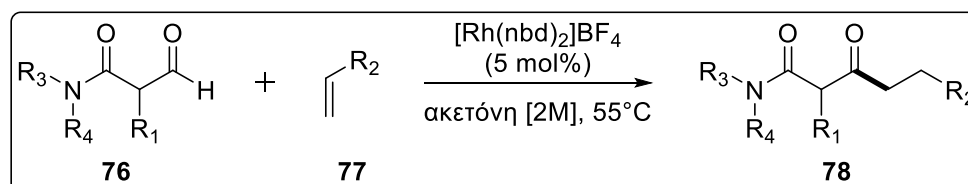
Σχήμα 25: Υδροακυλίωση ολεφινών με χρήση καταλύτη ροδίου και της προστιθέμενης ομάδας 2-αμινο-3-πικολίνης.

Η Dong και οι συνεργάτες της είχαν επίσης ερευνήσει αρκετά τη συγκεκριμένη αντίδραση όμως με έναν περιορισμό ως προς τη χρήση *ορθο*-υδρόξυ αρωματικών υποστρωμάτων, ώστε να παρέχεται το δραστικό σύμπλοκο του ροδίου (Σχήμα 26).^{96,97}



Σχήμα 26: Υδροακυλίωση ολεφινών με χρήση καταλύτη ροδίου και ορθο-υδρόξυ αρωματικά υποστρώματα ως κατευθυντήριες ομάδες.

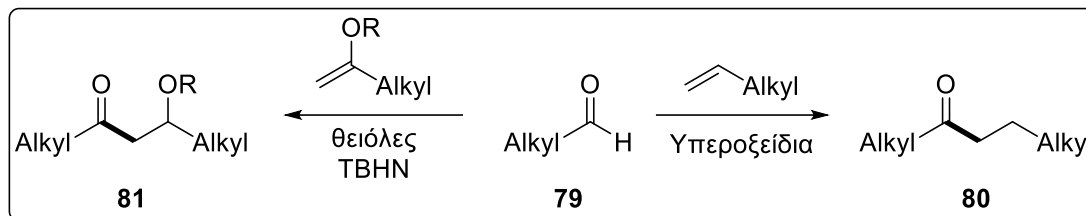
Κατά τον ίδιο τρόπο, ο Willis χρησιμοποίησε β-καρβόνυλο ομάδες για τη διευκόλυνση του συντονισμού. Συγκεκριμένα, παρουσίασε πώς απλές καρβόνυλο ομάδες, όπως αμίδια, εστέρες και κετόνες, μπορούν να αποτελέσουν αποτελεσματικές χηλικές ομάδες και να προωθήσουν αντιδράσεις υδροακυλίωσης αλκενίων και αλκινίων (Σχήμα 27).⁹⁸



Σχήμα 27: Υδροακυλίωση ολεφινών με χρήση καταλύτη ροδίου και β-καρβόνυλο αλδευδών.

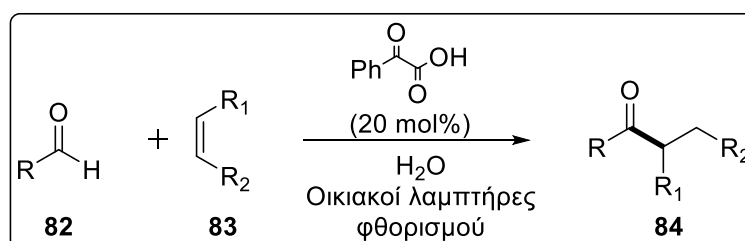
Μία εναλλακτική προσέγγιση για την υδροακυλίωση ολεφινών περιλαμβάνει τη χρήση θερμικών ριζικών εκκινήτων για την παραγωγή άκυλο ριζών. Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο κεφάλαιο των παλαιότερων συνθέσεων (Κεφάλαιο 2), το 1949, ο Kharasch πρότεινε την προσθήκη αλδευδών σε ολεφίνες μέσω άκυλο υπεροξειδίων. Η αντίδραση απαιτούσε υψηλή αναλογία της αλδεύδης προς την ολεφίνη (6:1), ενώ η χρήση α,α-διυποκατεστημένων αλδευδών οδήγησε σε εκτεταμένη αποκαρβονυλίωση.⁶¹ Επιπροσθέτως, το 1966, ο Roberts πρότεινε με τη σειρά του την καταλυόμενη υδροακυλίωση ολεφινών από θειόλες, χρησιμοποιώντας TBHN (*tert*-βούτυλο υπονιτρίτης) ως

εκκινητή, ενώ ο Ishii έκανε χρήση NHPI (N-υδροξυφθαλιμίδιο). Αυτή η μέθοδος, αν και προχωρά υπό ήπιες συνθήκες, βρίσκει εφαρμογή σε περιορισμένο αριθμό υποστρωμάτων (Σχήμα 28).⁹⁹⁻¹⁰¹



Σχήμα 28: Υδροακυλίωση ολεφινών μέσω θερμικών ριζικών μηχανισμών.

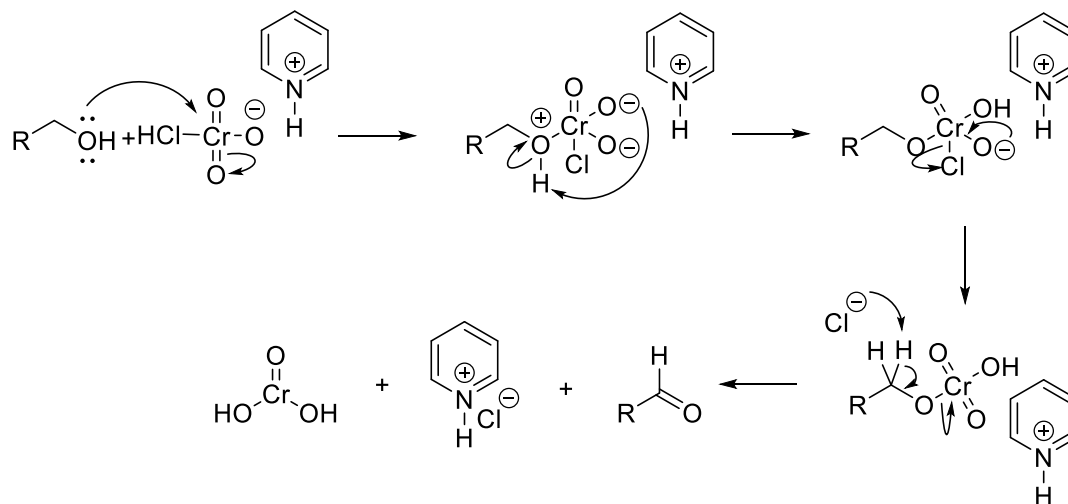
Εμπνευσμένοι από όλα τα παραπάνω, ο Επ. Καθηγητής Χ. Κόκοτος και η ερευνητική του ομάδα κατάφεραν να αναπτύξουν μία νέα φωτοχημική μέθοδο υδροακυλίωσης ολεφινών.¹⁰² Συγκεκριμένα, το φαινυλογλυοξυλικό οξύ αναγνωρίστηκε ως ένας νέος φωτοεκκινητής, χρησιμοποιώντας φθηνούς οικιακούς λαμπτήρες ως πηγή ακτινοβολίας και νερό ως διαλύτη. Η παρούσα μέθοδος προβάλλει τη σημασία του φαινυλογλυοξυλικού οξέος σε μία απλή και ευπροσάρμοστη μέθοδο για την ήπια και πράσινη υδροακυλίωση μη ενεργοποιημένων ολεφινών υπό φωτοχημικές συνθήκες. Βασιζόμενοι σε αυτό το νέο, πράσινο φωτοχημικό πρωτόκολλο πραγματοποιήσαμε τη σύνθεση όλων των υποστρωμάτων της παρούσας διατριβής εφόσον ο μετασχηματισμός αυτός βρίσκει εφαρμογή σε μία σειρά αλειφατικών και αρωματικών αλδευδών καθώς και ολεφινών παράγοντας τις αντίστοιχες κετόνες σε μέτριες έως καλές αποδόσεις παρουσία μικρής ποσότητας φωτοεκκινητή, νερού ως διαλύτη χωρίς την απαίτηση κάποιας κατευθυντήριας ομάδας (Σχήμα 29).¹⁰²



Σχήμα 29: Υδροακυλίωση ολεφινών με χρήση φαινυλογλυοξυλικού οξέος.

4.2 Συνθετικές πορείες

Ο μηχανισμός οξείδωσης αλκοόλης με χρήση PCC παρουσιάζεται στο σχήμα 30.



Σχήμα 30: Μηχανισμός οξείδωσης αλκοολών με χρήση PCC.

Ο προτεινόμενος μηχανισμός με τον οποίο δρα το φαινυλογλυοξυλικό οξύ στις αλδεΐδες, βάσει του ριζικού μοντέλου ενεργοποίησης, παρουσιάζεται στο σχήμα 31.¹⁰²

Οι περισσότερες φωτοχημικές αντιδράσεις ελεύθερων ριζών απαιτούν την ύπαρξη κάποιου φωτοεκκινητή. Οι φωτοεκκινητές είναι ενώσεις θερμικά σταθερές και ικανές να απορροφήσουν με σχετικά υψηλό συντελεστή απορρόφησης στην υπεριώδη και ορατή περιοχή. Συνήθως, πρέπει να απορροφούν ικανοποιητικά στην περιοχή των 300-400 nm (UV-υπεριώδης περιοχή). Παρόλα αυτά, πολλοί αποτελεσματικοί φωτοεκκινητές, είναι διαθέσιμοι στο εμπόριο.¹⁰³

Γενικότερα, οι φωτοεκκινητές διακρίνονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους για την δημιουργία ενεργών ελεύθερων ριζών:

- Φωτοεκκινητές **τύπου I**, όπου, οι ελεύθερες ρίζες δημιουργούνται απευθείας από την φωτοδιάσπαση ενός ευπαθούς δεσμού (ομολυτική σχάση) μετά την διέγερση του εκκινητή στην απλή (S1) ή κυρίως στην

τριπλή κατάσταση (T1), μέσω απορρόφησης της φωτεινής ενέργειας.¹⁰⁴

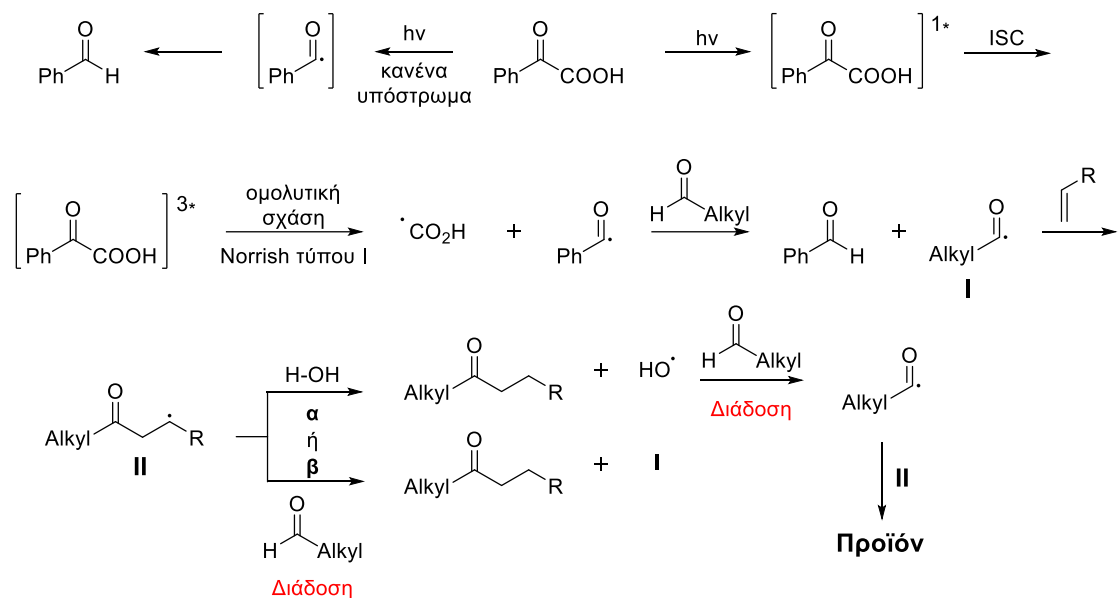
- Φωτοεκκινητές **τύπου II**, όπου, σχηματίζουν τριπλή διεγερμένη κατάσταση σχετικά μεγάλου χρόνου ζωής, ικανή να προκαλέσει είτε αντιδράσεις απόσπασης υδρογόνου ή αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων/απόσπασης πρωτονίου από μόρια συνεκκινητών τα οποία πρέπει να προστίθενται στο σύστημα.¹⁰⁴

Κατά την ακτινοβόληση, το φαινυλογλυοξυλικό οξύ διεγείρεται στην απλή κατάσταση και στη συνέχεια έπειτα από ενδοσυστηματική διασταύρωση, μεταπίπτει στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση του φαινυλογλυοξυλικού οξέος. Έτσι, το φαινυλογλυοξυλικό οξύ θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως ένας φωτοεκκινητής **τύπου I**. Στο νερό, το φαινυλογλυοξυλικό οξύ φωτοαποσυντίθεται σε βενζαλδεΐδη μέσω της ομολυτικής διάσπασης του PhCOCOOH που βρίσκεται στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση σε μία βενζούλο ρίζα. Σε άλλους διαλύτες (π.χ. iPrOH), η ομολυτική διάσπαση οδηγεί στην παραγωγή μίας κέτυλο ρίζας.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Όταν εμφανίζεται ένας HAT (Hydrogen Atom Transfer) δότης, όπως είναι η αλδεΐδη, η βενζούλο ρίζα αποσπά ένα πρωτόνιο, οδηγώντας στην πρώτη άκυλο ρίζα **I**, η οποία εκκινεί τη διαδικασία. Παρόλο που η μεταφορά ατόμου υδρογόνου (HAT) ανάμεσα στη βενζούλο ρίζα και την αλδεΐδη μπορεί να θεωρηθεί ως μία θερμικά ουδέτερη διαδικασία [$BDE_{PhCHO} = 87 \text{ Kcal/mol}^{108}$, $BDE_{CH_3CHO} = 87.3 \text{ Kcal/mol}^{109}$, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η βουτυραλδεΐδη και γενικότερα οι αλειφατικές αλδεΐδες βρέθηκε να είναι δύο φορές πιο δραστική έναντι των ριζών της βενζαλδεΐδης.¹¹⁰ Έτσι, η χαμηλή συγκέντρωση της βενζούλο ρίζας με την υψηλή συγκέντρωση της αλδεΐδης στο μείγμα της αντίδρασης εξασφαλίζει το σχηματισμό της άκυλο ρίζας **I**. Παράλληλα απαιτείται σταθερή ακτινοβόληση για την παραγωγή της ρίζας **I** και εν τέλει του προϊόντος. Η άκυλο ρίζα **I** αντιδρά με το ηλεκτρονιακά πλούσιο αλκένιο οδηγώντας στο ριζικό ενδιάμεσο **II**. Εδώ, το στάδιο της διάδοσης οδηγεί στο σχηματισμό του προϊόντος. Συγκεκριμένα, πραγματοποιείται κυρίως από την απόσπαση H από την αλδεΐδη (περίπτωση β), ή μπορεί να προκύψει με απόσπαση H από το μόριο το νερό (περίπτωση α), οδηγώντας στην

Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

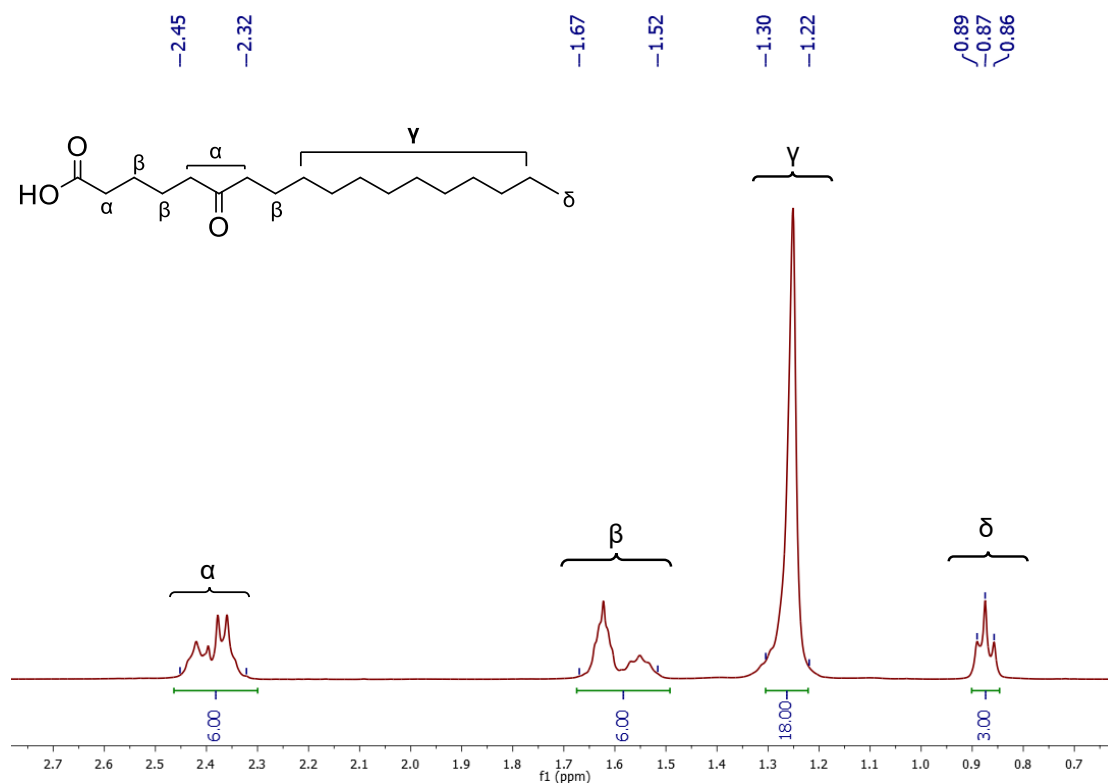
παραγωγή μίας ρίζας υδροξειδίου (περίπτωση α) η οποία είναι ευρέως γνωστό ότι συμμετέχει στη διάδοση για το σχηματισμό άκυλο ριζών από αλδεΐδες.¹¹¹

Προϊόν φωτοδιάσπασης μέσω αντίδρασης Norrish τύπου I



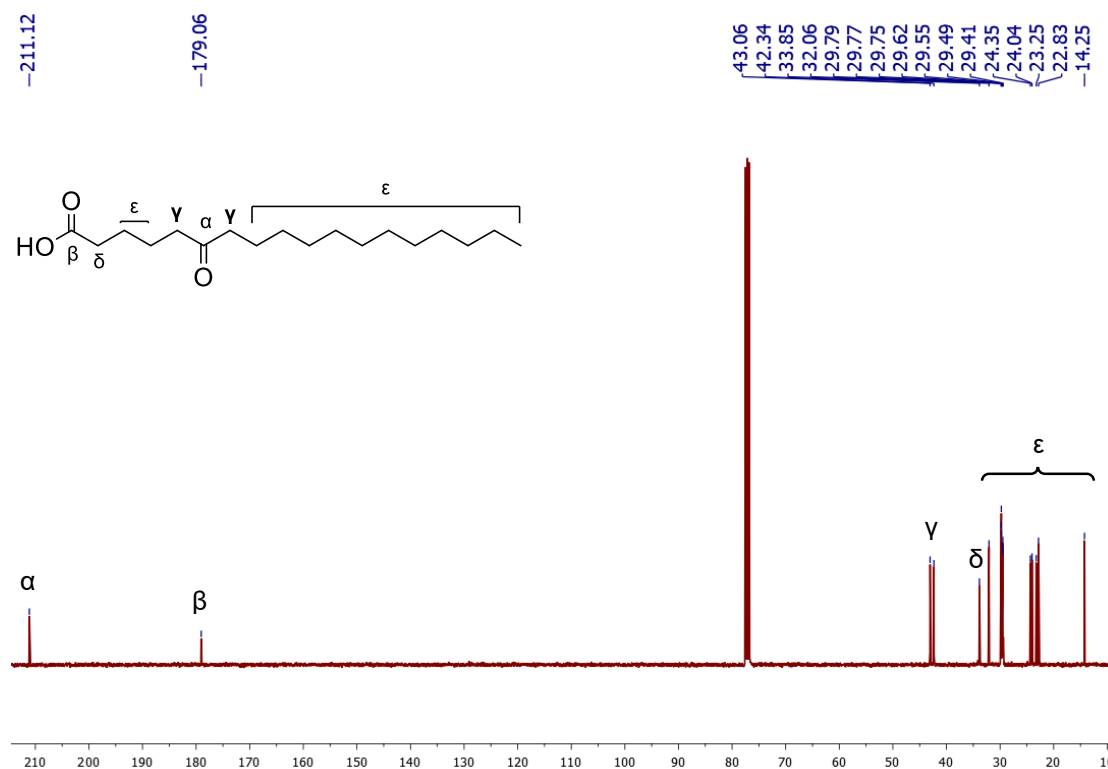
Σχήμα 31: Μηχανισμός φωτοχημικής αντίδρασης υδροακυλίωσης μέσω φαινυλογλυοξυλικού οξέος.¹⁰²

4.2.1 Αποτίμηση φασμάτων 6-KSA



Σχήμα 32: Φάσμα ^1H NMR του 6-KSA (60) (CDCl_3 , 400 MHz).

Στο σχήμα 32 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR σε διαλύτη CDCl_3 της ένωσης **6-KSA**. Στα 2.45-2.32 ppm συντονίζονται τα COCH_2 πρωτόνια που βρίσκονται σε α-θέση ως προς το καρβοξύλιο και εκατέρωθεν της ομάδας της κετόνης. Στη συνέχεια, στα 1.67-1.52 ppm συντονίζονται τα πρωτόνια των μεθυλενομάδων τα οποία τοποθετούνται σε β-θέση ως προς το καρβοξύλιο και την κετόνη, ενώ στα 1.30-1.22 ppm τα μεθυλένια της υπόλοιπης αλιφατικής αλυσίδας. Τέλος, τα τρία πρωτόνια του μεθυλίου συντονίζονται στα 0.87 ppm.



Σχήμα 33: Φάσμα ^{13}C NMR του 6-KSA (60) (CDCl_3 , 100 MHz).

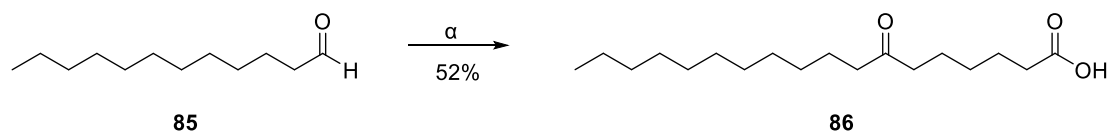
Στο σχήμα 33 ακολουθεί το φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **6-KSA** σε διαλύτη CDCl_3 . Στα 211.1 ppm συντονίζεται ο άνθρακας της κετόνης, ενώ στα 179.1 ppm ο άνθρακας του καρβοξυλίου. Στη συνέχεια, στα 43.1 και 42.3 ppm συντονίζονται οι άνθρακες που βρίσκονται εκατέρωθεν της κετόνης και στα 33.9 ppm συντονίζεται ο άνθρακας του μεθυλενίου που βρίσκεται σε α-θέση ως προς το καρβοξύλιο. Τέλος, στα 32.1-14.3 ppm συντονίζονται όλοι οι υπόλοιποι αλειφατικοί άνθρακες του μορίου.

4.2.2 Σύνθεση των υπόλοιπων KFAs

Τα όσα αναφέρθηκαν στα προηγούμενα υποκεφάλαια αφορούσαν την ένωση 6-KSA (**60**). Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση και οκτώ, ακόμη, κέτο λιπαρών οξέων, η οποία παρουσιάζεται ξεχωριστά για το καθένα στα παρακάτω σχήματα.

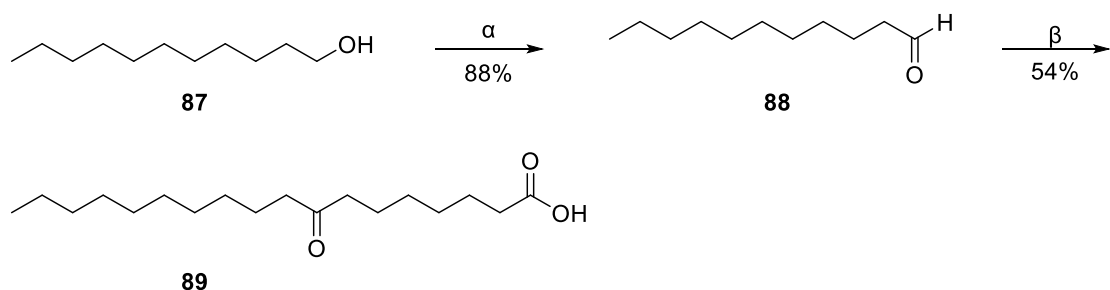
Στο σχήμα 34 φαίνεται η σύνθεση του **7-KSA**, ακολουθώντας το ίδιο συνθετικό μονοπάτι που ακολουθήθηκε και για το προηγούμενο προϊόν, μόνο που στη συγκεκριμένη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε η εμπορικώς διαθέσιμη

δωδεκανάλη (**85**) η οποία αντέδρασε με το 5-εξενοϊκό οξύ προς σχηματισμό του 7-κετοστεατικού οξέος (**86**).



Σχήμα 34: Πορεία σύνθεσης του 7-KSA. $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCOOH}$ (10 mol%), H_2O , οικιακοί λαμπτήρες ($2 \times 85 \text{ W}$), 48 h.

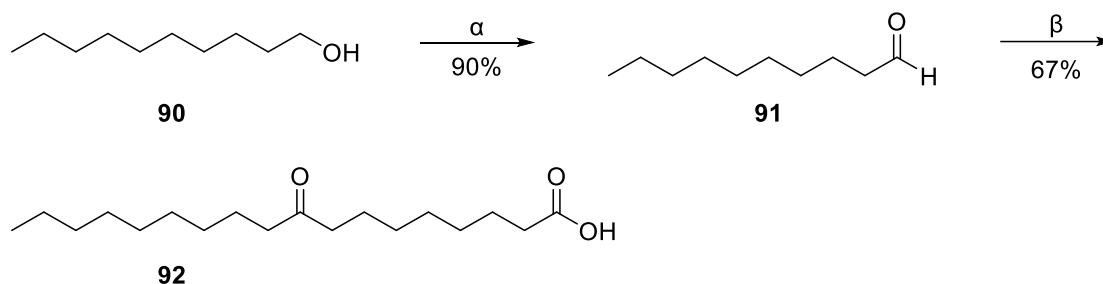
Αντίστοιχα, στο σχήμα 35 αναπτύσσεται η συνθετική πορεία για το σχηματισμό του **8-KSA**. Σε αυτήν την περίπτωση, το γενικό σχήμα της πορείας που ακολουθείται είναι όμοιο με αυτό του **6-KSA**, με τις μόνες διαφοροποιήσεις να είναι η χρήση εντεκανόλης (**87**) προς παραλαβή της εντεκανάλης (**88**), η οποία στην πορεία αντιδρά με το 6-επτενοϊκό οξύ ώστε να παραληφθεί το επιθυμητό 8-κετοστεατικό οξύ (**89**).



Σχήμα 35: Πορεία σύνθεσης 8-KSA (α) PCC, άνυδρο CH_2Cl_2 , r.t., 1 h, (β) $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCOOH}$ (10 mol%), H_2O , οικιακοί λαμπτήρες ($2 \times 85 \text{ W}$), 48h.

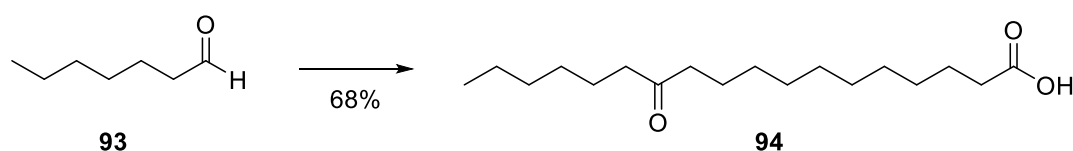
Εν συνεχεία, στο σχήμα 36 παρουσιάζεται η πορεία σύνθεσης του **9-KSA** η οποία είναι ίδια με αυτή του προηγούμενου προϊόντος. Εδώ, η δεκανόλη (**90**) οξειδώνεται προς την αντίστοιχη δεκανάλη (**91**), η οποία με τη σειρά της αντιδρά με το 7-οκτενοϊκό οξύ για την παραλαβή του 9-κετοστεατικού οξέος (**92**).

Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών



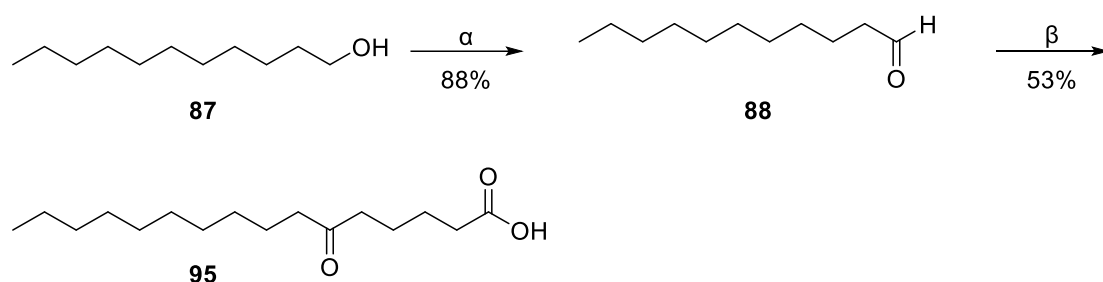
Σχήμα 36: Πορεία σύνθεσης 9-KSA (α) PCC, άνυδρο CH_2Cl_2 , r.t., 1 h, (β) $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCOOH}$ (10 mol%), H_2O , οικιακοί λαμπτήρες ($2 \times 85 \text{ W}$), 48h.

Ακολουθεί η συνθετική πορεία του **12-KSA** (Σχήμα 37), η οποία είναι αντίστοιχη με αυτή του **7-KSA (86)** μόνο που χρησιμοποιείται η επτανάλη (**93**) η οποία αντιδρά με το 10-εντεκενοϊκό οξύ για να δώσει το επιθυμητό 12-κετοστεατικό οξύ (**94**) σε πολύ καλή απόδοση.



Σχήμα 37: Πορεία σύνθεσης του 12-KSA $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$, Φαινυλο γλυοξυλικό οξύ $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCOOH}$ (10 mol%), H_2O , οικιακοί λαμπτήρες ($2 \times 85 \text{ W}$), 48 h.

Στο σχήμα 38 απεικονίζεται η σύνθεση του **6-KPA** όπου η εντεκανόλη (**87**) οξειδώνεται προς την αντίστοιχη εντεκανάλη (**88**), η οποία αντιδρά με το 4-πεντενοϊκό οξύ για να οδηγήσει στο 6-κετοπαλμιτικό οξύ (**95**).

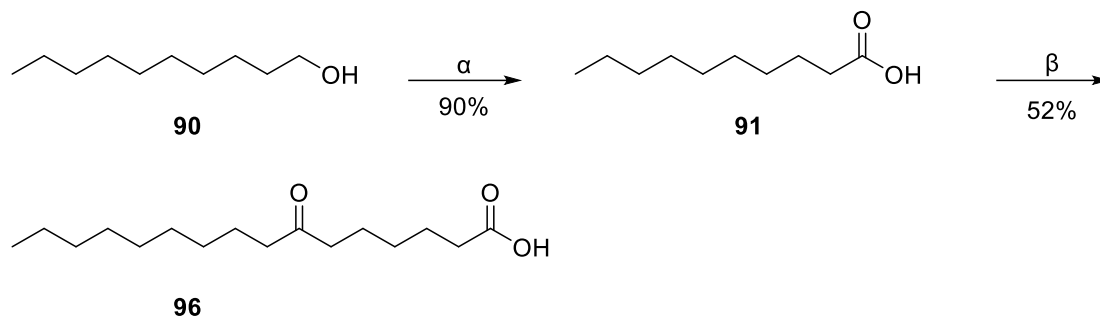


Σχήμα 38: Πορεία σύνθεσης 6-KPA (α) PCC, άνυδρο CH_2Cl_2 , r.t., 1h, (β) $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCOOH}$ (10 mol%), H_2O , οικιακοί λαμπτήρες ($2 \times 85 \text{ W}$), 48 h.

Κατά τον ίδιο τρόπο συντέθηκε και το **7-KPA**, του οποίου η συνθετική πορεία φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα 39. Η δεκανόλη (**90**) οξειδώνεται προς

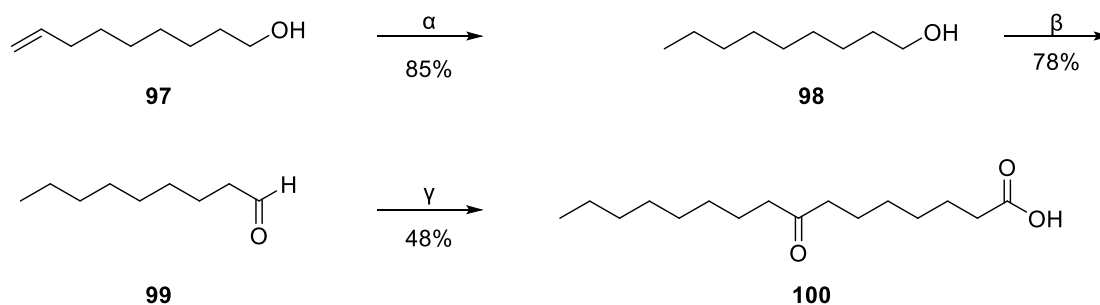
Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

την αντίστοιχη δεκανάλη (**91**) η οποία αντιδρά με το 5-εξενοϊκό οξύ, ώστε να σχηματισθεί το 7-κετοπαλμιτικό οξύ (**96**).



Σχήμα 39: Πορεία σύνθεσης 7-KPA (α) PCC, άνυδρο CH₂Cl₂, r.t., 1 h, (β) CH₂=CH(CH₂)₃COOH, C₆H₅COCOOH (10 mol%), H₂O, Οικιακοί λαμπτήρες (2 × 85 W), 48 h.

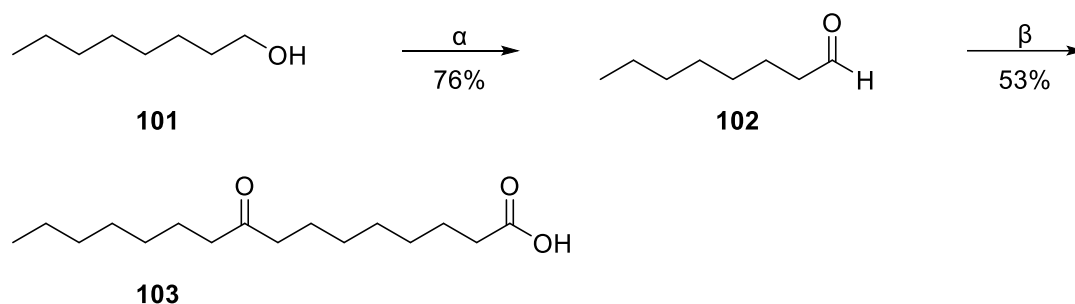
Παράλληλα, στο σχήμα 40 παρουσιάζεται η σύνθεση του **8-KPA** η οποία είναι ίδια με τις συνθετικές πορείες των προηγούμενων ενώσεων μόνο που ως πρώτο βήμα πραγματοποιείται καταλυτική υδρογόνωση της ακόρεστης αλκοόλης **97** προς παραλαβή της αντίστοιχης κορεσμένης αλκοόλης **98**. Στη συνέχεια, η εννεανόλη (**98**) οξειδώνεται προς την αντίστοιχη αλδεΐδη **99** που αλληλεπιδρά με το 6-επτενοϊκό οξύ για την παραγωγή του 8-κετοπαλμιτικού οξέος (**100**).



Σχήμα 40: Πορεία σύνθεσης 8-KPA (α) H₂, 10% Pd/C, MeOH, r.t., 24 h, (β) PCC, άνυδρο CH₂Cl₂, r.t., 1 h, (γ) CH₂=CH(CH₂)₄COOH, C₆H₅COCOOH (10 mol%), H₂O, οικιακοί λαμπτήρες (2 × 85 W), 48 h.

Στο τελευταίο σχήμα, φαίνεται η συνθετική πορεία που ακολουθείται στην περίπτωση του **9-KPA** (Σχήμα 41). Στη συγκεκριμένη σύνθεση η οκτανόλη (**101**) οξειδώνεται προς την αντίστοιχη οκτανάλη (**102**) η οποία αλληλεπιδρά με το 7-οκτενοϊκό οξύ για να οδηγήσει στο 9-κετοπαλμιτικό οξύ (**103**).

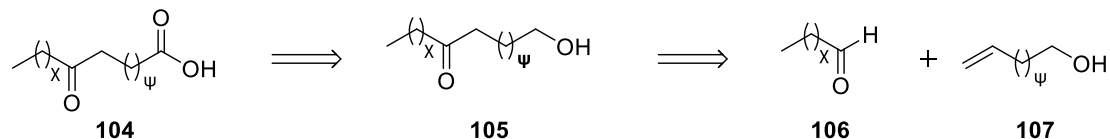
Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών



Σχήμα 41: Πορεία σύνθεσης 9-KPA (α) PCC, άνυδρο CH_2Cl_2 , r.t., 1 h, (β) $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCO}_2\text{H}$ (10 mol%), H_2O , οικιακοί λαμπτήρες ($2 \times 85 \text{ W}$), 48 h.

4.2.3 Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση του 10-κετοπαλμιτικού οξέος (10-KPA)

Η ρετροσυνθετική πορεία που αφορά το 10-κετοπαλμιτικό οξύ (10-KPA) φαίνεται στο σχήμα 42. Το κέτο οξύ **104** θα μπορούσε να προέλθει από την αντίστοιχη κετο αλκοόλη **105** μέσω οξειδωσης η οποία με τη σειρά θα μπορούσε να προκύψει από μία φωτοχημική αντίδραση υδροακυλίωσης ολεφινών, όπως για παράδειγμα υδροακυλίωση της ακόρεστης αλκοόλης **107** με την αλδεΐδη **106**.

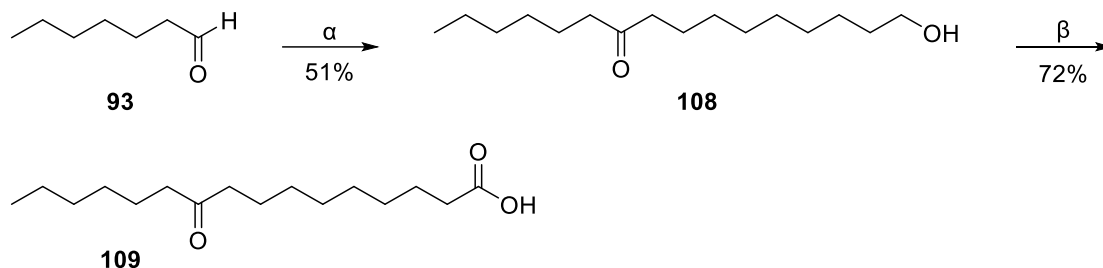


Σχήμα 42: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση του 10-KPA.

4.2.4 Συνθετική πορεία προς παραλαβή του 10-κετοπαλμιτικού οξέος (10-KPA)

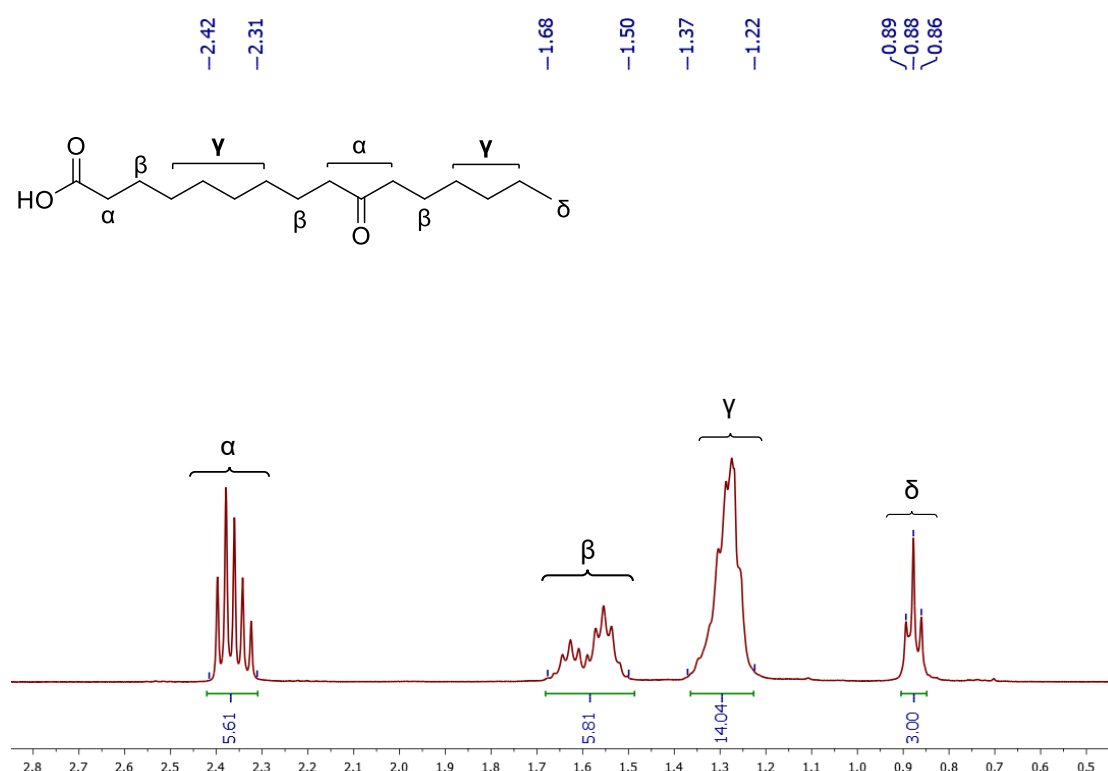
Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε (Σχήμα 43) είναι παρόμοια λογικής. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε φωτοχημική αντίδραση υδροακυλίωσης κατά την οποία η επτανάλη (**93**) αλληλεπιδρά με την 8-εννεανόλη προς το σχηματισμό της αλκοόλης **108** με χρήση φαινυλογλουξυλικού οξέος ως φωτοκαταλύτη. Στη συνέχεια η ένωση **108** οξειδώθηκε και οδήγησε στο επιθυμητό 10 -κετοπαλμιτικό οξύ (**109**).

Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών



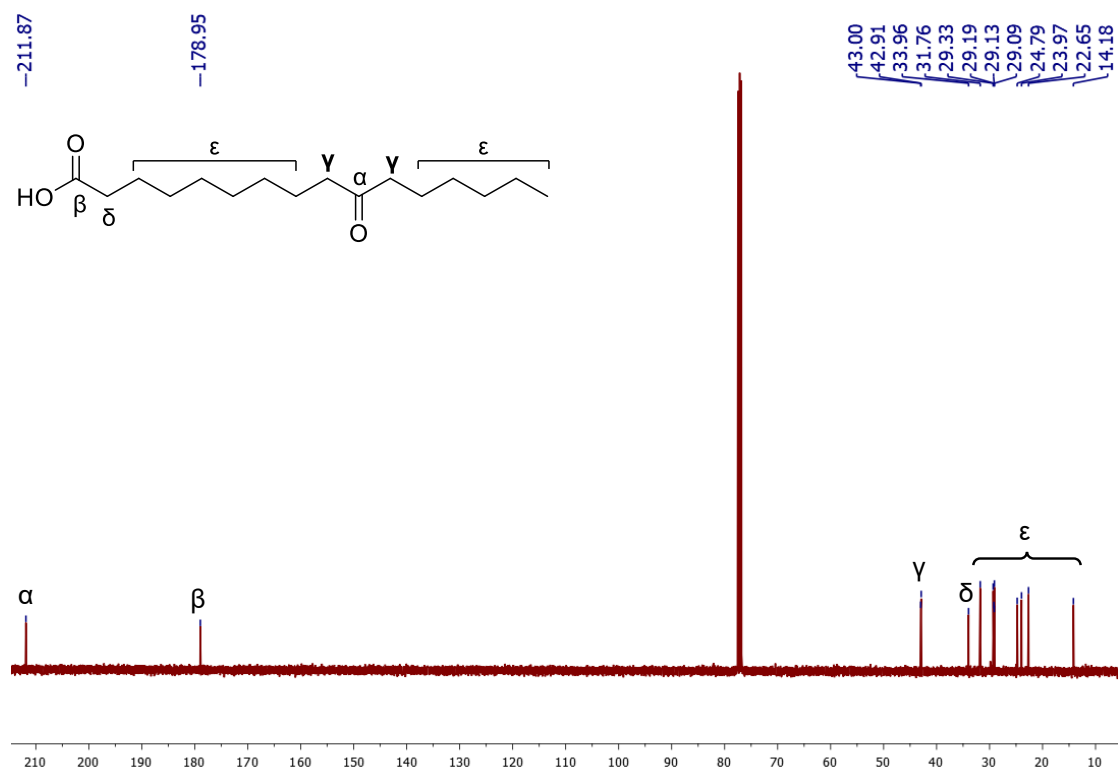
Σχήμα 43: Πορεία σύνθεσης του 10-KPA. (α) $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCO}_2\text{H}$ (10 mol%), H_2O , οικιακοί λαμπτήρες ($2 \times 85 \text{ W}$), 48 h, (β) αντιδραστήριο Jones, ακετόνη, 0°C , 1 h.

4.2.5 Αποτίμηση φασμάτων 10-KPA



Σχήμα 44: Φάσμα ^1H NMR του 10-KPA (109) (CDCl_3 , 400 MHz).

Στο σχήμα 44 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR της ένωσης **10-KPA** σε διαλύτη CDCl_3 . Στα 2.42-2.31 ppm συντονίζονται τα COCH_2 πρωτόνια που βρίσκονται σε α-θέση ως προς το καρβοξύλιο και εκατέρωθεν της ομάδας της κετόνης. Στη συνέχεια, στα 1.68-1.50 ppm συντονίζονται τα πρωτόνια των μεθυλενομάδων, τα οποία βρίσκονται σε β-θέση ως προς το καρβοξύλιο και την κετόνη, ενώ στα 1.37-1.22 ppm τα μεθυλένια της υπόλοιπης αλειφατικής αλυσίδας. Τέλος, τα τρία πρωτόνια του μεθυλίου συντονίζονται στα 0.88 ppm.



Σχήμα 45: Φάσμα ^{13}C NMR του 10-KPA (109) (CDCl_3 , 100 MHz).

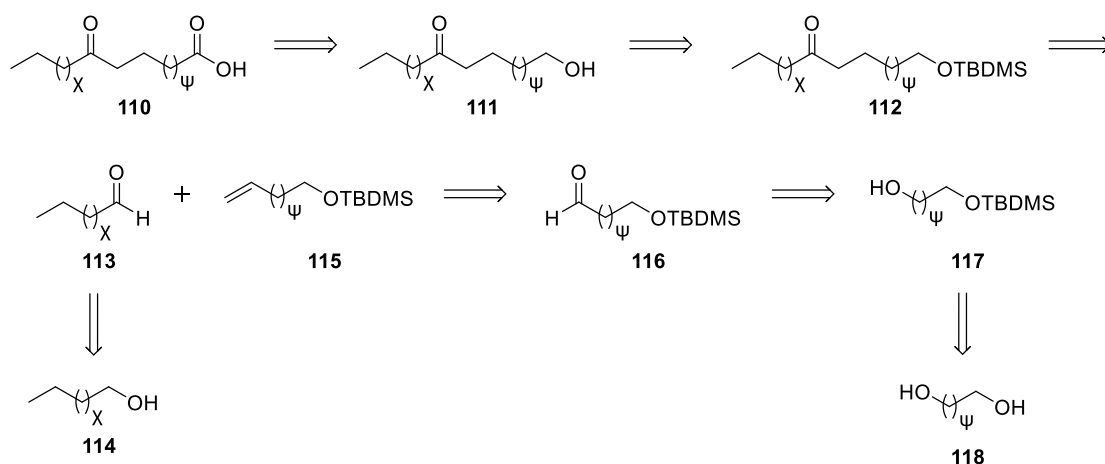
Στο σχήμα 45 ακολουθεί το φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **10-KPA** σε διαλύτη CDCl_3 . Στα 211.9 ppm συντονίζεται ο άνθρακας της κετόνης ενώ στα 179.0 ppm ο άνθρακας του καρβοξυλίου. Στη συνέχεια, στα 43.0 και 42.9 ppm συντονίζονται οι άνθρακες που βρίσκονται εκατέρωθεν της κετόνης και στα 34.0 ppm συντονίζεται ο άνθρακας του μεθυλενίου που βρίσκεται σε α-θέση ως προς το καρβοξύλιο. Τέλος, στα 31.8-14.2 ppm συντονίζονται όλοι οι υπόλοιποι αλειφατικοί άνθρακες του μορίου.

4.2.6 Φωτοχημική σύνθεση των 10-KSA, 16-KSA και 14-KPA

Πέρα από τα προϊόντα που αναφέρθηκαν παραπάνω πραγματοποιήθηκε και η σύνθεση τριών ακόμη κέτο λιπαρών οξέων. Για τη σύνθεση των ενώσεων αυτών πραγματοποιήθηκε διαφοροποίηση όσον αφορά τις πρώτες ύλες που χρησιμοποιήθηκαν. Συγκεκριμένα, αντί να χρησιμοποιηθούν τα εμπορικά διαθέσιμα αλκένυλο οξέα, πραγματοποιήθηκε χρήση συντιθέμενων TBDMS-προστατευμένων ακραίων αλκενίων.

4.2.7 Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των 10-KSA, 16-KSA και 14-KPA

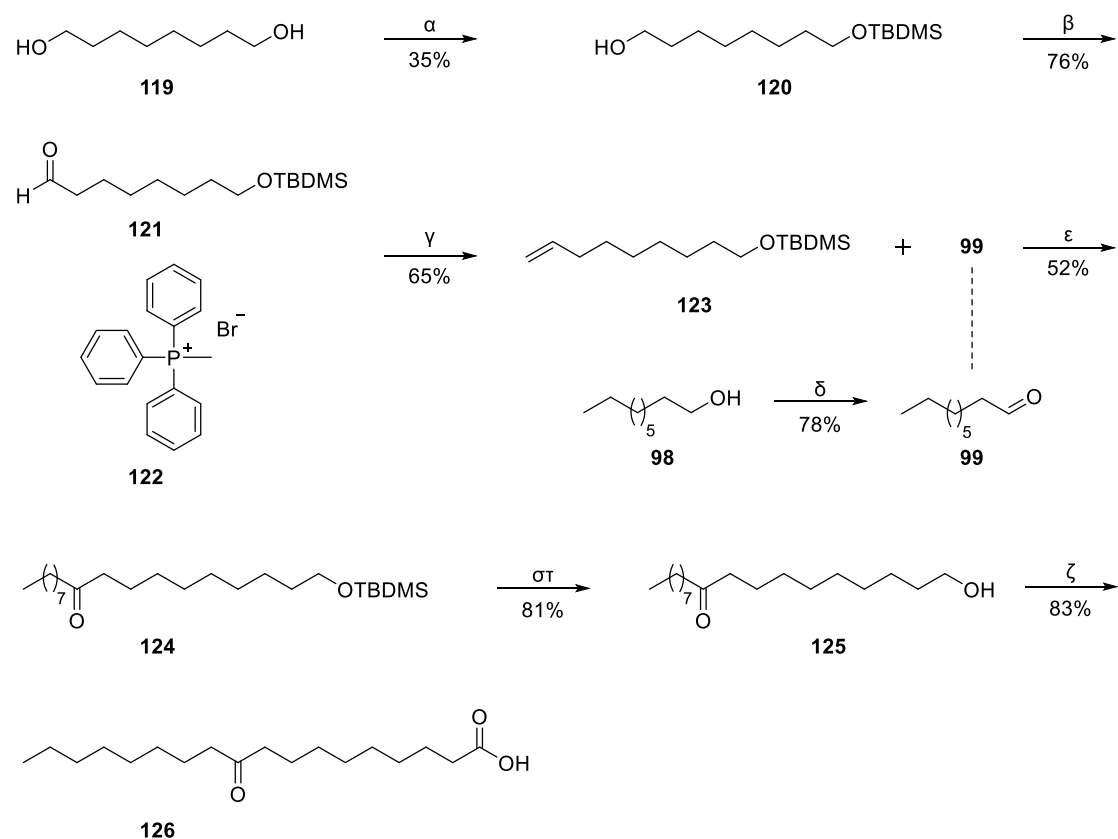
Με βάση τη ρετροσυνθετική πορεία που φαίνεται στο σχήμα 46, το επιθυμητό κέτο λιπαρό οξύ **110** θα μπορούσε να προέλθει αντίστοιχα από την κέτο αλκοόλη **111**, η οποία θα μπορούσε να είναι προϊόν αποπροστασίας του προστατευμένου TBDMS-παραγώγου **112**. Ακολούθως, η κέτο TBDMS-προστατευμένη ένωση **112** θα μπορούσε να προκύψει από μία φωτοχημική αντίδραση υδροακυλίωσης ολεφινών, όπως για παράδειγμα υδροακυλίωση αλκενυλου προστατευμένου TBDMS-παραγώγου **115** με μία αλδεΐδη **113**, η οποία θα μπορούσε να είναι προϊόν οξειδωσης της αντίστοιχης αλειφατικής αλκοόλης **114**. Παράλληλα, το αλκένυλο προστατευμένο TBDMS-παραγώγο **115** θα ήταν εφικτό να παραχθεί, μέσω μίας αντίδρασης ολεφινοποίησης Wittig, από την προστατευμένη TBDMS-αλδεΐδη **116**, προϊόν οξειδωσης μίας μονοπροστατευμένης TBDMS-αλκοόλης **117**. Τέλος, η μονοπροστατευμένη TBDMS-αλκοόλη **117** θα ήταν δυνατό να προέλθει από την αντίστοιχη διόλη **118**.



Σχήμα 46: Ρετροσυνθετική πορεία σύνθεσης κέτο λιπαρών οξέων.

4.2.8 Συνθετική πορεία προς παραλαβή του 10-κετοστεατικού οξέος (10-KSA)

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση του **10-KSA** φαίνεται στο σχήμα 47. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε μονοπροστασία της 1,8-οκτανοδιόλης (**119**) ύστερα από αντίδραση με *tert*-βουτυλοδιμεθυλοσίλυλο χλωρίδιο και τη χρήση 4-διμεθυλαμινοπυριδίνης ως βάση για την απόσπαση του πρωτονίου της αλκοόλης αλλά και του ιμιδαζολίου, το ποίο αντιδρά με το χλωρίδιο προκειμένου να σχηματισθεί ένα πιο ενεργό ενδιάμεσο το οποίο αντιδρά εύκολα με το υδροξύλιο της αλκοόλης. Η απόδοση της αντίδρασης δεν είναι ιδιαίτερα υψηλή, λόγω του ταυτόχρονου σχηματισμού και του διπροστατευμένου προϊόντος. Η μονοπροστατευμένη αλκοόλη **120** οξειδώνεται, στη συνέχεια, με χρήση PCC προς την αντίστοιχη αλδεΐδη **121**. Ακολουθεί αντίδραση ολεφίνοποίησης Wittig μεταξύ της TBDMS-προστατευμένης αλδεΐδης **121** και του φωσφονιακού άλατος $\text{MeP}^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$ **122** προς σχηματισμό του αλκένιου **123**. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται φωτοχημική αντίδραση υδροακυλίωσης με χρήση φαινυλογλυοξυλικού οξέος ως φωτοκαταλύτη. Η αλδεΐδη **99**, που προκύπτει από οξείδωση της αντίστοιχης αλκοόλης **98**, αντιδρά με το αλκένιο **123** προς παραλαβή του κέτο TBDMS-προστατευμένου παραγώγου **124**. Ύστερα, λαμβάνει χώρα η αποπροστασία της TBDMS-ομάδας με την προσθήκη φθοριούχου τετρα-N-βουτυλαμμωνίου προκειμένου να ληφθεί η αντίστοιχη αλκοόλη **125**, η οποία οδηγείται, εν τέλει, στο επιθυμητό 10-κετοστεατικό οξύ (10-KSA) (**126**) έπειτα από οξείδωση με αντιδραστήριο Jones.



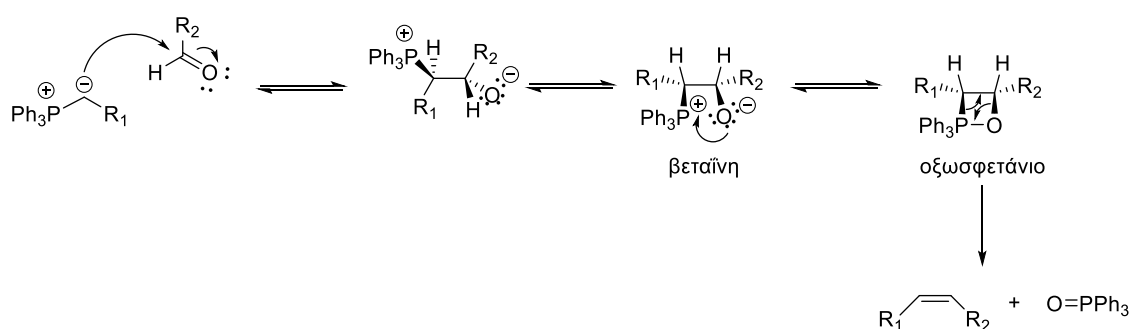
Σχήμα 47: Πορεία σύνθεσης του 10-KSA (α) TBDMS-Cl, ιμιδαζόλιο, DMAP, άνυδρο DMF, 0 °C έως r.t., 24 h, (β) PCC, άνυδρο CH₂Cl₂, r.t., 1 h, (γ) n-BuLi (1,6 M) σε εξάνιο, άνυδρο THF, 0 °C έως r.t., 24 h, (δ) PCC, άνυδρο CH₂Cl₂, r.t., 1 h, (ε) C₆H₅COCOOH (10 mol%), H₂O, οικιακοί λαμπτήρες (2 × 85 W), 48 h, (στ) TBAF, άνυδρο THF, r.t., 1 h, (ζ) αντιδραστήριο Jones, ακετόνη, 0 °C, 1 h.

4.2.9 Μηχανισμός ολεφिनτοποίησης Wittig

Η αντίδραση Wittig είναι μια από τις πιο βασικές μεθόδους σύνθεσης αλκενίων από αλδεΐδες ή κετόνες με χρήση κατάλληλων υλιδίων φωσφόρου. Η διαστερεοεκλεκτικότητα των προϊόντων της εξαρτάται από τη φύση του υλιδίου, δηλαδή αν πρόκειται για ένα σταθεροποιημένο υλίδιο φωσφόρου ή όχι. Αξίζει να σημειωθεί ότι, καθοριστικός παράγοντας της γεωμετρίας του προϊόντος είναι η γεωμετρία του τετραμελούς δακτυλίου που σχηματίζεται στην πορεία της αντίδρασης.

Ο μηχανισμός ολεφιντοποίησης Wittig που έχει προταθεί παρουσιάζεται στο σχήμα 48. Η ενεργοποίηση των φωσφονιακών άλατων για τον σχηματισμό των απαιτούμενων μη σταθεροποιημένων υλιδίων πραγματοποιείται με χρήση της ισχυρής βάσης, n-BuLi. Στη συνέχεια, γίνεται

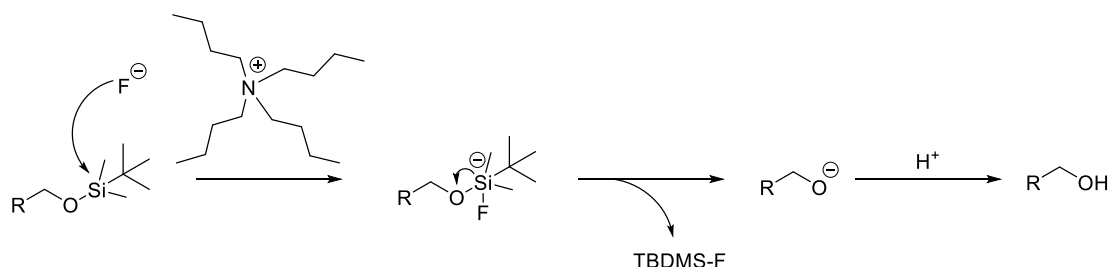
προσβολή του καρβονυλίου της αλδεΐδης από τον πυρηνόφιλο άνθρακα του υλιδίου, με αποτέλεσμα το σχηματισμό του ενδιάμεσου της βεταΐνης. Στη συνέχεια, η βεταΐνη μετασχηματίζεται γρήγορα στο ενδιάμεσο οξαφωσφετάνιο με αποτέλεσμα το σχηματισμό του ασταθούς τετραμελούς δακτυλίου. Τα δύο αυτά βήματα μπορεί να συμβαίνουν ταυτόχρονα, μέσω μιας [2+2] κυκλοπροσθήκης της αλδεΐδης και του υλιδίου του φωσφόρου που οδηγεί απευθείας στο οξαφωσφετάνιο. Η [2+2] κυκλοδιάσπαση που ακολουθεί, κινητοποιούμενη από το σχηματισμό του σταθερού τριφαινυλοφωσφινоксиιδίου, οδηγεί στο επιθυμητό αλκένιο.



Σχήμα 48: Μηχανισμός ολεφίνοποίησης Wittig.

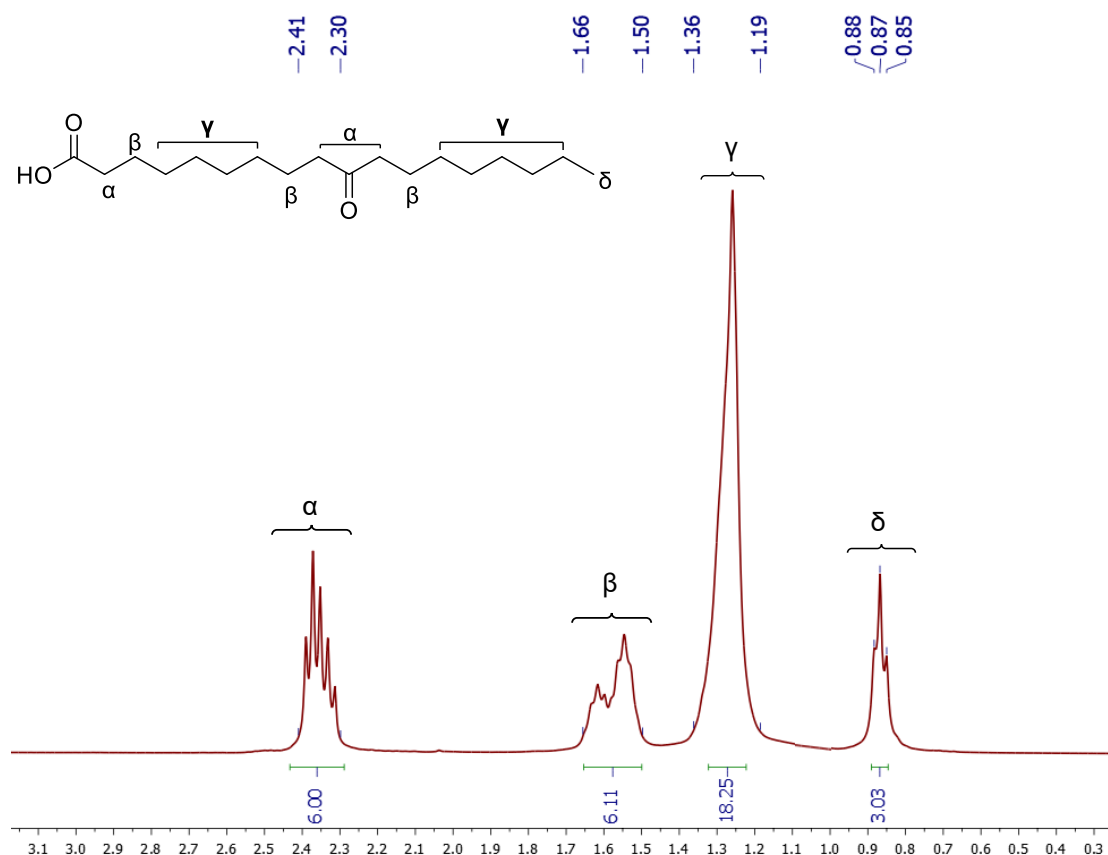
4.2.10 Μηχανισμός αποπροστασίας TBDMS-ομάδας

Η αποπροστασία της TBDMS ομάδας πραγματοποιείται με την προσθήκη ανιόντων φθορίου μέσω αντιδραστηρίου TBAF και σχηματισμό Si-F δεσμού, ο οποίος είναι πολύ ισχυρότερος του Si-O, βάσει του μηχανισμού που παρατίθεται στο σχήμα 49.



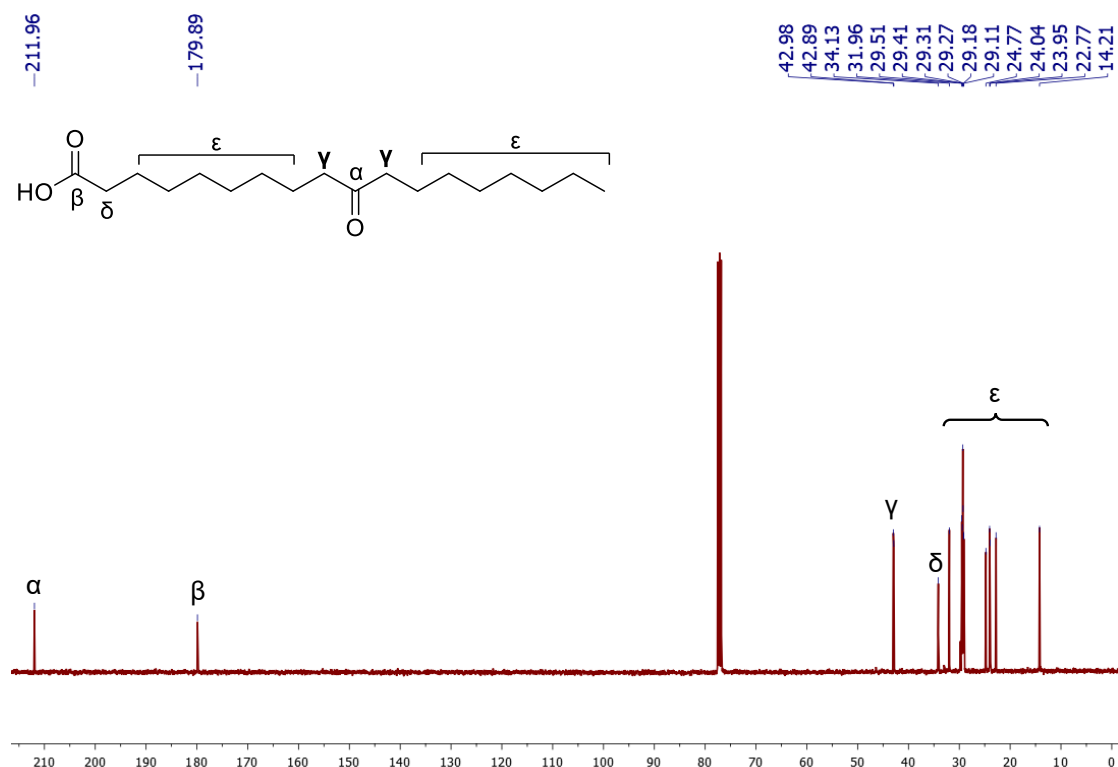
Σχήμα 49: Μηχανισμός αποπροστασίας TBDMS-ομάδας.

4.2.11 Αποτίμηση φασμάτων 10-KSA



Σχήμα 50: Φάσμα ¹H NMR του 10-KSA (126) (CDCl₃, 400 MHz).

Στο σχήμα 50 παρουσιάζεται το φάσμα ¹H NMR σε διαλύτη CDCl₃ της ένωσης **10-KSA**. Στα 2.41-2.30 ppm συντονίζονται τα COCH₂ πρωτόνια που βρίσκονται σε α-θέση ως προς το καρβοξύλιο και εκατέρωθεν της ομάδας της κετόνης. Στη συνέχεια, στα 1.66-1.50 ppm συντονίζονται τα πρωτόνια των μεθυλενομάδων τα οποία τοποθετούνται σε β-θέση ως προς το καρβοξύλιο και την κετόνη, ενώ στα 1.36-1.19 ppm τα μεθυλένια της υπόλοιπης αλειφατικής αλυσίδας. Τέλος, τα τρία πρωτόνια του μεθυλίου συντονίζονται στα 0.87 ppm.



Σχήμα 51: Φάσμα ^{13}C NMR του 10-KSA (126) (CDCl_3 , 100 MHz).

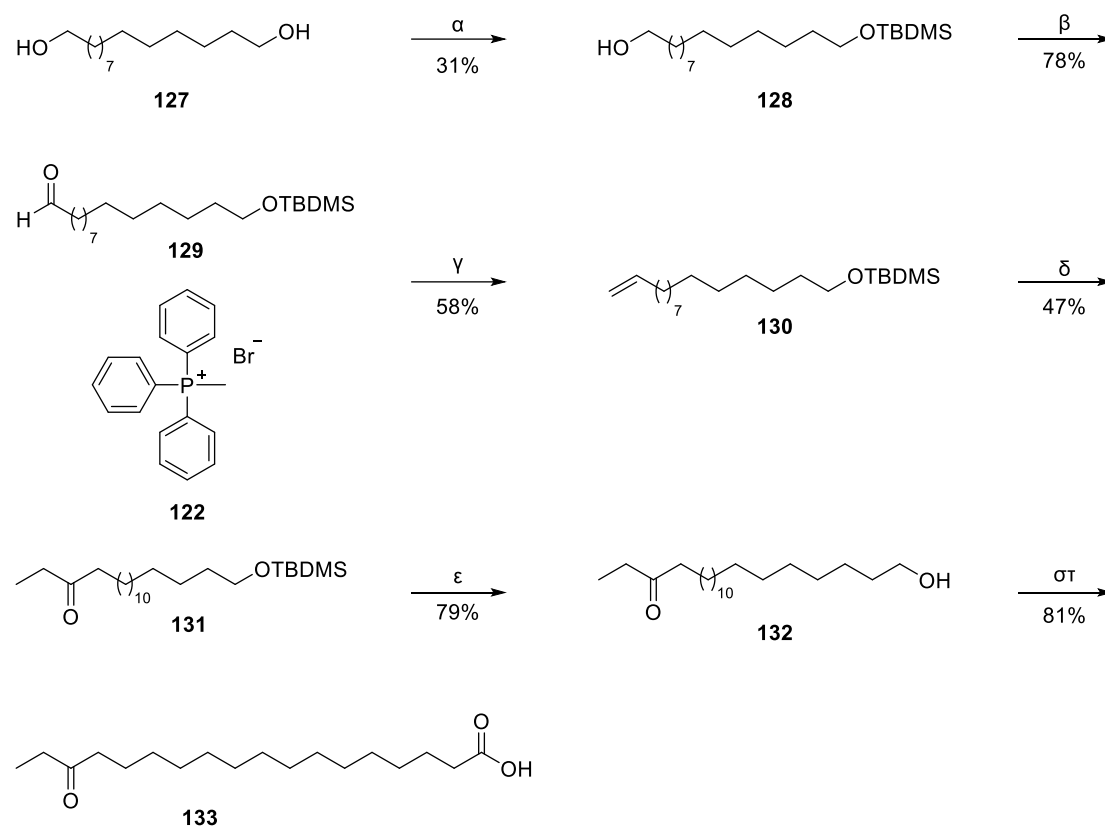
Στο σχήμα 51 ακολουθεί το φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **10-KSA** σε διαλύτη CDCl_3 . Στα 212.0 ppm συντονίζεται ο άνθρακας της κετόνης, ενώ στα 180.0 ppm ο άνθρακας του καρβοξυλίου. Στη συνέχεια, στα 43.0 ppm συντονίζονται οι άνθρακες που βρίσκονται εκατέρωθεν της κετόνης και στα 34.1 ppm συντονίζεται ο άνθρακας του μεθυλενίου που βρίσκεται σε α-θέση ως προς το καρβοξύλιο. Τέλος, στα 32.0-14.2 ppm συντονίζονται όλοι οι υπόλοιποι αλειφατικοί άνθρακες του μορίου.

4.2.12 Σύνθεση 16-KSA και 14-KPA

Εκτός από το 10-κετοστεατικό οξύ (10-KSA) (**126**) συντέθηκε με αντίστοιχο τρόπο και το 16-κετοστεατικό οξύ (16-KSA) το οποίο, όπως έχει αναφερθεί και στο πρώτο κεφάλαιο, αποτελεί κέτο οξύ που εμφανίζεται στο γάλα. Η πορεία που ακολουθήθηκε για την παραλαβή του 16-κετοστεατικού οξέος (16-KSA) είναι παρόμοια με αυτή του 10-KSA με τη διαφορά ότι η διόλη **127**, η οποία χρησιμοποιείται, αποτελείται από 14 αντί για 8 ανθρακόατομα και επομένως το αλκένιο **130** που προκύπτει από την αντίδραση ολεφινοποίησης αποτελείται από 15 ανθρακόατομα. Τέλος η αλδεΐδη που

Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

συμμετέχει στη φωτοχημική αντίδραση υδροακυλίωσης είναι η εμπορικώς διαθέσιμη προπανάλη (Σχήμα 52).

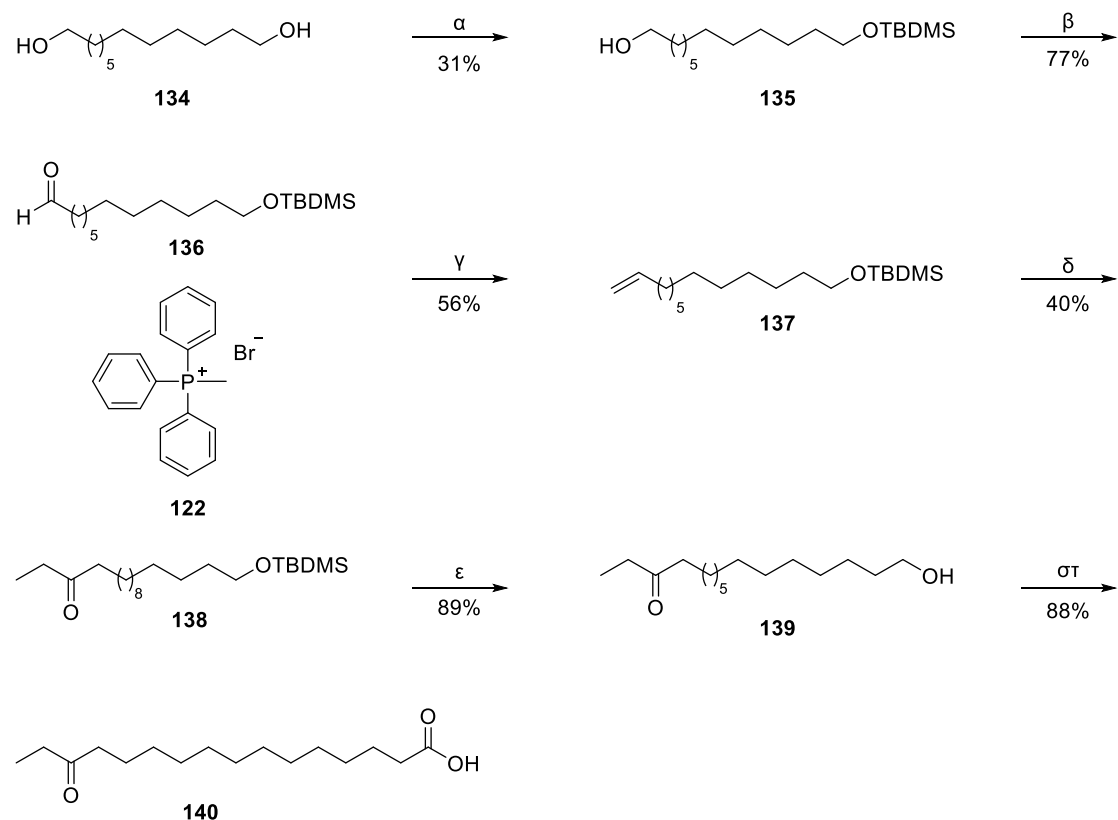


Σχήμα 52: Πορεία σύνθεσης του **16-KSA** (α) TBDMS-Cl, ιμιδαζόλιο, DMAP, άνυδρο DMF, 0 °C έως r.t., 24 h, (β) PCC, άνυδρο CH₂Cl₂, r.t., 1 h, (γ) n-BuLi (1,6 M) σε εξάνιο, άνυδρο THF, 0 °C έως r.t., 24 h, (δ) Προπανάλη, C₆H₅COCOOH (10 mol%), H₂O, οικιακοί λαμπτήρες (2 × 85 W), 48 h, (ε) TBAF, άνυδρο THF, r.t., 1 h, (στ) αντιδραστήριο Jones, ακετόνη, 0 °C, 1 h.

4.2.13 Σύνθεση 14-KPA

Τέλος, πραγματοποιήθηκε και η σύνθεση ενός ακόμη κέτο λιπαρού οξέος με την παραπάνω μέθοδο. Συγκεκριμένα, συντέθηκε το 14-κετοπαλμιτικό οξύ (14-KPA). Η πορεία που ακολουθήθηκε για την παραλαβή του 14-κετοπαλμιτικού οξέος (14-KPA) είναι παρόμοια με αυτή των προηγούμενων κέτο λιπαρών οξέων με τη διαφορά ότι η διόλη **134**, η οποία χρησιμοποιείται, αποτελείται από 12 ανθρακόατομα και επομένως το αλκένιο **137** που προκύπτει από την αντίδραση ολεφινοποίησης αποτελείται από 13 ανθρακόατομα. Τέλος η αλδεΐδη που συμμετέχει στη φωτοχημική αντίδραση υδροακυλίωσης είναι και σε αυτήν την περίπτωση η εμπορικώς διαθέσιμη προπανάλη (Σχήμα 53).

Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών



Σχήμα 53: Πορεία σύνθεσης του 14-KPA (α) TBDMS-Cl, ιμιδαζόλιο, DMAP, άνυδρο DMF, 0 °C έως r.t., 24 h, (β) PCC, άνυδρο CH₂Cl₂, r.t., 1 h, (γ) n-BuLi (1,6 M) σε εξάνιο, άνυδρο THF, 0 °C έως r.t., 24 h, (δ) Προπανάλη, C₆H₅COCOOH (10 mol%), H₂O, οικιακοί λαμπτήρες (2 × 85 W), 48 h, (ε) TBAF, άνυδρο THF, r.t., 1 h, (στ) αντιδραστήριο Jones, ακετόνη, 0 °C, 1 h.

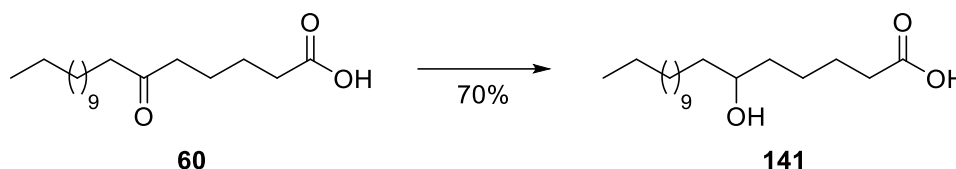
4.3 Σύνθεση υδρόξυ λιπαρών οξέων

Η σύνθεση των KFAs πραγματοποιήθηκε με απώτερο στόχο την περαιτέρω μελέτη των ιδιοτήτων τους καθώς η μελέτη των κέτο λιπαρών οξέων μέχρι σήμερα είναι πολύ περιορισμένη. Παράλληλα, μία σημαντική κατηγορία λιπαρών οξέων αποτελούν, όπως αναφέρθηκε και στο πρώτο κεφάλαιο, τα υδρόξυ λιπαρά οξέα. Αυτά, είναι πολυλειτουργικά μόρια που έχουν ποικίλες εφαρμογές σε διάφορους τομείς και αποτελούν χρήσιμα για τη σύνθεση ενώσεων με βιολογική δράση.

Έτσι, δεδομένου ότι είχαμε συνθέσει όλα τα κέτο λιπαρά οξέα που αναφέρθηκαν, ήταν εύκολο να παραλάβουμε και να μελετήσουμε κάποια αντίστοιχα ρακεμικά υδρόξυ λιπαρά οξέα μέσω της αναγωγής τους, με χρήση NaBH₄.

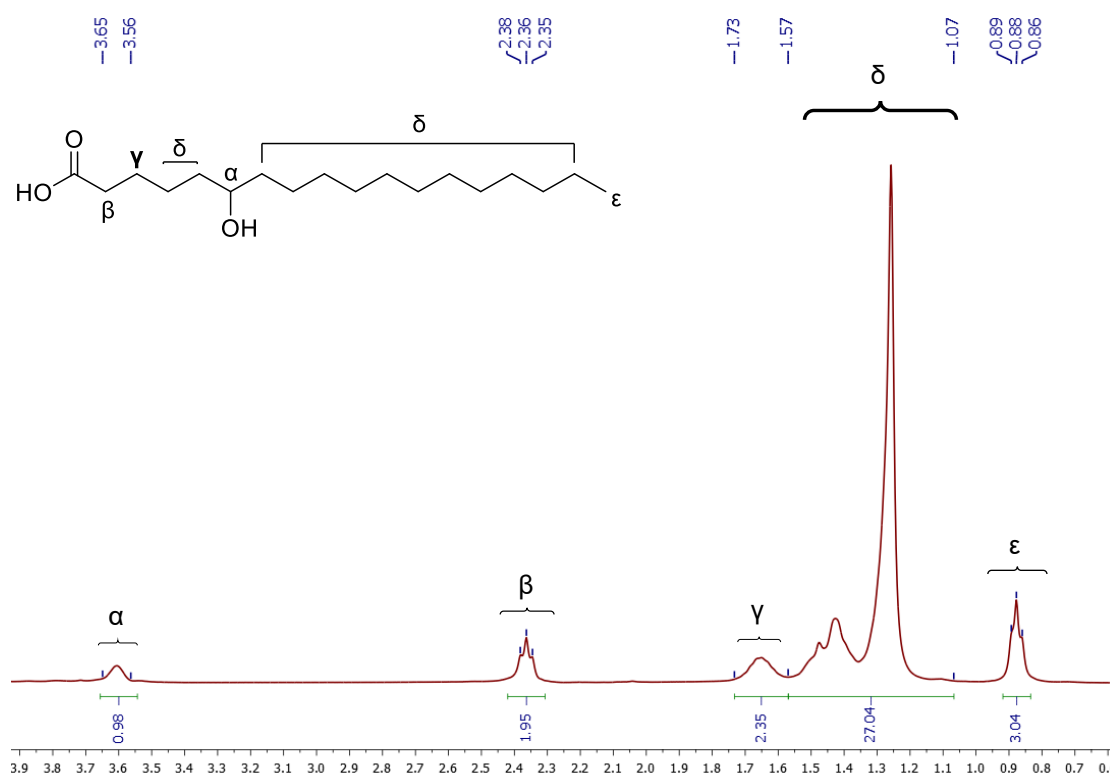
4.3.1 Σύνθεση του 6-υδροξυστεατικού οξέος (6-HSA)

Η σύνθεση του **6-HSA (141)** φαίνεται στο σχήμα 54 και περιλαμβάνει την αναγωγή του αντίστοιχου κέτο οξέος **60** με χρήση NaBH_4 παρέχοντας το επιθυμητό προϊόν **141** σε υψηλή απόδοση.



Σχήμα 54: Πορεία σύνθεσης του 6-HSA NaBH_4 , MeOH/THF , 0°C , 1 h.

4.3.2 Αποτίμηση φασμάτων 6-HSA

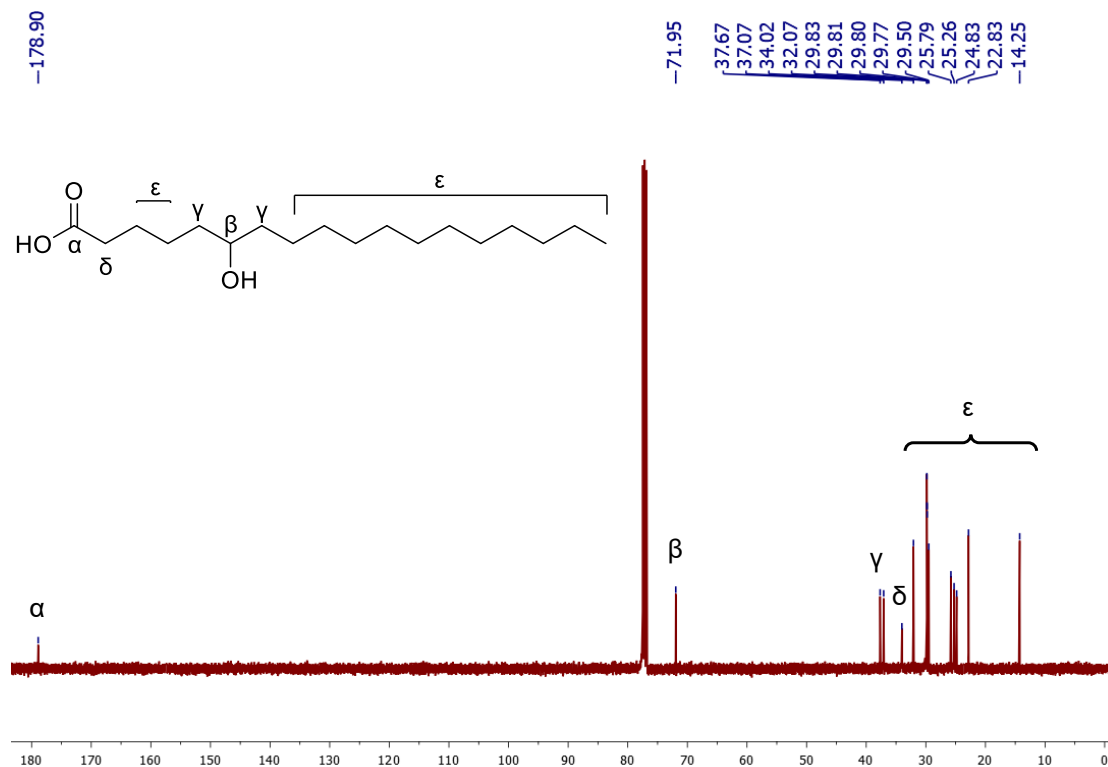


Σχήμα 55: Φάσμα ^1H NMR του 6-HSA (141) (CDCl_3 , 400 MHz).

Στο σχήμα 55 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR σε διαλύτη CDCl_3 της ένωσης **6-HSA**. Στα 3.65-3.56 ppm συντονίζεται το CHOH πρωτόνιο, ενώ στα 2.36 ppm συντονίζονται τα COCH_2 πρωτόνια σε α-θέση ως προς το καρβοξύλιο. Στη συνέχεια, συντονίζονται τα πρωτόνια των μεθυλενίων που βρίσκονται σε β-θέση ως προς το καρβοξύλιο στα 1.73-1.57 ppm ενώ τα μεθυλένια της υπόλοιπης αλειφατικής αλυσίδας όπως και το πρωτόνιο της

Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

υδροξυλομάδας συντονίζονται στα 1.57-1.07 ppm. Τέλος, τα τρία πρωτόνια του μεθυλίου συντονίζονται στα 0.88 ppm.



Σχήμα 56: Φάσμα ¹³C NMR του 6-HSA (141) (CDCl₃, 100 MHz).

Στο σχήμα 56 ακολουθεί το φάσμα ¹³C NMR της ένωσης **6-HSA** σε διαλύτη CDCl₃. Στα 178.9 ppm συντονίζεται ο άνθρακας του καρβοξυλίου. Στα 72.0 ppm συντονίζεται ο άνθρακας που φέρει την υδροξυλομάδα, στα 37.7 και 37.1 ppm συντονίζονται οι άνθρακες των μεθυλενίων εκατέρωθεν του στερεογονικού κέντρου, ενώ στα 34.0 ppm συντονίζεται ο άνθρακας του μεθυλενίου που βρίσκεται σε α-θέση ως προς το καρβοξύλιο. Τέλος, από 32.1-14.3 ppm συντονίζονται όλοι οι υπόλοιποι αλειφατικοί άνθρακες του μορίου.

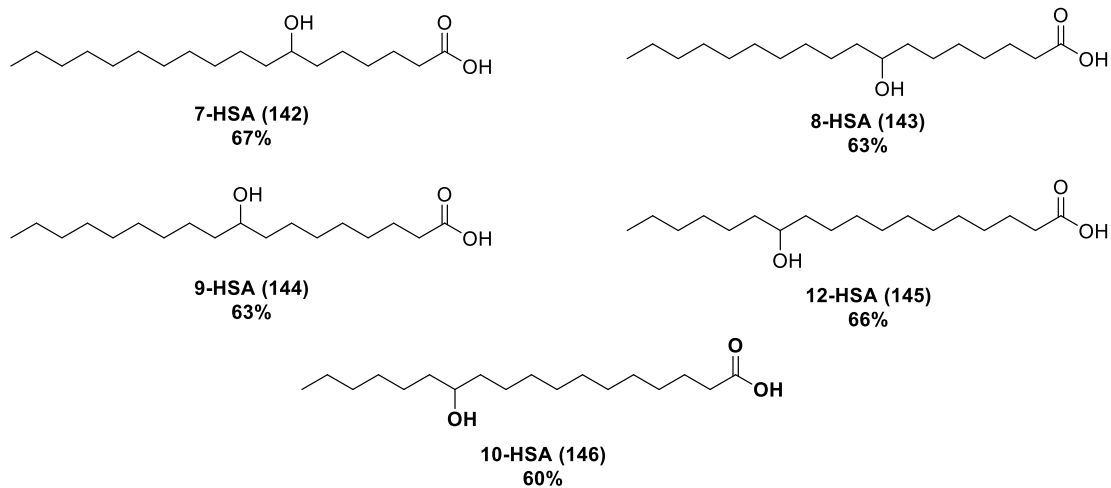
4.3.3 Σύνθεση των υπόλοιπων HFAs

Τα όσα αναφέρθηκαν αφορούσαν στην ένωση 6-HSA (**141**). Με τον ίδιο τρόπο πραγματοποιήθηκε και η σύνθεση 11 ακόμη υδρόξυ λιπαρών οξέων έπειτα από αναγωγή των αντίστοιχων κέτο λιπαρών οξέων.

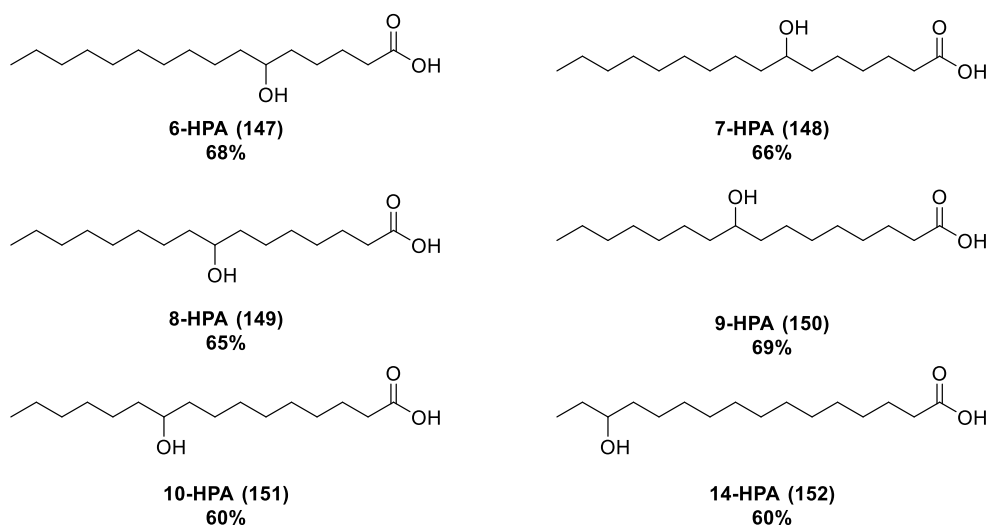
Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

Τα υπόλοιπα υδρόξυ λιπαρά οξέα που συντέθηκαν τα πλαίσια της παρούσας εργασίας φαίνονται στο παρακάτω σχήμα 57.

Υδροξυστεατικά Οξέα



Υδροξυπαλμιτικά Οξέα



Σχήμα 57: HFAs που συντέθηκαν.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ-ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΕΝΩΣΕΩΝ

5.1 Γενικό πειραματικό μέρος

5.1.1 Αντιδραστήρια και διαλύτες

Τα αντιδραστήρια και οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία ήταν εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα των εταιριών Sigma-Aldrich, Fluka, Merck και Alfa Aesar. Τα μοριακά κόσκινα που χρησιμοποιήθηκαν για την ξήρανση των διαλυτών ήταν διαμέτρου 4 Å. Η συμπύκνωση των διαλυτών έγινε υπό ελαττωμένη πίεση.

5.1.2 Όργανα και διατάξεις

Η ταυτοποίηση των ενώσεων που συντέθηκαν πραγματοποιήθηκε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) καθώς και με φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS). Για την ταυτοποίηση των ενώσεων μετρήθηκε, επίσης, το σημείο τήξεως.

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR ^1H , ^{13}C) ελήφθησαν σε όργανο Varian τύπου Mercury 200 MHz όπως και σε όργανο τύπου Bruker Avance III HD 400 MHz σε διαλύτη CDCl_3 . Για το ^1H NMR η συχνότητα συντονισμού ήταν τα 200 MHz και 400 MHz, ενώ για τον ^{13}C NMR η συχνότητα συντονισμού ήταν τα 50 MHz και 100 MHz αντίστοιχα. Οι χημικές μετατοπίσεις των φασμάτων NMR εκφράζονται σε ppm, ενώ η σειρά παρουσίασης των δεδομένων των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα ^1H NMR είναι η εξής: αριθμός πρωτονίων, πολλαπλότητα, σταθερές σύζευξης J σε Hz και ταυτοποίηση κορυφών.

Τα φάσματα μάζας υψηλής ανάλυσης (HRMS) ελήφθησαν σε φασματόμετρο Bruker[®] Maxis Impact QTOF.

Τα σημεία τήξεως μετρήθηκαν σε συσκευή Buchi 530 και παρατίθενται χωρίς διόρθωση.

5.1.3 Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας

Η πορεία των αντιδράσεων και η καθαρότητα των ενώσεων που συντέθηκαν ελέγχθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (thin layer chromatography, TLC) για την οποία χρησιμοποιήθηκαν φύλλα αλουμινίου 0,25 mm επιστρωμένα με silica gel και φθορίζον υλικό που απορροφά στα 254 nm της εταιρίας Merck (silica gel 60 F₂₅₄). Η εμφάνιση των χρωματογραφημάτων έγινε τόσο σε διάλυμα υπερμαγγανικού οξέος σε υδατικό διάλυμα 5% NaOH όσο και σε διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος 7,5% σε αιθανόλη με θέρμανση και λυχνία UV ($\lambda = 254$ nm).

Για τον χρωματογραφικό χαρακτηρισμό των ενώσεων μετρήθηκαν οι συντελεστές ανάσχεσης (Rf) σε διαφορετικά συστήματα ανάπτυξης. Τα συστήματα ανάπτυξης που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

1. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας (PE/AcOEt) 95/5
2. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας (PE/AcOEt) 9/1
3. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας (PE/AcOEt) 8/2
4. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας (PE/AcOEt) 7/3
5. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας (PE/ AcOEt) 6/4
6. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας (PE/ AcOEt) 5/5

5.1.4 Χρωματογραφία στήλης

Ο καθαρισμός των προϊόντων που συντέθηκαν πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης. Η έκλουση έγινε είτε με εφαρμογή πίεσης αέρα στο επάνω μέρος της στήλης (flash column chromatography), είτε, απλά, με τη δύναμη της βαρύτητας (gravity column chromatography). Στις στήλες τύπου flash χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (230-400 mesh) της Merck, ενώ στη βαρυτική στήλη χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (70-230 mesh) της Merck. Τα συστήματα έκλουσης που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται για κάθε προϊόν ξεχωριστά.

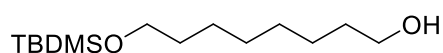
Στη συνέχεια, περιγράφονται οι γενικές μέθοδοι παρασκευής, οι φυσικές σταθερές και τα φασματοσκοπικά δεδομένα που ελήφθησαν για τις ενώσεις που παράχθηκαν.

5.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί ενώσεων

Γενική πορεία για τη μονο-προστασία μίας α,ω-διόλης

Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει την α,ω-διόλη (1.00 mmol) σε άνυδρο DMF (0.5 mL), προστίθεται *tert*-βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο χλωρίδιο (75 mg, 0.50 mmol), ιμιδαζόλιο (68 mg, 1.00 mmol) και 4-(διμεθυλαμινο)πυριδίνη (1 mg, 0.05 mmol). Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου επί 16 ώρες. Στη συνέχεια, προστίθεται κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ (10 ml) και η υδατική φάση εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται και ξηραίνονται με Na₂S₂O₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών έκλουσης PE:AcOEt 8:2 για τον καθαρισμό του προϊόντος.

8-((*tert*-Βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο)οξυ)οκταν-1-όλη (120)¹¹²

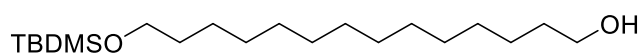


Άχρωμο έλαιο, 35% απόδοση, R_f= 0.48.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.63-3.52 (4H, m, 2 × OCH₂), 2.07 (1H, br s, OH), 1.58-1.40 (4H, m, 2 × CH₂), 1.35-.122 (8H, m, 4 × CH₂), 0.86 (9H, s, 3 × CH₃), 0.02 (6H, s, 2 × CH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 63.4, 63.0, 32.9, 32.8, 29.5, 26.1, 26.0, 25.8, 18.5, -5.2.

14-((*tert*-Βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο)οξυ)δεκατετραν-1-όλη (128)¹¹³



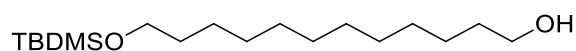
Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

Άχρωμο έλαιο, 31% απόδοση, Rf= 0.50.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.64-3.52 (4H, m, 2 × OCH₂), 2.15 (1H, br s, OH), 1.50-1.41 (4H, m, 2 × CH₂), 1.37-1.16 (20H, m, 10 × CH₂), 0.87 (9H, s, 3 × CH₃), 0.02 (6H, s, 2 × CH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 63.5, 63.0, 33.0, 32.9, 29.8, 29.7, 29.6, 26.1, 25.9, 18.5, -5.2.

12-((*tert*-Βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο)οξυ)δοδεκαν-1-όλη (135)¹¹⁴



Άχρωμο έλαιο, 31% απόδοση, Rf= 0.49.

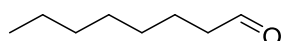
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.56 (4H, t, *J* = 6.5 Hz, 2 × OCH₂), 2.39 (1H, br s, OH), 1.58-1.39 (4H, m, 2 × CH₂), 1.35-1.16 (16H, m, 8 × CH₂), 0.85 (9H, s, 3 × CH₃), 0.01 (6H, s, 2 × CH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 63.4, 62.8, 32.9, 32.8, 29.7, 29.6, 29.5, 26.1, 25.9, 18.4, -5.2.

Γενική πορεία οξειδωσης αλκοολών με χρήση PCC

Σε διάλυμα χλωροχρωμικού πυριδινίου (431 mg, 2.00 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (10 mL) προστίθεται η αλκοόλη (1.00 mmol) διαλυμένη σε άνυδρο CH₂Cl₂ (5 mL) στους 0°C και το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας της αντίδρασης, στο μείγμα προστίθεται silica gel (1.5 g silica gel / 1.0 g PCC) και αυτό διηθείται από celite/silica. Ύστερα, πραγματοποιούνται εκπλύσεις με Et₂O και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών έκλουσης PE:AcOEt.

Οκτανάλη (102)



Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

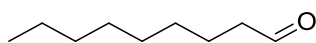
Άχρωμο έλαιο, 76% απόδοση, Rf= 0.48.

Σύστημα έκλουσης: PE/AcOEt 95:5.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (1H, s, CHO), 2.37–2.12 (2H, m, CH₂CHO), 1.52–1.34 (2H, m, CH₂), 1.25–0.98 (8H, m, 4 x CH₂), 0.75 (3H, t, J = 6.4 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 203.1, 44.0, 31.7, 29.2, 29.1, 22.7, 22.2, 14.2.

Εννεανάλη (99)



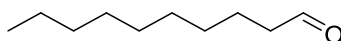
Άχρωμο έλαιο, 78% απόδοση, Rf= 0.49.

Σύστημα έκλουσης: PE/AcOEt 95:5.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (1H, s, CHO), 2.43–2.21 (2H, m, CH₂CHO), 1.68–1.46 (2H, m, CH₂), 1.32–1.14 (10H, m, 5 x CH₂), 0.82 (3H, t, J = 6.0 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 203.0, 43.9, 31.9, 29.4, 29.3, 29.2, 22.7, 14.1.

Δεκανάλη (91)



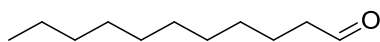
Άχρωμο έλαιο, 90% απόδοση, Rf= 0.50.

Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 95:5.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (1H, s, CHO), 2.42 – 2.20 (2H, m, CH₂CHO), 1.69 – 1.60 (2H, m, CH₂), 1.48 – 1.30 (12H, m, 6 x CH₂), 0.88 (3H, t, J = 6.1 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 202.6, 43.97, 31.9, 29.5, 29.4, 22.8, 14.2.

Εντεκανάλη (88)



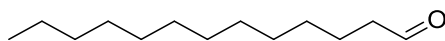
Άχρωμο έλαιο, 88% απόδοση, R_f= 0.50.

Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 95:5.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.76 (1H, s, CHO), 2.47 – 2.36 (2H, m, CH₂CHO), 1.72 – 1.54 (2H, m, CH₂), 1.34 – 1.19 (18H, m, 9 x CH₂), 0.87 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 202.9, 43.9, 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 22.7, 22.1, 14.1.

Δεκατριανάλη (59)



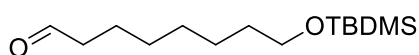
Άχρωμο έλαιο, 88% απόδοση, R_f= 0.50

Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 95:5.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.74 (1H, s, CHO), 2.45 – 2.24 (2H, m, CH₂CHO), 1.69 – 1.50 (2H, m, CH₂), 1.43 – 1.04 (18H, m, 9 x CH₂), 0.86 (3H, t, J = 6.3 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 203.1, 44.0, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 22.8, 22.2, 14.2.

8-((*tert*-Βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο)οξυ)οκτανάλη (121)¹¹⁵



Άχρωμο έλαιο, 76% απόδοση, R_f= 0.80

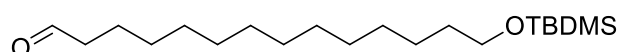
Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 8:2.

Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.74 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, CHO), 3.58 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, CH₂OTBDMS), 2.46-2.27 (2H, m, CH₂CHO), 1.69-1.42 (4H, m, 2 × CH₂), 1.38-1.24 (6H, m, 3 × CH₂), 0.87 (9H, s, 3 × CH₃), 0.03 (6H, s, 2 × CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 203.0, 63.3, 44.0, 32.9, 29.3, 26.1, 25.7, 22.1, 18.5, -5.2.

14-((*tert*-Βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο)οξυ)δεκατετρανάλη (129)¹¹⁶



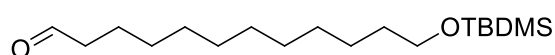
Άχρωμο έλαιο, 78% απόδοση, R_f = 0.82

Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 8:2.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.73 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, CHO), 3.57 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, CH₂OTBDMS), 2.46-2.31 (2H, m, CH₂CHO), 1.69-1.40 (4H, m, 2 × CH₂), 1.36-1.18 (18H, m, 9 × CH₂), 0.87 (9H, s, 3 × CH₃), 0.02 (6H, s, 2 × CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 203.0, 63.3, 43.9, 32.9, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 26.0, 25.8, 22.1, 18.5, -5.2.

12-((*tert*-Βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο)οξυ)δοδεκανάλη (136)¹¹⁷



Άχρωμο έλαιο, 77% απόδοση, R_f = 0.81

Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 8:2.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.72 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, CHO), 3.56 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₂OTBDMS), 2.44-2.33 (2H, m, CH₂CHO), 1.68-1.38 (4H, m, 2 × CH₂), 1.35-1.16 (14H, m, 7 × CH₂), 0.86 (9H, s, 3 × CH₃), 0.01 (6H, s, 2 × CH₃).

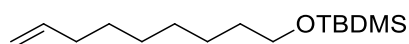
Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 203.0, 63.4, 44.0, 33.0, 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 26.1, 25.9, 25.8, 18.5, -5.2.

Γενική πορεία ολεφινοποίησης Wittig των TBDMS-προστατευμένων αλδεϋδών

Σε σφαιρική φιάλη που έχει ξηρανθεί με φλόγα, απαερωθεί και είναι υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται το μεθυλοτριφαινυλοφωσφωνιακό βρωμίδιο (536 mg, 1.50 mmol) σε άνυδρο THF (6 mL). Έπειτα, η φιάλη απαερώνεται εκ νέου και προστίθεται στάγδην BuLi (1.6 M σε εξάνιο, 128 mg, 2.00 mmol) στους 0 °C και το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για μία ώρα. Μετά το πέρας της ώρας, προστίθεται η αλδεϋδη (1.00 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL) και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Ακολούθως, προστίθεται στο μείγμα κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (5 mL) και η υδατική στιβάδα εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται και ξηραίνονται με Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος με PE.

***tert*-Βουτυλοδιμεθυλο (εννε-8-εν-1-υλοξυ)σιλάνιο (123)¹¹⁸**

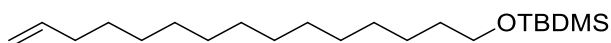


Άχρωμο έλαιο, 65% απόδοση, $R_f = 0.50$

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 5.93-5.69 (1H, m, =CH), 5.07-4.84 (2H, m, =CH₂), 3.60 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, CH₂OTBDMS), 2.13-1.95 (2H, m, =CHCH₂), 1.61-1.17 (10H, m, 5 × CH₂), 0.90 (9H, s, 3 × CH₃), 0.05 (6H, s, 2 × CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 139.3, 114.3, 63.4, 34.0, 33.0, 29.5, 29.3, 29.1, 26.1, 25.9, 18.5, -5.1.

***tert*-Βουτυλοδιμεθυλο (δεκαπεντ-14-εν-1-υλοξυ)σιλάνιο (130)**



Άχρωμο έλαιο, 58% απόδοση, $R_f = 0.52$

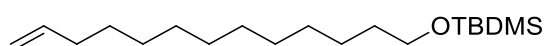
Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.93-5.70 (1H, m, =CH), 5.07-4.88 (2H, m, =CH₂), 3.60 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₂OTBDMS), 2.12-1.94 (2H, m, =CHCH₂), 1.64-1.12 (22H, m, 11 × CH₂), 0.89 (9H, s, 3 × CH₃), 0.05 (6H, s, 2 × CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 139.4, 114.2, 63.5, 34.0, 33.1, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.3, 29.1, 26.2, 26.0, 18.5, -5.1.

HRMS (ESI) *m/z* (%): 363.3049 [M+Na]⁺ (Θεωρητική μάζα 363.3054).

***tert*-Βουτυλοδιμεθυλο (δεκατρι-12-εν-1-υλοξυ)σιλάνιο (137)**



Άχρωμο έλαιο, 56% απόδοση, R_f = 0.51

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.92-5.68 (1H, m, =CH), 5.06-4.85 (2H, m, =CH₂), 3.60 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, CH₂OTBDMS), 2.11-1.95 (2H, m, =CHCH₂), 1.58-1.18 (18H, m, 9 × CH₂), 0.90 (9H, s, 3 × CH₃), 0.05 (6H, s, 2 × CH₃).

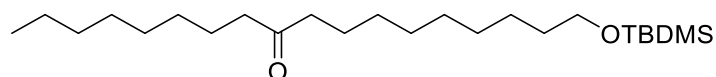
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 139.3, 114.2, 63.5, 34.0, 33.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.3, 29.1, 26.1, 26.0, 18.5, -5.1.

HRMS (ESI) *m/z* (%): 335.2733 [M+Na]⁺ (Θεωρητική μάζα 335.2741).

Γενική πορεία σύνθεσης (*tert*-βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο)οξυ κετονών

Σε γυάλινο δοκιμαστικό σωλήνα τοποθετείται το φαινυλογλυοξυλικό οξύ (15 mg, 0.10 mmol). Ακολουθεί, προσθήκη της προστατευμένης αλκενόλης (0.50 mmol), εν συνεχεία προσθήκη της αλδεΐδης (1.50 mmol) και τέλος προστίθεται νερό (1 mL). Το μείγμα τοποθετείται υπό ακτινοβολήση οικιακών λαμπτήρων (2 × 85 W) και αφήνεται υπό ανάδευση για 48 ώρες. Μετά το πέρας των απαιτούμενων ωρών, το μείγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε ποτήρι με CH₂Cl₂ (3 × 3 mL) και οι οργανικές στιβάδες ξηραίνονται με Na₂SO₄. Τέλος πραγματοποιείται απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος με σύστημα διαλυτών έκλουσης PE:AcOEt 95:5.

18-((*tert*-Βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο)οξυ)δεκαοκταν-9-όνη (124)



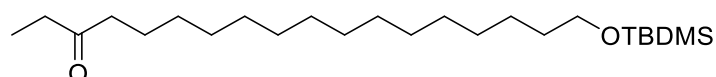
Άχρωμο έλαιο, 52% απόδοση, Rf= 0.68

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.58 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, CH₂OTBDMS), 2.37 (4H, t, *J* = 7.4 Hz, 2 × COCH₂), 1.64-1.18 (26H, m, 13 × CH₂), 0.91-0.80 (12H, m, 4 × CH₃), 0.03 (6H, s, 2 × CH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 211.8, 63.4, 42.9, 33.0, 32.0, 29.5, 29.4, 29.3, 26.1, 25.9, 24.0, 22.8, 18.5, 14.2, -5.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 421.3467 [M+Na]⁺ (Θεωρητική μάζα 421.3472).

18-((*tert*-Βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο)οξυ)δεκαοκταν-3-όνη (131)



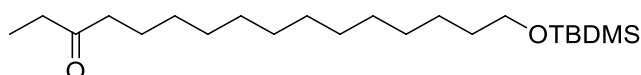
Άχρωμο έλαιο, 47% απόδοση, Rf= 0.68

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.59 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₂OTBDMS), 2.48-2.32 (4H, m, 2 × COCH₂), 1.59-1.21 (26H, m, 13 × CH₂), 1.04 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH₃) 0.88 (9H, s, 3 × CH₃), 0.04 (6H, s, 2 × CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 212.2, 63.5, 42.6, 36.0, 33.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 26.1, 25.9, 24.1, 18.5, 8.0, -5.1.

HRMS (ESI) m/z (%): 421.3465 [M+Na]⁺ (Θεωρητική μάζα 421.3472).

16-((*tert*-Βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο)οξυ)δεκαεξ-3-όνη (138)



Άχρωμο έλαιο, 40% απόδοση, Rf= 0.66

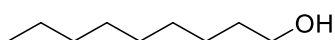
Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.59 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, CH₂OTBDMS), 2.48-2.31 (4H, m, 2 × COCH₂), 1.63-1.19 (22H, m, 11 × CH₂), 1.04 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 0.88 (9H, s, 3 × CH₃), 0.04 (6H, s, 2 × CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 212.2, 63.5, 42.6, 36.0, 33.0, 29.8, 29.6, 29.4, 26.1, 25.9, 24.1, 18.5, 8.0, -5.1.

HRMS (ESI) m/z (%): 393.3149 [M+Na]⁺ (Θεωρητική μάζα 393.3159).

Εννεανόλη (98)



Σε σφαιρική φιάλη στην οποία περιέχεται η εννεα-8-εν-1-όλη (143 mg, 1.00 mmol) πραγματοποιείται υδρογόνωση παρουσία καταλύτη 10% Pd/C σε διαλύτη MeOH για 24 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης το προϊόν διηθείται μέσω celite και ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών έκλουσης PE:AcOEt 95:5.

Άχρωμο έλαιο, 85% απόδοση, R_f = 0.48

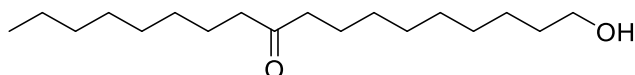
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.64 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, CH₂OH), 1.66–1.46 (2H, m, CH₂), 1.43–1.12 (12H, m, 6 × CH₂), 0.89 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 62.7, 32.7, 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 25.7, 22.6, 14.0.

Γενική μέθοδος αποπροστασίας TBDMS-ομάδας

Σε διάλυμα της TBDMS-προστατευμένης ένωσης (1.00 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL), προστίθεται στάγδην φθοριούχο τετρα-*N*-βουτυλαμμώνιο (διάλυμα 1M σε THF, 1.00 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Ακολουθεί ανάδευση για 1 ώρα και κατόπιν ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το ακατέργαστο μείγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών έκλουσης PE:AcOEt 5:5.

18-Υδροξυδεκαοκταν-9-όνη (125)



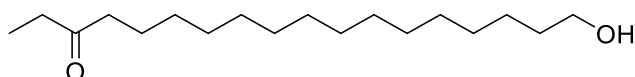
Λευκό στερεό, 81% απόδοση, σ.τ. 70-71 °C, Rf= 0,70

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.59 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, CH₂OH), 2.35 (4H, t, *J* = 7.4 Hz, 2 × COCH₂), 1.86 (1H, br s, OH), 1.61-1.43 (6H, m, 3 × CH₂), 1.33-1.16 (20H, m, 10 × CH₂), 0.84 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 212.0, 63.0, 42.9, 42.8, 32.8, 31.9, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 25.8, 24.0, 23.9, 22.7, 14.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 306.2601 [M+Na]⁺ (Θεωρητική μάζα 306.2608).

18-Υδροξυδεκαοκταν-3-όνη (132)



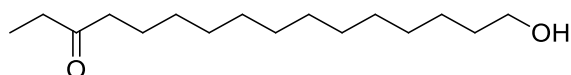
Λευκό στερεό, 79% απόδοση, σ.τ. 73-74 °C, Rf= 0,71

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.60 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₂OH), 2.47-2.32 (4H, m, 2 × COCH₂), 1.94 (1H, br s, OH), 1.60-1.43 (6H, m, 3 × CH₂), 1.29-1.20 (20H, m, 10 × CH₂), 1.01 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 212.3, 63.0, 42.5, 35.9, 32.9, 29.7, 29.5, 29.4, 25.8, 24.0, 7.9.

HRMS (ESI) m/z (%): 306.2600 [M+Na]⁺ (Θεωρητική μάζα 306.2608).

16-Υδροξυδεκαεξ-3-όνη (139)



Λευκό στερεό, 89% απόδοση, σ.τ. 68-69 °C, Rf= 0,69

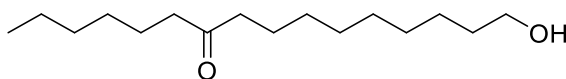
Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.61 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, CH₂OH), 2.46-2.30 (4H, m, 2 × COCH₂), 1.68 (1H, br s, OH), 1.60-1.47 (4H, m, 2 × CH₂), 1.33-1.18 (18H, m, 9 × CH₂), 1.02 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 212.3, 63.1, 42.6, 36.0, 32.9, 29.7, 29.5, 29.4, 25.8, 24.1, 8.0.

HRMS (ESI) m/z (%): 279.2288 [M+Na]⁺ (Θεωρητική μάζα 279.2295).

16-Υδροξυδεκαεξαν-7-όνη (108)



Σε γυάλινο δοκιμαστικό σωλήνα τοποθετείται το φαινυλογλυοξυλικό οξύ (15 mg, 0.10 mmol). Ακολουθεί, προσθήκη της εννε-8-εν-1-όλης (71 mg, 0.50 mmol), εν συνεχεία προσθήκη της επτανάλης (171 mg, 1.50 mmol) και τέλος προστίθεται νερό (1 mL). Το μείγμα τοποθετείτε υπό ακτινοβολία οικιακών λαμπτήρων (2 × 85 W) και αφήνεται υπό ανάδευση για 48 ώρες. Στη συνέχεια, το μείγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε ποτήρι ζέσεως με CH₂Cl₂ (3 × 3 mL) και οι οργανικές στιβάδες ξηραίνονται με Na₂SO₄. Τέλος πραγματοποιείται απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος με σύστημα διαλυτών έκλουσης PE:AcOEt 7:3.

Λευκό στερεό, 51% απόδοση, σ.τ. 76-78 °C, R_f = 0,52

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.67 (1H, br s, OH), 3.60 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, CH₂OH), 2.42-2.24 (4H, m, 2 × COCH₂), 1.66-1.13 (22H, m, 11 × CH₂), 0.84 (3H, t, *J* = 5.7 Hz, CH₃).

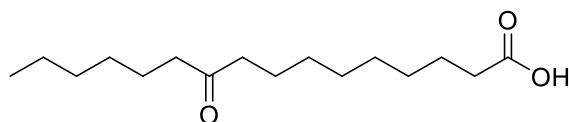
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 212.2, 62.9, 42.9, 34.2, 32.6, 31.7, 31.5, 29.4, 29.3, 29.0, 28.8, 25.8, 24.8, 23.9, 22.5, 14.1.

HRMS (ESI) m/z (%): 279.2289 [M+Na]⁺ (Θεωρητική μάζα 279.2295).

Γενική μέθοδος οξείδωσης Κετο-αλκοολών σε Κετο-οξέα με αντιδραστήριο Jones

Σε διάλυμα της αλκοόλης (1.00 mmol) σε ακετόνη (10 mL) στους 0 °C, προστίθεται αντιδραστήριο Jones (2M, 1.5 mL, 3.00 mmol) και το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Στη συνέχεια, προστίθεται κορεσμένο διάλυμα NaHSO₃ (10 mL) και η υδατική στιβάδα εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται και ξηραίνονται με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το ακατέργαστο μείγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης για την παραλαβή των επιθυμητών κέτο οξέων με σύστημα διαλυτών έκλουσης PE:AcOEt 5:5.

10-Κετοδεκαεξανοϊκό οξύ (109)



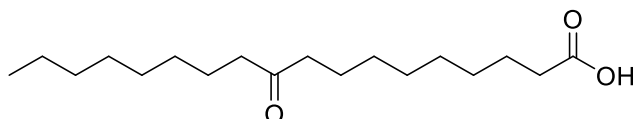
Λευκό στερεό, 72% απόδοση, σ.τ. 76-77 °C (βιβλ.: 74.5-75.5 °C¹¹⁹), R_f= 0,70

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.42-2.31 (6H, m, 3 × COCH₂), 1.68-1.50 (6H, m, 3 × CH₂), 1.37-1.22 (14H, m, 7 × CH₂), 0.88 (3H, t, J = 6.7 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 211.9, 179.0, 43.0, 42.9, 34.0, 31.8, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 24.8, 24.9, 22.7, 14.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 269.2119 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 269.2122).

10-Κετοδεκαοκτανοϊκό οξύ (126)



Λευκό στερεό, 83% απόδοση, σ.τ. 79-80 °C (βιβλ.: 80 °C⁶⁹), R_f= 0,71

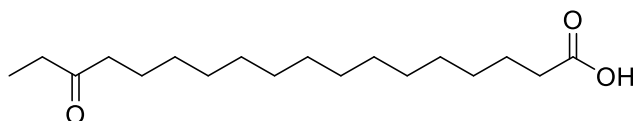
Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.41-2.30 (6H, m, 3 × COCH₂), 1.66-1.50 (6H, m, 3 × CH₂), 1.36-1.19 (18H, m, 9 × CH₂), 0.87 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 212.0, 179.9, 43.0, 42.9, 34.1, 32.0, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 29.1, 24.8, 24.0, 23.9, 22.8, 14.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 297.2442 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 297.2435).

16-Κετοδεκαοκτανοϊκό οξύ (133)



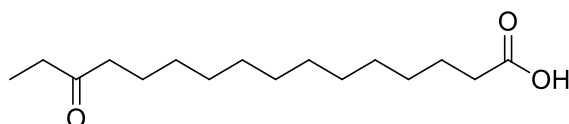
Λευκό στερεό, 81% απόδοση, σ.τ. 83-84 °C (βιβλ.: 84 °C⁶⁹), Rf= 0,72

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.45-2.31 (6H, m, 3 × COCH₂), 1.67-1.51 (4H, m, 2 × CH₂), 1.36-1.22 (20H, m, 10 × CH₂), 1.04 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 212.4, 180.0, 42.6, 36.0, 34.2, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.1, 24.8, 24.1, 8.0.

HRMS (ESI) m/z (%): 297.2439 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 297.2435).

14-Κετοδεκαεξανοϊκό οξύ (140)



Λευκό στερεό, 88% απόδοση, σ.τ. 82-83 °C, Rf= 0,69

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.45-2.30 (6H, m, 3 × COCH₂), 1.66-1.50 (4H, m, 2 × CH₂), 1.32-1.21 (16H, m, 8 × CH₂), 1.03 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH₃).

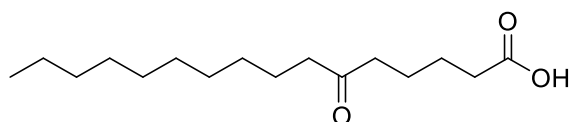
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 212.3, 180.1, 42.6, 36.0, 34.2, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 29.1, 8.0.

HRMS (ESI) m/z (%): 269.2128 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 269.2122).

Γενική πορεία σύνθεσης κέτο οξέων

Σε γυάλινο δοκιμαστικό σωλήνα τοποθετείται το φαινυλογλυοξυλικό οξύ (15 mg, 0.10 mmol). Ακολουθεί, προσθήκη του αλκένυλο οξέος (0.50 mmol), εν συνεχεία προσθήκη της αλδεΐδης (1.50 mmol) και τέλος προστίθεται νερό (1 mL). Το μείγμα τοποθετείται υπό ακτινοβολήση οικιακών λαμπτήρων (2 × 85 W) σε θερμοκρασία δωματίου και αφήνεται υπό ανάδευση για 48 ώρες. Στη συνέχεια, το μείγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε ποτήρι ζέσεως με CH₂Cl₂ (3 × 3 mL) και οι οργανικές στιβάδες ξηραίνονται με Na₂SO₄. Τέλος πραγματοποιείται απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν παραλαμβάνεται με καταβύθιση από εξάνιο (3-5 mL).

6-Κετο δεκαεξανικό οξύ (95)



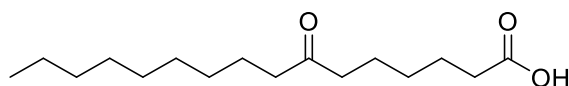
Λευκό στερεό, 53% απόδοση, σ.τ. 78-79 °C (βιβλ.: 81.5-82 °C⁶⁴), R_f= 0,48

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.45-2.31 (6H, m, 3 × COCH₂), 1.66-1.50 (6H, m, 3 × CH₂), 1.31-1.22 (14H, m, 7 × CH₂), 0.87 (3H, t, J = 6.6 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 211.1, 179.2, 43.1, 42.3, 33.9, 32.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 24.3, 24.0, 23.3, 22.8, 14.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 269.2114 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 269.2122).

7-Κετοδεκαεξανοϊκό οξύ (96)



Λευκό στερεό, 52% απόδοση, σ.τ. 76-77 °C (βιβλ.: 75-75.5 °C⁶⁵), R_f= 0,49

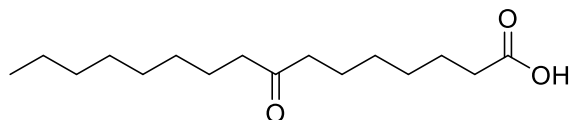
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.47-2.28 (6H, m, 3 × COCH₂), 1.70-1.52 (6H, m, 3 × CH₂), 1.38-1.22 (14H, m, 7 × CH₂), 0.88 (3H, t, J = 6.4 Hz, CH₃).

Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 211.5, 177.8, 43.1, 42.6, 33.6, 32.0, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 28.8, 24.6, 24.1, 23.5, 22.8, 14.3

HRMS (ESI) m/z (%): 269.2117 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 269.2122).

8-Κετοδεκαεξανοϊκό οξύ (100)



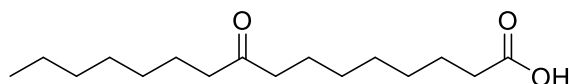
Λευκό στερεό, 48% απόδοση, σ.τ. 77-78 °C (βιβλ.: 77.4-78.9 °C¹²⁰), R_f= 0,50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.43-2.31 (6H, m, 3 × COCH₂), 1.68-1.50 (6H, m, 3 × CH₂), 1.39-1.21 (14H, m, 7 × CH₂), 0.87 (3H, t, J = 6.7 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 211.7, 179.7, 43.0, 42.8, 34.0, 32.0, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 29.0, 24.6, 24.0, 23.7, 22.8, 14.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 269.2114 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 269.2122).

9-Κετοδεκαεξανοϊκό οξύ (103)



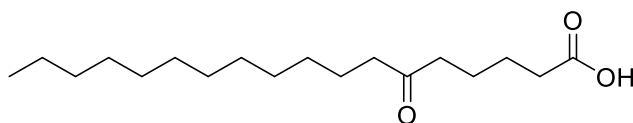
Λευκό στερεό, 53% απόδοση, σ.τ. 70-71 °C, R_f= 0,51

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.41-2.30 (6H, m, 3 × COCH₂), 1.68-1.51 (6H, m, 3 × CH₂), 1.37-1.21 (14H, m, 7 × CH₂), 0.87 (3H, t, J = 6.7 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 211.8, 179.7, 43.0, 42.9, 34.1, 31.8, 29.4, 29.2, 29.2, 29.1, 29.0, 24.8, 24.1, 23.9, 22.8, 14.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 269.2118 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 269.2122).

6-Κετο δεκαοκτανοϊκό οξύ (60)



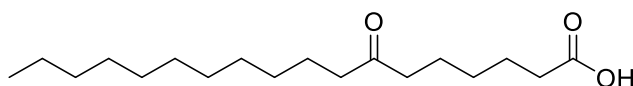
Λευκό στερεό, 63% απόδοση, σ.τ. 84-85 °C (βιβλ.: 84 °C⁶⁹), Rf= 0,53

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.45-2.32 (6H, m, 3 × COCH₂), 1.67-1.52 (6H, m, 3 × CH₂), 1.30-1.22 (18H, m, 9 × CH₂), 0.87 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 211.1, 179.1, 43.1, 42.3, 33.9, 32.1, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 24.4, 24.0, 23.3, 22.8, 14.3.

HRMS (ESI) m/z (%): 297.2430 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 297.2435).

7-Κετοδεκαοκτανοϊκό οξύ (86)



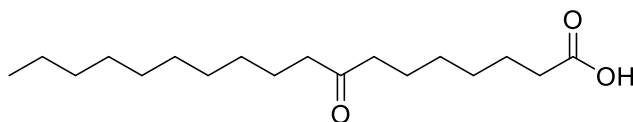
Λευκό στερεό, 52% απόδοση, σ.τ. 78-80 °C (βιβλ.: 78 °C⁶⁹), Rf= 0,54

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.43-2.32 (6H, m, 3 × COCH₂), 1.68-1.50 (6H, m, 3 × CH₂), 1.38-1.20 (18H, m, 9 × CH₂), 0.87 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 211.5, 179.3, 43.0, 42.5, 33.9, 32.1, 29.8, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 28.8, 24.6, 24.1, 23.5, 22.8, 14.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 297.2429 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 297.2435).

8-Κετοδεκαοκτανοϊκό οξύ (89)



Λευκό στερεό, 54% απόδοση, σ.τ. 81-82 °C (βιβλ.: 79 °C⁶⁹) Rf= 0,55

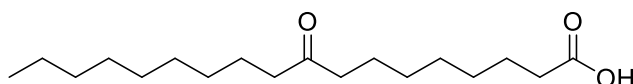
Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.43-2.30 (6H, m, 3 × COCH₂), 1.68-1.50 (6H, m, 3 × CH₂), 1.40-1.18 (18H, m, 9 × CH₂), 0.87 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 211.7, 179.6, 43.0, 42.8, 34.0, 32.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 29.0, 24.6, 24.1, 23.7, 22.8, 14.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 297.2427 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 297.2435).

9-Κετοδεκαοκτανοϊκό οξύ (92)



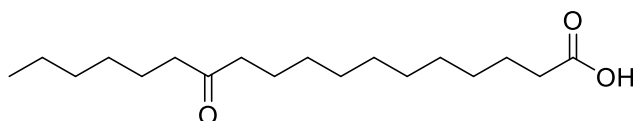
Λευκό στερεό, 67% απόδοση, σ.τ. 76-78 °C (βιβλ.: 74 °C⁶⁹), R_f = 0,56

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.42-2.30 (6H, m, 3 × COCH₂), 1.67-1.50 (6H, m, 3 × CH₂), 1.35-1.23 (18H, m, 9 × CH₂), 0.87 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 211.7, 179.7, 42.9, 42.7, 34.0, 31.9, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 24.6, 23.9, 23.8, 22.7, 14.1.

HRMS (ESI) m/z (%): 297.2434 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 297.2435).

12-Κετοδεκαοκτανοϊκό οξύ (94)



Λευκό στερεό, 68% απόδοση, σ.τ. 80-82 °C (βιβλ.: 110-112 °C⁶⁹), R_f = 0,59

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.41-2.31 (6H, m, 3 × COCH₂), 1.68-1.50 (6H, m, 3 × CH₂), 1.36-1.22 (18H, m, 9 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, CH₃).

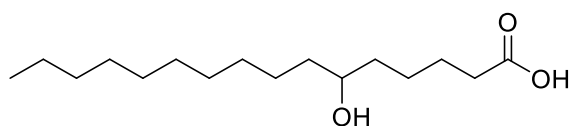
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 212.1, 180.0, 43.0, 42.9, 34.2, 31.8, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 24.8, 24.0, 22.6, 14.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 297.2435 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 297.2435).

Γενική πορεία σύνθεσης υδρόξυ οξέων μέσω αναγωγής

Σε σφαιρική φιάλη στην οποία περιέχεται το κέτο οξύ (1.00 mmol) προστίθενται MeOH και THF σε αναλογία (2.5 mL : 2.5 mL) και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για λίγα λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστίθεται NaBH₄ (45 mg, 1.20 mmol) στους 0 °C και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Αφού ολοκληρωθεί η αντίδραση, προστίθεται NH₄Cl (10 mL) και η υδατική φάση εκχυλίζεται με AcOEt (3 × 10 mL). Ακολουθώντας, οι οργανικές φάσεις συλλέγονται, ξεπλένονται με H₂O, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Τέλος, το επιθυμητό υδρόξυ οξύ παραλαμβάνεται με καταβύθιση από εξάνιο (3-5 mL).

6-Υδροξυδεκαεξανοϊκό οξύ (147)



Λευκό στερεό, 68% απόδοση, σ.τ. 70-71 °C (βιβλ.: 105-111 °C light petroleum⁶⁵), R_f= 0,45

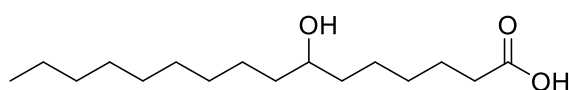
Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 5:5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.91 (1H, br s, COOH), 3.63-3.58 (1H, m, CHOH), 2.37 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, COCH₂), 1.72-1.60 (2H, m, CH₂), 1.60-1.06 (23H, m, OH, 11 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.9, 71.9, 37.7, 37.1, 34.0, 32.1, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 25.8, 25.3, 24.8, 22.8, 14.3.

HRMS (ESI) m/z (%): 271.2270 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 271.2279).

7-Υδροξυδεκαεξανοϊκό οξύ (148)



Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

Λευκό στερεό, 66% απόδοση, σ.τ. 61-62 °C (βιβλ.: 86-89 °C light petroleum⁶⁵), Rf= 0,46

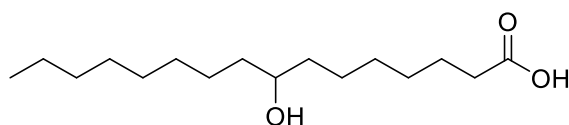
Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 5:5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.34 (1H, br s, COOH), 3.65-3.56 (1H, m, CHOH), 2.35 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, COCH₂), 1.69-1.62 (2H, m, CH₂), 1.51-1.20 (23H, m, OH, 11 × CH₂), 0.89 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 179.3, 72.2, 37.6, 37.3, 34.1, 32.0, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 29.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 271.2270 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 271.2279).

8-Υδροξυδεκαεξανοϊκό οξύ (149)



Λευκό στερεό, 65% απόδοση, σ.τ. 72-73 °C (βιβλ.: 71.5-72 °C¹²¹), Rf= 0,47

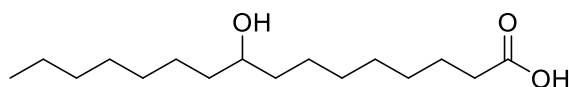
Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 5:5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.63-3.54 (1H, m, CHOH), 2.34 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, COCH₂), 1.70-1.54 (2H, m, CH₂), 1.54-1.22 (23H, m, OH, 11 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 179.0, 72.2, 37.7, 37.5, 34.0, 32.0, 29.9, 29.7, 29.4, 29.2, 25.8, 25.6, 24.8, 22.8, 14.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 271.2275 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 271.2279).

9-Υδροξυδεκαεξανοϊκό οξύ (150)



Λευκό στερεό, 69% απόδοση, σ.τ. 60-61 °C, Rf= 0,48

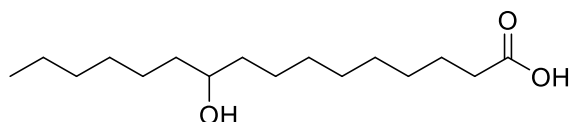
Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 5:5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.62-3.55 (1H, m, CHOH), 2.34 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, COCH₂), 1.67-1.60 (2H, m, CH₂), 1.53-1.19 (23H, m, OH, 11 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.4 Hz, CH₃).

¹³C NMR (101MHz, CDCl₃): δ 178.9, 72.2, 37.6, 37.5, 34.0, 32.0, 29.8, 29.6, 29.4, 29.3, 29.1, 25.8, 25.7, 24.8, 22.8, 14.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 271.2270 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 271.2279).

10-Υδροξυδεκαεξανοϊκό οξύ (151)



Λευκό στερεό, 60% απόδοση, σ.τ. 65-66 °C (βιβλ.: 65-66 °C ¹²²), R_f = 0,49

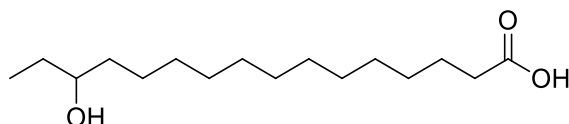
Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 5:5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.63-3.55 (1H, m, CHOH), 2.34 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, COCH₂), 1.66-1.60 (2H, m, CH₂), 1.55-1.20 (23H, m, OH, 11 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.0 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 179.0, 72.2, 37.6, 37.5, 34.0, 32.0, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 25.8, 25.7, 24.8, 22.8, 14.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 271.2268 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 271.2279).

14-Υδροξυδεκαεξανοϊκό οξύ (152)



Λευκό στερεό, 60% απόδοση, σ.τ. 63-65 °C, R_f = 0,51

Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 5:5

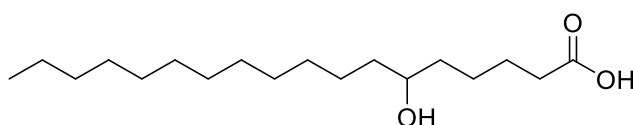
Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.57-3.50 (1H, m, CHOH), 2.34 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, COCH₂), 1.68-1.58 (2H, m, CH₂), 1.58-1.23 (23H, m, OH, 11 × CH₂), 0.94 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50MHz, CDCl₃): δ 179.1, 73.6, 37.1, 34.1, 30.3, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 25.8, 24.9, 10.0.

HRMS (ESI) m/z (%): 271.2287 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 271.2279).

6-Υδροξυδεκαοκτανοϊκό οξύ (141)



Λευκό στερεό, 70% απόδοση, σ.τ. 73-74 °C (βιβλ.: 73-74 °C ¹²³), R_f= 0,50

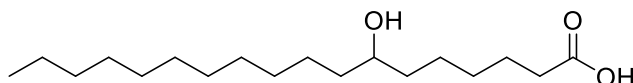
Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 5:5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.65-3.56 (1H, m, CHOH), 2.36 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, COCH₂), 1.73-1.57 (2H, m, CH₂), 1.57-1.07 (27H, m, OH, 13 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.9, 72.0, 37.7, 37.1, 34.0, 32.1, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 25.8, 25.3, 24.8, 22.8, 14.3.

HRMS (ESI) m/z (%): 299.2589 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 299.2592).

7-Υδροξυδεκαοκτανοϊκό οξύ (142)



Λευκό στερεό, 67% απόδοση, σ.τ. 73-74 °C (βιβλ.: 73-74 °C ¹²³), R_f= 0,51

Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 5:5

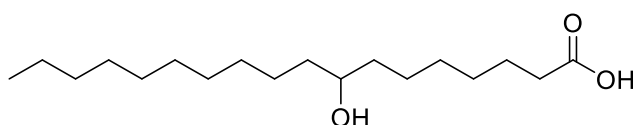
Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.23 (1H, br s, COOH), 3.63-3.55 (1H, m, CHOH), 2.33 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, COCH₂), 1.69-1.59 (2H, m, CH₂), 1.59-1.05 (27H, m, OH, 13 × CH₂), 0.87 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₃).

¹³C NMR (101MHz, CDCl₃): δ 179.4, 72.2, 37.6, 37.2, 34.1, 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.2, 25.8, 25.4, 24.8, 22.8, 14.2.

HRMS (ESI) *m/z* (%): 299.2589 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 299.2592).

8-Υδροξυδεκαοκτανοϊκό οξύ (143)



Λευκό στερεό, 63% απόδοση, σ.τ. 75-76 °C (βιβλ.: 80.6-82.4 °C ¹²⁴), R_f= 0,52

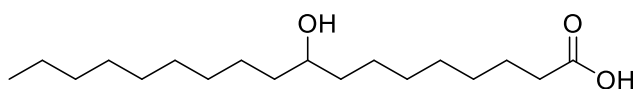
Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 5:5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.62-3.55 (1H, m, CHOH), 2.35 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, COCH₂), 1.69-1.58 (2H, m, CH₂), 1.58-1.09 (27H, m, OH, 13 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 179.1, 72.2, 37.6, 37.5, 34.0, 32.1, 29.9, 29.8, 29.5, 29.4, 29.2, 25.8, 25.6, 24.8, 22.8, 14.3.

HRMS (ESI) *m/z* (%): 299.2589 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 299.2592).

9-Υδροξυδεκαοκτανοϊκό οξύ (144)



Λευκό στερεό, 63% απόδοση, σ.τ. 75-76 °C (βιβλ.: 77.1 °C ⁶³), R_f= 0,53

Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 5:5

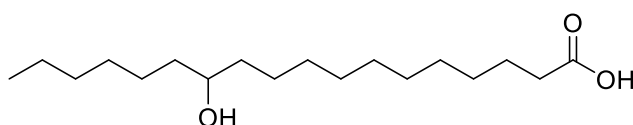
Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (1H, br s, COOH), 3.64-3.55 (1H, m, CHOH), 2.34 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, COCH₂), 1.68-1.59 (2H, m, CH₂), 1.59-1.13 (27H, m, OH, 13 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₃).

¹³C NMR (101MHz, CDCl₃): δ 179.4, 72.2, 37.6, 37.5, 34.1, 32.1, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.1, 25.8, 25.7, 24.8, 22.8, 14.3.

HRMS (ESI) m/z (%): 299.2580 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 299.2592).

12-Υδροξυ δεκαοκτανικό οξύ (145)



Λευκό στερεό, 66% απόδοση, σ.τ. 75-76 °C (βιβλ.: 76.2 °C¹²⁵), R_f = 0,56

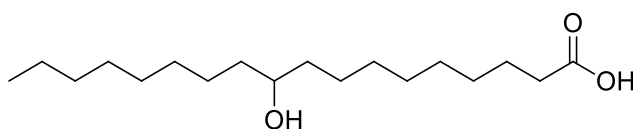
Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 5:5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.34 (1H, br s, COOH), 3.64-3.55 (1H, m, CHOH), 2.33 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, COCH₂), 1.67-1.55 (2H, m, CH₂), 1.55-1.10 (27H, m, OH, 13 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.4 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 179.3, 72.3, 37.6, 37.5, 34.2, 32.0, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 25.7, 24.8, 22.8, 14.2.

HRMS (ESI) m/z (%): 299.2583 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 299.2592).

10-Υδροξυδεκαοκτανοϊκό οξύ (146)



Λευκό στερεό, 60% απόδοση, σ.τ. 82-83 °C (βιβλ.: 80.3 °C⁶³), R_f = 0,54

Σύστημα έκλουσης: PE/ AcOEt 5:5

Πράσινη σύνθεση κέτο λιπαρών οξέων συστατικών του γάλακτος και των μανιταριών

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.63-3.54 (1H, m, CHOH), 2.34 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, COCH₂), 1.67-1.55 (2H, m, CH₂), 1.55-1.15 (27H, m, OH, 13 × CH₂), 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 179.2, 72.2, 37.6, 34.0, 32.0, 29.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 25.8, 25.7, 24.8, 22.8, 14.3.

HRMS (ESI) *m/z* (%): 299.2597 [M-H]⁻ (Θεωρητική μάζα 299.2592).

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

FA	Fatty acid
TAGs	Triacylglycerols
SCFAs	Short chain fatty acids
MCFAs	Medium chain fatty acids
LCFAs	Long chain fatty acids
MUFAs	Monounsaturated fatty acids
PUFAs	Polyunsaturated fatty acids
TFAs	<i>trans</i> -Fatty acids
ACP	Acetyl carrier protein
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
LA	Linoleic acid
ALA	α -Linoleic acid
AA	Arachidonic acid
EPA	Eicosapentanoic acid
DHA	Docosahexanoic acid
DPA	Docosapentanoic acid
MAG	Monoacylglycerol
PL	Phospholipide
PLA ₂	PHOSPHOLIPASE A ₂
PG	Prostaglandin
COX	Cyclooxygenase
HFA	Hydroxy fatty acids
FAHFAs	Fatty Acid Esters of Hydroxy Fatty Acids
ADTRP	Androgen dependent TFPI regulating protein

CEL	Carboxyl ester lipase
GLUT-4	Glucose transporter type 4
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GPR120	G-protein coupled receptor 120
GRP40	G-protein coupled receptor 40
HFT	High fat diet
AMP	Adenosine monophosphate
LPS	Lipopolysaccharide
KFAs	Keto fatty acids
KSA	Keto stearic acid
KPA	Keto palmitic acid
PCC	Pyridine chlorochromate
PC	Photocatalyst
sub	Substrate
TBHN	Di- <i>tert</i> -butyl hyponitrite
NHPI	N-Hydroxyphthalimide
NMR	Nuclear magnetic resonance
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl chloride
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
DMF	Dimethylformamide
n-BuLi	n-Butyllithium
TBAF	Tetra-n-butylammonium fluoride
HSA	Hydroxy stearic acid
HPA	Hydroxy palmitic acid
HRMS	High resolution mass spectrometry

TLC	Thin layer chromatography
UV	Ultraviolet radiation
Rf	Retention factor
PE	Petroleum ether
AcOEt	Ethyl acetate

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. D. Klein, Οργανική χημεία Τόμος: II, Utopia, Ελλάδα, **2015**.
2. P. C. Calder, G. C. Burdge, Fatty acids. In Bioactive lipids, G. Kokotos, A. Nicolaou, Eds., The Oily Press: Bridgewater, England **2004**, p 1-36.
3. J. Lunn and H. E. Theobald, The health effects of dietary unsaturated fatty acids. *Nutrition Bulletin*, **2006**, *31*, 178–224.
4. A.-B. Oteng, S. Kersten, Mechanisms of action of *trans* fatty acids. *Adv Nutr.* **2020**, *11*, 697–708.
5. G. Vannice, H. Rasmussen, Position of the academy of nutrition and dietetics: Dietary fatty acids for healthy adults. *J. Acad. Nutr. Diet.*, **2014** *114*, 136–153.
6. T. Ulven, E. Christiansen, Dietary fatty acids and their potential for controlling metabolic diseases through activation of FFA4/GPR120. *Annu. Rev. Nutr.* **2015**, *35*, 239–263.
7. G. Schmitz, J. Ecker, The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Progr. Lipid Res.* **2008**, *47*, 147–155.
8. J. R. Marszalek, H. F. Lodish, Docosahexanoic acid, fatty acid–interacting proteins, and neuronal function: Breastmilk and fish are good for you. *Annu. Rev. Cell Dev. Bi.* **2005**, *21*, 633–657.
9. P. C. Calder, Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochem. Soc. Trans.* **2005**, *33*, 423–427.
10. C. Bandeira-Melo, P. T. Bozza, P. F. Weller, The cellular biology of eosinophil eicosanoid formation and function. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2002**, *109*, 393–400.
11. D. Bagga, L. Wang, R. Farias-Eisner, J. A. Glaspy, S. T. Reddy, Differential effects of prostaglandin derived from ω -6 and ω -3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc. Natl. Acad. Sc. U. S. A* **2003**, *100*, 1751–1756.
12. J. G. Robinson, N. J. Stone, Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega-3 fatty acids. *Am. J. Cardiol.* **2006**, *98*, 39–49.

13. M. J. Stables, D. W. Gilroy, Old and new generation lipid mediators in acute inflammation and resolution. *Prog. Lipid Res.* **2011**, *50*, 35–51.
14. M. Back, W. S. Powell, S. E. Dahlen, J. M. Drazen, J. F. Evans, C. N. Serhan, T. Shimizu, T. Yokomizo, G. E. Rovati, Update on leukotriene, lipoxin and oxoeicosanoid receptors: IUPHAR review 7. *Br. J. Pharmacol.* **2014**, *171*, 3551–3574.
15. M. W. Buczynski, D. S. Dumlao, E. A. Dennis, An integrated omics analysis of eicosanoid biology. *J. Lipid. Res.* **2009**, *50*, 1015–1038.
16. M. J. Seo, D. K. Oh, Prostaglandin synthases: Molecular characterization and involvement in prostaglandin biosynthesis. *Prog. Lipid Res.* **2017**, *66*, 50–68.
17. M. Nakanishi, D. W. Rosenberg, Multifaceted roles of PGE₂ in inflammation and cancer. *Semin. Immunopathol.* **2013**, *35*, 123–137.
18. D. Wang, R. N. Dubois, Prostaglandins and cancer. *Gut* **2006**, *55*, 115–122.
19. Y. Cao, S. M. Prescott, Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. *J. Cell. Physiol.* **2002**, *190*, 279–286.
20. D. Bagga, L. Wang, R. Farias-Eisner, J. A. Glaspy, S. T. Reddy, Differential effects of prostaglandin derived from ω -6 and ω -3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc. Natl. Acad. Sc. U. S. A* **2003**, *100*, 1751–1756.
21. W. E. M. Lands, B. Libelt, A. Morris, N. C. Kramer, T. E. Prewitt, P. Bowen, D. Schmeisser, M. H. Davidson, J. H. Burns, Maintenance of lower proportions of (n-6) eicosanoid precursors in phospholipids of human plasma in response to added dietary (n-3) fatty acids. *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, *1180*, 147–162.
22. B. R. Culp, B. G. Titus, W. E. M. Lands, Inhibition of prostaglandin biosynthesis by eicosapentaenoic acid. *Prostaglandines and Medicine* **1979**, *3*, 269–278.
23. P. Amiano, M. Dorronsoro, M. De Renobales, J. C. Ruiz De Gordo, I. Irigoien, Very-long-chain ω -3 fatty acids as markers for habitual fish

- intake in a population consuming mainly lean fish: The EPIC cohort of Gipuzkoa. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2001**, *55*, 827–832.
24. D. G. Hayes, The catalytic activity of lipases toward hydroxy fatty acids - A review. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1996**, *73*, 543–549.
25. D. G. Hayes, R. Kieiman, B. S. Phillips, The triglyceride composition, structure and presence of estolides in the oils of lesquerella and related species. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1995**, *72*, 559–569.
26. J. A. Zerkowski, Estolides: From structure and function to structured and functionalized. *Lipid Technology* **2008**, *20*, 253–256.
27. M. M. Yore, I. Syed, P. M. Moraes-Vieira, T. Zhang, M. A. Herman, E. A. Homan, R. T. Patel, J. Lee, S. Chen, O. D. Peroni, A. S. Daneshwar, A. Hammarstedt, U. Smith, T. E. McGraw, A. Saghatelian, B. B. Kahn, Discovery of a class of endogenous mammalian lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects. *Cell* **2014**, *159*, 318–332.
28. L. Balas, C. Feillet-Coudray, T. Durand, Branched fatty acyl esters of hydroxyl fatty acids (FAHFAs), appealing beneficial endogenous fat against obesity and type-2 diabetes. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9463–9476.
29. A. T. Nelson, M. J. Kolar, Q. Chu, I. Syed, B. B. Kahn, A. Saghatelian, D. Siegel, Stereochemistry of endogenous palmitic acid ester of 9-hydroxystearic acid and relevance of absolute configuration to regulation. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4943–4947.
30. M. Brezinova, O. Kuda, J. Hansikova, M. Rombaldova, L. Balas, K. Bardova, T. Durand, M. Rossmesl, M. Cerna Z. Stranak, J. Kopecky, Levels of palmitic acid ester of hydroxystearic acid (PAHSA) are reduced in the breast milk of obese mothers. *BBA-Molecular and Cell Biology of Lipids* **2018**, *1863*, 126–131.
31. O. Kuda, M. Brezinova, M. Rombaldova, B. Slavikova, M. Posta, P. Beier, P. Janovska, J. Veleba, J. Kopecky Jr., E. Kudova, T. Pelikanova, J. Kopecky, Docosahexaenoic acid-derived fatty acid esters of hydroxy fatty acids (FAHFAs) with anti-inflammatory properties. *Diabetes*. **2016**, *65*, 2580–2590.

32. P. M. Moraes-Vieira, A. Saghatelian, B. B. Kahn, GLUT4 expression in adipocytes regulates de novo lipogenesis and levels of a novel class of lipids with antidiabetic and anti-inflammatory effects. *Diabetes* **2016**, *65*, 1808–1815.
33. W. H. Parsons, M. J. Kolar, S. S. Kamat, A. B. Coggnetta, J. J. Hulce, E. Saez, B. B. Kahn, A. Saghatelian, B. F. Cravatt, AIG1 and ADTRP are atypical integral membrane hydrolases that degrade bioactive FAHFAs. *Nat. Chem. Biol.* **2016**, *12*, 367–372.
34. M. J. Kolar, S. S. Kamat, W. H. Parsons, E. A. Homan, T. Maher, O. D. Peroni, I. Syed, K. Fjeld, A. Molven, B. B. Kahn, B. F. Cravatt, A. Saghatelian, Branched Fatty Acid Esters of Hydroxy Fatty Acids Are Preferred Substrates of the MODY8 Protein Carboxyl Ester Lipase. *Biochemistry* **2016**, *55*, 4636–4641.
35. A. Girard-Egrot, M. Lagarde, Membranes and bioactive lipids. *Biochimie* **2013**, *95*, 1–2.
36. J. Lee, P. M. Moraes-Vieira, A. Castoldi, P. Aryal, E. U. Yee, C. Vickers, O. Parnas, C. J. Donaldson, A. Saghatelian, B. B. Kahn, Branched fatty acid esters of hydroxy fatty acids (FAHFAs) protect against colitis by regulating gut innate and adaptive immune responses. *J. Biol. Chem.* **2016**, *291*, 22207–22217.
37. D. Y. Oh, S. Talukdar, E. J. Bae, T. Imamura, H. Morinaga, W. Q. Fan, J. M. Olefsky, GPR120 Is an Omega-3 Fatty Acid Receptor Mediating Potent Anti-inflammatory and Insulin-Sensitizing Effects. *Cell* **2010**, *142*, 687–698.
38. I. Syed, J. Lee, P. M. Moraes-Vieira, C. J. Donaldson, A. Sontheimer, P. Aryal, K. Wellenstein, M. J. Kolar, A. T. Nelson, D. Siegel, J. Mokrosinski, I. S. Farooqi, J. J. Zhao, M. M. Yore, O. D. Peroni, A. Saghatelian, B. B. Khan, Palmitic acid hydroxystearic acids activate GPR40, which is involved in their beneficial effects on glucose homeostasis. *Cell Metabol.* **2018**, *27*, 419–427.
39. J. Gao, Z. Guo, Progress in the synthesis and biological evaluation of lipid A and its derivatives. *Med. Res. Rev.* **2018**, *38*, 556–601.

40. E. T. Rietschel, H. Brade, O. Holst, L. Brade, S. Muller-Loennies, U. Mamat, U. Zahringer, F. Beckmann, U. Seydel, K. Brandenburg, A. J. Ulmer, T. Mattern, H. Heine, J. Schletter, H. Loppnow, U. Schonbeck, H-D. Flad, S. Hauschildt, U. F. Schade, F. Di Padova, S. Kusumoto, R. R. Schumann, Bacterial endotoxin: Chemical constitution, biological recognition, host response, and immunological detoxification. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **1996**, 216, 38–81.
41. C. Erridge, E. Bennett-Guerrero, I. R. Poxton, Structure and function of lipopolysaccharides. *Microbes Infect.* **2002**, 4, 837–851.
42. C. R. H. Raetz, C. Whitfield, Lipopolysaccharide Endotoxins. *Annu. Rev. Biochem.* **2002**, 71, 635–700.
43. C. Alexander, E. T. Rietschel, Invited review: Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J. Endotoxin Res.* **2001**, 7, 167–202.
44. C. Alexander, U. Zähringer, Chemical structure of lipid A - The primary immunomodulatory center of bacterial lipopolysaccharides. *Trends Glycosci. Glyc.* **2002**, 14, 69–86.
45. B. S. Park, D. H. Song, H. M. Kim, B. S. Choi, H. Lee, J. O. Lee, The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex. *Nature* **2009**, 458, 1191–1195.
46. A. B. Schromm, K. Brandenburg, H. Loppnow, A. P. Moran, M. H. J. Koch, E. T. Rietschel, U. Seydel, Biological activities of lipopolysaccharides are determined by the shape of their lipid A portion. *Eur. J. Biochem.* **2000**, 267, 2008–2013.
47. R. C. Badami, K. B. Patil, Structure and occurrence of unusual fatty acids in minor seed oils. *Prog. Lipid Res.* **1980**, 19, 119–153.
48. R. G. Jensen, The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000. *J. Dairy Sci.* **2002**, 85, 295–350.
49. J. L. Weihrauch, C. R. Brewington, D. P. Schwartz, Trace constituents in milk fat: Isolation and identification of oxofatty acids. *Lipids* **1974**, 9, 883–890.

50. G. Márquez-Ruiz, V. Rodríguez-Pino, M. A. de la Fuente, Determination of 10-hydroxystearic, 10-ketostearic, 8-hydroxypalmitic, and 8-ketopalmitic acids in milk fat by solid-phase extraction plus gas chromatography-mass spectrometry. *J. Dairy Sci.* **2011**, *94*, 4810–4819.
51. J. A. Hudson, C. A. M. MacKenzie, K. N. Joblin, Conversion of oleic acid to 10-hydroxystearic acid by two species of ruminal bacteria. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1995**, *44*, 1–6.
52. I. Katz, M. Keeney, Occurrence of ketostearic acids in the rumen. *J. Dairy Sci.* **1966**, *49*, 967–970.
53. E. Y. Brechany, W. W. Christie, Identification of the saturated oxo fatty acids in cheese. *J. Dairy Res.* **1992**, *59*, 57–64.
54. W. W. Christie, Identification of the unsaturated oxo fatty acids in cheese. *J. Dairy Res.* **1994**, *61*, 111–115.
55. N. V. Belova, A. M. Bekker, L. S. Gurevich, 6-Oxo-octadecanoic acid from the fruiting bodies of *Lactarius theiogalus*, *Chem. Nat. Comp.* **1986**, *22*, 476–477.
56. M. Hiroi, Identification of 6-oxo-octadecanoic acid in mushroom, *Lac. Chrysoheus* Fr. Lipid, *J. Agric. Chem. Soc. Japan* **1978**, *52*, 351–353.
57. H. P. Kaufmann, G. Ganef, Konjugiert-ungesättigte Verbindungen in der Fettchemie 11: Die Entstehung konjugiert-ungesättigter Systeme durch Dehydratation von Hydroxy-Verbindungen und ihre Bedeutung für die Lackherstellung. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **1943**, *50*, 425–431.
58. R. E. Bowman, A new ketone synthesis. *Nature* **1948**, *162*, 111.
59. O. Grummitt, K. G. Siedschlag, The synthesis of 12-ketostearic acid, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1949**, *26*, 690–691.
60. N. P. Buu-hoi, Une méthode générale de synthèse des acides gras supérieurs linéaires ou ramifiés. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1953**, *72*, 1950–1953.
61. M. S. Kharasch, W. H. Urry, B. M. Kuderna, Reactions of atoms and free radicals in solution. XX. The addition of aldehydes to olefins. *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 248–253.

62. L. Crombie, B. P. Griffin, *Lipids*. Part VII. Synthesis of 8-hydroxyoctadec-*cis*-11- and -*trans*-11-en-ynoic acid: The status of natural 8-hydroxyxirnenynic acid. *J. Chem. Soc.* **1958**, 4435–4444.
63. C. C. Cochrane, H. J. Harwood, Phase properties of mixtures of 9- and 10-Oxo-octadecanoic acids and of 9- and 10-Hydroxyoctadecanoic acids. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 1278–1282.
64. G. I. Nikishin, G. V. Somon, A. D. Petrov, Free radical addition of cyclopentanone and cyclohexanone to α -olefins and allyl ethers. *Russ. Chem. Bull.* **1961**, 10, 1924–1929.
65. B. E. Cross, P. Hendley, Preparation of some fluoropalmitic acids and fluorination of brefeldin A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1975**, 1, 2523–2525.
66. J. Watanebe, J. Kawabata, T. Kasai, 9-Oxo-octadeca-10,12-dienoic acids as acetyl-CoA carboxylase inhibitors from red pepper (*Capsicum annuum* L.). *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, 63, 489–493.
67. B. Morandi, K. Z. Wickens, H. R. Grubbs, Practical and general palladium-catalyzed synthesis of ketones from internal olefins. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2944–2948.
68. A. Pal, S. Abraham, A. M. Rogers, J. Dey, G. R. Weiss, Comparison of dipolar, H-bonding, and dispersive interactions on gelation efficiency of positional isomers of keto and hydroxy substituted octadecanoic acids. *Langmuir* **2013**, 29, 6467–6475.
69. M. Afri, C. Alexenberg, P. Aped, E. Bodner, S. Cohen, M. Ejgenburg, S. Eliyahu, P. Gilinsky-Sharon, Y. Harel, M. E. Naqqash, H. Porat, A. Ranz, A. A. Frimer, NMR-based molecular ruler for determining the depth of intercalants within the lipid bilayer. Part III: Studies on keto esters and acids. *Chem. Phys. Lipids.* **2014**, 184, 105–118.
70. D. Wang, S. Du, A. Cazenave-Gassiot, J. Je, J.-S. Lee, M. R. Wenk, S. Q. Yao, Global mapping of protein–lipid interactions by using modified choline-containing phospholipids metabolically synthesized in live cells. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 5829–5833.
71. G. Ciamician, The photochemistry of the future, *Science* **1912**, 36, 385–394.

72. J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, Visible light photoredox catalysis: Applications in organic synthesis., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113
73. M. Fagnoni, D. Dondi, D. Ravelli, A. Albini, Photocatalysis for the formation of the C-C bond, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725–2756.
74. D. Ravelli, D. Dond, M. Fagnoni, A. Albini, Photocatalysis. A multi-faceted concept for green chemistry, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1999–2011.
75. Y. Xi, H. Yi, A. Lei, Synthetic applications of photoredox catalysis with visible light, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2387–2403.
76. K. L. Skubi, T. R. Blum, T. P. Yoon, Dual catalysis strategies in photochemical synthesis, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035–10074.
77. J. C. Scaiano, Intermolecular photoreductions of ketones, *J. Photochem.* **1973**, *2*, 81–118.
78. N. J. Turro, Energy Transfer Processes, *Photochemical Processes in Polymer Chemistry–2*, **1977**, *49*, 405–429.
79. D. Gust, T. A. Moore, Mimicking photosynthesis, *Science* **1989**, *244*, 35–41.
80. T. J. Meyer, Chemical approaches to artificial photosynthesis., *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 163–170.
81. D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore, Molecular mimicry of photosynthetic energy and electron transfer, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 198–205.
82. V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, Photochemical conversion of solar energy, *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 26–58.
83. T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527–532.
84. E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, Bioorthogonal chemistry: Fishing for selectivity in a sea of functionality, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998.
85. J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, C-H bond functionalization: Emerging synthetic tools for natural products and pharmaceuticals, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960–9009.

86. J. Wang, B. P. Cary, P. D. Beyer, S. H. Gellman, D. J. Weix, Ketones from Nickel-catalyzed decarboxylative, non-Symmetric cross-electrophile coupling of carboxylic acid esters., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 12081–12085.
87. A. Banerjee, Z. Lei, M. Y. Ngai, Acyl Radical Chemistry via Visible-Light Photoredox Catalysis, *Synthesis* **2019**, *51*, 303–333.
88. V. Chudasama, R. J. Fitzmaurice, S. Caddick, Hydroacylation of α,β -unsaturated esters via aerobic C-H activation, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 592–596.
89. G. N. Papadopoulos, E. Voutyritsa, N. Kaplaneris, C. G. Kokotos, Green photo-organocatalytic C–H activation of aldehydes: Selective hydroacylation of electron-deficient alkenes, *Chem.- A Eur. J.* **2018**, *24*, 1726–1731.
90. L. Wang, J. M. Lear, S. M. Rafferty, S. C. Fosu, D. A. Nagib, Ketyl radical reactivity via atom transfer catalysis, *Science* **2018**, *362*, 225–229.
91. K. D. Nguyen, B. Y. Park, T. Luong, H. Sato, V. J. Garza, M. J. Krische, Metal-catalyzed reductive coupling of olefin-derived nucleophiles: Reinventing carbonyl addition, *Science* **2016**, *354*, 1–5.
92. K. N. Lee, Z. Lei, M. Y. Ngai, β -Selective Reductive coupling of alkenylpyridines with aldehydes and imines via synergistic lewis acid/photoredox catalysis, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5003–5006.
93. J. L. Schwarz, F. Schäfers, A. Tlahuext-Aca, L. Lückemeier, F. Glorius, Diastereoselective allylation of aldehydes by dual photoredox and chromium catalysis, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12705–12709.
94. J. R. Ludwig, P. M. Zimmerman, J. B. Gianino, C. S. Schindler, Iron(III)-catalysed carbonyl-olefin metathesis, *Nature* **2016**, *533*, 374–379.
95. C. H. Jun, D. Y. Lee, H. Lee, J. B. Hong, A highly active catalyst system for intermolecular hydroacylation, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3070–3072.
96. S. K. Murphy, A. Bruch, V. M. Dong, Mechanistic insights into hydroacylation with non-chelating aldehydes, *Chem. Sci.* **2015**, *6*,

174–180.

97. M. Von Delius, C. M. Le, V. M. Dong, Rhodium-phosphoramidite catalyzed alkene hydroacylation: Mechanism and octaketide natural product synthesis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15022–15032.
98. T. J. Coxon, M. Fernandez, J. Barwick-Silk, A. I. McKay, L. E. Britton, A. S. Weller, M. C. Willis, Exploiting carbonyl groups to control intermolecular Rhodium-catalyzed alkene and alkyne hydroacylation, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10142–10149.
99. R. Hughes, Homolytic aldol reactions: thiol-catalysed radical-chain addition of aldehydes to enol esters and to silyl enol ethers, *J. Chem. Inf. Model* **2008**, *53*, 287.
100. H. S. Dang, B. P. Roberts, Radical-chain addition of aldehydes to alkenes catalysed by thiols, *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1* **1998**, 67–75.
101. S. Tsujimoto, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, The radical-chain addition of aldehydes to alkenes by the use of N-hydroxyphthalimide (NHPI) as a polarity-reversal catalyst, *Chem. Commun.* **2001**, *1*, 2352–2353.
102. E. Voutyritsa, C. G. Kokotos, Green metal-free photochemical hydroacylation of unactivated olefins, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1735–1741.
103. E. Andrzejewska, Photopolymerization kinetics of multifunctional monomers, *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 605–665.
104. H. J. Hageman, Photoinitiators for free radical polymerization, *Prog. Org. Coatings* **1985**, *13*, 123–150.
105. T. Fujisawa, B. M. Monroe, G. S. Hammond, The rates of termination of radicals in solution. Ketyl radicals derived from α -keto acids and esters, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 542–544.
106. H. J. Heffer, S. W. Chin-Hua, G. S. Hammond, Rates of Termination of Radicals in Solution. VII. Allylic Radicals., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 851–855.
107. A. Defoin, R. Defoin-Straatmann, K. Hildenbrand, E. Bittersmann, D. Kreft, H. J. Kuhn, A new liquid phase actinometer: quantum yield and

- photo-CIDNP study of phenylglyoxylic acid in aqueous solution, *J. Photochem.* **1986**, *33*, 237–255.
108. H. Yamamoto, M. Miura, M. Nojima, S. Kusabayashi, Oxidation of alkenes and sulphides with a series of hydroperoxides having electron-withdrawing substituents at the α -position, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 173–182.
109. H. L. Fang, D. M. Meister, R. L. Swofford, Overtone spectroscopy of nonequivalent methyl C-H oscillators. Influence of conformation on vibrational overtone energies, *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 410–416.
110. C. Walling, A. E. McElhill, The reactivities of benzaldehydes with perbenzoate radicals, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2927–2931.
111. Y. Sawaki, Y. Ogata, Mechanism of the photoepoxidation with and photodecarboxylation of α -keto acids, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6455–6460.
112. H. Zhu, J. G. Wickenden, N. E. Campbell, J. C. T. Leung, K. M. Johnson, G. M. Sammis, Construction of carbo- and heterocycles using radical relay cyclizations initiated by alkoxy radicals, *Org. Lett.*, 2009, *11*, 2019–2022.
113. T. Tono, T. Inohana, T. Sato, T. Yoshida, I. Shiina, Total synthesis and antimicrobial activities of all stereoisomers of (16 Z,20 E)-eushearilide and (16 E,20 E)-eushearilide, *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 7886–7889.
114. D. Fuchs, G. Rousseau, L. Diab, U. Gellrich, B. Bretti, Tandem Rhodium-catalyzed hydroformylation–hydrogenation of alkenes by employing a cooperative ligand system, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2178–2182.
115. J. S. Yadav, B. Ganganna, P. Dutta, K. K. Singarapu, Synthesis and determination of absolute configuration of α -pyrones isolated from *Penicillium corylophilum*, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10762–10771.
116. T. Tono, R. Kawahara, Y. Yoshinaga, T. Inohana, K. Fujimori, I. Shiina, Total synthesis of (3R,16E,20E,23R)-(-)-eushearilide and structural determination of naturally occurring eushearilide, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1356–1359.

117. A. T. Straub, M. Otto, I. Usui, B. Breit, Room temperature ambient pressure (RTAP)-hydroformylation in water using a self-assembling ligand, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2071–2075.
118. A. C. Bissember, A. Levina, G. C. Fu, A mild, Palladium-catalyzed method for the dehydrohalogenation of alkyl bromides: Synthetic and mechanistic studies, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 14232–14237.
119. D. G. Chasin, E. G. Perkins, Synthesis and mass spectra of esters of branched chain fatty acids. *Chem. Phys. Lip.* **1971**, 6, 8–30.
120. F. L. Breusch, A. Kirkali, Darstellung der 8-ketofettsäuren, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **1963**, 65, 995–996.
121. G. Knothe, M. O. Bagby, D. Weisleder, R. E. Peterson, Allylic mono- and di-hydroxylation of isolated double bonds with selenium dioxide–tert-butyl hydroperoxide. NMR characterization of long-chain enols, allylic and saturated 1,4-diols, and enones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 1661–1669.
122. C. R. Fordyce, J. R. Johnson, Branched chain aliphatic acids. Isomyristic, isopalmitic and isostearic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 3368–3372.
123. F. J. Julietti, J. F. McGhie, B. L. Rao, W. A. Ross, W. A. Cramp, Aliphatic acids. Part II. Some aliphatic epoxy-acids and related compounds. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4514-4521.
124. S. Abraham, Y. Lan, R. S. H. Lam, D. A. S. Grahame, J. J. Hee Kim, R. G. Weiss, M. A. Rogers, Influence of positional isomers on the macroscale and nanoscale architectures of aggregates of racemic hydroxyoctadecanoic acids in their molecular gel, dispersion, and solid states. *Langmuir* **2012**, 28, 4955–4964.
125. S. Takara, M. Yuichi, S. Hisako, Y. Akihiko, K. Hitoshi, A. Tooru, H. Kayako, A comparative study on chiral and racemic 12-hydroxyoctadecanoic acids in the solutions and aggregation states: Does the racemic form really form a gel? *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, 83, 145–150.