

**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 ΤΗΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ"**

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**Σύνθεση κινναμωμικών παραγώγων με πιθανή
νευροπροστατευτική δράση**

ΝΙΚΗ ΓΟΥΛΕΝΗ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2020

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

Σύνθεση κινναμωμικών παραγώγων με πιθανή νευροπροστατευτική δράση

ΝΙΚΗ ΓΟΥΛΕΝΗ

A.M.: 181506

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:

Βασιλείου Σταματία, Επίκουρη Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Βασιλείου Σταματία, Επίκουρη Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

Μαυρομούστακος Θωμάς, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Μαγκριώτη Βικτωρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ 22/7/2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία μελετάται η σύνθεση κινναμωμικών παραγώγων από κινναμωμικά οξέα. Αρχικά, εξηγείται τι είναι τα κινναμωμικά οξέα, από πού προέρχονται, πού συναντώνται, καθώς και ποια είναι τα πιο ευρέως γνωστά κινναμωμικά παράγωγα. Επίσης, γίνεται μία βιβλιογραφική επισκόπηση των μεθόδων σύνθεσής τους. Στη συνέχεια, περιγράφονται οι ποικίλες βιολογικές δράσεις των κινναμωμικών οξέων και των παραγώγων τους, ενώ παρατίθενται παραδείγματα από γνωστά παράγωγα με θεραπευτικές ιδιότητες. Στο τελευταίο μέρος της εργασίας, περιγράφεται η σύνθεση κινναμωμικών οξέων και στη συνέχεια, η σύνθεση, από αυτά, νέων κινναμωμικών παραγώγων. Συγκεκριμένα, τα παράγωγα που συντέθηκαν ανήκουν στις κατηγορίες των *E*-βινυλοσουλφονών, των προϊόντων αντίδρασης Ugi και των *E*-στυρυλοθειαζολίων. Τέλος, γίνεται η ταυτοποίηση των κινναμωμικών οξέων και των παραγώγων τους με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR ^1H και ^{13}C) και φασματομετρία μάζας (MS).

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Σύνθεση κινναμωμικών παραγώγων

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: κινναμωμικά οξέα, κινναμωμικά παράγωγα, *E*-βινυλοσουλφόνες, αντίδραση Ugi, *E*-στυρυλοθειαζόλια

ABSTRACT

In the present thesis, the synthesis of cinnamic derivatives from cinnamic acids is examined. Firstly, the definition of cinnamic acids is explained, where they come from, where they exist and which cinnamic derivatives are widely known. Furthermore, a literature review of the methods of their synthesis is presented. Moreover, the plenty biological activities of cinnamic acids and their derivatives are described, while examples of known derivatives with therapeutic activities are listed. Next, the synthesis of cinnamic acids and new cinnamic derivatives is outlined. Specifically, the derivatives belong to the categories of *E*-vinylsulfones, products of the Ugi reaction and *E*-styrylthiazoles. Finally, the identification of the cinnamic acids and their derivatives is developed by Nuclear Magnetic Resonance (NMR ^1H και ^{13}C) and Mass Spectrometry (MS).

SUBJECT AREA: Synthesis of cinnamic derivatives

KEYWORDS: cinnamic acids, cinnamic derivatives, *E*-vinylsulfones, Ugi reaction, *E*-styrylthiazoles

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για τη διεκπεραίωση της παρούσας ερευνητικής εργασίας, καθώς και για την ανάθεση του θέματος, την καθοδήγηση, την υποστήριξη και τις πολύτιμες συμβουλές, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα Επίκουρη Καθηγήτρια Βασιλείου Σταματία.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής, τον Καθηγητή Μαυρομούστακο Θωμά και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαγκριώτη Βικτωρία, για τις υποδείξεις και συμβουλές, που συντέλεσαν στην τελική, αρτιότερη διαμόρφωση της παρούσας εργασίας.

Ευχαριστώ, επίσης, το μέλος του εργαστηρίου Δρ. Σακκή Εσθήρ, για την αμέριστη βοήθεια στη λήψη των φασμάτων μάζας.

Ένα εξίσου μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω σε όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας, με τα οποία συνεργάστηκα, και ιδιαίτερα τη συνάδελφο υποψήφια διδάκτορα Παγώνη Κατερίνα για τη βοήθειά της, την άψογη συνεργασία και το ευχάριστο κλίμα στο εργαστήριο.

Τέλος, ευχαριστώ τους γονείς μου, για την αμέριστη υποστήριξη τους όλα τα χρόνια των σπουδών μου, καθώς και τους φίλους μου για την καθημερινή ενθάρρυνση και συμπαράστασή τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	18
1.1. Εισαγωγή.....	18
1.2. Γνωστά παράγωγα	19
1.3. Βιοσυνθετικές οδοί.....	20
1.4. Μέθοδοι σύνθεσης κινναμωμικών οξέων.....	23
1.4.1. Αντίδραση Perkin	23
1.4.2. Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel.....	23
1.4.3. Αντίδραση σύζευξης Heck.....	25
1.4.4 Αντίδραση συμπύκνωσης Claisen-Schmidt.....	26
1.4.5. Αντίδραση Wittig.....	27
1.4.6. Ενζυμική μέθοδος.....	27
1.4.7. Μέθοδος με οξυχλωριούχο φώσφορο	28
1.5. Βιολογικές δράσεις.....	29
1.5.1. Αντιοξειδωτική δράση.....	29
1.5.2. Αντιμικροβιακή δράση	30
1.5.3. Αντιδιαβητική δράση.....	30
1.5.4. Δράση κατά της φυματίωσης.....	31
1.5.5. Ηπατοπροστατευτική δράση	32
1.5.6. Αντιμυκητιακή δράση.....	33
1.5.7. Αντιχοληστεριναιμική δράση.....	35
1.5.8. Αντιυπεργλυκαιμική δράση.....	36
1.5.9. Δράση κατά της ελονοσίας	36
1.5.10. Αντιπικρή δράση	38
1.5.11. Αντικαρκινική δράση.....	38

1.5.12. Αγχολυτική και αντικαταθλιπτική δράση	40
1.5.13. Κυτταροτοξική δράση	41
1.5.14. Αντιφλεγμονώδης δράση	42
1.5.15. UV-Προστατευτική δράση.....	43
1.5.16. Νευροπροστατευτική δράση	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	50
3.1. Σύνθεση κινναμωμικών οξέων.....	50
3.2. Σύνθεση <i>E</i> -βινυλοσουλφονών	51
3.3. Σύνθεση β -κετοσουλφονών	56
3.4. Σύνθεση προϊόντων αντίδρασης Ugi	58
3.5. Σύνθεση <i>E</i> -στυρυλοθειαζολίων.....	63
3.6. Συμπεράσματα	72
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	73
4.1. Γενικό πειραματικό μέρος	73
4.1.1. Αντιδραστήρια	73
4.1.2. Χρωματογραφική ανάλυση	73
4.1.3. Ταυτοποίηση/ Χαρακτηρισμός ενώσεων	74
4.2. Γενικό συνθετικό μέρος.....	75
4.2.1. Γενική μέθοδος σύνθεσης κινναμωμικών οξέων.....	75
4.2.2. Γενική μέθοδος σύνθεσης <i>E</i> -βινυλοσουλφονών	80
4.2.3. 1-φαινυλο-2(φαινυλο-σουλφονυλο)αιθανόνη (27) ⁸⁹	87
4.2.4. Γενική μέθοδος σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi	88
4.2.5. Γενική μέθοδος σύνθεσης κινναμαμιδίων	106
4.2.6. Γενική μέθοδος σύνθεσης θειοαμιδίων από κινναμαμίδια	111
4.2.7. Γενική μέθοδος σύνθεσης φαινακυλοβρωμιδίων	117
4.2.8. Γενική μέθοδος σύνθεσης <i>E</i> -στυρυλοθειαζολίων από θειοαμίδια	120
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....	133

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... 134

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Δομή <i>trans</i> και <i>cis</i> κινναμωμικών οξέων.	19
Σχήμα 2. Γνωστά παράγωγα του κινναμωμικού οξέος.	19
Σχήμα 3. Παράγωγα του κινναμωμικού οξέος με θεραπευτική δράση.	20
Σχήμα 4. Βιοσυνθετική οδός του σικιμικού οξέος.	20
Σχήμα 5. Βιοσύνθεση φαινυλοπροπανοειδών.	22
Σχήμα 6. Γενικό σχήμα της αντίδρασης Perkin.	23
Σχήμα 7. Γενικό σχήμα της αντίδρασης Knoevenagel.	23
Σχήμα 8. Γενικό σχήμα της αντίδρασης Knoevenagel με ακτινοβόληση με μικροκύματα.	24
Σχήμα 9. Γενικό σχήμα αντίδρασης Knoevenagel με βρωμιούχο τετραβουτυλαμμώνιο.	25
Σχήμα 10. Σύνθεση του μεθυλεστέρα του κινναμωμικού οξέος με σύζευξη Heck.	25
Σχήμα 11. Σύνθεση εστέρων του κινναμωμικού οξέος με σύζευξη Heck.	26
Σχήμα 12. Σύνθεση κινναμωμικών παραγώγων με σύζευξη Heck.	26
Σχήμα 13. Γενικό σχήμα αντίδρασης Claisen- Schmidt.	27
Σχήμα 14. Γενικό σχήμα αντίδρασης Wittig.	27
Σχήμα 15. Παράγωγα κινναμωμικού οξέος που συντέθηκαν με χρήση του ενζύμου Novozym 435.	28
Σχήμα 16. Κινναμωμικά παράγωγα με αντιμικροβιακή δράση.	30
Σχήμα 17. Παράγωγα του κινναμωμικού οξέος με ισχυρή αντιδιαβητική δράση.	31
Σχήμα 18. Κινναμωμικά παράγωγα με δράση κατά της φυματίωσης.	32
Σχήμα 19. Παράγωγα του κινναμωμικού οξέος με ηπατοπροστατευτική δράση.	33
Σχήμα 20. Υποκαταστάτες που αυξάνουν την ηπατοπροστατευτική δράση.	33
Σχήμα 21. Κινναμωμικά παράγωγα με αντιμυκητιακή δράση.	34
Σχήμα 22. Εστερικό και αμιδικό κινναμωμικό παράγωγο με υψηλή αντιμυκητιακή δράση.	34
Σχήμα 23. Το κινναμωμικό παράγωγο με την πιο ισχυρή αντιμυκητιακή δράση.	34
Σχήμα 24. Κινναμωμικά παράγωγα με αντιχοληστερηναιμική δράση.	35

Σχήμα 25. Παράδειγμα κινναμωμικού παραγώγου με ισχυρή αντιυπεργλυκαιμική δράση.....	36
Σχήμα 26. Δομή νέων ενώσεων με αντιελονοσιακή δράση.....	37
Σχήμα 27. Παράγωγα του κινναμωμικού οξέος με αντιελονοσιακή δράση.....	37
Σχήμα 28. Παράγωγο του κινναμωμικού οξέος με αντιιική δράση.	38
Σχήμα 29. Κινναμωμικό παράγωγο με αντικαρκινική δράση κατά του OSCC.	39
Σχήμα 30. Παράγωγα του κινναμωμικού οξέος με αντικαρκινική δράση μέσω αναστολής του EGFR και της HER-2.	40
Σχήμα 31. Κινναμωμικά παράγωγα με κυτταροτοξική δράση.	42
Σχήμα 32. Κινναμωμικά παράγωγα με αντιφλεγμονώδη δράση.	42
Σχήμα 33. Κινναμωμικά παράγωγα που χρησιμοποιούνται ως UV-φίλτρα....	43
Σχήμα 34. Κινναμωμικά παράγωγα που χρησιμοποιούνται ως UV-απορροφητές.	44
Σχήμα 35. Κινναμωμικό παράγωγο με αντιοξειδωτική και νευροπροστατευτική δράση.	44
Σχήμα 36. Κινναμωμικά παράγωγα με δράση κατά της νόσου του Alzheimer.	45
Σχήμα 37. Κινναμωμικό παράγωγο που δρα ως αναστολέας των χολινεστερασών.	46
Σχήμα 38. Κινναμωμικό παράγωγο που δρα ως αναστολέας της AChE.	47
Σχήμα 39. Γενικός τύπος των κινναμωμικών οξέων που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.....	48
Σχήμα 40. Γενικός τύπος των <i>E</i> -βινυλοσουλφονών που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.....	48
Σχήμα 41. Γενικοί τύποι των προϊόντων αντίδρασης Ugi που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.....	49
Σχήμα 42. Γενικός τύπος των (<i>E</i>)-στυρυλοθειαζολίων που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.....	49
Σχήμα 43. Πορεία σύνθεσης των κινναμωμικών οξέων 9-16.	50
Σχήμα 44. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των κινναμωμικών οξέων 9-16.....	51
Σχήμα 45. Πορεία σύνθεσης των <i>E</i> -βινυλοσουλφονών 18-26.	51

Σχήμα 46. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των <i>E</i> -βινυλοσουλφονών 18-26.....	53
Σχήμα 47. Δοκιμαστικές αντιδράσεις σύνθεσης κετοσουλφονών από ακραία αλκίνια.....	56
Σχήμα 48. Δοκιμαστική αντίδραση σύνθεσης β -κετοσουλφόνης 27 από το κινναμωμικό οξύ (9).	57
Σχήμα 49. Πορεία σύνθεσης των προϊόντων αντίδρασης Ugi 28-36.....	58
Σχήμα 50. Πορεία σύνθεσης των προϊόντων αντίδρασης Ugi 37-45.....	58
Σχήμα 51. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των προϊόντων αντίδρασης Ugi 28-45.	60
Σχήμα 52. Πορεία σύνθεσης των κινναμαμιδίων 54-61.	63
Σχήμα 53. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των αμιδίων 54-61.....	64
Σχήμα 54. Πορεία σύνθεσης των θειοαμιδίων 62-69.	64
Σχήμα 55. Αντιδραστήριο Lawesson (I) και πεντασουλφίδιο του φωσφόρου (II).	65
Σχήμα 56. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των θειοαμιδίων 62-69.....	66
Σχήμα 57. Πορεία σύνθεσης των <i>E</i> -στυρυλοθειαζολίων 80-95.	66
Σχήμα 58. Πορεία σύνθεσης των φαινακυλοβρωμιδίων 74-77.	67
Σχήμα 59. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των <i>E</i> -στυρυλοθειαζολίων 80-95.....	68
Σχήμα 60. Αντίδραση μεταξύ του θειοαμιδίου 62 και του φαινακυλοβρωμιδίου 77.....	68

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Οι περιοχές σύνδεσης του αναστολέα I του σχήματος 37 με τα αμινοξέα του ενζύμου της ακετυλοχολινεστεράσης. ⁷⁷	46
Εικόνα 2. Φάσμα ¹ H NMR της ένωσης 20 σε CDCl ₃	54
Εικόνα 3. Φάσμα ¹³ C NMR της ένωσης 20 σε CDCl ₃	55
Εικόνα 5. Φάσμα ¹ H NMR της ένωσης 33 σε CDCl ₃	61
Εικόνα 6. Φάσμα ¹³ C NMR της ένωσης 33 σε CDCl ₃	62
Εικόνα 7. Φάσμα μάζας του βρωμιωμένου παραπροϊόντος.	69
Εικόνα 8. Φάσμα ¹ H NMR της ένωσης 85 σε DMSO.	70
Εικόνα 9. Φάσμα ¹³ C NMR της ένωσης 85 σε DMSO.	71

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Δοκιμαστικές αντιδράσεις σύνθεσης της <i>E</i> -βινυλοσουλφόνης 18 από το κινναμωμικό οξύ (9) και οι αποδόσεις τους.	52
Πίνακας 2. Συνθήκες και αποδόσεις της αντίδρασης του σχήματος 48 που δοκιμάστηκαν.	57
Πίνακας 3. Συνθήκες και αποδόσεις της αντίδρασης Ugi που δοκιμάστηκαν με το φερουλικό οξύ (17).	59
Πίνακας 4. Δοκιμαστικές αντιδράσεις σύνθεσης του θειοαμιδίου 62 από το κινναμαμίδιο (54) και οι αποδόσεις τους.	65

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στα πλαίσια του Διδρυματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών "Οργανική Σύνθεση και Εφαρμογές της στη Χημική Βιομηχανία" από τον Μάρτιο του 2019 έως τον Ιούνιο του 2020 υπό την επίβλεψη της Επίκουρης Καθηγήτριας Σταματίας Βασιλείου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΚΙΝΝΑΜΩΜΙΚΑ ΟΞΕΑ

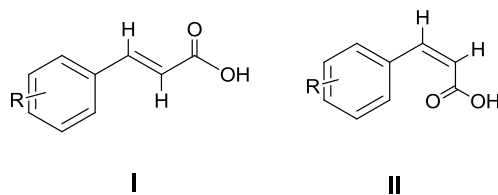
1.1. Εισαγωγή

Τα κινναμωμικά οξέα είναι μία ομάδα ακόρεστων αρωματικών καρβοξυλικών οξέων που υπάρχουν ευρέως στα φυτά. Ονομάζονται αλλιώς 3-φαινυλοπροπ-2-ενικά οξέα ή 3-φαινυλακρυλικά οξέα και ο εμπειρικός όρος "κινναμωμικά" προέρχεται από το μπαχαρικό της κανέλας και συγκεκριμένα από το είδος *Cinnamomum zeilanicum*.^{1,2}

Ανήκουν στην κατηγορία των αυξινών, μίας οικογένειας φυτικών ορμονών που σηματοδοτούν και συντονίζουν την κυτταρική ανάπτυξη των φυτών.³ Τα κινναμωμικά οξέα και τα παράγωγά τους βρίσκονται σε όλα τα πράσινα φυτά ως δομικά και λειτουργικά συστατικά των κυτταρικών τοιχωμάτων τους, καθώς και στα αναπαραγωγικά όργανα των λουλουδιών.^{4,5} Επιπλέον, συναντώνται σε πλήθος φρούτων, λαχανικών και ποτών, όπως είναι οι κόκκοι του καφέ, το πράσινο και το μαύρο τσάι, το βότανο μάτε, οι κόκκοι του κακάο, τα μήλα, τα αχλάδια, τα μούρα, τα εσπεριδοειδή, τα σταφύλια και το κρασί, ο ανανάς, το κάλε, το λάχανο, τα λαχανάκια Βρυξελλών, το σπανάκι, το παντζάρι, το μαρούλι, η αγκινάρα, η πατάτα, η γλυκοπατάτα, η τομάτα, το σέλερι, τα φυλλώδη βότανα και τα δημητριακά, όπως επίσης στο μέλι και στην πρόπολη.^{1,6}

Το κινναμωμικά οξέα καταναλώνονται σε δίαιτες και αποτελούν πρόδρομες ενώσεις για εξαιρετικής φαρμακευτικής σημασίας παράγωγα, όμως είναι ευρέως γνωστά λόγω της χρήσης τους ως συστατικά αρωμάτων. Συναντώνται σε αρώματα διακοσμητικών καλλυντικών, κολόνιες, σαμπουάν, σαπούνια, καθαριστικά και απορρυπαντικά. Η χρήση τους παγκοσμίως κυμαίνεται σε 1-10 τόνους ανά έτος.^{7,8}

Ο προσανατολισμός της ομάδας καρβοξυλίου στα κινναμωμικά οξέα μπορεί να οδηγήσει σε απεικόνιση *trans* (ένωση I, σχήμα 1) και *cis* (ένωση II, σχήμα 1). Η *trans* απεικόνιση, λόγω της σταθερότητάς της έναντι της *cis*, φαίνεται να είναι η κυρίαρχη, καθώς σε αυτή βρίσκεται πάνω από το 99% των κινναμωμικών οξέων στη φύση.⁹



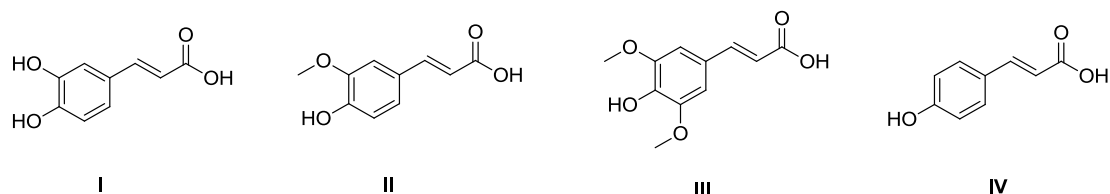
Σχήμα 1. Δομή *trans* και *cis* κινναμωμικών οξέων.

Επιπλέον, η υποκατάσταση στον διπλό δεσμό των κινναμωμικών οξέων μπορεί να οδηγήσει σε *E*- και *Z*- ισομερή. Το *E*- ισομερές είναι η κυρίαρχη διαμόρφωση που συναντάται, καθώς είναι η θερμοδυναμικά σταθερότερη.¹⁰

1.2. Γνωστά παράγωγα

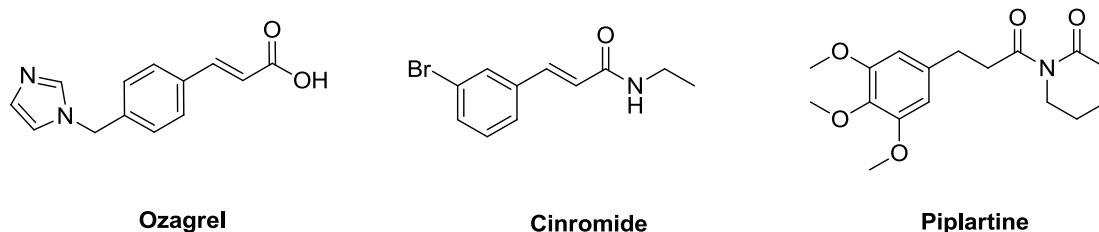
Υπάρχει πλήθος κινναμωμικών παραγώγων σε διάφορα είδη φυτών και αποτελούν ενώσεις εξαιρετικής σημασίας, λόγω της ποικιλίας των βιολογικών δραστηριοτήτων που επιτελούν και της αξιολόγησής τους ως φαρμακολογικά δραστικές ενώσεις.

Τα πιο σημαντικά και ευρέως γνωστά υποκατεστημένα κινναμωμικά οξέα είναι το καφεϊκό οξύ (ένωση I, σχήμα 2), το φερούλικό οξύ (ένωση II, σχήμα 2), το σιναπικό οξύ (ένωση III, σχήμα 2) και το *p*-κουμαρικό οξύ (ένωση IV, σχήμα 2). Αυτά τα παράγωγα συναντώνται στα φυτά κυρίως εστεροποιημένα και σπάνια στην ελεύθερη μορφή τους.^{1,11}



Σχήμα 2. Γνωστά παράγωγα του κινναμωμικού οξέος.

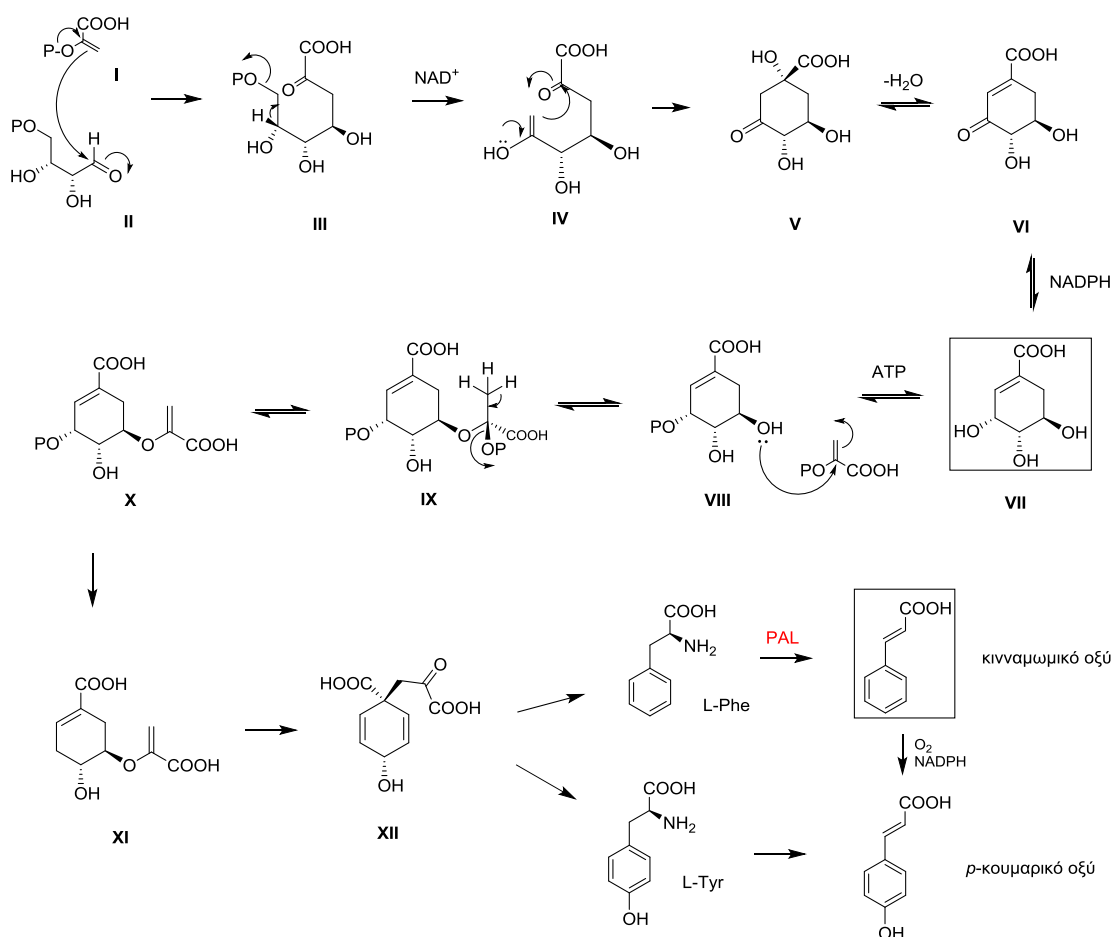
Από τα κινναμωμικά οξέα έχουν προκύψει γνωστές ενώσεις με μεγάλο φαρμακολογικό ενδιαφέρον. Για παράδειγμα, το Ozagrel (σχήμα 3) είναι ένας αναστολέας της συνθάσης της θρομβοξάνης A₂. Πρόκειται για ένα υποκατεστημένο κινναμωμικό οξύ που χρησιμοποιείται ως φάρμακο για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.^{12,13} Το Cinromide (σχήμα 3) είναι μία ένωση που μελετήθηκε σε κλινικές δοκιμές τη δεκαετία του 1980 ως αντιεπιληπτικό πειραματικό φάρμακο, όμως εμφάνισε σημαντική τοξικότητα.^{14,15} Τέλος, το Riplartine (σχήμα 3) είναι ένα υποκατεστημένο κινναμωμικό αμίδιο με πολλά υποσχόμενη αντικαρκινική δράση.^{16,17}



Σχήμα 3. Παράγωγα του κινναμωμικού οξέος με θεραπευτική δράση.

1.3. Βιοσυνθετικές οδοί

Το κινναμωμικό οξύ παράγεται μέσω της βιοσυνθετικής οδού του σικιμικού οξέος, που λαμβάνει χώρα στους μικροοργανισμούς και τα φυτά.¹⁸

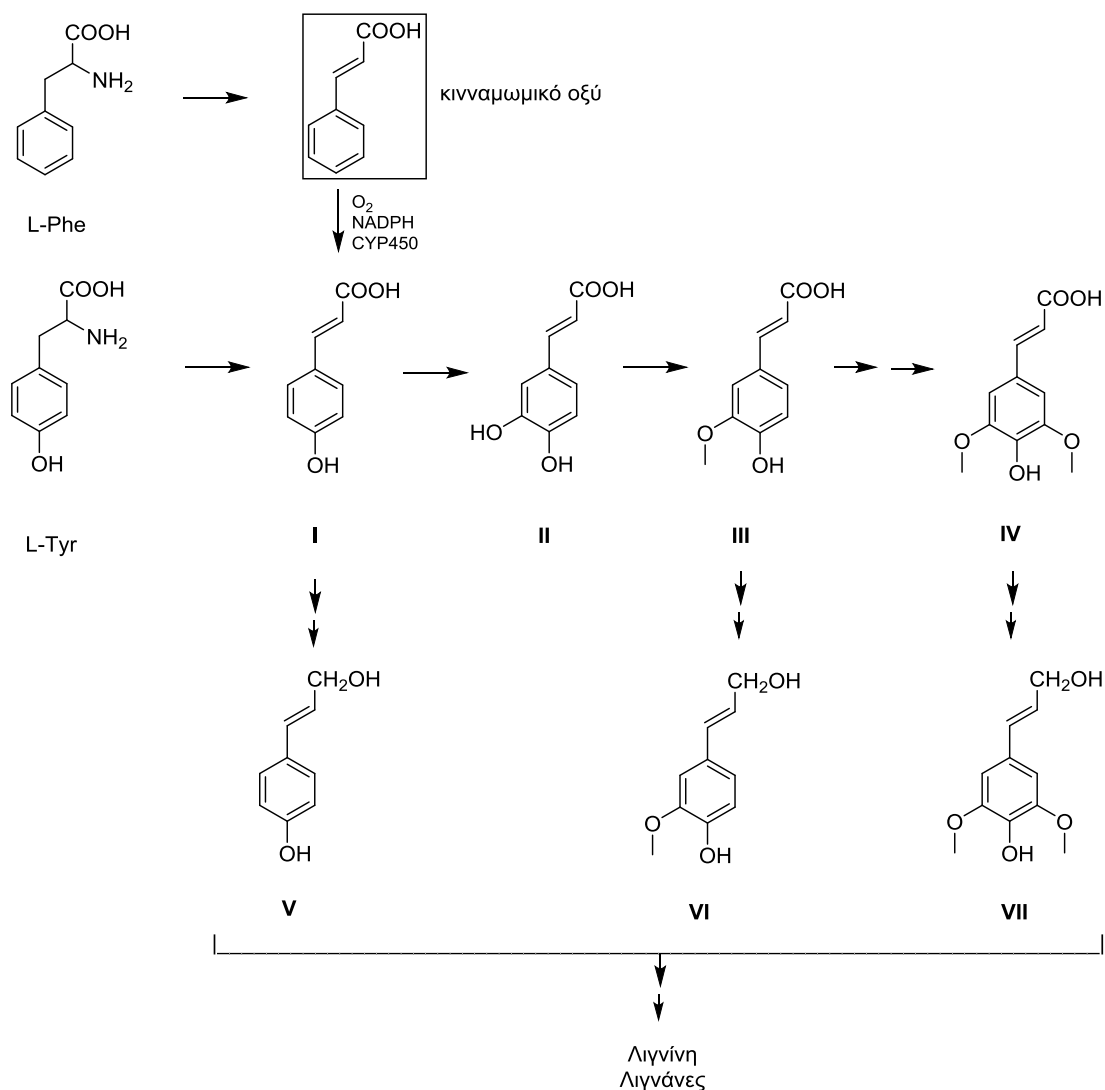


Σχήμα 4. Βιοσυνθετική οδός του σικιμικού οξέος.

Η βιοσυνθετική οδός ξεκινά με μία αλδολική συμπύκνωση μεταξύ του φωσφοενολοπυροσταφυλικού οξέος (PEP) (ένωση I, σχήμα 4) και της 4-φωσφορικής-D-ερυθρόζης (ένωση II, σχήμα 4) προς σχηματισμό ενός παραγώγου επτόζης (ένωση III, σχήμα 4), το οποίο στη συνέχεια υφίσταται κυκλοποίηση μέσω του ενδιάμεσου IV του σχήματος 4 προς το πρώτο καρβοκυκλικό ενδιάμεσο, το 3-δεϋδροκινικό οξύ (ένωση V, σχήμα 4). Αφυδάτωση του τελευταίου οδηγεί στο δεϋδροσικιμικό οξύ (ένωση VI, σχήμα 4) και στη συνέχεια με αναγωγή στο σικιμικό οξύ (ένωση VII, σχήμα 4). Με τη σειρά του, το σικιμικό οξύ, με τη βοήθεια ενός ακόμη μορίου PEP, μετατρέπεται στο φωσφορυλιωμένο σικιμικό οξύ (ένωση VIII, σχήμα 4) και στη συνέχεια με την επίδραση της συνθάσης του 3-φωσφορικού-3-ενολοπυροσταφυλοσικιμικού οξέος (EPSP), μέσω του ενδιάμεσου IX του σχήματος 4 μετατρέπεται σε EPSP (ένωση X, σχήμα 4). Η βιοσυνθετική οδός ολοκληρώνεται με τη μετατροπή του EPSP σε χορισμικό οξύ (ένωση XI, σχήμα 4) με τη συνθάση του χορισμικού και στη συνέχεια σε προφαινικό οξύ (ένωση XII, σχήμα 4) με την μούταση του χορισμικού, το οποίο οδηγεί στον σχηματισμό των αμινοξέων της φαινυλαλανίνης (L-Phe) και της τυροσίνης (L-Tyr).

Η βιοσύνθεση του κινναμωμικού οξέος από το αμινοξύ της φαινυλαλανίνης εκτελείται με την επίδραση του ενζύμου αμμωνιακή λυάση της φαινυλαλανίνης (PAL). Αντίστοιχα, από την τυροσίνη, με την επίδραση του ενζύμου αμμωνιακή λυάση της τυροσίνης, που υπάρχει σε ορισμένα φυτά, μπορεί να σχηματιστεί το *p*-κουμαρικό οξύ και στη συνέχεια άλλα παράγωγα του κινναμωμικού οξέος, μέσω της βιοσυνθετικής οδού των φαινυλοπροπανοειδών.

Τα φαινυλοπροπανοειδή είναι οι πιο γνωστοί μεταβολίτες που προκύπτουν από τη βιοσυνθετική οδό του σικιμικού οξέος και τα απλούστερα παράγωγα του κινναμωμικού οξέος.



Σχήμα 5. Βιοσύνθεση φαινυλοπροπανοειδών

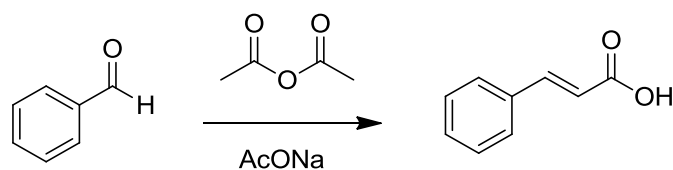
Συγκεκριμένα, η βιοσυνθετική οδός των φαινυλοπροπανοειδών ξεκινά με τον σχηματισμό του *trans*-κινναμωμικού οξέος από τη φαινυλαλανίνη και του *p*-κουμαρικού οξέος (ένωση I, σχήμα 5) από την τυροσίνη, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Το *p*-κουμαρικό οξύ προκύπτει επίσης από υδροξυλίωση της *p*-θέσης του αρωματικού δακτυλίου του *trans*-κινναμωμικού οξέος, που πραγματοποιείται από μία ειδική μονοξυγονάση του κυτοχρώματος CYP450. Το κουμαρικό οξύ μπορεί να οδηγήσει στη σύνθεση καφεϊκού οξέος (ένωση II, σχήμα 5), φερουλικού οξέος (ένωση III, σχήμα 5), σιναπτικού οξέος (ένωση IV, σχήμα 5), καθώς και *p*-κουμαρυλικής αλκοόλης (ένωση V, σχήμα 5), κωνιφερυλικής αλκοόλης (ένωση VI, σχήμα 5) και σιναπυλικής αλκοόλης (ένωση VII, σχήμα 5), που αποτελούν πρόδρομες ενώσεις για τον σχηματισμό λιγνινών και λιγνανών.^{11,19}

1.4. Μέθοδοι σύνθεσης κινναμωμικών οξέων

Οι κυριότερες μέθοδοι για τη σύνθεση του κινναμωμικού οξέος και των παραγώγων του παρουσιάζονται στη συνέχεια.

1.4.1. Αντίδραση Perkin

Η αντίδραση Perkin είναι η πιο συχνή μέθοδος για την παρασκευή του κινναμωμικού οξέος και των παραγώγων του, καθώς γίνεται εύκολα με τη χρήση βενζαλδεΐδης, οξικού ανυδρίτη και άνυδρου οξικού νατρίου (Σχήμα 6).

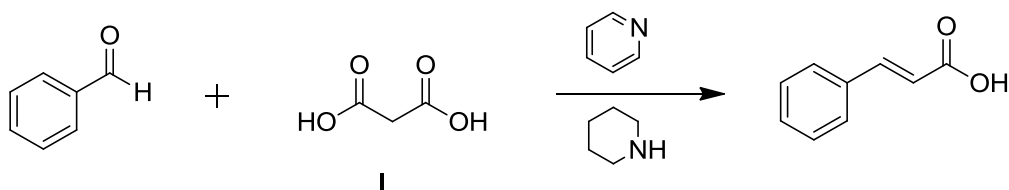


Σχήμα 6. Γενικό σχήμα της αντίδρασης Perkin.

Το κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι οι αλδεΐδες παρουσία βάσης μπορεί να οδηγήσουν στον σχηματισμό ανεπιθύμητων πλευρικών προϊόντων. Επιπλέον, όταν υπάρχει υποκαταστάτης-δότης ηλεκτρονίων, η απόδοση του προϊόντος είναι αρκετά χαμηλή κι έτσι σε τέτοια συστήματα η αντίδραση δεν χρησιμοποιείται για συνθετικούς σκοπούς.⁸

1.4.2. Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel

Η αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel γίνεται μεταξύ μιας καρβονυλικής ένωσης και ενός αντιδραστήριου που διαθέτει τουλάχιστον μία δραστική μεθυλενομάδα, όπως είναι το μηλονικό οξύ (ένωση I, σχήμα 7). Η πιο συνηθισμένη μέθοδος είναι η θέρμανση υπό αναρροή διαλύματος του μηλονικού οξέος και της αντίστοιχης αλδεΐδης σε πυριδίνη παρουσία καταλυτικής ποσότητας πιπεριδίνης.



Σχήμα 7. Γενικό σχήμα της αντίδρασης Knoevenagel.

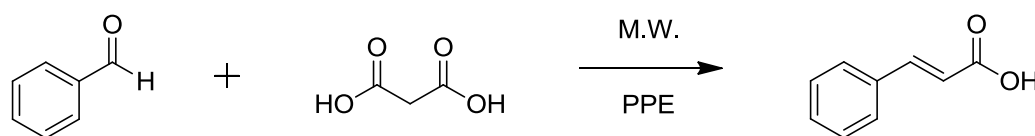
Η αντίδραση Knoevenagel οδηγεί σε κινναμωμικά οξέα με αποδόσεις περίπου 90%, ενώ είναι πιο αποτελεσματική σε αρωματικές παρά σε αλειφατικές αλδεΐδες.²⁰

Πρόκειται για μία αντίδραση συμπύκνωσης που καταλύεται από βάση, όμως επειδή τα δύο καρβοξύλια του μηλονικού οξέος ενεργοποιούν την αντίδραση, δεν χρειάζονται ισχυρές βάσεις όπως στην αλδολική συμπύκνωση.²¹

Τα τελευταία χρόνια έχουν εισαχθεί στη βιβλιογραφία παραδείγματα σύνθεσης κινναμωμικών παραγώγων με αντίδραση Knoevenagel με τροποποιημένες συνθήκες. Τα πιο σημαντικά από αυτά είναι τα εξής:

1. Αντίδραση Knoevenagel με τη χρήση μικροκυμάτων.

Στην περίπτωση αυτή, αρυλαλδεΐδες με μηλονικό οξύ παρουσία πολυφωσφορικού εστέρα (PPE) ως καταλύτη, με χρήση ελάχιστης ποσότητας διαλύτη και υπό συνθήκες ακτινοβολήσης μικροκυμάτων, οδηγούν στη σύνθεση του κινναμωμικού οξέος, καθώς και των παραγώγων του (Σχήμα 8).²²

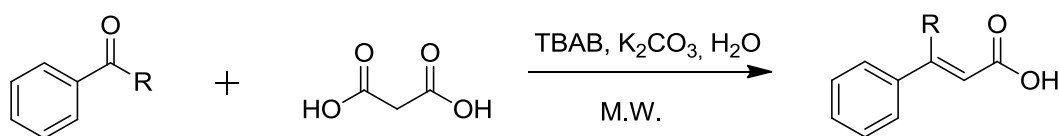


Σχήμα 8. Γενικό σχήμα της αντίδρασης Knoevenagel με ακτινοβολήση με μικροκύματα.

Η μέθοδος λειτουργεί και στην περίπτωση που ο υποκαταστάτης είναι δότης ηλεκτρονίων, με αποτέλεσμα να αντιμετωπίζεται το μειονέκτημα της αντίδρασης Perkin.⁸

2. Αντίδραση Knoevenagel παρουσία βρωμιούχου τετραβουτυλαμμωνίου.

Μία ακόμη τροποποιημένη μέθοδος Knoevenagel είναι αυτή στην οποία τα κινναμωμικά οξέα παρασκευάζονται από αρωματικές αλδεΐδες ή κετόνες και μηλονικό οξύ παρουσία βρωμιούχου τετραβουτυλαμμωνίου (TBAB) και ανθρακικού καλίου K₂CO₃. Η αντίδραση γίνεται επίσης με ακτινοβολήση με μικροκύματα (σχήμα 9).⁸



Σχήμα 9. Γενικό σχήμα αντίδρασης Knoevenagel με βρωμιούχο τετραβουτυλαμμώνιο.

Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι παραλαμβάνονται υψηλής απόδοσης και καθαρότητας προϊόντα με τη χρήση νερού ως διαλύτη, κι έτσι αποφεύγεται η χρήση τοξικών ή επιβλαβών διαλυτών, καθιστώντας την πιο οικολογική και οικονομική. Πρόκειται, επίσης, για μία γρήγορη μέθοδο, καθώς η αντίδραση πραγματοποιείται μέσα σε λίγα λεπτά.²³

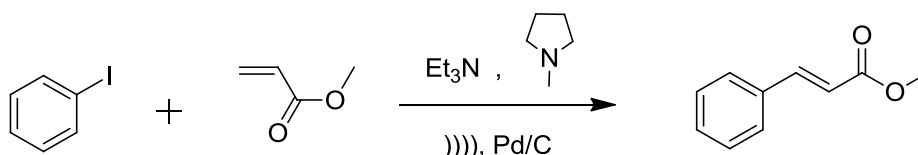
1.4.3. Αντίδραση σύζευξης Heck

Η αντίδραση Heck είναι από τους βασικούς τύπους αντίδρασης σχηματισμού δεσμού άνθρακα-άνθρακα που καταλύεται από παλλάδιο και αποτελεί ένα αξιόπιστο συνθετικό εργαλείο για την ανάπτυξη ενώσεων με θεραπευτικές δράσεις.²⁴

Υπάρχουν αρκετά χαρακτηριστικά βιβλιογραφικά παραδείγματα σύνθεσης παραγώγων του κινναμωμικού οξέος που βασίζονται στην αντίδραση σύζευξης Heck, τα πιο σημαντικά από τα οποία παρατίθενται στη συνέχεια.

1. Σύζευξη Heck με παλλάδιο προσροφημένο σε άνθρακα ως καταλύτη.

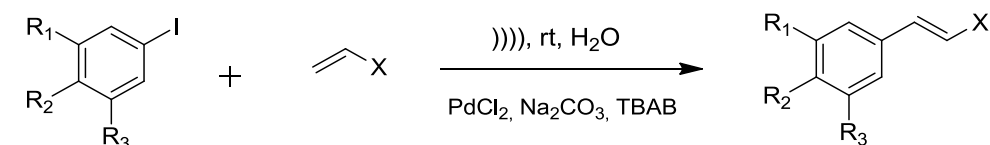
Η σύνθεση του μεθυλεστέρα του κινναμωμικού οξέος γίνεται με σύζευξη του ιωδοβενζολίου με μεθυλακρυλικό εστέρα σε διαλύτη *N*-μέθυλο-πιυρολιδίνη (NMP) και με τη χρήση παλλαδίου προσροφημένου σε άνθρακα (Pd/C) ως καταλύτη. Η αντίδραση πραγματοποιείται με τη βοήθεια υπερήχων (σχήμα 10).²⁵



Σχήμα 10. Σύνθεση του μεθυλεστέρα του κινναμωμικού οξέος με σύζευξη Heck.

2. Σύζευξη Heck με χρήση χλωριούχου παλλαδίου ως καταλύτη.

Εστέρες του κινναμωμικού οξέος μπορούν να παρασκευαστούν από αρυλαλογονίδια, όταν χρησιμοποιείται ως καταλύτης το χλωριούχο παλλάδιο (PdCl_2) παρουσία υπερήχων (σχήμα 11).



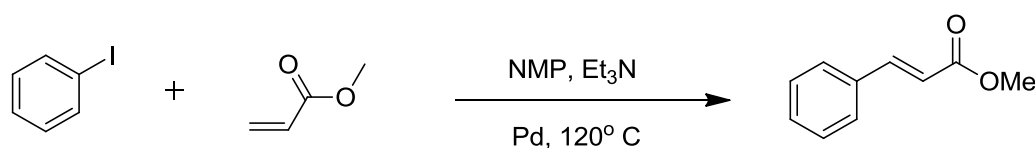
$R_1 = \text{I, CHO, H}$
 $R_2 = \text{H, OMe, Cl, Br, OMeOMe, NHCOMe, NO}_2$
 $R_3 = \text{I, H}$
 $X = \text{CO}_2\text{Me, COOH, CN, Ph}$

Σχήμα 11. Σύνθεση εστέρων του κινναμωμικού οξέος με σύζευξη Heck.

Το TBAB χρησιμοποιείται ως καταλύτης μεταφοράς φάσης και το ανθρακικό νάτριο Na_2CO_3 ως βάση. Η αντίδραση αυτή γίνεται με διαλύτη νερό και υπό συνθήκες θερμοκρασίας δωματίου και υπερήχων, χαρακτηριστικά που την καθιστούν μία εξαιρετικής εμπορικής σημασίας αντίδραση.²⁶

3. Σύζευξη Heck με χρήση νανοσωματιδίων παλλαδίου ως καταλύτη.

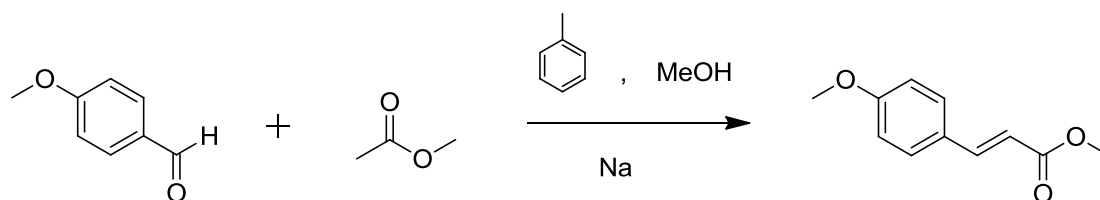
Τα νανοσωματίδια του παλλαδίου χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση των παραγώγων του κινναμωμικού οξέος με αντίδραση Heck. Συγκεκριμένα, είναι ακινητοποιημένα σε γη διατόμων και καταλύουν την αντίδραση αρυλαλογονιδίων με ακρυλικό μεθύλιο με διαλύτη NMP και βάση τριαιθυλαμίνη, δίνοντας υψηλές αποδόσεις (σχήμα 12). Πρόκειται για πολύ δραστήσιους καταλύτες για τις αντιδράσεις Heck, που στη συνέχεια μπορούν να ανακτηθούν και να επαναχρησιμοποιηθούν.²⁷



Σχήμα 12. Σύνθεση κινναμωμικών παραγώγων με σύζευξη Heck.

1.4.4 Αντίδραση συμπύκνωσης Claisen-Schmidt.

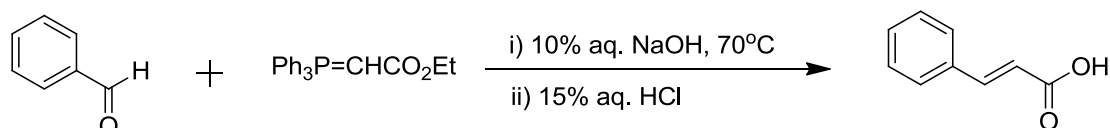
Αρωματικές αλδεΐδες παρουσία μεταλλικού νατρίου και καταλυτικής ποσότητας μεθανόλης και τολουολίου, οδηγούν σε παράγωγα του κινναμωμικού οξέος σε μεγάλες αποδόσεις (σχήμα 13).⁸



Σχήμα 13. Γενικό σχήμα αντίδρασης Claisen- Schmidt.

1.4.5. Αντίδραση Wittig

Αρωματικές αλδεΐδες που αντιδρούν με το αντιδραστήριο αιθοξυ-μεθυλιδενω-τριφαινυλοφωσφοράνιο σε υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου, δίνουν άλατα του κινναμωμικού οξέος, σύμφωνα με την αντίδραση Wittig. Αυτά, στη συνέχεια, κατεργάζονται με διάλυμα υδροχλωρικού οξέος και σχηματίζουν τα κινναμωμικά οξέα, τα οποία μπορούν να παραληφθούν πολλές φορές και με απλή διήθηση (σχήμα 14).²⁸



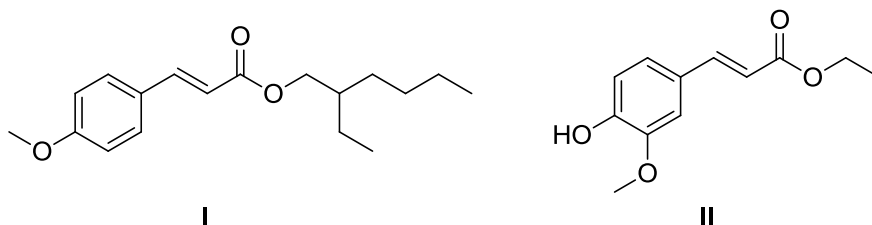
Σχήμα 14. Γενικό σχήμα αντίδρασης Wittig.

1.4.6. Ενζυμική μέθοδος

Η ενζυμική μέθοδος σύνθεσης των κινναμωμικών παραγώγων έχει αρκετά πλεονεκτήματα συγκριτικά με τις χημικές μεθόδους, καθώς γίνεται σε ήπιες συνθήκες αντίδρασης και έχει αυξημένη εκλεκτικότητα, χαρακτηριστικό που θα μπορούσε να οδηγήσει σε λιγότερα τοξικά παραπροϊόντα και άρα λιγότερες παρενέργειες στην ανθρώπινη υγεία. Επίσης, με την παρουσία οργανικού διαλύτη, το ένζυμο διαχωρίζεται εύκολα από το προϊόν, έχει αυξημένη σταθερότητα και αυξημένη διαλυτότητα σε υδρόφοβα υποστρώματα.²⁹

Το ένζυμο που χρησιμοποιείται στην ενζυμική μέθοδο είναι το Novozym 435. Πρόκειται για μία λιπάση από το γένος *Candida antarctica*, που αποτελεί μία πηγή βιομηχανικά σημαντικών λιπασών.³⁰

Με τη χρήση του *Novozym 435* ως καταλύτη, μπορεί να συντεθεί το οκτυλο-μεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (ένωση I, σχήμα 15) από το *p*-μεθοξυ-κινναμωμικό οξύ και την 2-αιθυλο-εξανόλη με απόδοση 90% , καθώς και ο φερουλικός αιθυλεστέρας (ένωση II, σχήμα 15) από φερουλικό οξύ και αιθανόλη με απόδοση 87%. Το ένζυμο μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί αρκετές φορές πριν παρατηρηθεί σημαντική απώλεια της δραστηριότητάς του.³¹



Σχήμα 15. Παράγωγα κινναμωμικού οξέος που συντέθηκαν με χρήση του ενζύμου *Novozym 435*.

1.4.7. Μέθοδος με οξυχλωριούχο φώσφορο

Όπως προαναφέρθηκε, η αντίδραση Perkin είναι η πιο συχνή μέθοδος για την παρασκευή του κινναμωμικού οξέος και των παραγώγων του, όμως σε περίπτωση υποκαταστάτη-δότη ηλεκτρονίων, η αντίδραση δεν χρησιμοποιείται για συνθετικούς σκοπούς, λόγω της χαμηλής της απόδοσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιείται η μέθοδος Knoevenagel, όμως απαιτεί περισσότερο χρόνο από την αντίδραση Perkin και σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες διαλυτών.

Η όξινη κατάλυση αυτών των αντιδράσεων με χρήση οξυχλωριούχου φωσφόρου (POC) φάνηκε να δίνει λύση σε αυτά τα ζητήματα, καθώς ενεργοποιεί και τα δύο αντιδρώντα. Συγκεκριμένα, η αλληλεπίδραση της αλδεΐδης με το POC δίνει το ενεργό καρβοκατιόν, το οποίο αντιδρά με το οξύ, οδηγώντας στο τελικό προϊόν. Πρόκειται για μία μέθοδο μικρής διάρκειας και χαμηλότερης θερμοκρασίας, που δίνει σημαντικά αυξημένη απόδοση σε ορισμένες περιπτώσεις κινναμωμικών παραγώγων, όπως στην περίπτωση που ο αρωματικός δακτύλιος φέρει ως υποκαταστάτη μεθοξυ-ομάδα.³²

1.5. Βιολογικές δράσεις

Τα κινναμωμικά οξέα και τα παράγωγά τους εμφανίζονται σε πλήθος φαρμάκων, λόγω των ποικίλων διαφορετικών βιολογικών δράσεων, τις οποίες παρουσιάζουν. Το ευρύ φάσμα αυτού του φαρμακολογικού τους προφίλ μπορεί να ταξινομηθεί στις κατηγορίες βιολογικών δράσεων που παρουσιάζονται στη συνέχεια.

1.5.1. Αντιοξειδωτική δράση

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) όταν βρίσκονται σε μέτριες συγκεντρώσεις, συμμετέχουν σε φυσιολογικές διεργασίες του οργανισμού, όμως η παραγωγή τους σε μεγάλες συγκεντρώσεις οδηγεί σε οξειδωτικό στρες, διακόπτοντας την ισορροπία της κυτταρικής οξειδωσης. Τα αντιοξειδωτικά καταστέλλουν διάφορες επιβλαβείς δραστηριότητες των ROS, κι έτσι χρησιμοποιούνται για την πρόληψη ή αντιμετώπιση τέτοιων παθήσεων.³³

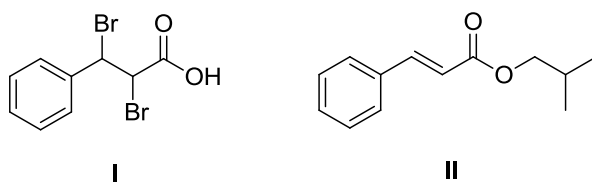
Τα παράγωγα του υδροξυ-κινναμωμικού οξέος προσελκύουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, λόγω της παρουσίας τους στα φυτά κι έτσι αποτελούν πιθανά φυσικά αντιοξειδωτικά.³⁴ Εμφανίζουν υψηλή αντιοξειδωτική δράση, η οποία οφείλεται στην παρουσία της βινυλικής ομάδας. Παρατηρείται, χαρακτηριστικά, μεγάλη αποτελεσματικότητα των υδροξυ-κινναμωμικών οξέων σε δοκιμές αντιοξειδωτικής δράσης, συγκριτικά με τα αντίστοιχα βενζοϊκά, που δε φέρουν τη βινυλική ομάδα, καθώς αυτή έχει σταθεροποιητική επίδραση μέσω συντονισμού στη ρίζα φαινοξυλίου. Αυτή η ιδιότητά τους, τα καθιστά φαρμακολογικά ενδιαφέρουσες ενώσεις για την αντιμετώπιση παθολογιών που σχετίζονται με την υπεροξειδωση των λιπιδίων στις κυτταρικές μεμβράνες.³⁵

Η υποκατάσταση του αρωματικού δακτυλίου στα υδροξυ-κινναμωμικά οξέα παίζει κι αυτή σημαντικό ρόλο στην αντιοξειδωτική τους δράση.³⁶ Για παράδειγμα, σε δοκιμές που έγιναν με υπόστρωμα την ανθρώπινη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL), η αντιοξειδωτική αποτελεσματικότητα των υδροξυ-κινναμωμικών οξέων φάνηκε να ενισχύεται έντονα από την εισαγωγή μίας δεύτερης ομάδας υδροξυλίου στον αρωματικό δακτύλιο, ενώ αυξάνεται με μία ή δύο μεθοξυ-υποκαταστάσεις στη θέση όρθο

ως προς την ομάδα υδροξυλίου, λόγω της μεγαλύτερης σταθεροποίησής τους μέσω δομών συντονισμού. Το σιναπτικό οξύ φάνηκε να έχει την μεγαλύτερη αντιοξειδωτική δράση, στη συνέχεια ακολουθεί το καφεϊκό οξύ, το φερούλικό οξύ και τέλος, το *p*-κουμαρικό οξύ. 35

1.5.2. Αντιμικροβιακή δράση

Η αντιμικροβιακή δράση που παρουσιάζουν τα κινναμωμικά παράγωγα οφείλεται στην παρουσία σε αυτά εστερικών ή αμιδικών ομάδων. Δοκιμές *in vitro* έναντι των *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* και *Bacillus subtilis* έδειξαν, επιπλέον, ότι η προσθήκη αλογόνων στην πλευρική αλυσίδα των κινναμωμικών παραγώγων, προκαλεί αξιοσημείωτη αύξηση της αντιμικροβιακής δραστηριότητάς τους. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι το 2,3-διβρωμο-κινναμωμικό οξύ (ένωση I, σχήμα 16), που μαζί με το κινναμωμικό ισοβουτύλιο (ένωση II, σχήμα 16), έδειξαν ισχυρή αντιμικροβιακή δραστηριότητα έναντι των Gram θετικών και Gram αρνητικών βακτηρίων.³⁷



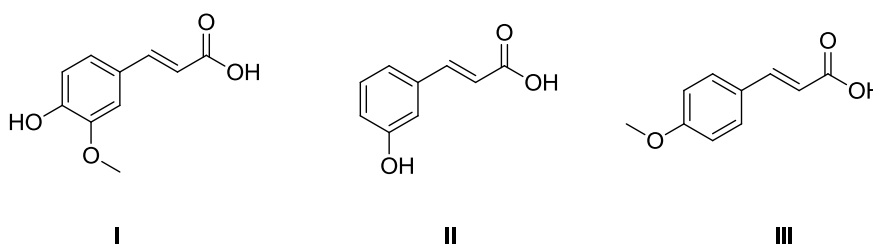
Σχήμα 16. Κινναμωμικά παράγωγα με αντιμικροβιακή δράση.

1.5.3. Αντιδιαβητική δράση

Η ινσουλίνη είναι μία πρωτεϊνική ορμόνη που είναι αναγκαία για τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, είτε αυξάνοντας την πρόσληψη περιφερειακής γλυκόζης, είτε καταστέλλοντας την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης.³⁸

Δοκιμές που έγιναν σε αρουραίους έδειξαν ότι το κινναμωμικό οξύ μειώνει τη γλυκόζη στο αίμα σε μη παχύσαρκους αρουραίους με διαβήτη τύπου 2 κι έτσι φάνηκε ότι βελτιώνει την ανοχή στη γλυκόζη *in vivo*, ενώ συγχρόνως διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης *in vitro*. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι το κινναμωμικό οξύ μπορεί να είναι ωφέλιμο για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη.³⁹

Την πιο έντονη αντιδιαβητική δράση φάνηκε να έχει το φερουλικό οξύ (ένωση I, σχήμα 17), που φέρει μία *p*-υδροξυ- και μία *m*-μεθοξυ- ομάδα στον αρωματικό του δακτύλιο, καθώς ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης από τα κύτταρα του παγκρέατος. Επιπλέον, το *m*-υδροξυ-κινναμωμικό οξύ (ένωση II, σχήμα 17) και το *p*-μεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (ένωση III, σχήμα 17), προκάλεσαν σημαντική αύξηση στην έκκριση ινσουλίνης. Συμπερασματικά, η πρόσληψη αυτών των παραγώγων του κινναμωμικού οξέος από τη διατροφή μπορεί να αποτελέσει μία θεραπευτική στρατηγική για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 2.⁴⁰



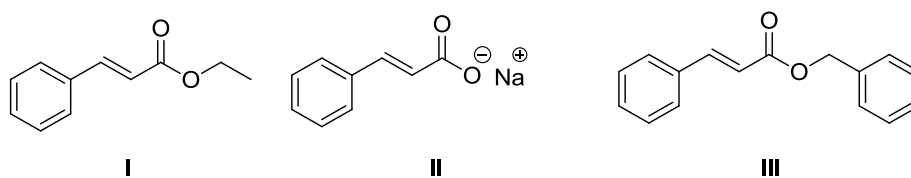
Σχήμα 17. Παράγωγα του κινναμωμικού οξέος με ισχυρή αντιδιαβητική δράση

1.5.4. Δράση κατά της φυματίωσης

Η φυματίωση είναι μία θανατηφόρα μολυσματική νόσος που προκαλείται από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis*). Παρά τη διαθεσιμότητα αποτελεσματικής θεραπείας, η φυματίωση είναι υπεύθυνη για εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως ανά έτος, καθώς στελέχη του βακτηριδίου έχουν αναπτύξει ανθεκτικότητα στα φάρμακα που κυκλοφορούν, κι έτσι δημιουργείται η ανάγκη για την εύρεση κι άλλων θεραπευτικών ενώσεων.^{41, 42, 43}

Το κινναμωμικό οξύ και τα παράγωγά του χρησιμοποιήθηκαν εδώ και χρόνια για την αντιμετώπιση της φυματίωσης, αφού ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κινναμωμικό οξύ, παρατηρήθηκε να έχουν σταδιακή βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.⁴⁴

Δοκιμές έδειξαν ότι παράγωγα του κινναμωμικού οξέος που είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη θεραπεία κατά της φυματίωσης είναι ο κινναμωμικός αιθυλεστέρας (ένωση I, σχήμα 18), το άλας του κινναμωμικού οξέος με νάτριο (ένωση II, σχήμα 18) και ο κινναμωμικός βενζυλεστέρας (ένωση III, σχήμα 18).⁴¹



Σχήμα 18. Κινναμωμικά παράγωγα με δράση κατά της φυματίωσης.

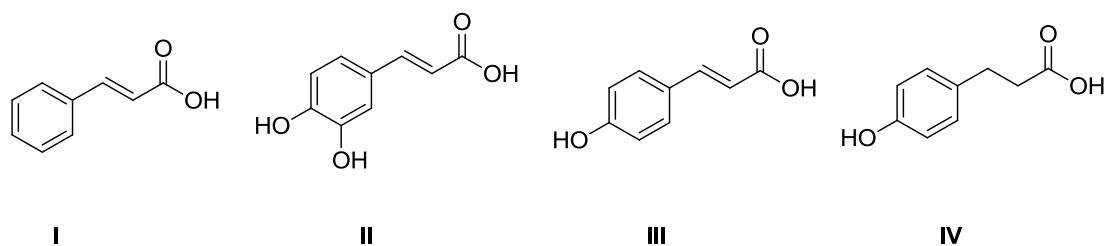
Επιπλέον, το *trans*-κινναμωμικό οξύ, όταν συνδυάζεται με γνωστά αντιφυματικά φάρμακα, δρα βοηθητικά σε αυτά και έτσι παρουσιάζουν, συνεργικά, αυξημένη δράση κατά της φυματίωσης.^{45, 46}

1.5.5. Ηπατοπροστατευτική δράση

Δοκιμές κινναμωμικών παραγώγων σε αρουραίους στους οποίους προηγουμένως προκλήθηκε ηπατική βλάβη, έδειξαν ότι οι υδροξυλομάδες στον αρωματικό δακτύλιο είναι απαραίτητες για τη φαρμακολογική δραστηριότητα των παραγώγων του κινναμωμικού οξέος στο ήπαρ.

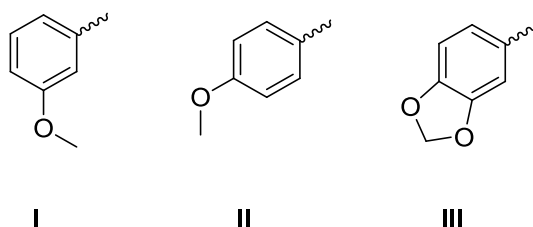
Συγκεκριμένα, το κινναμωμικό οξύ (ένωση I, σχήμα 19) χωρίς υποκατάσταση με υδροξυ-ομάδα εμφάνισε μέτρια προστατευτική δράση, ενώ αντίθετα το καφεϊκό οξύ (ένωση II, σχήμα 19), που φέρει δύο υδροξυλομάδες, είχε σημαντική δράση. Το *p*-κουμαρικό οξύ (ένωση III, σχήμα 19) είχε την πιο αξιοσημείωτη θεραπευτική δράση στους αρουραίους. Συμπερασματικά, η *p*-υδροξυ- υποκατάσταση είναι σημαντική για την ηπατοπροστατευτική δράση και μπορεί να έχει εξαιρετικά ωφέλιμες ιδιότητες στην καταπολέμηση των ανθρώπινων ηπατικών παθήσεων. Ωστόσο, χρειάζονται περαιτέρω πειράματα ώστε να προσδιοριστεί η τοξικότητα των παραγώγων αυτών, πριν τις κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους.

Στις ίδιες δοκιμές έγινε σύγκριση μεταξύ του καφεϊκού και του υδρο-καφεϊκού οξέος (ένωση IV, σχήμα 19). Τα δύο παράγωγα διαφέρουν μόνο ως προς τον διπλό δεσμό και έδειξαν παρόμοια δραστηριότητα, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι ο διπλός δεσμός δεν επηρεάζει τις φαρμακολογικές ιδιότητες της ένωσης ως προς τη θεραπεία της ηπατικής βλάβης.⁴⁷



Σχήμα 19. Παράγωγα του κινναμωμικού οξέος με ηπατοπροστατευτική δράση.

Έρευνες, επίσης, έδειξαν ότι η 3-μεθοξυ (ένωση I, σχήμα 20), η 4-μεθοξυ- (ένωση II, σχήμα 20) και η 3,4-μεθυλενοδιοξυ- (ένωση III, σχήμα 20) υποκατάσταση αυξάνει σημαντικά τη δραστηριότητα των κινναμωμικών παραγώγων στο ήπαρ, με τη διευκρίνιση ότι όσο πιο ογκώδης είναι ο υποκαταστάτης, τόσο αυτή η δραστηριότητα μειώνεται.⁴⁸

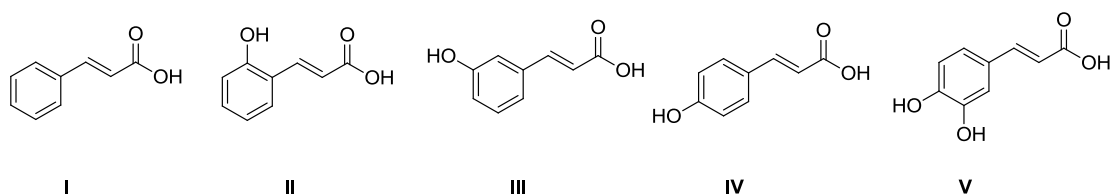


Σχήμα 20. Υποκαταστάτες που αυξάνουν την ηπατοπροστατευτική δράση.

1.5.6. Αντιμυκητιακή δράση

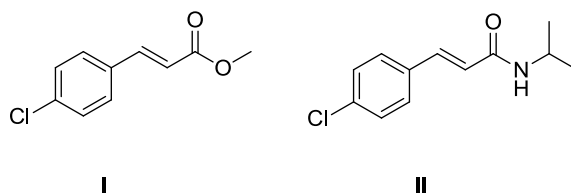
Τα μυκητοκτόνα έχει συχνά παρατηρηθεί πως παρουσιάζουν κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία και είναι επιβλαβή για το περιβάλλον. Έτσι, προκύπτει η ανάγκη για εύρεση εναλλακτικών λύσεων για την αντιμετώπιση των μυκήτων, με φυσικές ενώσεις που δε θα έχουν επιπτώσεις στην υγεία ή το περιβάλλον.

Μελέτες κινναμωμικών παραγώγων που πραγματοποιήθηκαν σε κύτταρα του μύκητα *Aspergillus flavus* έδειξαν ότι το κινναμωμικό οξύ (ένωση I, σχήμα 21) εμφάνισε την ισχυρότερη αντιμυκητιακή δράση, καθώς ανέστειλε πλήρως την ανάπτυξη των κυττάρων, ενώ ακολούθησαν το *o*-κουμαρικό (ένωση II, σχήμα 21) και το *m*-κουμαρικό οξύ (ένωση III, σχήμα 21) με παρόμοια επίπεδα δραστηριότητας, στη συνέχεια με χαμηλότερη δραστηριότητα το *p*-κουμαρικό οξύ (ένωση IV, σχήμα 21) και τελευταίο το καφεϊκό οξύ (ένωση V, σχήμα 21), το οποίο εμφάνισε μειωμένη έως καθόλου δράση.⁴⁹



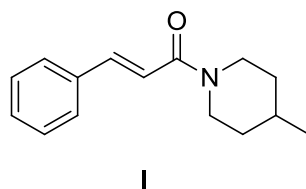
Σχήμα 21. Κινναμωμικά παράγωγα με αντιμυκητιακή δράση.

Σε κύτταρα του παθογόνου μύκητα *Athelia rolfsii* ελέγχθηκαν εστερικά και αμιδικά παράγωγα του κινναμωμικού οξέος, για την πιθανή μυκητοτοξική τους δράση. Την ισχυρότερη αναστολή της ανάπτυξης του μύκητα έδειξε από τους εστέρες ο *p*-χλωρο-κινναμωμικός μεθυλεστέρας (ένωση I, σχήμα 22) με 52% δραστικότητα και από τα αμίδια το *N*-ισοπροπυλο-4-χλωρο-κινναμαμίδιο (ένωση II, σχήμα 22) με 66% δραστικότητα.⁵⁰



Σχήμα 22. Εστερικό και αμιδικό κινναμωμικό παράγωγο με υψηλή αντιμυκητιακή δράση.

Δοκιμές κινναμωμικών παραγώγων που έγιναν σε τρία είδη μυκήτων (*Cochliobolus Lunatus*, *Aspergillus niger* και *Pleurotus ostreatus*) έδειξαν ότι η (*E*)-1-(4-μεθυλο-πιπεριδινο-1-υλ)-3-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνη (ένωση I, σχήμα 23) εμφανίζει ακόμη πιο ισχυρή και ευρεία δραστικότητα κατά των μυκήτων, αφού ανέστειλε την ανάπτυξή τους και στα τρία δοκιμαζόμενα είδη κατά 75%.⁵¹



Σχήμα 23. Το κινναμωμικό παράγωγο με την πιο ισχυρή αντιμυκητιακή δράση.

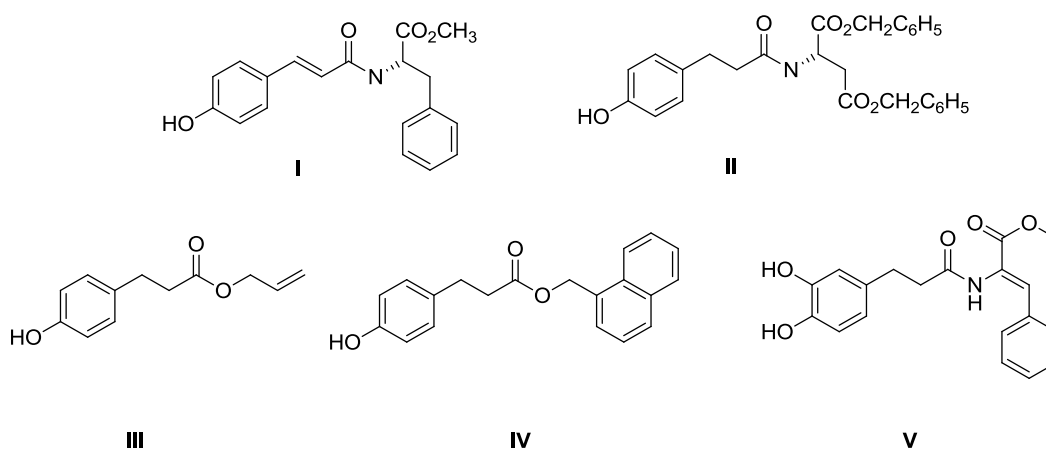
1.5.7. Αντιχοληστεριναιμική δράση

Η υπερχοληστερολαιμία θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας που οδηγεί σε νόσους σχετικές με την αθηροσκλήρωση και γίνονται έρευνες για την ανάπτυξη φαρμάκων που βελτιώνουν τα επίπεδα λιπιδίων στο πλάσμα των ασθενών. Οι πολυφαινόλες είναι μία κατηγορία ενώσεων που εμφανίζουν αυτή την ιδιότητα, με αποτέλεσμα να λειτουργούν ως αντιχοληστεριναιμικά.

Δύο φαινολικά παράγωγα του κινναμωμικού οξέος, συγκεκριμένα το αμίδιο του *p*-κουμαρικού οξέος με το μεθυλεστέρα της L-φαινυλαλανίνης (ένωση I, σχήμα 24) και το αμίδιο του υδρο-καφεϊκού οξέος με τον διβενζυλεστέρα του L-ασπαρτικού οξέος (ένωση II, σχήμα 24) ανέστειλαν την κυτταρική αποθήκευση της χοληστερόλης σε *in vivo* πειράματα.⁵²

Επιπλέον, σε δοκιμές που έγιναν σε αρουραίους που ακολουθούσαν διατροφή υψηλή σε χοληστερόλη, εξετάστηκαν τα παράγωγα του κινναμωμικού οξέος: 3-(4-υδροξυφαινυλο-προπιονικός) αλλυλεστέρας (ένωση III, σχήμα 24) και ο 3-(4-υδροξυφαινυλο-προπιονικός)-1-ναφθυλομεθυλεστέρας (ένωση IV, σχήμα 24). Τα παράγωγα αυτά μείωσαν τα επίπεδα των λιπιδίων και των τριγλυκεριδίων στους αρουραίους κατά 20%.⁵³

Σε άλλες αντίστοιχες δοκιμές σε αρουραίους ελέγχθηκε ένα συνθετικό παράγωγο του καφεϊκού οξέος, το αμιδικό παράγωγο του 3,4-διυδροξυφαινυλοπροπιονικού οξέος με τον μεθυλεστέρα της L-φαινυλαλανίνης (ένωση V, σχήμα 24), το οποίο μείωσε κατά 15% τα επίπεδα της χοληστερόλης και κατά 17% τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα των αρουραίων.⁵⁴

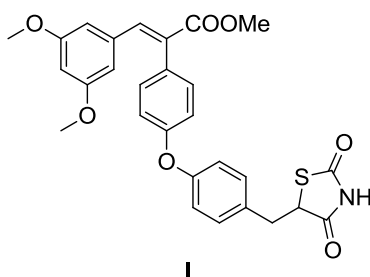


Σχήμα 24. Κινναμωμικά παράγωγα με αντιχοληστεριναιμική δράση.

1.5.8. Αντιυπεργλυκαιμική δράση

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία ομάδα παθήσεων του μεταβολισμού που προκύπτει από ελαττωματική δράση ή έκκριση ινσουλίνης και χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία και δυσλιπιδαιμία. Ένα από αυτά τα χαρακτηριστικά, η υπεργλυκαιμία, φαίνεται να αντιμετωπίζεται με χρήση κάποιων παραγώγων του κινναμωμικού οξέος, για παράδειγμα το *p*-μεθοξυ-κινναμωμικό οξύ, το οποίο, όπως έδειξαν *in vivo* πειράματα, αυξάνει τη γλυκόλυση και αναστέλλει τη γλυκονογένεση στο ήπαρ διαβητικών αρουραίων.⁵⁵

Αντιυπεργλυκαιμική δράση εμφάνισε, επίσης, μία νέα σειρά κινναμωμικών παραγώγων με υποκαταστάτη την θειαζολιδινο-1,4-διόνη. Σημαντικό ρόλο για την αντιυπεργλυκαιμική δράση αποδείχτηκε ότι έχει η παρουσία και η γεωμετρία του διπλού δεσμού του κινναμωμικού οξέος. Την πιο ισχυρή από στόματος μείωση της γλυκόζης σε ζωικό μοντέλο με σακχαρώδη διαβήτη έδειξαν τα κινναμωμικά οξέα και οι εστέρες που ήταν υποκατεστημένοι με θειαζολιδινο-2,4-διόνη, όπως η ένωση **I** του σχήματος 25, που εμφάνισε την ισχυρότερη αντιυπεργλυκαιμική δράση.⁵⁶

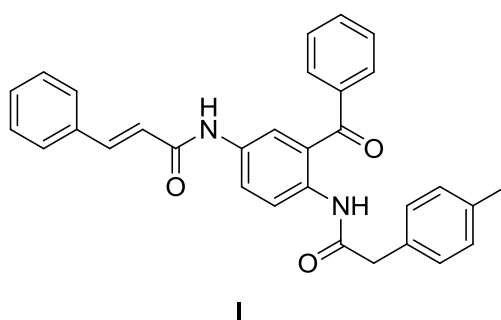


Σχήμα 25. Παράδειγμα κινναμωμικού παραγώγου με ισχυρή αντιυπεργλυκαιμική δράση.

1.5.9. Δράση κατά της ελονοσίας

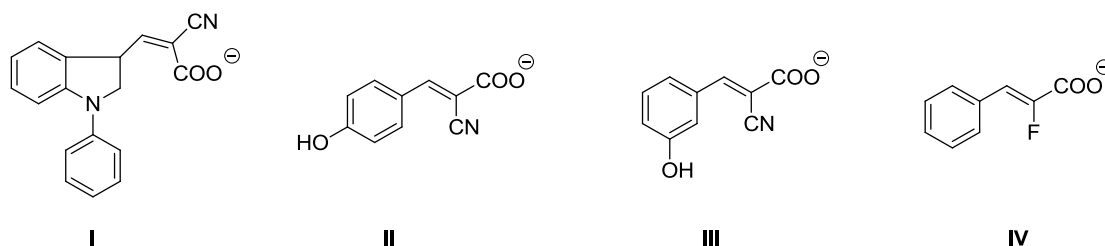
Η ελονοσία αποτελεί μία από τις πιο απειλητικές τροπικές ασθένειες που οδηγεί σε εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο. Σχεδόν όλες οι θανατηφόρες περιπτώσεις προκαλούνται από το *Plasmodium falciparum*, στελέχη του οποίου έχουν αναπτύξει ανθεκτικότητα στα φάρμακα που κυκλοφορούν. Έτσι, έχει δημιουργηθεί ανάγκη για νέες δραστικές ενώσεις για την αντιμετώπιση αυτών των στελεχών.

Η ένωση **I** του σχήματος 26 προσδιορίστηκε ως αρχική δομή για την ανάπτυξη νέων αντιελονοσιακών παραγόντων. Όταν στον αρωματικό δακτύλιο του κινναμωμικού οξέος εισήχθη 4-μεθυλο-, 4-μεθοξυ- και 4-μεθυλοκαρβοξυλο- ομάδα, τότε η δραστηριότητα αυξήθηκε 2 έως 3 φορές από την ένωση **I** του σχήματος 25. Έτσι, η προσοχή επικεντρώθηκε σε 4-αλκυλο- και 4-αλκοξυ- υποκατεστημένα κινναμωμικά οξέα για την παρασκευή παραγώγων με τη δομή της ένωσης **I** του σχήματος 25. Μέγιστη δραστηριότητα παρουσίασε το παράγωγο με 4-προπυλοξυ- υποκατάσταση, πραγματοποιώντας ένα σημαντικό βήμα στην ανάπτυξη της δομής αυτής σε υποψήφιο φάρμακο κατά της ελονοσίας.⁵⁷



Σχήμα 26. Δομή νέων ενώσεων με αντιελονοσιακή δράση.

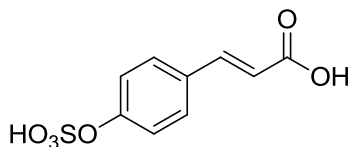
Παράγωγα των κινναμωμικών οξέων όπως οι ενώσεις **I**, **II**, **III** και **IV** του σχήματος 27, που ελέγχθηκαν *in vitro*, έδειξαν να αναστέλλουν την ανάπτυξη των παρασίτων της ελονοσίας που μόλυναν τα κύτταρα αρουραίων, λόγω της αναστολής της μιτοχονδριακής αναπνοής και της μεταφοράς του γαλακτικού οξέος σε αυτά. Όμως, παρατηρήθηκε ότι ήταν επιβλαβή και για τα κύτταρα-ξενιστές, κάτι που σημαίνει ότι δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντιελονοσιακά φάρμακα, μπορούν όμως να χρησιμεύσουν ως εργαλεία για την έρευνα της μεταφοράς του γαλακτικού οξέος στα κύτταρα, καθώς και για την ανίχνευση νέων στόχων για χημειοθεραπευτική επίθεση.⁵⁸



Σχήμα 27. Παράγωγα του κινναμωμικού οξέος με αντιελονοσιακή δράση.

1.5.10. Αντιϊκή δράση

Οι ιογενείς ασθένειες εξακολουθούν να αποτελούν πρόβλημα ακόμη και μετά την ανακάλυψη και χρήση αντιϊκών φαρμάκων για περισσότερα από 60 χρόνια, λόγω της τοξικότητας κάποιων νέων αντιϊκών σκευασμάτων και της ανάπτυξης ανθεκτικών ιικών στελεχών. Παράγωγα του κινναμωμικού οξέος, όπως το ζοστερικό οξύ (ένωση I, σχήμα 28), έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζουν αντιϊκές δράσεις, το συγκεκριμένο κατά του ιού του δάγκειου πυρετού.



I

Σχήμα 28. Παράγωγο του κινναμωμικού οξέος με αντιϊκή δράση.

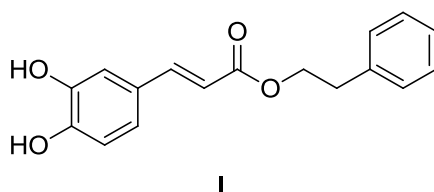
Δοκιμές που έγιναν για τον ιό *Equid herpesvirus 1* στο *trans*-κινναμωμικό οξύ είχαν αρνητικά αποτελέσματα ως προς την ιοκτόνο δράση του, δείχνοντας ότι δεν είχε καμία επίδραση στα σωματίδια του ιού. Ωστόσο, φάνηκε να έχει επίδραση στους κυτταρικούς υποδοχείς, αποσταθεροποιώντας τους ή ενεργώντας ως ανταγωνιστικός αναστολέας του ιού, και πιθανώς να επηρεάζει το στάδιο της απορρόφησής του. Έτσι, αποτελεί μία ένωση με αντιϊκή δράση που θα μπορούσε μετά από περαιτέρω μελέτες να εξελιχθεί σε ένα αντιϊκό φάρμακο ή να οδηγήσει σε νέα παράγωγα με παρόμοια δράση.⁵⁹

1.5.11. Αντικαρκινική δράση

Ο καρκίνος είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες και η διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισής του καθιστά επιτακτική την ανάγκη για φαρμακευτική έρευνα σχετικά με την αντιμετώπισή του. Υπάρχουν πολλά παράγωγα των κινναμωμικών οξέων τα οποία έχουν εμφανίσει αντικαρκινική δράση με διάφορους τρόπους.⁶⁰ Έχει διαπιστωθεί ότι το κινναμωμικό οξύ μπορεί να μειώσει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του γλοιοβλαστώματος, του μελανώματος, του προστάτη και των καρκινωμάτων των πνευμόνων κατά 50%, όμως εμφανίζει ελαφριά τοξικότητα.⁶¹

Οι αποακετυλάσες των ιστονών (HDAC) είναι ογκογονικές πρωτεΐνες που εκφράζονται σε υψηλά επίπεδα στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και του παχέος εντέρου. Αλλαγές στην έκφραση γονιδίων που ελέγχονται από αυτές τις πρωτεΐνες, μπορούν να μετατρέψουν τα φυσιολογικά κύτταρα σε καρκινικά και να προκαλέσουν αντίσταση σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Επομένως, ο σωστός έλεγχος της έκφρασης και της δραστηριότητάς τους είναι απαραίτητος για την πρόληψη και τη θεραπεία όγκων. Η δραστηριότητα των HDAC μπορεί να ανασταλεί με τη δέσμευση κινναμωμικών οξέων με ποικίλο αριθμό υδροξυλικών ομάδων, στη θέση πρόσδεσης των HDAC. Η ισχυρή δέσμευσή τους μπορεί να οφείλεται στην παρουσία των υδροξυλομαδών, που αλληλεπιδρούν έντονα με τα αμινοξέα των ενζύμων στη θέση πρόσδεσης. Πειράματα υδροξυ-υποκατεστημένων κινναμωμικών παραγώγων έδειξαν ότι το καφεϊκό οξύ εμφάνισε την πιο ισχυρή αναστολή των HDAC τόσο με μεθόδους *in vitro* όσο και *ex vivo* (βιοχημικές δοκιμές) και θα μπορούσε να εξελιχθεί σε πιθανός αναστολέας HDAC που επιβραδύνει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων.⁶²

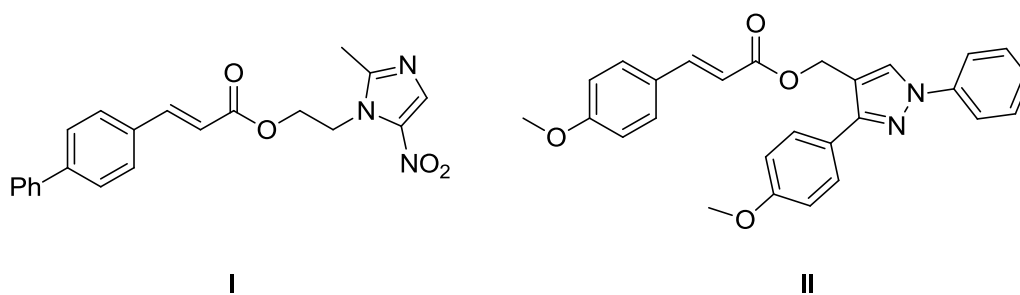
Σε κύτταρα που απομονώθηκαν από καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου του στόματος (OSCC), ελέγχθηκαν κάποια εστερικά παράγωγα του κινναμωμικού οξέος ως προς την κυτταροτοξικότητά τους απέναντι σε όγκους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κυτταροτοξικότητα αυτή αυξήθηκε με την εισαγωγή υδροξυλομαδών στα κινναμωμικά παράγωγα, ιδιαίτερα στη θέση 3 του αρωματικού δακτυλίου του κινναμωμικού οξέος, καθώς η αντικατάστασή της με άλλη ομάδα σε αυτή τη θέση, επέφερε μείωση της κυτταροτοξικής δραστηριότητας έναντι των όγκων. Το παράγωγο με την πιο υψηλή δραστηριότητα είναι η ένωση I του σχήματος 29, αποτελώντας μία πιθανή επιλογή για το σχεδιασμό ενός νέου τύπου αντικαρκινικών φαρμάκων.⁶³



Σχήμα 29. Κινναμωμικό παράγωγο με αντικαρκινική δράση κατά του OSCC.

Ο ανθρώπινος υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και η κινάση του (HER-2) παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη, πρόοδο, επιθετικότητα και μετάσταση πολλών όγκων, όπως είναι ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, ο καρκίνος στο κεφάλι ή στο λαιμό και τα γλοιοβλαστώματα. Καθώς οι νιτροϊμιδαζόλες χρησιμοποιούνται για την αναστολή της κινάσης HER-2 λειτουργώντας ως αντικαρκινικοί παράγοντες, συντέθηκε και ελέγχθηκε μία νέα σειρά εστερικών παραγώγων του κινναμωμικού οξέος με την μετρονιδαζόλη. Την πιο ισχυρή δράση φάνηκε να έχει η ένωση I του σχήματος 30, που ανέστειλε σημαντικά τη δράση της κινάσης HER-2 και του EGFR, καθώς και την ανάπτυξη των όγκων, αποκτώντας προοπτικές ως πιθανός αντικαρκινικός παράγοντας.⁶⁴

Στο ίδιο σύστημα EGFR και HER-2, εξετάστηκαν κι άλλα παράγωγα του κινναμωμικού οξέος, με την ένωση II του σχήματος 30 να εμφανίζει την πιο ισχυρή δράση για την αναστολή και τις αντιπολλαπλασιαστικές δραστηριότητες του EGFR και της κινάσης HER-2. Έτσι, θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη για το σχεδιασμό και τη σύνθεση νέων αντικαρκινικών παραγόντων.⁶⁵



Σχήμα 30. Παράγωγα του κινναμωμικού οξέος με αντικαρκινική δράση μέσω αναστολής του EGFR και της HER-2.

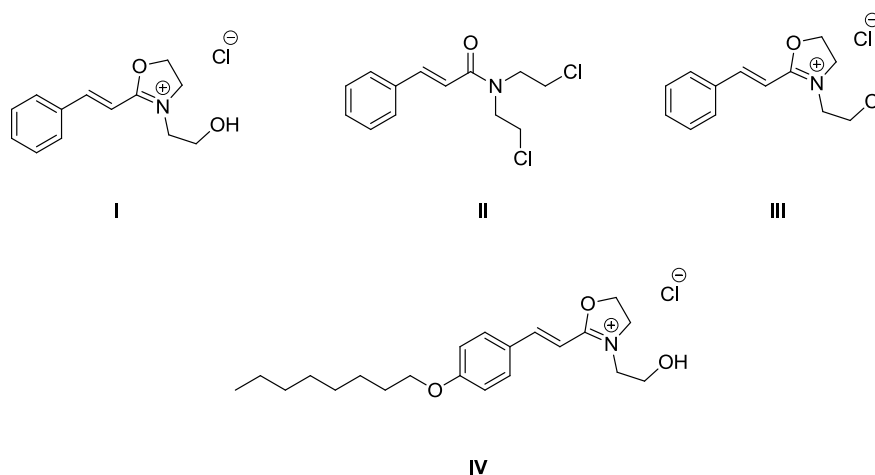
1.5.12. Αγχολυτική και αντικαταθλιπτική δράση

Κατά τη διάρκεια μελετών σε ποντίκια για αγχολυτικά φάρμακα από φυσικές πηγές, διαπιστώθηκε με συμπεριφορικές και ηλεκτροχημικές μεθόδους, ότι το σιναπτικό οξύ έχει υψηλές αγχολυτικές ιδιότητες όταν χορηγείται από το στόμα. Επιπλέον, επειδή έχει καταναλωθεί ευρέως για πολλά χρόνια, είναι απίθανο να έχει παρενέργειες αρκετά σοβαρές ώστε να αποτρέψουν τη φαρμακολογική του χρησιμότητα, κι έτσι θα μπορούσε να αποτελέσει την αφετηρία για την ανάπτυξη πιο εκλεκτικών αγχολυτικών παραγόντων.⁶⁶

Σε άλλες μελέτες που έγιναν *in vitro* και *in vivo* σε ποντίκια, η θεραπεία με χορήγηση από το στόμα φερουλικού οξέος, εμφάνισε αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα. Συγκεκριμένα, έδειξε να αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των νευρικών βλαστικών κυττάρων (Neural Stem Cells, NSCs) και των νευρικών προγονικών κυττάρων (Neural Precursor Cells, NPCs), τα οποία καταστέλλονται από το στρες, καθώς και να βελτιώνει την σχετική με το στρες καταθλιπτική συμπεριφορά *in vivo*. Αυτές οι επιδράσεις του φερουλικού οξέος μπορεί να είναι χρήσιμες για τη θεραπεία ορισμένων διαταραχών της διάθεσης, όπως είναι η κατάθλιψη, ενώ χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να εξακριβωθεί ο μηχανισμός δράσης του.⁶⁷

1.5.13. Κυτταροτοξική δράση

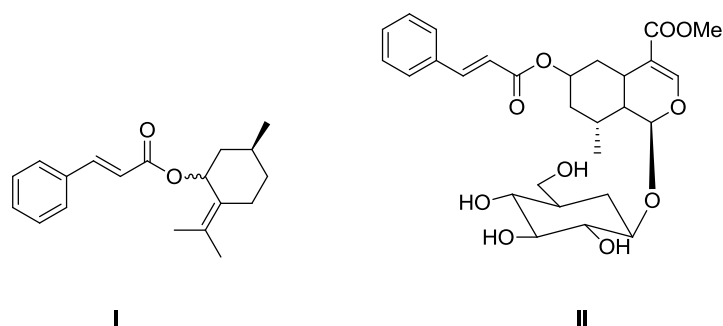
Τα κινναμωμικά οξέα και τα παράγωγά τους μπορεί να εμφανίσουν κυτταροτοξική δράση. Ένα παράδειγμα είναι τα κινναμωμικά χλωρίδια, που έχουν κυτταροτοξική δράση όταν μετατραπούν σε (2-υδροξυαιθυλο)-οξαζολινο-χλωρίδια (ένωση I, σχήμα 31), *N,N*-δι-(2-χλωροαιθυλο)-αμίδια (ένωση II, σχήμα 31) και (2-χλωροαιθυλο)-οξαζολινο-χλωρίδια (ένωση III, σχήμα 31). Η υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο του κινναμωμικού οξέος με ομάδα-δότη ηλεκτρονίων έχει ελαφρώς πιο ισχυρή δραστηριότητα συγκριτικά με την υποκατάσταση με ομάδα-δέκτη ηλεκτρονίων. Η τροποποίηση του λιπόφιλου χαρακτήρα των αλκοξυ-υποκατεστημένων παραγώγων είναι καθοριστικός παράγοντας για την κυτταροτοξική δραστηριότητά τους. Το κινναμωμικό παράγωγο που εμφάνισε την υψηλότερη κυτταροτοξική δράση είναι με το (2-υδροξυαιθυλο)-οξαζολινο-χλωρίδιο, όταν έφερε ως υποκατάσταση την οκτυλοξυ- ομάδα στην 4 θέση του αρωματικού δακτυλίου (ένωση IV, σχήμα 31), καθώς έδειξε τη βέλτιστη ισορροπία συνεισφοράς ηλεκτρονίων και λιπόφιλου χαρακτήρα.⁶⁸



Σχήμα 31. Κινναμωμικά παράγωγα με κυτταροτοξική δράση.

1.5.14. Αντιφλεγμονώδης δράση

Οι φλεγμονώδεις διεργασίες εμπλέκονται σε πολλές ασθένειες και η ανάπτυξη φαρμάκων που θα τις καταπολεμούν, είναι απαραίτητη. Υπάρχουν διάφορα παράγωγα κινναμωμικών οξέων τα οποία έχουν εμφανίσει τέτοιες ιδιότητες και θα μπορούσαν να δράσουν ως αποτελεσματικοί παράγοντες κατά των φλεγμονών.⁶⁹ Η κινναμαλδεΐδη και ο κινναμωμικός μεθυλεστέρας εμφανίζουν μικρή αντιφλεγμονώδη δράση, ισχυρότερη όμως από αυτή του κινναμωμικού οξέος.⁷⁰ Κάποιες από τις ενώσεις που έχουν αναφερθεί για την ισχυρή τους αντιφλεγμονώδη δράση είναι οι ενώσεις I και II του σχήματος 32.^{71,72}

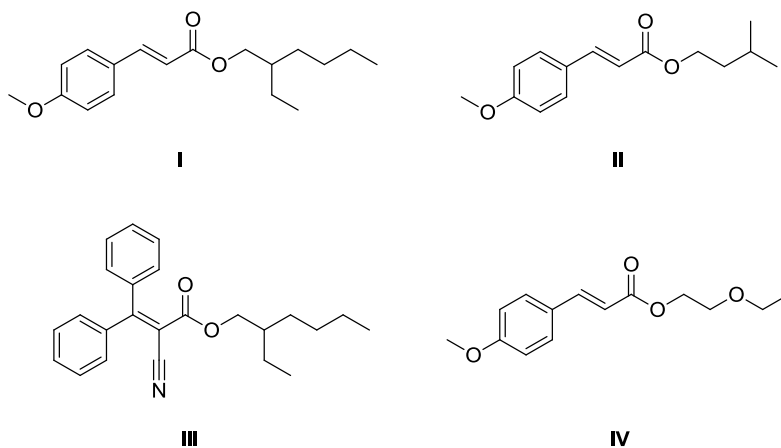


Σχήμα 32. Κινναμωμικά παράγωγα με αντιφλεγμονώδη δράση.

1.5.15. UV-Προστατευτική δράση

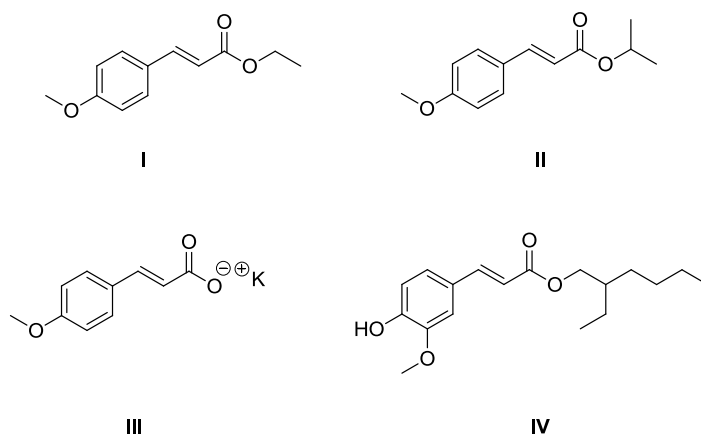
Τα τελευταία χρόνια, η υπεριώδης (UV) ακτινοβολία θεωρείται δημόσια απειλή για την υγεία παγκοσμίως, καθώς είναι υπεύθυνη για οξείες και χρόνιες παθήσεις του δέρματος, όπως είναι τα εγκαύματα, η πρόωρη γήρανση του δέρματος και η καρκινογένεση.⁷³ Ο καρκίνος του δέρματος είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου που διαγιγνώσκεται παγκοσμίως και μπορεί να προκαλέσει υψηλό βαθμό θνησιμότητας όταν εξελιχθεί στη χειρότερη μορφή, αυτή του μελανώματος. Έτσι, απαιτείται η απαραίτητη προστασία κατά την έκθεση σε ηλιακό φως.⁷⁴

Μία σημαντική λειτουργία των κινναμωμικών παραγώγων είναι η προστασία από την υπεριώδη ακτινοβολία. Η προστασία αυτή παρέχεται από δύο διαφορετικούς τύπους, ο ένας είναι τα UV φίλτρα και ο άλλος η UV απορρόφηση. Τα UV φίλτρα είναι ουσίες που φιλτράρουν ορισμένες ακτίνες υπεριώδους ακτινοβολίας για την προστασία του δέρματος και των μαλλιών. Τα κινναμωμικά παράγωγα που χρησιμοποιούνται ευρέως στα αντηλιακά και στα καλλυντικά ως UV-φίλτρα είναι ο *p*-μεθοξυ-κινναμωμικός αιθυλοεξυλεστέρας (ένωση I, σχήμα 33), ο *p*-μεθοξυ-κινναμωμικός ισοαμυλεστέρας (ένωση II, σχήμα 33), το οκτοκρυλένιο (ένωση III, σχήμα 33) και η κινόζατη (ένωση IV, σχήμα 33).³³



Σχήμα 33. Κινναμωμικά παράγωγα που χρησιμοποιούνται ως UV-φίλτρα.

Ως UV-απορροφητές χρησιμοποιούνται ο *p*-μεθοξυ-κινναμωμικός αιθυλεστέρας (ένωση I, σχήμα 34), ο *p*-μεθοξυ-κινναμωμικός ισοπροπυλεστέρας (ένωση II, σχήμα 34), το μετά καλίου άλας του *p*-μεθοξυ-κινναμωμικού οξέος (ένωση III, σχήμα 34) και ο 2-αιθυλεξυλεστέρας του φερουλικού οξέος (ένωση IV, σχήμα 34).³³

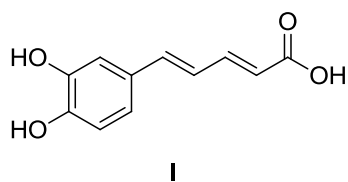


Σχήμα 34. Κινναμωμικά παράγωγα που χρησιμοποιούνται ως UV-απορροφητές.

Ο συνδυασμός κάποιων από τις παραπάνω ενώσεις μεταξύ τους (UV-φίλτρα και UV-απορροφητές) έδειξε συνεργική δράση, αυξάνοντας έτσι την προστασία από τις υπεριώδεις ακτίνες του ήλιου. Ωστόσο, η σταθερότητα και η τοξικότητά τους είναι αμφισβητήσιμες και χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση.⁷⁴

1.5.16. Νευροπροστατευτική δράση

Το οξειδωτικό στρες φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Έτσι, αναπτύχθηκαν παράγωγα του καφεϊκού οξέος που εμφανίζουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες και ελέγχθηκε η δράση τους σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Η ένωση I του σχήματος 35 φάνηκε να έχει την ισχυρότερη αντιοξειδωτική και νευροπροστατευτική δράση και θα μπορούσε να είναι μία σημαντική ένωση για την ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών αντιοξειδωτικών ενώσεων με εφαρμογή σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες.⁷⁵

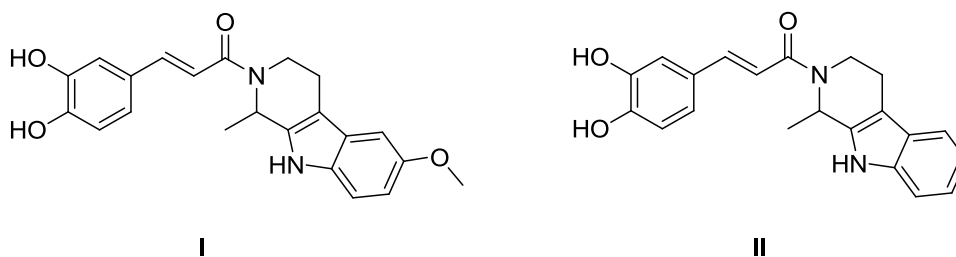


Σχήμα 35. Κινναμωμικό παράγωγο με αντιοξειδωτική και νευροπροστατευτική δράση.

Η νόσος του Alzheimer (AD) είναι μία θανατηφόρα σύνθετη νευροεκφυλιστική ασθένεια που πλήττει περισσότερα από 24 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως. Η νόσος χαρακτηρίζεται από πολλαπλά παθολογικά χαρακτηριστικά και συνδέεται κλινικά με τη γνωστική εξασθένιση, την απώλεια γλωσσικής

ικανότητας και την άνοια. Οι τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές έχουν ως αποτέλεσμα τη μέτρια βελτίωση της μνήμης και της γνωστικής λειτουργίας, όμως δεν αποτρέπουν τον προοδευτικό νευροεκφυλισμό. Πολυλειτουργικές ενώσεις ικανές να αλληλεπιδρούν ταυτόχρονα με πολλά παθολογικά συστατικά έχουν θεωρηθεί ως λύση και ερευνώνται για τη θεραπεία των πολύπλοκων παθολογιών των νευροεκφυλιστικών ασθενειών.^{76,77}

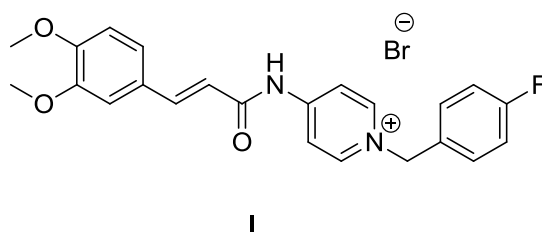
Με βάση τις διάφορες βιολογικές δραστηριότητες των παραγώγων της β-καρβολίνης, σχεδιάστηκε και συντέθηκε μία σειρά διμερών καρβολίνης-κινναμωμικού οξέος, ως πολυλειτουργικός παράγοντας για τη θεραπεία της νόσου. Τα αποτελέσματα της έρευνας επιβεβαίωσαν ότι οι ενώσεις I και II του σχήματος 36, αποτελούν πολλά υποσχόμενα πολυλειτουργικά μέσα στη διαδικασία ανακάλυψης φαρμάκων για την αντιμετώπιση της νόσου του Alzheimer.⁷⁶



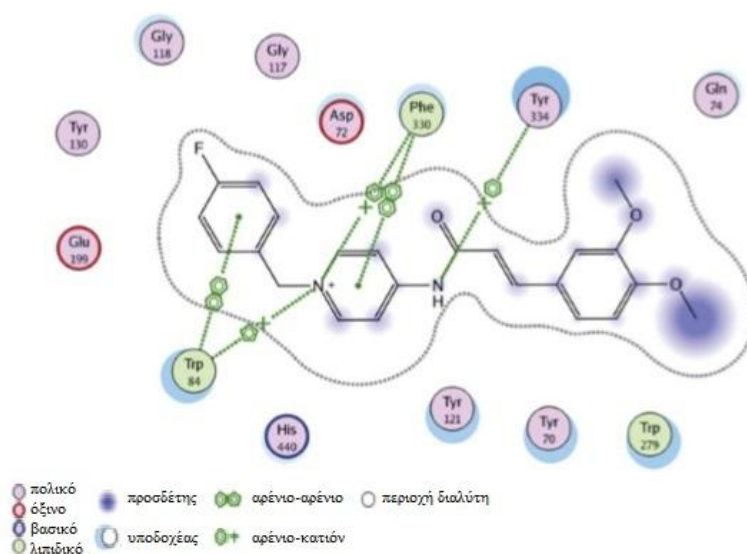
Σχήμα 36. Κινναμωμικά παράγωγα με δράση κατά της νόσου του Alzheimer.

Σε άλλη έρευνα για την αντιμετώπιση της νόσου του Alzheimer, νέα παράγωγα κινναμωμικού οξέος που φέρουν τμήμα *N*-βενζυλοπυριδινίου σχεδιάστηκαν, συντέθηκαν και αξιολογήθηκαν ως πολυλειτουργικοί αναστολείς χολινεστεράσης. Τα μη φυσιολογικά επίπεδα των ενζύμων ακετυλοχολινεστεράση (AChE) και βουτυρυλοχολινεστεράση (BuChE) φαίνεται να παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου και ο έλεγχός τους θα μπορούσε να βοηθήσει στην αντιμετώπισή της. Η ένωση I του σχήματος 37 έδειξε νευροπροστατευτικό αποτέλεσμα, αποδείχτηκε με πειράματα *in vitro* και *ex vivo* ότι διεισδύει στον εγκέφαλο και παρουσίασε διπλή ανασταλτική δράση και στα δύο είδη χολινεστερασών (AChE και BuChE). Συγκεκριμένα, ο τρόπος σύνδεσής της με τα αμινοξέα της ακετυλοχολινεστεράσης, ο οποίος προκαλεί την αναστολή, φαίνεται στην εικόνα 1. Έτσι, η ένωση αυτή θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένας νέος

πολυλειτουργικός αναστολέας χολινεστεράσης και να χρησιμεύσει για τη θεραπεία της νόσου.^{77,78}

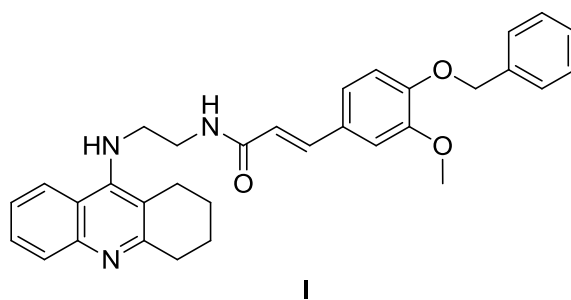


Σχήμα 37. Κινναμωμικό παράγωγο που δρα ως αναστολέας των χολινεστερασών.



Εικόνα 1. Οι περιοχές σύνδεσης του αναστολέα I του σχήματος 37 με τα αμινοξέα του ενζύμου της ακετυλοχολινεστεράσης.⁷⁷

Για τον ίδιο σκοπό, την αντιμετώπιση της νόσου του Alzheimer μέσω της αναστολής της χολινεστεράσης, συντέθηκαν και ελέγχθηκαν υβριδικά παράγωγα της τακρίνης με το κινναμωμικό οξύ. Οι κινητικές μελέτες και ο μοριακός σχεδιασμός έδειξαν ότι η ένωση I του σχήματος 38 εμφάνισε την καλύτερη αναστολή της AChE, ενώ παράλληλα αποδείχθηκε ότι είναι ασφαλής, δεν εμφανίζει καμία τοξικότητα και μπορεί να θεωρηθεί ένας πολλά υποσχόμενος πολυλειτουργικός παράγοντας για την ανάπτυξη νέων ενώσεων με αυτό το σκοπό.⁷⁹



Σχήμα 38. Κινναμωμικό παράγωγο που δρα ως αναστολέας της AChE.

Τέλος, έρευνα για το απλό κινναμωμικό οξύ σε ποντίκια έδειξε ότι μπορεί να έχει θεραπευτικές ιδιότητες στη θεραπεία της νόσου του Alzheimer, καθώς επιδρά στα λυσοσωματικά βιογόνα που βρίσκονται στα πρωτογενή εγκεφαλικά κύτταρα των ποντικιών. Η διακοπή της απόκρισης των λυσοσωμάτων έχει αποδειχτεί ότι συνδέεται με διάφορες νευροεκφυλιστικές διαταραχές. Έτσι, το κινναμωμικό οξύ μπορεί να έχει θεραπευτικές επιπτώσεις στη μείωση της παθογένειας της νόσου, καθώς και άλλων λυσοσωμικών διαταραχών.⁸⁰

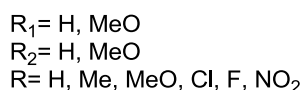
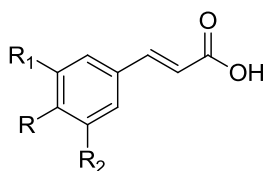
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Το κινναμωμικό οξύ και τα παράγωγά του κατέχουν πρωταρχική θέση στον φαρμακευτικό τομέα ως θεραπευτικοί παράγοντες και ως ενδιάμεσα σε πολλές συνθέσεις μορίων με φαρμακευτικές δράσεις.

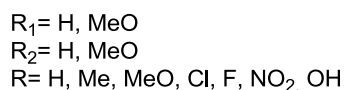
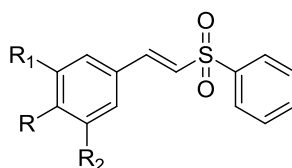
Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η σύνθεση νέων κινναμωμικών παραγώγων με πιθανές νευροπροστατευτικές ιδιότητες, που θα μπορούσαν να δράσουν ως θεραπευτικά μόρια.

- Πρώτος στόχος ήταν η σύνθεση κινναμωμικών οξέων με διαφορετικές υποκαταστάσεις στον αρωματικό δακτύλιο.



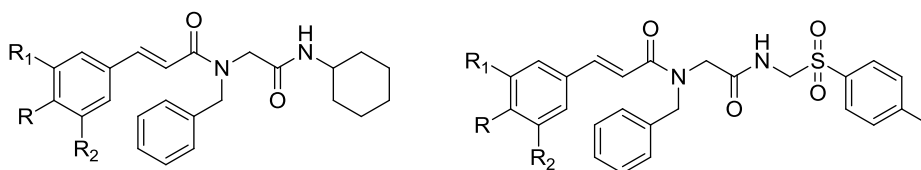
Σχήμα 39. Γενικός τύπος των κινναμωμικών οξέων που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

- Δεύτερος στόχος ήταν η σύνθεση σουλφονικών παραγώγων, συγκεκριμένα *E*-βινυλοσουλφονών, χρησιμοποιώντας τα παραπάνω κινναμωμικά οξέα και το φερουλικό οξύ.



Σχήμα 40. Γενικός τύπος των *E*-βινυλοσουλφονών που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

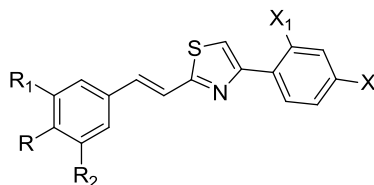
- Επόμενος στόχος ήταν η σύνθεση προϊόντων αντίδρασης Ugi από τα παραπάνω κινναμωμικά οξέα και από το φερουλικό οξύ.



R₁= H, MeO
 R₂= H, MeO
 R= H, Me, MeO, Cl, F, NO₂, OH

Σχήμα 41. Γενικοί τύποι των προϊόντων αντίδρασης Ugi που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

- Ο τελευταίος στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η σύνθεση (*E*)-στουρυλοθειαζολίων, με τη χρήση κινναμωμικών οξέων.



R₁= H, MeO
 R₂= H, MeO
 R= H, Me, MeO, Cl, F, NO₂
 X= H, MeO, OH, Br, NO₂
 X₁= H, MeO

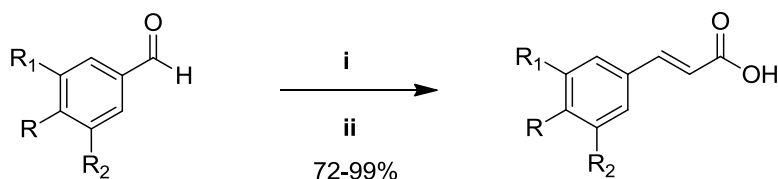
Σχήμα 42. Γενικός τύπος των (*E*)-στουρυλοθειαζολίων που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΝΑΜΩΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

3.1. Σύνθεση κινναμωμικών οξέων

Αρχικά συντέθηκαν τα υποκατεστημένα κινναμωμικά οξέα **9-16** με αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel (Παράγραφος 1.4.2) από τις αντίστοιχες αρωματικές αλδεΐδες **1-8** (σχήμα 43).



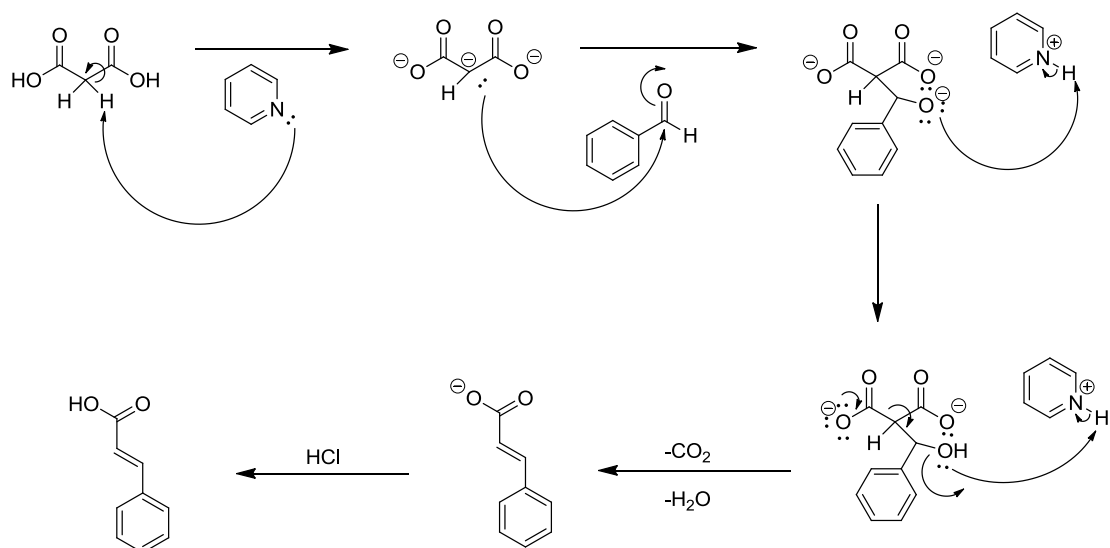
1: R, R₁, R₂ = H
2: R = Me, R₁, R₂ = H
3: R = OMe, R₁, R₂ = H
4: R, R₂ = OMe, R₁ = H
5: R, R₁, R₂ = OMe
6: R = Cl, R₁, R₂ = H
7: R = F, R₁, R₂ = H
8: R = NO₂, R₁, R₂ = H

9: R, R₁, R₂ = H
10: R = Me, R₁, R₂ = H
11: R = OMe, R₁, R₂ = H
12: R, R₂ = OMe, R₁ = H
13: R, R₁, R₂ = OMe
14: R = Cl, R₁, R₂ = H
15: R = F, R₁, R₂ = H
16: R = NO₂, R₁, R₂ = H

- i. Μηλονικό οξύ HOOCCH₂COOH, πυριδίνη, πιπεριδίνη, 100°C, 4 h
ii. HCl 6N

Σχήμα 43. Πορεία σύνθεσης των κινναμωμικών οξέων 9-16.

Στην αντίδραση Knoevenagel, η χρήση μηλονικού οξέος και η παρουσία πυριδίνης ως καταλύτη, ονομάζεται τροποποίηση Doebner.^{81,82} Στον πιθανό μηχανισμό της αντίδρασης, η προσθήκη πυριδίνης οδηγεί σε αποπρωτονίωση του μηλονικού οξέος, το οποίο στη συνέχεια θα αντιδράσει με την αρωματική αλδεΐδη. Μετά την απομάκρυνση ενός μορίου νερού και ενός μορίου CO₂, καθώς και την κατεργασία με HCl 6N, προκύπτει το επιθυμητό κινναμωμικό οξύ. Στο σχήμα 44 που ακολουθεί, παρουσιάζεται ο πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης Knoevenagel-Doebner μίας αρωματικής αλδεΐδης με το μηλονικό οξύ, παρουσία πυριδίνης και πιπεριδίνης.⁸³

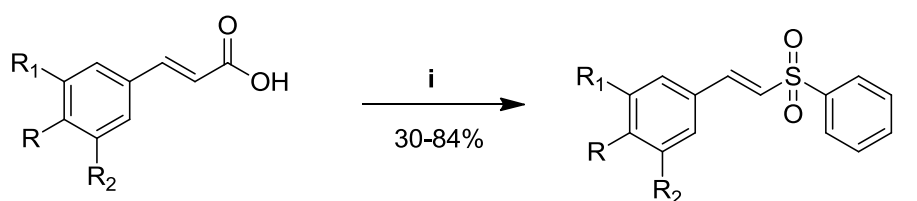


Σχήμα 44. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των κινναμωμικών οξέων 9-16.

Τα κινναμωμικά οξέα **9-16** αποτέλεσαν τις πρόδρομες ενώσεις για την σύνθεση των υπόλοιπων κινναμωμικών παραγώγων της παρούσας εργασίας.

3.2. Σύνθεση *E*-βινυλοσουλφονών

Τα πρώτα παράγωγα που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας από τα κινναμωμικά οξέα **9-16** και το φεουλικό οξύ (**17**) ήταν οι *E*-βινυλοσουλφόνες **18-26**. Η σύνθεση πραγματοποιήθηκε μέσω μίας αντίδρασης διασταυρούμενης σύζευξης των παραπάνω οξέων με βενζυλοσουλφινικό νάτριο. Η αντίδραση γίνεται σε διαλύτη τολουόλιο παρουσία δι-*tert*-βουτυλο-υπεροξειδίου (DTBP) και προωθείται από ιώδιο (σχήμα 45).⁸⁴



9: R, R₁, R₂ = H
10: R = Me, R₁, R₂ = H
11: R = OMe, R₁, R₂ = H
12: R, R₂ = OMe, R₁ = H
13: R, R₁, R₂ = OMe
14: R = Cl, R₁, R₂ = H
15: R = F, R₁, R₂ = H
16: R = NO₂, R₁, R₂ = H
17: R = OH, R₁ = H, R₂ = OMe

18: R, R₁, R₂ = H
19: R = Me, R₁, R₂ = H
20: R = OMe, R₁, R₂ = H
21: R, R₂ = OMe, R₁ = H
22: R, R₁, R₂ = OMe
23: R = Cl, R₁, R₂ = H
24: R = F, R₁, R₂ = H
25: R = NO₂, R₁, R₂ = H
26: R = OH, R₁ = H, R₂ = OMe

i. τολουόλιο, βενζυλοσουλφινικό νάτριο, I₂, DTBP, 100 °C, 18 h

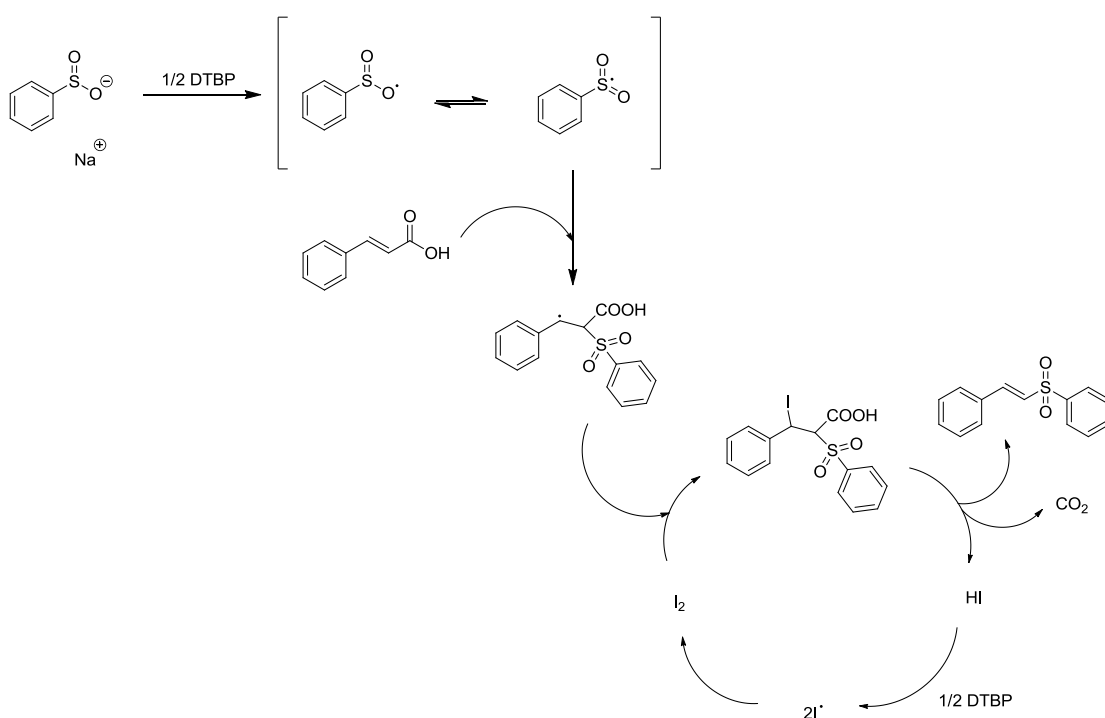
Σχήμα 45. Πορεία σύνθεσης των *E*-βινυλοσουλφονών 18-26.

Για τη σύνθεση της *E*-βινυλοσουλφόνης **18** δοκιμάστηκαν αντιδράσεις του απλού κινναμωμικού οξέος (**9**) με βενζυλοσουλφινικό νάτριο υπό διαφορετικές συνθήκες. Οι δοκιμαστικές αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν, καθώς και οι συνθήκες (διαλύτης, αντιδραστήρια, θερμοκρασία, χρονική διάρκεια) και οι αντίστοιχες αποδόσεις παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Για τη σύνθεση των *E*-βινυλοσουλφονών **18-26** τελικά επιλέχθηκε η συνθετική πορεία με την υψηλότερη απόδοση και καθαρότητα (1).

Πίνακας 1. Δοκιμαστικές αντιδράσεις σύνθεσης της *E*-βινυλοσουλφόνης **18 από το κινναμωμικό οξύ (**9**) και οι αποδόσεις τους.**

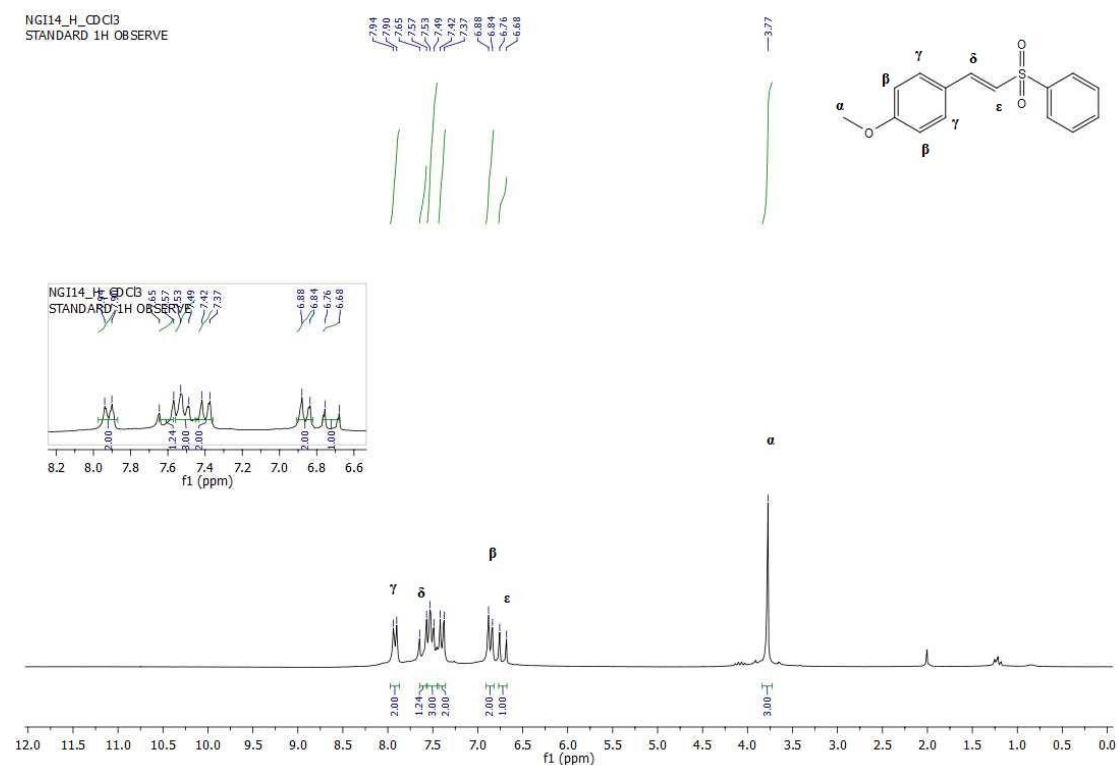
	Αντιδράσεις που δοκιμάστηκαν	Συνθήκες	Αποδόσεις
1	Διασταυρούμενη σύζευξη με βενζυλοσουλφινικό νάτριο που προωθείται από I ₂ ⁸⁴	Τολουόλιο, DTBP 100°C, 18 h	74%
2	Διασταυρούμενη σύζευξη με βενζυλοσουλφινικό νάτριο που προωθείται από I ₂ ⁸⁴	Τολουόλιο, διβενζοϋλο- υπεροξειδίο 75% (BPO) 100°C, 18 h	60%
3	Διασταυρούμενη σύζευξη με βενζυλοσουλφινικό νάτριο καταλυόμενη από άνυδρο οξικό μαγγάνιο (Mn(OAc) ₂) ⁸⁵	Διμεθυλοσουλφοξειδίο (DMSO) 110°C, 18 h	10%
4	Διασταυρούμενη σύζευξη με βενζυλοσουλφινικό νάτριο καταλυόμενη από τετραένυδρο διχλωριούχο μαγγάνιο (MnCl ₂ ×4H ₂ O) ⁸⁵	DMSO 110°C, 18 h	18%
5	Διασταυρούμενη σύζευξη με βενζυλοσουλφινικό νάτριο που προωθείται από I ₂ ⁸⁶	H ₂ O, ανθρακικό κάλιο (K ₂ CO ₃) 60°C, 18 h	29%
6	Διασταυρούμενη σύζευξη με βενζυλοσουλφινικό νάτριο καταλυόμενη από οξειδίο του χαλκού(II) (CuO) ⁸⁷	DMSO, Ιωδιούχο κάλιο (KI) 100°C, 24 h	11%

Στη συνθετική πορεία που επιλέχθηκε και εφαρμόστηκε, με την προσθήκη του υπεροξειδίου (DTBP), το βενζυλοσουλφινικό νάτριο οξειδώνεται προς την αντίστοιχη ρίζα. Αυτή αντιδρά με το κινναμωμικό οξύ προς μία ενδιάμεση ρίζα που στη συνέχεια θα αντιδράσει με μοριακό ιώδιο προς σχηματισμό του υποκατεστημένου με ιώδιο ενδιάμεσου, καθώς και μίας ρίζας ιωδίου. Από το ενδιάμεσο, με αποκαρβοξυλίωση και απόσπαση, σχηματίζεται το επιθυμητό προϊόν, καθώς και διοξείδιο του άνθρακα (CO₂) και υδροϊώδιο (HI). Το HI στη συνέχεια θα οξειδωθεί ξανά σε ρίζα ιωδίου από το DTBP και από δύο τέτοιες ρίζες αναγεννάται το μοριακό ιώδιο ώστε να ολοκληρωθεί ο κύκλος. Ο μηχανισμός της αντίδρασης παρουσιάζεται στο ακόλουθο σχήμα 46.⁸⁴



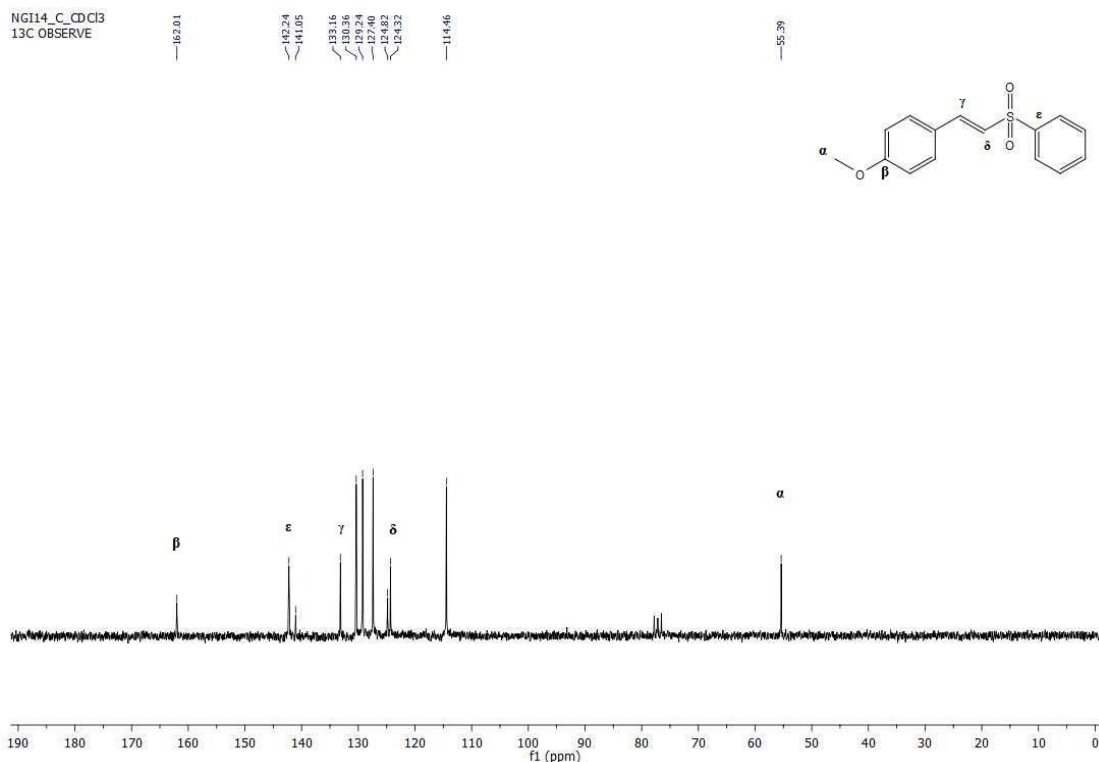
Σχήμα 46. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των *E*-βινυλοσουλφονών 18-26.

Στη συνέχεια, παρατίθενται ενδεικτικά τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR της ένωσης **20**.



Εικόνα 2. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **20** σε CDCl_3 .

Στο φάσμα ^1H (εικόνα 2), η πιθανή αποτίμηση των πρωτονίων της ένωσης **20** είναι η ακόλουθη. Η διπλή κορυφή σε χημική μετατόπιση 7.92 ppm αντιστοιχεί στα δύο πρωτόνια γ του αρωματικού δακτυλίου. Η διπλή κορυφή στα 7.61 ppm με $J = 15.4$ Hz αντιστοιχεί στο πρωτόνιο δ του διπλού δεσμού. Η διπλή κορυφή στα 6.86 ppm αντιστοιχεί στα δύο πρωτόνια β του αρωματικού δακτυλίου και η διπλή κορυφή στα 6.68 ppm με $J = 15.3$ Hz στο πρωτόνιο ϵ του διπλού δεσμού. Οι κορυφές στα 7.55-7.37 ppm αντιστοιχούν στα υπόλοιπα αρωματικά πρωτόνια της ένωσης. Τα τρία πρωτόνια α του μεθυλίου της μεθοξυ-ομάδας εμφανίζονται ως απλή κορυφή σε χημική μετατόπιση 3.77 ppm.

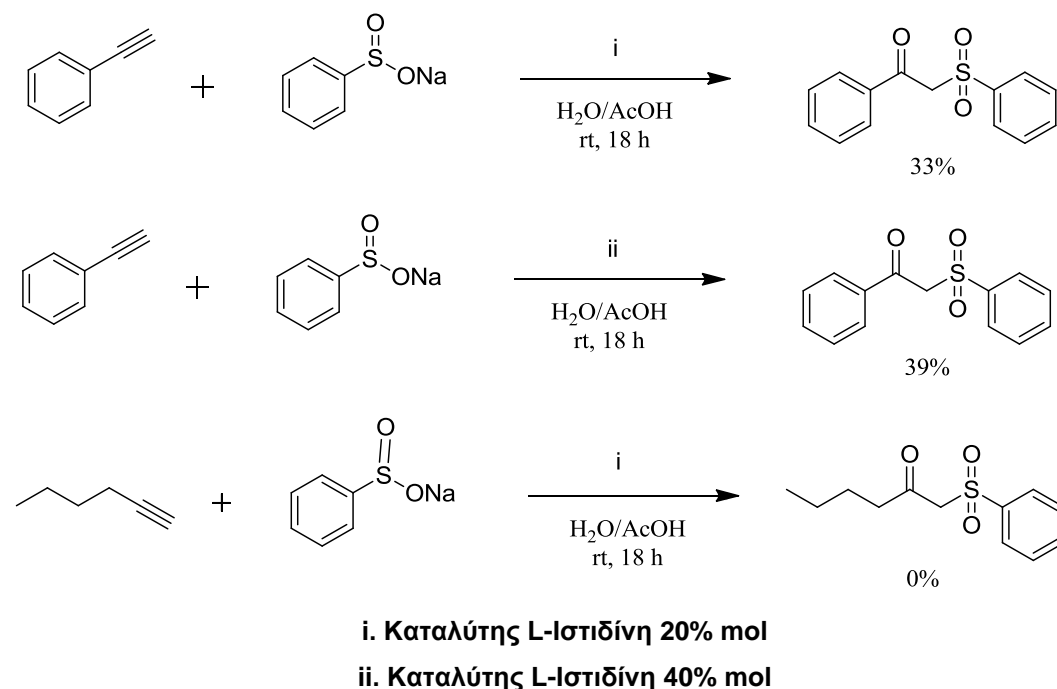


Εικόνα 3. Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **20** σε CDCl_3 .

Στο φάσμα ^{13}C (εικόνα 3), η πιθανή αποτίμηση των ανθράκων της ένωσης **20** είναι η ακόλουθη. Στα 162.0 ppm συντονίζεται ο αρωματικός άνθρακας **β** που φέρει τη μεθοξυ-ομάδα. Η κορυφή στα 142.2 ppm αντιστοιχεί στον αρωματικό άνθρακα **ε**. Οι κορυφές στα 141.1 ppm, 130.4-124.8 ppm και στα 114.5 ppm αντιστοιχούν στους υπόλοιπους αρωματικούς άνθρακες. Στα 133.2 ppm εμφανίζεται ο άνθρακας **γ** του διπλού δεσμού και στα 124.3 ppm ο άνθρακας **δ** του διπλού δεσμού. Σε χημική μετατόπιση 55.4 ppm συντονίζεται ο άνθρακας **α** της μεθοξυ-ομάδας.

3.3. Σύνθεση β-κετοσουλφονών

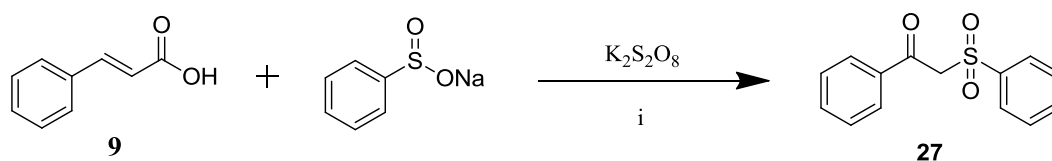
Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, εξετάστηκε και η σύνθεση β-κετοσουλφονών. Αρχικά, δοκιμάστηκε η αντίδραση σύνθεσης β-κετοσουλφονών από ακραία αλκίνια και βενζυλοσουλφινικό νάτριο, καταλυόμενη από αμινοξέα.⁸⁸ Ως καταλύτης χρησιμοποιήθηκε η L-Ιστιδίνη και τα ακραία αλκίνια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ένα με αρωματικό δακτύλιο και ένα με αλειφατική αλυσίδα, για σύγκριση των αποτελεσμάτων (σχήμα 47).



Σχήμα 47. Δοκιμαστικές αντιδράσεις σύνθεσης κετοσουλφονών από ακραία αλκίνια.

Οι συνθήκες των παραπάνω αντιδράσεων που δοκιμάστηκαν (Διαλύτες, θερμοκρασία, χρόνος αντίδρασης), ήταν οι ίδιες. Το αλκίνιο με τον αρωματικό δακτύλιο που χρησιμοποιήθηκε ήταν το φαινυλακετυλένιο και η αντίδραση αυτή έγινε δύο φορές, μία με κανονική και μία με διπλάσια ποσότητα καταλύτη (L-Ιστιδίνη), γεγονός που δεν βελτίωσε πολύ την απόδοση. Η αντίδραση με το αλκίνιο με την αλειφατική αλυσίδα (1-εξύνιο) είχε απόδοση 0%. Συμπερασματικά, οι παραπάνω αντιδράσεις δεν εμφάνισαν ικανοποιητικές αποδόσεις και καθαρότητες.

Στη συνέχεια, εξετάστηκε η σύνθεση της β-κετοσουλφόνης **27** από το κινναμωμικό οξύ (**9**) με βενζυλοσουλφινικό νάτριο, με τη χρήση $K_2S_2O_8$ (σχήμα 48).⁸⁹



i. Διαλύτης, θερμοκρασία, χρόνος αντίδρασης

Σχήμα 48. Δοκιμαστική αντίδραση σύνθεσης β-κετοσουλφόνης **27** από το κινναμωμικό οξύ (**9**).

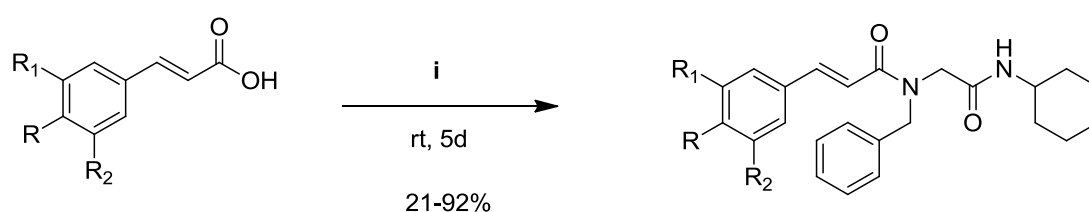
Η αντίδραση αυτή επαναλήφθηκε με διάφορους διαλύτες, θερμοκρασίες και χρόνο, προς εύρεση των βέλτιστων συνθηκών. Οι δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Παρ' όλα αυτά, σε καμία προσπάθεια δεν παραλήφθηκε προϊόν.

Πίνακας 2. Συνθήκες και αποδόσεις της αντίδρασης του σχήματος 48 που δοκιμάστηκαν.

	Διαλύτης	Θερμοκρασία	Χρόνος αντίδρασης	Αποδόσεις
1	DMF (διμεθυλοφορμαμίδιο)	100°C	18 h	0%
2	Τολουόλιο	80°C	18 h	0%
3	Ακετονιτρίλιο	80°C	18 h	0%
4	DMSO (διμεθυλοσουλφοξείδιο)	100°C	18 h	0%
5	DMSO	100°C	54 h	0%

3.4. Σύνθεση προϊόντων αντίδρασης Ugi

Τα παράγωγα που συντέθηκαν στη συνέχεια ήταν τα προϊόντα αντίδρασης Ugi. Η σύνθεση πραγματοποιήθηκε μέσω μίας αντίδρασης τεσσάρων συστατικών Ugi των κινναμωμικών οξέων **9-16** και του φερουλικού οξέος (**17**) με βενζυλαμίνη, παραφορμαλδεΰδη και ένα ισοκυανίδιο.⁹⁰ Τα ισοκυανίδια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν δύο, το κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο και το *p*-τοζυλομεθυλο-ισοκυανίδιο, καθένα από τα οποία οδήγησαν σε διαφορετικά προϊόντα προσθήκης. Η αντίδραση με το κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο οδήγησε στα προϊόντα **28-36** και αντίστοιχα με το *p*-τοζυλομεθυλο-ισοκυανίδιο στα προϊόντα **37-45**, όπως φαίνεται στα ακόλουθα σχήματα 49 και 50.



9: R, R₁, R₂ = H

10: R = Me, R₁, R₂ = H

11: R = OMe, R₁, R₂ = H

12: R, R₂ = OMe, R₁ = H

13: R, R₁, R₂ = OMe

14: R = Cl, R₁, R₂ = H

15: R = F, R₁, R₂ = H

16: R = NO₂, R₁, R₂ = H

17: R = OH, R₁ = H, R₂ = OMe

28: R, R₁, R₂ = H

29: R = Me, R₁, R₂ = H

30: R = OMe, R₁, R₂ = H

31: R, R₂ = OMe, R₁ = H

32: R, R₁, R₂ = OMe

33: R = Cl, R₁, R₂ = H

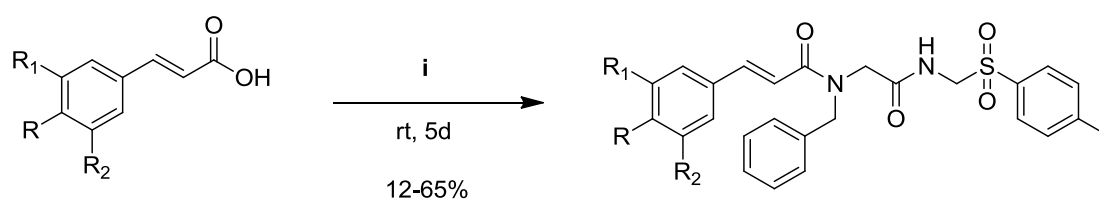
34: R = F, R₁, R₂ = H

35: R = NO₂, R₁, R₂ = H

36: R = OH, R₁ = H, R₂ = OMe

i. MeOH, κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο, βενζυλαμίνη, παραφορμαλδεΰδη

Σχήμα 49. Πορεία σύνθεσης των προϊόντων αντίδρασης Ugi 28-36.



9: R, R₁, R₂ = H

10: R = Me, R₁, R₂ = H

11: R = OMe, R₁, R₂ = H

12: R, R₂ = OMe, R₁ = H

13: R, R₁, R₂ = OMe

14: R = Cl, R₁, R₂ = H

15: R = F, R₁, R₂ = H

16: R = NO₂, R₁, R₂ = H

17: R = OH, R₁ = H, R₂ = OMe

37: R, R₁, R₂ = H

38: R = Me, R₁, R₂ = H

39: R = OMe, R₁, R₂ = H

40: R, R₂ = OMe, R₁ = H

41: R, R₁, R₂ = OMe

42: R = Cl, R₁, R₂ = H

43: R = F, R₁, R₂ = H

44: R = NO₂, R₁, R₂ = H

45: R = OH, R₁ = H, R₂ = OMe

i. MeOH, *p*-τοζυλομεθυλο-ισοκυανίδιο, βενζυλαμίνη, παραφορμαλδεΰδη

Σχήμα 50. Πορεία σύνθεσης των προϊόντων αντίδρασης Ugi 37-45.

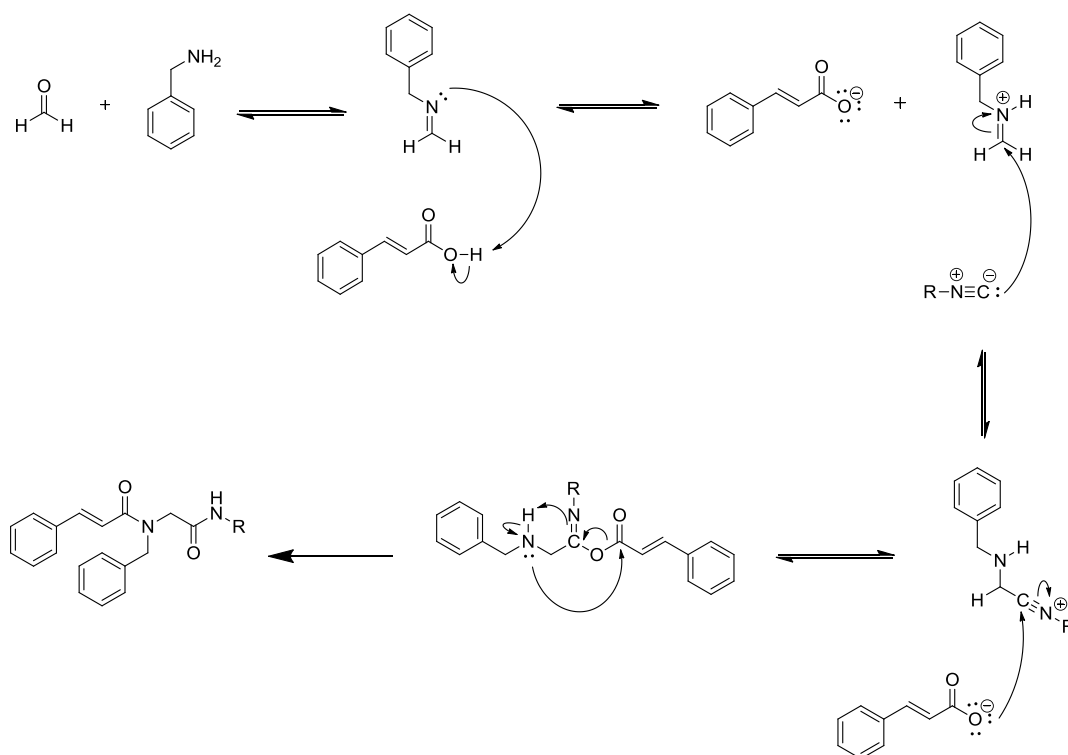
Για τη σύνθεση των προϊόντων αντίδρασης Ugi πραγματοποιήθηκαν δύο δοκιμαστικές αντιδράσεις, χρησιμοποιώντας φερουλικό οξύ (**17**), βενζυλαμίνη, παραφορμαλδεΐδη και κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο υπό διαφορετικές συνθήκες. Οι δοκιμαστικές αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν, διαφοροποιήθηκαν μόνο ως προς τη θερμοκρασία και τη χρονική διάρκεια, προς εύρεση των βέλτιστων συνθηκών και παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Συνθήκες και αποδόσεις της αντίδρασης Ugi που δοκιμάστηκαν με το φερουλικό οξύ (17).

	Ισοκυανίδιο	Θερμοκρασία	Χρόνος	Αποδόσεις
1	Κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο	50°C	24 h	21%
2	Κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο	Rt	5 d	76%

Για την σύνθεση των προϊόντων **28-45** τελικά επιλέχθηκε η συνθετική πορεία 2, που εμφάνισε την υψηλότερη απόδοση και καθαρότητα.

Στη συνθετική πορεία που εφαρμόστηκε, όπως φαίνεται στο σχήμα 51, η παραφορμαλδεΐδη αντιδρά με τη βενζυλαμίνη προς σχηματισμό μίας ιμίνης. Στη συνέχεια, η ιμίνη πρωτονιώνεται από το κινναμωμικό οξύ, και η πρωτονιωμένη ιμίνη προσβάλλεται από το ισοκυανίδιο και στη συνέχεια από το ανιόν του κινναμωμικού οξέος. Τέλος, γίνεται μία μη-αντιστρεπτή μετάθεση *Mumm*, κατά την οποία μεταφέρεται η ακυλομάδα που έφερε το κινναμωμικό οξύ, από το οξυγόνο στο άζωτο.^{91,92}

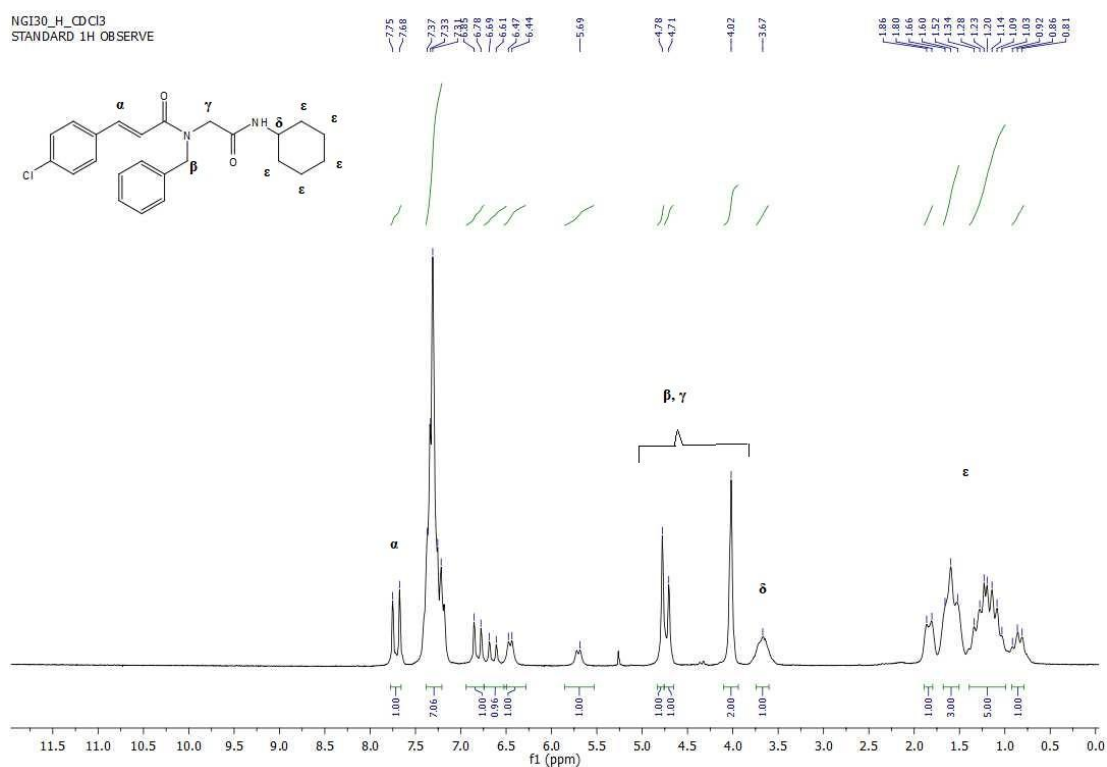


Σχήμα 51. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των προϊόντων αντίδρασης Ugi 28-45.

Σε ορισμένα από τα προϊόντα Ugi που συντέθηκαν, παρατηρείται στα φάσματα NMR ένα μοτίβο κορυφών που οφείλονται στην ύπαρξη διαμορφωμένων.⁹³

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν όλα τα κυκλοεξυλο-παράγωγα Ugi, καθώς και μερικά από τα *p*-τοζυλομεθυλο-παράγωγα Ugi που συντέθηκαν στην παρούσα εργασία.

Στη συνέχεια, παρατίθενται ενδεικτικά τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR της ένωσης **33**.



Εικόνα 4. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **33** σε CDCl_3 .

Στο φάσμα ^1H (εικόνα 5), η πιθανή αποτίμηση των πρωτονίων της ένωσης **33** είναι η ακόλουθη. Στην περιοχή 7.75-5.69 ppm συντονίζονται όλα τα αρωματικά πρωτόνια της ένωσης, τα πρωτόνια του διπλού δεσμού και το πρωτόνιο του αζώτου. Συγκεκριμένα, η διπλή κορυφή στα 7.68 ppm με $J = 15.4$ Hz αντιστοιχεί στο πρωτόνιο α του διπλού δεσμού. Οι κορυφές στην περιοχή 4.78-4.02 ppm αντιστοιχούν στα πρωτόνια β και γ των αλειφατικών ανθράκων. Το πρωτόνιο δ του κυκλοεξυλο-δακτυλίου συντονίζεται στα 3.67 ppm, ενώ τα υπόλοιπα δέκα πρωτόνια ϵ του κυκλοεξυλο-δακτυλίου συντονίζονται στην περιοχή 1.86-0.81 ppm.

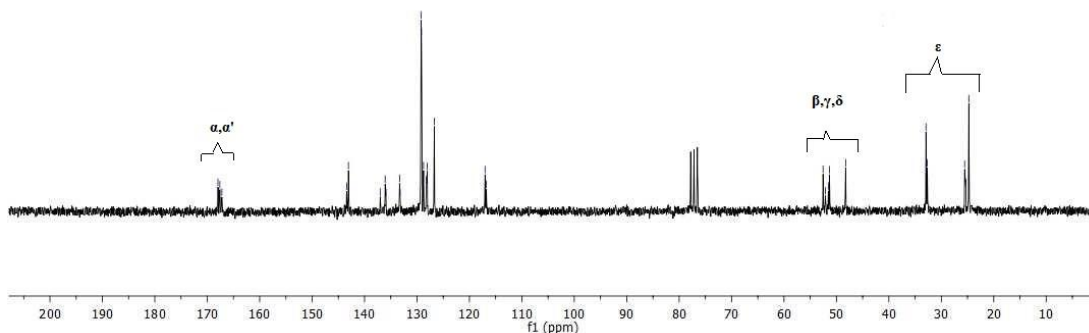
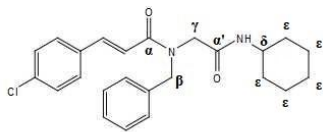
NG130_C_CDCl3
13C OBSERVE

167.96
167.60
167.21

143.40
143.07
136.07
133.32
131.55
129.15
128.75
128.20
128.04
119.87
116.77

53.95
51.40
51.32
48.24

32.92
32.67
25.54
25.32
24.75

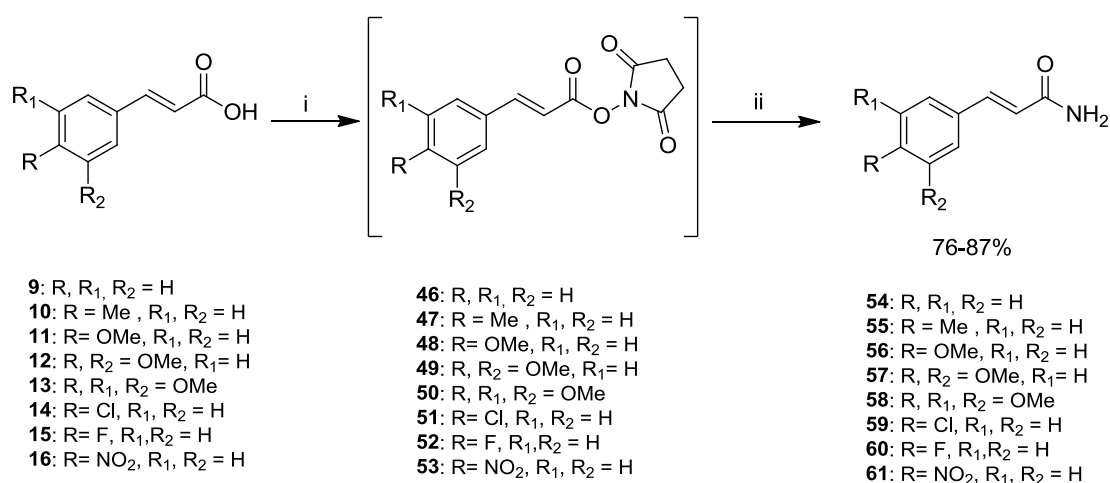


Εικόνα 5. Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης 33 σε CDCl_3 .

Στο φάσμα ^{13}C (εικόνα 6), η πιθανή αποτίμηση των ανθράκων της ένωσης 33 είναι η ακόλουθη. Παρατηρείται ότι υπάρχουν περισσότερες κορυφές από τις αναμενόμενες, λόγω της ύπαρξης των διαμορφομερών της ένωσης. Στην περιοχή 168.0-167.2 ppm συντονίζονται οι δύο καρβονυλικοί άνθρακες α και α' , που όμως λόγω της ύπαρξης των διαμορφομερών, εμφανίζονται ως τρεις κορυφές. Στην περιοχή 143.4-116.8 ppm συντονίζονται οι αρωματικοί άνθρακες της ένωσης, καθώς και οι άνθρακες του διπλού δεσμού. Τέλος, στην περιοχή 53.0-48.2 ppm συντονίζονται οι αλειφατικοί άνθρακες β , γ και δ και στην περιοχή 32.9-24.8 ppm συντονίζονται όλοι οι υπόλοιποι αλειφατικοί άνθρακες ϵ του κυκλοεξυλο-δακτυλίου.

3.5. Σύνθεση *E*-στουρυλοθειαζολίων

Τέλος, τα παράγωγα που συντέθηκαν από τα κινναμωμικά οξέα **9-16** είναι τα *E*-στουρυλοθειαζόλια. Το πρώτο βήμα της συνθετικής πορείας είναι η μετατροπή των κινναμωμικών οξέων **9-16** στα κινναμαμίδια **54-61** (σχήμα 52). Η μετατροπή αυτή γίνεται σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο, γίνεται σύζευξη των κινναμωμικών οξέων **9-16** με το *N*-υδροξυ-ηλεκτριμίδιο με τη βοήθεια του υδροχλωρικού 1-αιθυλο-3-(3-διμεθυλ-αμινο-προπυλο)-καρβοδιιμιδίου (EDC·HCl), προς το σχηματισμό των ενδιάμεσων ενεργών εστέρων **46-53**. Στο επόμενο στάδιο, οι εστέρες **46-53** αντιδρούν με υδατική αμμωνία 25% προς το σχηματισμό των επιθυμητών κινναμαμιδίων **54-61**.

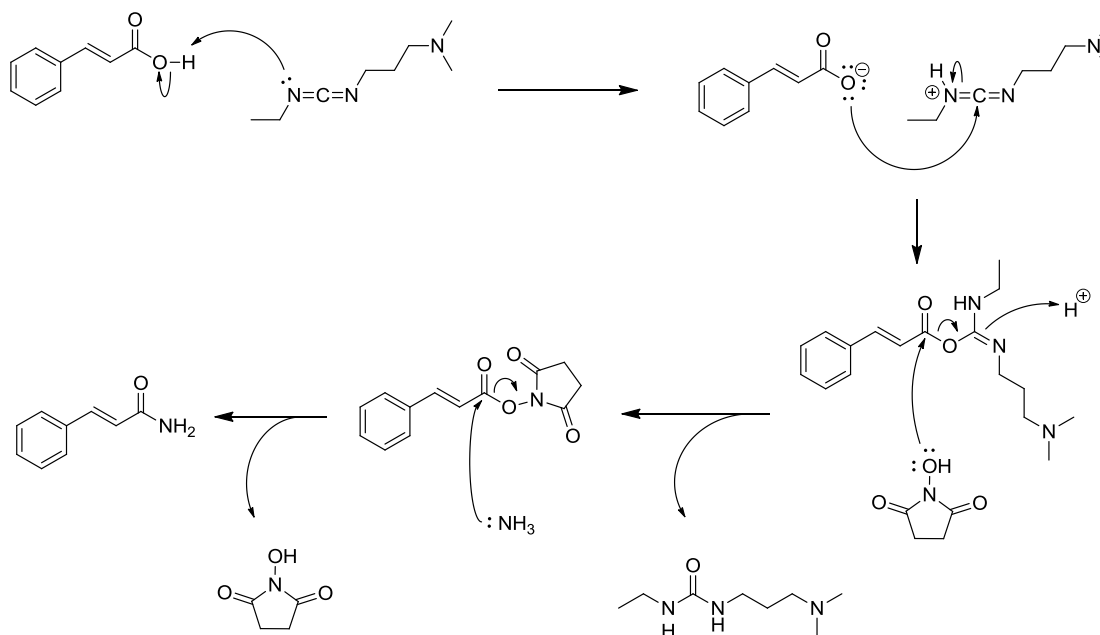


i. *N*-υδροξυ-ηλεκτριμίδιο, EDC·HCl, άνυδρο CH₂Cl₂, rt, 18h

ii. CHCl₃/CH₃CN, NH₃ 25% σε H₂O, rt, 1h⁹⁴

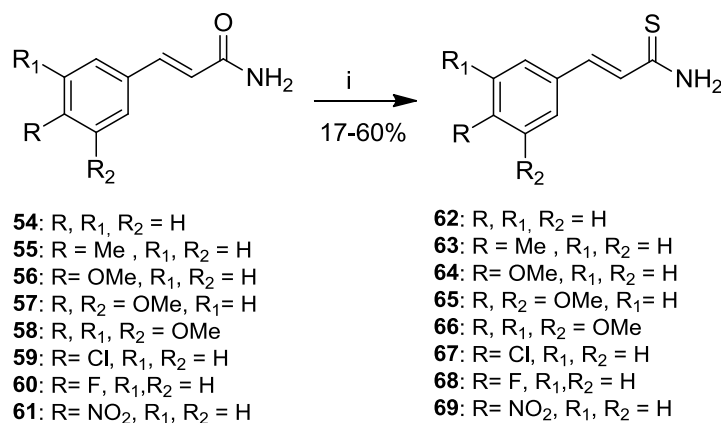
Σχήμα 52. Πορεία σύνθεσης των κινναμαμιδίων **54-61**.

Στον μηχανισμό της αντίδρασης (σχήμα 53), το κινναμωμικό οξύ αποπρωτονιώνεται από το καρβοδιιμίδιο και ακολούθως προσβάλλει τον άνθρακα του καρβοδιιμιδίου προς το σχηματισμό ενός ενδιάμεσου που ονομάζεται *O*-ακυλισσοουρία. Στη συνέχεια, το *N*-υδροξυ-ηλεκτριμίδιο προσβάλλει τον καρβονυλικό άνθρακα της *O*-ακυλισσοουρίας και σχηματίζεται ο ενεργός εστέρας, που με την προσθήκη αμμωνίας θα οδηγήσει στο επιθυμητό αμίδιο.



Σχήμα 53. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των αμιδίων 54-61.

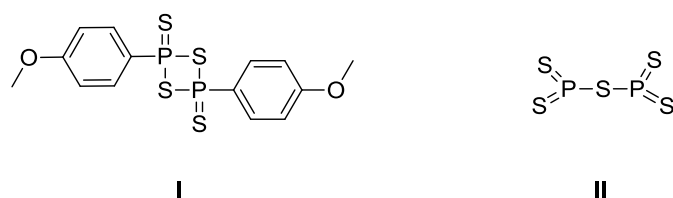
Το επόμενο βήμα στη συνθετική πορεία είναι η μετατροπή των αμιδίων 54-61 στα θειοαμίδια 62-69. Η αντίδραση γίνεται με πεντασουλφίδιο του φωσφόρου (P_2S_5) σε άνυδρη διοξάνη, όπως φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα 54.



i. P_2S_5 , άνυδρη διοξάνη, 80°C, 1h

Σχήμα 54. Πορεία σύνθεσης των θειοαμιδίων 62-69.

Για τη σύνθεση των θειοαμιδίων 62-69, δοκιμάστηκαν διαφορετικές αντιδράσεις σύνθεσης του θειοαμιδίου 62, ώστε να βρεθεί η βέλτιστη. Το αμίδιο 54 δοκιμάστηκε σε αντίδραση με το αντιδραστήριο Lawesson (ένωση I, σχήμα 55) υπό διαφορετικές συνθήκες, όμως δεν λειτούργησε καμία.⁹⁵ Το αμίδιο 54 δοκιμάστηκε, επίσης, σε αντίδραση με πεντασουλφίδιο του φωσφόρου (P_2S_5) (ένωση II, σχήμα 55) υπό διαφορετικές συνθήκες (διαλύτης, θερμοκρασία, χρόνος αντίδρασης).



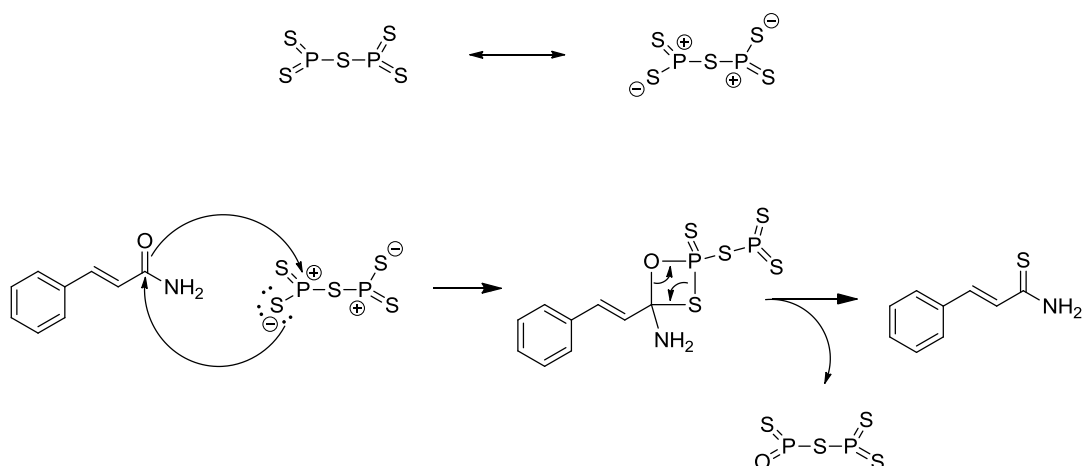
Σχήμα 55. Αντιδραστήριο Lawesson (I) και πεντασουλφίδιο του φωσφόρου (II).

Όλες οι δοκιμαστικές αντιδράσεις του αμιδίου **54** που πραγματοποιήθηκαν (αντιδρών, άνυδρος διαλύτης, θερμοκρασία, χρόνος αντίδρασης, απόδοση) παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Για τη σύνθεση των θειοαμιδίων **62-69** τελικά επιλέχθηκε η συνθετική πορεία με την υψηλότερη απόδοση και καθαρότητα (13).

Πίνακας 4. Δοκιμαστικές αντιδράσεις σύνθεσης του θειοαμιδίου 62 από το κινναμαμίδιο (54) και οι αποδόσεις τους.

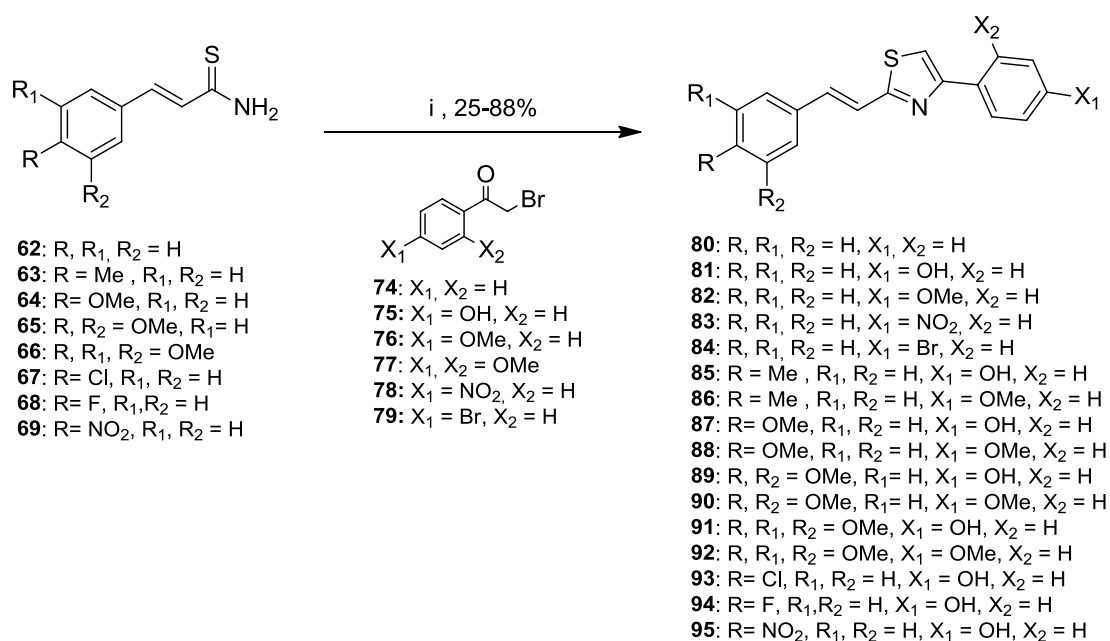
	Αντιδρών	Άνυδρος διαλύτης	Θερμοκρασία	Χρόνος	Αποδόσεις
1	Lawesson	Τολουόλιο	50°C	2h	0%
2	Lawesson	Τολουόλιο	70°C	2h	0%
3	Lawesson	Τολουόλιο	rt	18h	0%
4	Lawesson	THF	rt	18h	0%
5	P ₂ S ₅	Διοξάνη	100°C	2h	32%
6	P ₂ S ₅	Διοξάνη	40°C	5h	0%
7	P ₂ S ₅	Πυριδίνη	80°C	35min	34%
8	P ₂ S ₅	Τριαιθυλαμίνη	80°C	35min	0%
9	P ₂ S ₅	Διμεθοξυαιθάνιο	40°C	2d	0%
10	P ₂ S ₅	Διμεθοξυαιθάνιο	80°C	20min	0%
11	P ₂ S ₅	Διοξάνη	80°C	3h	49%
12	P ₂ S ₅	Διοξάνη	60°C	7h	25%
13	P ₂ S ₅	Διοξάνη	80°C	1h	50%

Στον μηχανισμό της συνθετικής πορείας του επιλέχθηκε και εφαρμόστηκε (σχήμα 56), το πεντασουλφίδιο του φωσφόρου στην πολωμένη μορφή του, ενώνεται με το κινναμαμίδιο σε μία μεταβατική κατάσταση τετραμελούς δακτυλίου. Στη συνέχεια, από τη διάσπαση του δακτυλίου της μεταβατικής κατάστασης, γίνεται αντικατάσταση του οξυγόνου από ένα άτομο θείου και προκύπτει το επιθυμητό θειοαμίδιο.⁹⁶



Σχήμα 56. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των θειοαμιδίων 62-69.

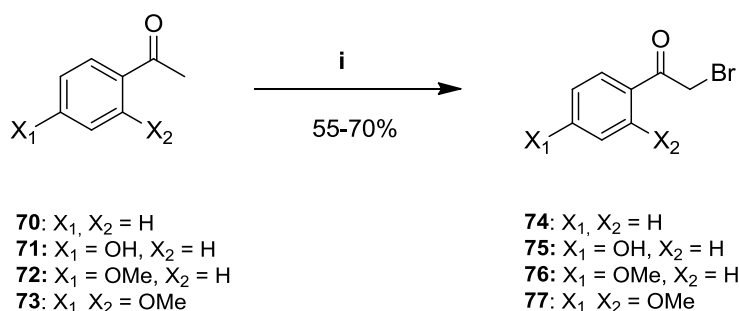
Τελευταίο βήμα της συνθετικής πορείας είναι η σύνθεση των *E*-στουρυλοθειαζολίων 80-95 από τα θειοαμίδια 62-69, όπως φαίνεται στο σχήμα 57.⁹⁷



i. άνυδρη MeOH, rt, 1h

Σχήμα 57. Πορεία σύνθεσης των *E*-στουρυλοθειαζολίων 80-95.

Για την παραπάνω συνθετική πορεία, χρησιμοποιήθηκαν τα φαινακυλοβρωμίδια 74-79. Συγκεκριμένα, τα φαινακυλοβρωμίδια 78 και 79 ήταν εμπορικά διαθέσιμα, ενώ τα 74-77 έπρεπε να συντεθούν στο εργαστήριο. Η σύνθεση αυτή πραγματοποιήθηκε από τις ακετοφαινόνες 70-73, όπως φαίνεται στο σχήμα 58.⁹⁸

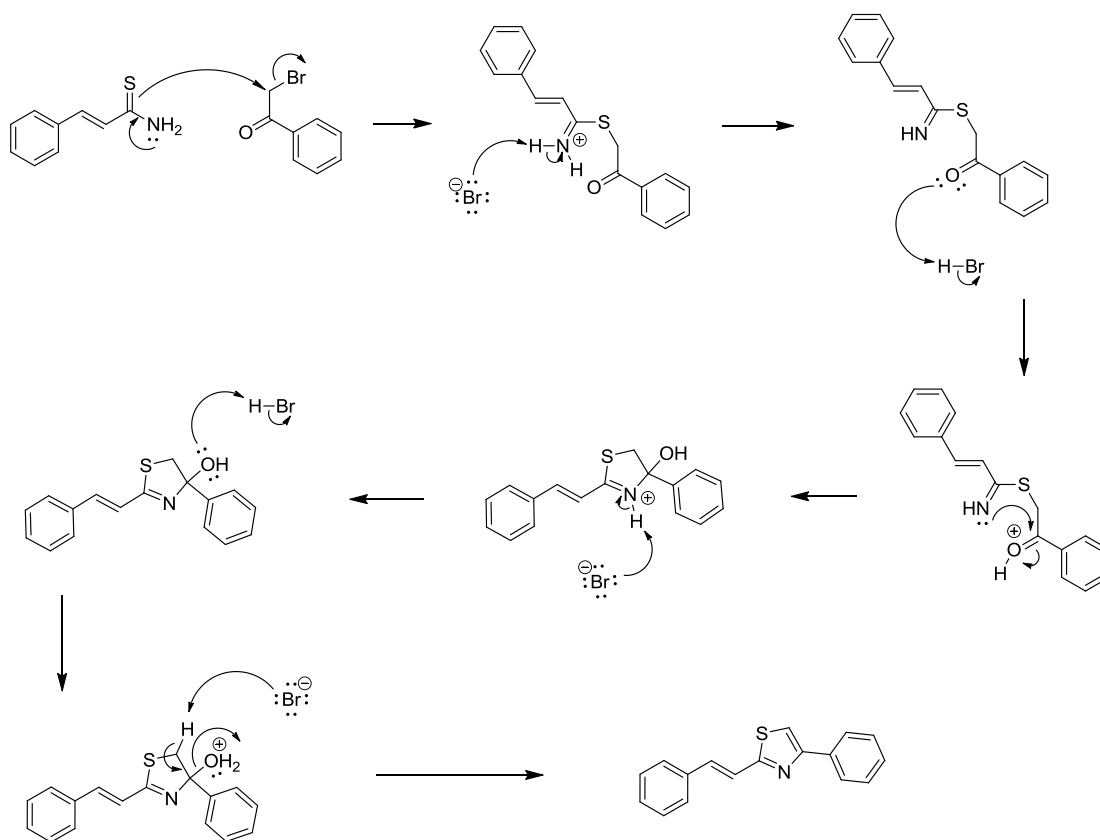


i. Br₂, διοξάνη, rt, 30min

Σχήμα 58. Πορεία σύνθεσης των φαινακυλοβρωμιδίων 74-77.

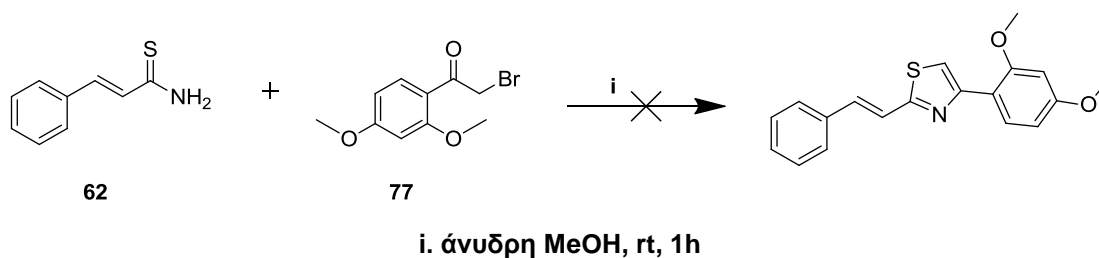
Για τη μετατροπή των θειοαμιδίων **62-69** σε *E*-στουρυλοθειαζόλια, δοκιμάστηκε η ίδια αντίδραση με διάφορα υποστρώματα θειοαμιδίων στους 65°C και σε θερμοκρασία δωματίου (rt) και παρατηρήθηκε ότι οι αντιδράσεις σε rt είχαν συνολικά αυξημένες αποδόσεις και καθαρότητες. Έτσι, επιλέχθηκε αυτός ο τρόπος (σχήμα 57) για τη σύνθεση των *E*-στουρυλοθειαζολίων **80-95**.

Στο μηχανισμό της συνθετικής πορείας που εφαρμόστηκε (σχήμα 59), το θειοαμίδιο προσβάλλει το φαινακυλοβρωμίδιο και ενώνεται με αυτό μέσω του θείου, ενώ το Br αποχωρεί ως αποχωρούσα ομάδα. Στη συνέχεια, το Br⁻ αποπρωτονιώνει το θετικά φορτισμένο άτομο του αζώτου. Το άτομο οξυγόνου του καρβονυλίου, με την πρόσληψη ενός υδρογόνου, φορτίζεται θετικά, κι έτσι το πυρηνόφιλο άζωτο προσβάλλει τον άνθρακα του καρβονυλίου, σχηματίζοντας τον επιθυμητό πενταμελή δακτύλιο. Έπειτα, δημιουργείται και ο δεύτερος διπλός δεσμός του πενταμελούς δακτυλίου, όταν αποχωρεί το νερό ως αποχωρούσα ομάδα, οδηγώντας στο τελικό *E*-στουρυλοθειαζόλιο.



Σχήμα 59. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των *E*-στυρυλοθειαζολίων 80-95.

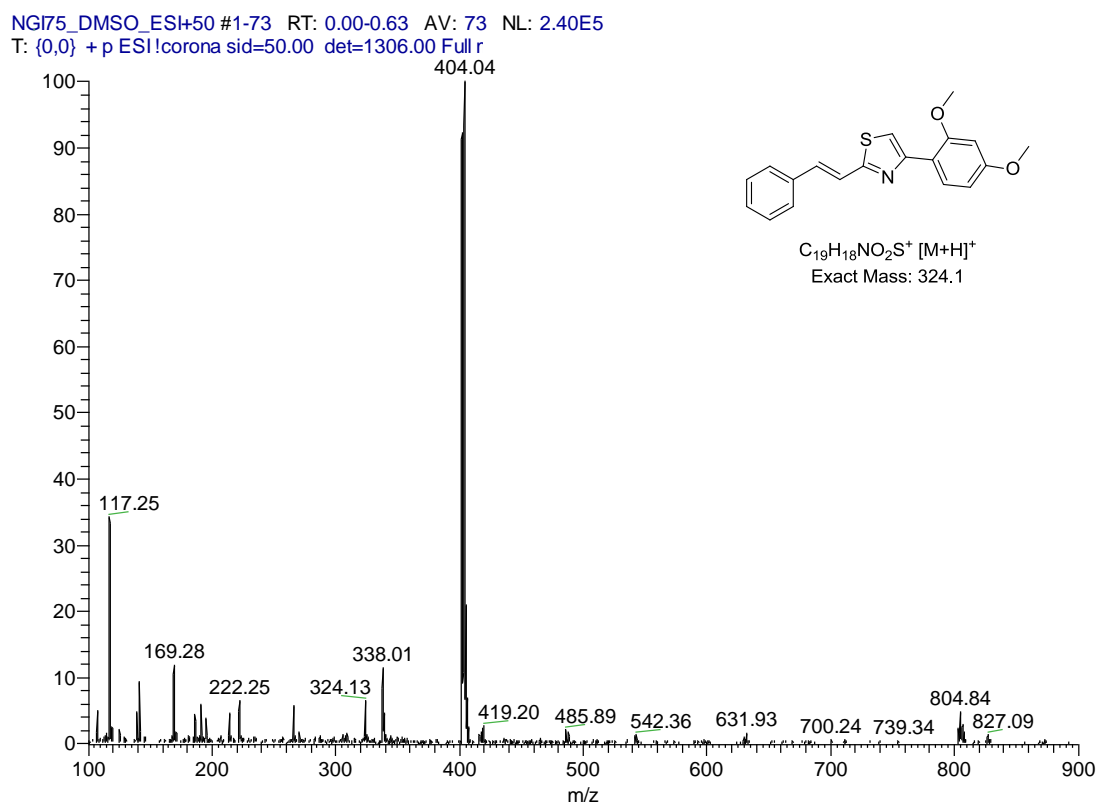
Εκτός από τα *E*-στυρυλοθειαζόλια **80-95** που συντέθηκαν, πραγματοποιήθηκε και η αντίδραση μεταξύ του θειοαμιδίου **62** και του φαινακυλοβρωμιδίου **77**, όπως φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα 60. Το επιθυμητό προϊόν, αποδείχθηκε μέσω του φάσματος μάζας, ότι δεν σχηματίστηκε, αλλά η αντίδραση σχηματισμού του οδήγησε σε ένα παραπροϊόν, το οποίο είχε επιπλέον ένα άτομο βρωμίου συγκριτικά με το επιθυμητό. Το βρώμιο αυτό θα μπορούσε να βρίσκεται είτε στον πενταμελή δακτύλιο του *E*-στυρυλοθειαζολίου, είτε στον αρωματικό δακτύλιο που είναι υποκατεστημένος με τις δύο διμεθοξυ-ομάδες, που ενεργοποιούν μεσομερειακά το δακτύλιο.



Σχήμα 60. Αντίδραση μεταξύ του θειοαμιδίου **62** και του φαινακυλοβρωμιδίου **77**.

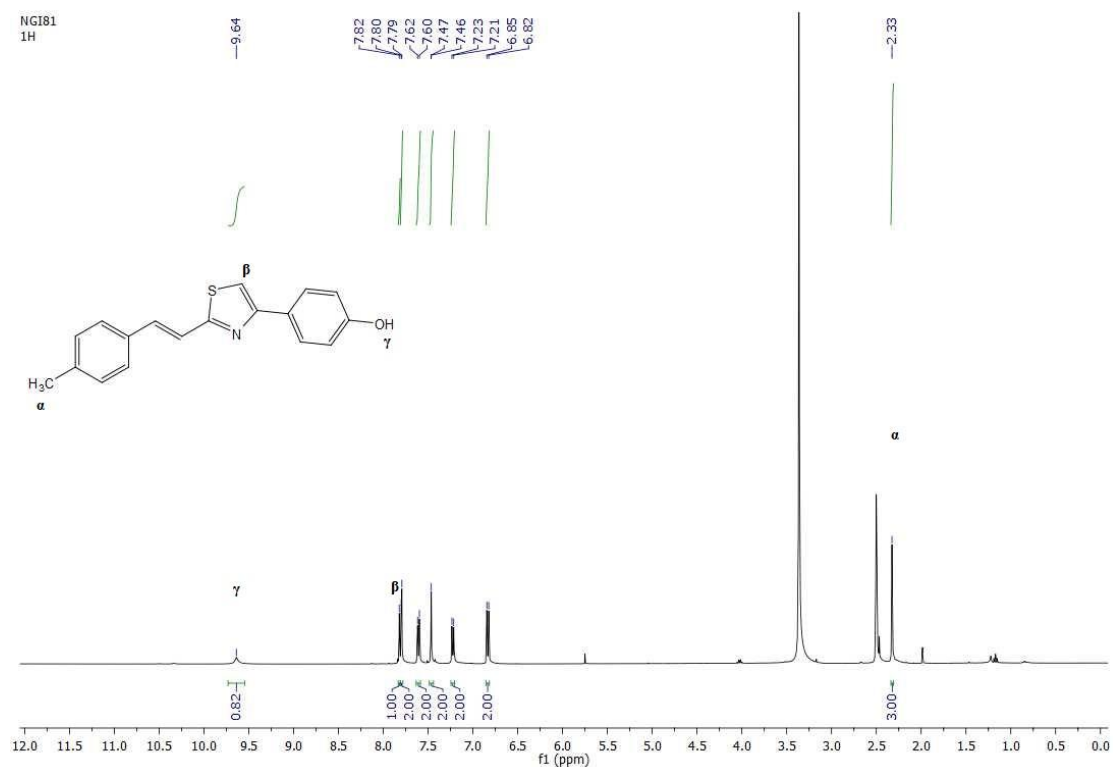
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε ξανά υπό τις ίδιες συνθήκες παρουσία βάσης και συγκεκριμένα με τριαιθυλαμίνη, με σκοπό αυτή να δεσμεύσει το παραγόμενο υδροβρώμιο, αλλά παρατηρήθηκε το ίδιο βρωμιωμένο προϊόν. Επομένως, το επιθυμητό προϊόν δεν παραλήφθηκε σε καμία προσπάθεια.

Ενδεικτικά, παρατίθεται το φάσμα μάζας της ένωσης που παραλήφθηκε αντί του επιθυμητού προϊόντος (εικόνα 7). Η αναμενόμενη ακριβής μάζα του επιθυμητού προϊόντος $C_{19}H_{18}NO_2S^+[M+H]^+$ είναι 324.1 και αυτή που βρέθηκε είναι 404.0, που αντιστοιχεί στο ιόν $C_{19}H_{18}NO_2S^+[M+Br]^+$ ($A_{Br} = 79.9$ g/mol).



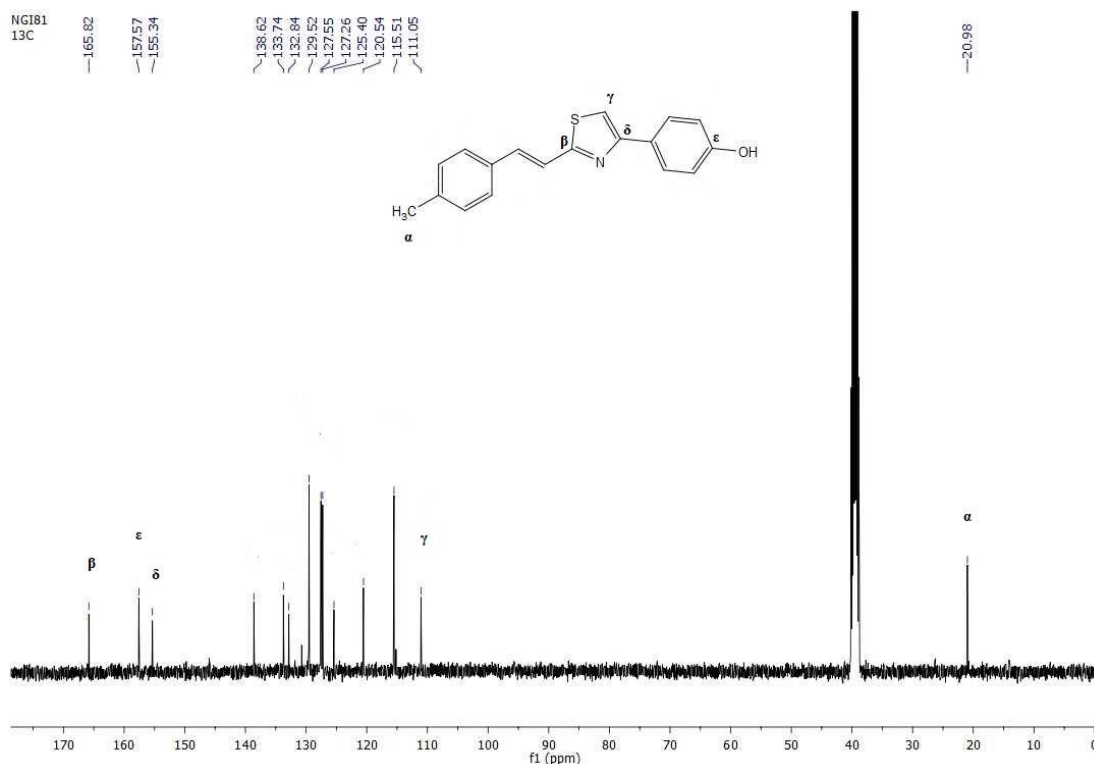
Εικόνα 6. Φάσμα μάζας του βρωμιωμένου παραπροϊόντος.

Στη συνέχεια, παρατίθενται ενδεικτικά τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR της ένωσης **85**.



Εικόνα 7. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **85** σε DMSO.

Στο φάσμα ^1H (εικόνα 8), η πιθανή αποτίμηση των πρωτονίων της ένωσης **85** είναι η ακόλουθη. Στην απλή κορυφή που εμφανίζεται στα 9.64 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο γ του υδροξυλίου. Η κορυφή στα 7.82 ppm αντιστοιχεί στο πρωτόνιο β του πενταμελούς δακτυλίου. Τα πρωτόνια του διπλού δεσμού και τα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται στην περιοχή 7.80-6.82 ppm. Η απλή κορυφή σε χημική μετατόπιση 2.33 ppm αντιστοιχεί στα τρία πρωτόνια α του μεθυλίου.



Εικόνα 8. Φάσμα ¹³C NMR της ένωσης 85 σε DMSO.

Στο φάσμα ¹³C (εικόνα 9), η πιθανή αποτίμηση των ανθράκων της ένωσης **85** είναι η ακόλουθη. Σε χημική μετατόπιση 165.8 ppm συντονίζεται ο άνθρακας **β** του πενταμελούς δακτυλίου. Στα 157.6 ppm συντονίζεται ο αρωματικός άνθρακας **ε** που φέρει την υδροξυλομάδα και στα 155.3 ppm ο άνθρακας **δ** του πενταμελούς δακτυλίου. Στην περιοχή 138.6-115.5 ppm εμφανίζονται οι υπόλοιποι αρωματικοί άνθρακες της ένωσης, καθώς και οι άνθρακες του διπλού δεσμού. Η κορυφή στα 111.1 ppm αντιστοιχεί στον άνθρακα **γ** του πενταμελούς δακτυλίου. Τέλος, ο άνθρακας **α** του μεθυλίου συντονίζεται στα 21.0 ppm.

3.6. Συμπεράσματα

Από τη σύνθεση των ενώσεων της παρούσας εργασίας, εξάγονται τα εξής συμπεράσματα:

1. Συντέθηκαν 8 υποκατεστημένα κινναμωμικά οξέα σε αποδόσεις 72-99%, που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση των υπόλοιπων κινναμωμικών παραγώγων της παρούσας εργασίας.
2. Από αυτά τα κινναμωμικά οξέα κι από το φερουλικό οξύ, συντέθηκαν 9 *E*-βινυλοσουλφόνες σε αποδόσεις 30-84%.
3. Από τα κινναμωμικά οξέα και το φερουλικό οξύ, συντέθηκαν, επίσης, 18 προϊόντα αντίδρασης τεσσάρων συστατικών Ugi σε αποδόσεις 12-92%.
4. Στα προϊόντα αντίδρασης Ugi, σε όλα τα κυκλοεξυλο- παράγωγα, καθώς και στα *p*-τοζυλομεθυλο- παράγωγα που προέκυψαν από το *p*-φθορο-κινναμωμικό οξύ, *p*-νιτρο-κινναμωμικό οξύ και το φερουλικό οξύ, στα φάσματα NMR παρατηρήθηκε η ύπαρξη διαμορφομερών.
5. Τέλος, από τα κινναμωμικά οξέα και πέντε διαφορετικά φαινακυλοβρωμίδια, συντέθηκαν 17 *E*-στυρυλοθειαζόλια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ- ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΙ ΕΝΩΣΕΩΝ

4.1. Γενικό πειραματικό μέρος

4.1.1. Αντιδραστήρια

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των ενώσεων που περιγράφονται στην παρούσα εργασία ήταν εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα των εταιριών Aldrich, Merck, Fluka και Alfa-Aesar. Η καθαρότητα των αντιδραστηρίων ήταν 99% και άνω και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Οι διαλύτες ήταν υψηλής καθαρότητας (99%) των εταιριών Labscan και Merck. Το CH_2Cl_2 που χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης στις αντιδράσεις είχε ως σταθεροποιητή αμυλένιο. Στις περιπτώσεις που απαιτήθηκε η χρήση ξηρών διαλυτών, οι εμπορικά διαθέσιμοι διαλύτες υπέστησαν περαιτέρω επεξεργασία: το CH_2Cl_2 , η διοξάνη και η MeOH φυλάχθηκαν πάνω από μοριακά κόσκινα.

4.1.2. Χρωματογραφική ανάλυση

Για τον έλεγχο της πορείας των αντιδράσεων χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (Thin Layer Chromatography, TLC). Χρησιμοποιήθηκαν πλάκες αλουμινίου, πάχους 0.25 mm, επιστρωμένες με silica gel και φθορίζον υλικό που απορροφά στα 254 nm (Silica gel 60 F254) της εταιρίας Merck. Ο χρωματογραφικός χαρακτηρισμός των ενώσεων πραγματοποιήθηκε με τη μέτρηση του συντελεστή ανάσχεσης (R_f) σε διάφορα συστήματα ανάπτυξης. Για την εμφάνιση των χρωματογραφιών χρησιμοποιήθηκε λάμπα υπεριώδους ακτινοβολίας (254 nm). Οι ενώσεις που συντέθηκαν καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης. Η έκλουση πραγματοποιήθηκε με τη δύναμη της βαρύτητας (στήλη gravity), όπου χρησιμοποιήθηκε ως υλικό πλήρωσης Silica gel 60 (0.063-0.200 mm) της εταιρίας Merck. Τα συστήματα έκλουσης που χρησιμοποιήθηκαν είναι διαφορετικά για κάθε ένωση και αναφέρονται στις πειραματικές μεθόδους.

4.1.3. Ταυτοποίηση/ Χαρακτηρισμός ενώσεων

Φασματοσκοπία μάζας (MASS): Τα φάσματα μάζας ελήφθησαν σε φασματόμετρο ThermoFinnigan Surveyor MSQ, που διαθέτει το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, με την μέθοδο ESI (ElectroSpray Ionization, ιονισμός μέσω ηλεκτροψεκασμού) για την παραγωγή των ιόντων.

Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR): Οι ενώσεις που παρασκευάστηκαν στην παρούσα εργασία, ταυτοποιήθηκαν και χαρακτηρίστηκαν με ^1H και ^{13}C φασματοσκοπία NMR. Τα όργανα που διαθέτει το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας είναι τύπου Mercury 200 MHz Varian και τύπου Bruker 400 MHz Avance. Η συχνότητα συντονισμού NMR για τα φάσματα ^1H ήταν στα 200 MHz και για τα φάσματα ^{13}C στα 50 MHz στο Mercury, ενώ στο Bruker στα 400 MHz για τα φάσματα ^1H και στα 101 MHz για τα φάσματα ^{13}C . Τα φάσματα ^{13}C είναι πλήρως αποσυζευγμένα από πρωτόνιο. Οι δευτεριωμένοι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν CDCl_3 , CD_3OD και $\text{d}_6\text{-DMSO}$ των εταιριών Euriso-top, Aldrich και Acros Organics. Οι χημικές μετατοπίσεις (δ) εκφράζονται σε ppm, ενώ οι σταθερές σύζευξης (J) σε Hz. Η κλίμακα δ (ppm) στα φάσματα ^1H NMR είναι βαθμονομημένη μέσω βιβλιογραφίας σύμφωνα με τη χημική μετατόπιση του πρωτονιωμένου συστατικού που υπάρχει ως πρόσμιξη στους δευτεριωμένους διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν και είναι οι εξής: α. CDCl_3 : 7.27 ppm (χημική μετατόπιση πρόσμιξης CHCl_3), β. CD_3OD : 3.31 ppm (ο μέσος όρος των χημικών μετατοπίσεων όλων των πιθανών πρωτονιωμένων μορφών της CD_3OD) γ. $\text{d}_6\text{-DMSO}$: 2.50 ppm (μέσος όρος των χημικών μετατοπίσεων όλων των πρωτονιωμένων μορφών του $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$). Ομοίως, για τα φάσματα ^{13}C : α. CDCl_3 : 77.0 ppm, β. CD_3OD : 49.0 ppm, γ. $\text{d}_6\text{-DMSO}$: 39.5 ppm.

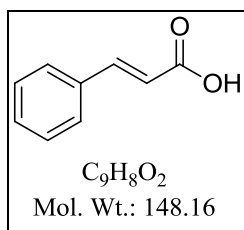
Βρίσκονται σε εξέλιξη πειράματα φασματοσκοπίας δύο διαστάσεων για την ταυτοποίηση των ενώσεων και τη διαμορφωτική τους ανάλυση.

4.2. Γενικό συνθετικό μέρος

4.2.1. Γενική μέθοδος σύνθεσης κινναμωμικών οξέων

Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται αρωματική αλδεΐδη (6.36 mmol), μηλονικό οξύ (1.00 g, 9.61 mmol), πιπεριδίνη (0.1 mL) και πυριδίνη (3.2 mL) και το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε ελαιόλουτρο θερμοστατημένο στους 100°C υπό ανάδευση για 4 ώρες με κάθετο ψυκτήρα αναρροής. Στη συνέχεια, οξινίζεται με HCl 6N μέχρι pH=1, προστίθενται 5 mL H₂O και το μίγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Ακολουθεί διήθηση υπό κενό, έκπλυση με H₂O μέχρι pH=4-5 και ξήρανση για 18 ώρες στον ηθμό υπό κενό, ώστε να παραληφθεί το προϊόν.

Κινναμωμικό οξύ (9)⁹⁹



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμωμικών οξέων από την βενζαλδεΐδη (1) (0.68 g, 6.36 mmol).

Λευκό στερεό

α = 72% (0.68 g)

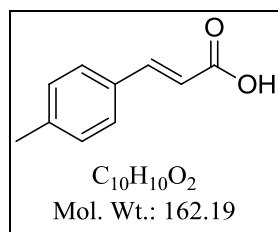
R_f = 0.55 (CHCl₃/MeOH 9:1)

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ 12.45 (bs, 1H), 7.70–7.57 (m, 3H), 7.36 (s, 3H), 6.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO): δ 167.9, 144.2, 134.5, 130.4, 129.1, 128.4, 119.5

MS (ESI) *m/z* υπολογίζεται για C₉H₇O₂⁻ [M-H]⁻ 147.0, βρέθηκε 146.9.

4-μεθυλο-κινναμωμικό οξύ (10) ⁹⁹



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμωμικών οξέων από την 4-τολουολαδεΐδη (2) (0.76 g, 6.36 mmol).

Λευκό στερεό

$\alpha = 83\%$ (0.85 g)

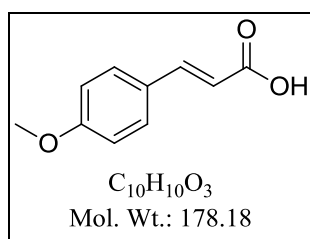
$R_f = 0.51$ ($CHCl_3/MeOH$ 9:1)

1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 12.38 (bs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO): δ 167.9, 144.1, 140.3, 131.7, 129.7, 128.3, 118.2, 21.1

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{10}H_9O_2^- [M-H]^-$ 161.1, βρέθηκε 161.1.

4-μεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (11) ⁹⁹



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμωμικών οξέων από την 4-ανισαλαδεΐδη (3) (0.87 g, 6.36 mmol).

Λευκό στερεό

$\alpha = 80\%$ (0.90 g)

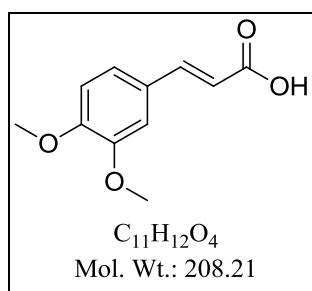
$R_f = 0.56$ ($CHCl_3/MeOH$ 9:1)

^1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J =16.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO): δ 168.1, 161.1, 143.9, 130.1, 127.0, 116.7, 114.5, 55.4

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_3^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 177.1, βρέθηκε 177.0.

3,4-διμεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (12)⁹⁹



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμωμικών οξέων από την βερατραλδεΐδη (4) (1.06 g, 6.36 mmol).

Λευκό στερεό

α = 96% (1.26 g)

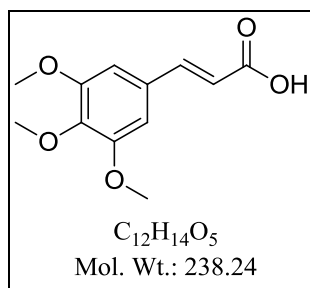
R_f = 0.52 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1)

^1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 7.52 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO): δ 168.0, 150.8, 149.0, 144.3, 127.1, 122.8, 116.8, 111.5, 110.3, 55.6, 55.6

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 207.1, βρέθηκε 207.1.

3,4,5-τριμεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (13) ¹⁰⁰



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμωμικών οξέων από την 3,4,5-τριμεθοξυ-βενζαλδεΐδη (5) (1.25 g, 6.36 mmol).

Λευκό στερεό

α = 80% (1.2 g)

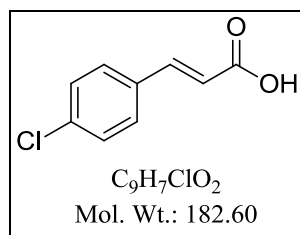
R_f = 0.93 (CHCl₃/MeOH 9:1)

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ 12.32 (bs, 1H), 7.52 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.54 (d, J = 15.9, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.67 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO): δ 167.8, 153.1, 144.2, 139.3, 129.9, 118.5, 105.8, 60.1, 56.0

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{12}H_{13}O_5^-$ [M-H]⁻ 237.1, βρέθηκε 237.1.

4-χλωρο-κινναμωμικό οξύ (14) ⁹⁹



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμωμικών οξέων από την 4-χλωρο-βενζαλδεΐδη (6) (0.89 g, 6.36 mmol).

Λευκό στερεό

α = 90% (1.05 g)

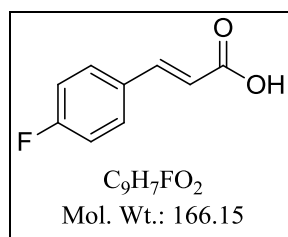
R_f = 0.95 (CHCl₃/MeOH 9:1)

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO): δ 167.5, 142.6, 134.8, 133.3, 130.0, 129.0, 120.1

MS (ESI) *m/z* υπολογίζεται για C₉H₆ClO₂⁻ [M-H]⁻ 181.0, βρέθηκε 180.8.

4-φθορο-κινναμωμικό οξύ (15)⁹⁹



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμωμικών οξέων από την 4-φθορο-βενζαλδεΐδη (**7**) (0.68 mL, 6.36 mmol).

Πορτοκαλόχρουν στερεό

α = 99% (1.05 g)

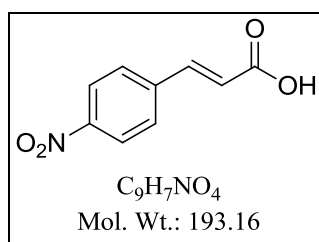
R_f = 0.76 (CHCl₃/MeOH 9.9:0.1)

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ 12.41 (bs, 1H), 7.82 – 7.69 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ 167.7, 163.2 (d, *J* = 249.3 Hz), 142.8, 131.0 (d, *J* = 1.7 Hz), 130.6 (d, *J* = 8.5 Hz), 119.2, 115.9 (d, *J* = 21.8 Hz).

MS (ESI) *m/z* υπολογίζεται για C₉H₆FO₂⁻ [M-H]⁻ 165.0, βρέθηκε 165.1.

4-νιτρο-κινναμωμικό οξύ (16)¹⁰¹



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμωμικών οξέων από την 4-νιτρο-βενζαλδεΐδη (**8**) (0.96 g, 6.36 mmol).

Πορτοκαλόχρουν στερεό

α = 89% (1.09 g)

R_f = 0.75 (CHCl₃/MeOH 9.9:0.1)

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 16.0, 2.1 Hz, 1H).

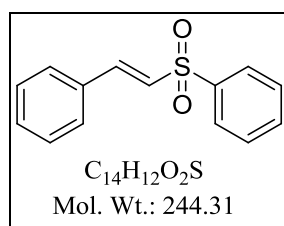
¹³C NMR (50 MHz, DMSO): δ 167.1, 148.0, 141.4, 140.8, 129.3, 124.0, 123.6.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για C₉H₆NO₄⁻ [M-H]⁻ 192.0, βρέθηκε 192.0.

4.2.2. Γενική μέθοδος σύνθεσης *E*-βινυλοσουλφονών

Σε δοκιμαστικό σωλήνα προστίθενται το κινναμωμικό οξύ (**9-16**) ή το φερουλικό οξύ (**17**) (1.00 mmol), τολουόλιο (6.7 mL), βενζυλοσουλφινικό νάτριο (0.66 g, 4.00 mmol), I₂ (0.51 g, 2.00 mmol) και δι-τερτ-βουτυλο-υπεροξειδίο (DTBP) (0.37 mL, 2.00 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 100 °C για 18 ώρες παρουσία αέρα. Στη συνέχεια, το μίγμα της αντίδρασης μεταφέρεται ποσοτικά σε διαχωριστική χοάνη, όπου αραιώνεται με AcOEt (40 mL). Ακολουθεί εκχύλιση της οργανικής φάσης με κορεσμένο διάλυμα NaCl (5 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na₂SO₄, διηθείται και συμπυκνώνεται. Το προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό μετά από χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) σε αναλογίες που περιγράφονται για κάθε ένωση ξεχωριστά.

(*E*)-(2-(φαινυλο-σουλφονυλο)βινυλο)βενζόλιο (**18**)⁸⁴



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-βινυλοσουλφονών από το κινναμωμικό οξύ (**9**) (0.15 g, 1.00 mmol). Χρειάστηκε να γίνουν δύο στήλες για τον καθαρισμό του προϊόντος, η πρώτη με σύστημα AcOEt/PE (40-60°C) 1:7 και η δεύτερη με AcOEt/PE (40-60°C) 1:5.

Υποκίτρινο στερεό

α = 74% (0.18 g)

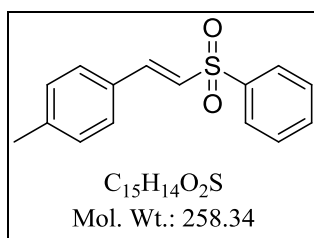
R_f = 0.38 (AcOEt/PE (40-60°C) 1:7)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.99 – 7.87 (m, 2H), 7.66 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 3H), 6.87 (d, J = 15.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 142.4, 140.6, 133.4, 132.2, 131.2, 129.3, 129.0, 128.6, 127.6, 127.2.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{S}^+ [\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 262.1, βρέθηκε 262.0.

(*E*)-1-μεθυλο-4-(2-(φαινυλο-σουλφονυλο)βινυλο)βενζόλιο (19**)** ⁸⁴



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-βινυλοσουλφονών από το 4-μεθυλο-κινναμωμικό οξύ (**10**) (0.05 g, 0.31 mmol). Χρειάστηκε να γίνουν δύο στήλες για τον καθαρισμό του προϊόντος, και οι δύο με σύστημα AcOEt/PE (40-60°C) 1:5.

Λευκό στερεό

α = 50% (0.04 g)

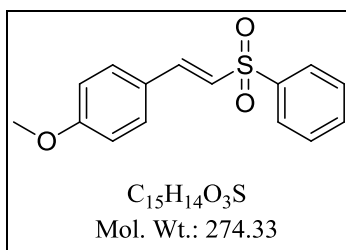
R_f = 0.45 (AcOEt/PE (40-60°C) 1:5)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 142.7, 142.0, 141.0, 133.4, 129.9, 129.7, 129.4, 128.7, 127.7, 126.1, 21.7.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259.1, βρέθηκε 259.0.

(E)-1-μεθοξυ-4-(2-(φαινυλο-σουλφονυλο)βινυλο)βενζόλιο (20) ⁸⁴



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-βινυλοσουλφονών από το 4-μεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (11) (0.15 g, 0.84 mmol). Χρειάστηκε να γίνουν δύο στήλες για τον καθαρισμό του προϊόντος, και οι δύο με σύστημα AcOEt/PE (40-60°C) 1:5.

Λευκό στερεό

$\alpha = 84\%$ (0.19 g)

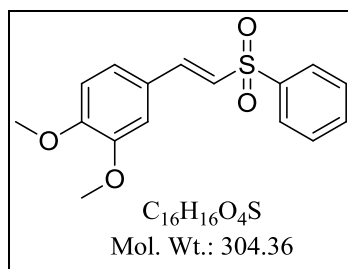
$R_f = 0.27$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:5)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 162.0, 142.2, 141.1, 133.2, 130.4, 129.2, 127.4, 124.8, 124.3, 114.5, 55.4.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 297.1, βρέθηκε 296.7.

(E)-1,2-διμεθοξυ-4-(2-(φαινυλο-σουλφονυλο)βινυλο)βενζόλιο (21) ⁸⁴



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-βινυλοσουλφονών από το 3,4-διμεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (**12**) (0.15 g, 0.72 mmol). Χρειάστηκε να γίνουν δύο στήλες για τον καθαρισμό του προϊόντος, και οι δύο με σύστημα AcOEt/PE (40-60°C)1:2.

Πορτοκαλόχρουν στερεό

$\alpha = 71\%$ (0.16 g)

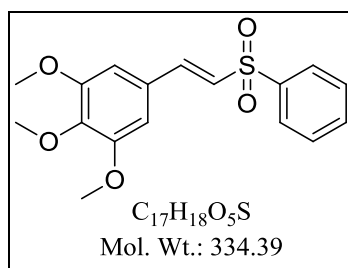
$R_f = 0.42$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:2)

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.65 – 7.48 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 151.8, 149.3, 142.6, 141.1, 133.2, 129.3, 127.5, 125.2, 124.6, 123.6, 111.1, 109.9, 56.0, 55.9.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{16}H_{17}O_4S^+$ $[M+H]^+$ 305.1, βρέθηκε 305.1.

(E)-1,2,3-τριμεθοξυ-5-(2-(φαινυλο-σουλφονυλο)βινυλο)βενζόλιο (22) ⁸⁴



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-βινυλοσουλφονών από το 3,4,5-τριμεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (**13**) (0.15 g, 0.63 mmol). Χρειάστηκε να γίνουν δύο στήλες για τον καθαρισμό του προϊόντος, και οι δύο με σύστημα AcOEt/PE (40-60°C) 1:2.

Πορτοκαλόχρουν στερεό

α = 65% (0.14 g)

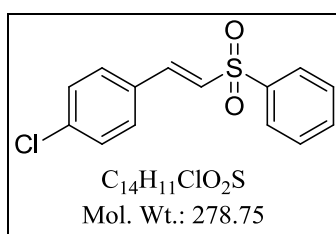
R_f = 0.47 (AcOEt/PE (40-60°C) 1:2)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.96 – 7.90 (m, 2H), 7.65 – 7.50 (m, 4H), 6.81 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.84 (s, 9H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 142.7, 140.8, 133.4, 129.4, 127.8, 127.6, 126.4, 105.8, 61.0, 56.2.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 352.1, βρέθηκε 352.1.

(E)-1-χλωρο-4-(2-(φαινυλο-σουλφονυλο)βινυλο)βενζόλιο (23)⁸⁴



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-βινυλοσουλφονών από το 4-χλωρο-κινναμωμικό οξύ (**14**) (0.15 g, 0.82 mmol). Χρειάστηκε να γίνουν δύο στήλες για τον καθαρισμό του προϊόντος, και οι δύο με σύστημα AcOEt/PE (40-60°C) 1:4.

Υποκίτρινο στερεό

α = 70% (0.16 g)

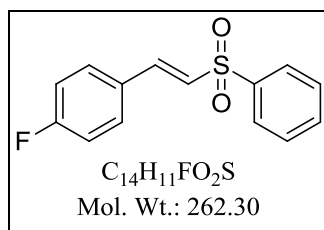
R_f = 0.34 (AcOEt/PE (40-60°C) 1:4)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.99 – 7.85 (m, 2H), 7.68 – 7.46 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 15.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 141.0, 140.4, 137.2, 133.5, 130.8, 129.8, 129.4, 129.3, 127.9, 127.7.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClO}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.0, βρέθηκε 279.3.

(E)-1-φθορο-4-(2-(φαινυλο-σουλφονυλο)βινυλο)βενζόλιο (24) ⁸⁴



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-βινυλοσουλφονών από το 4-φθορο-κινναμωμικό οξύ (**15**) (0.15 g, 0.90 mmol). Χρειάστηκε να γίνουν δύο στήλες για τον καθαρισμό του προϊόντος, και οι δύο με σύστημα AcOEt/PE (40-60°C) 1:4.

Υποκίτρινο στερεό

$\alpha = 83\%$ (0.20 g)

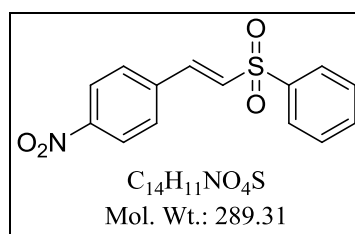
$R_f = 0.47$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:4)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.70 – 7.41 (m, 6H), 7.05 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 164.3 (d, $J = 252.5$ Hz), 141.1, 140.6, 133.4, 130.7 (d, $J = 8.8$ Hz), , 129.4, 128.6 (d, $J = 3.2$ Hz), 127.6, 127.0 (d, $J = 2.3$ Hz), 116.2 (d, $J = 22.1$ Hz).

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για C₁₄H₁₂FO₂S⁺ [M+H]⁺ 263.1, βρέθηκε 263.0, για C₁₄H₁₂FO₂S⁺ [M+NH₄]⁺ 280.1, βρέθηκε 280.2, για C₁₄H₁₂FO₂S⁺ [M+Na]⁺ 285.1, βρέθηκε 285.0.

(E)-1-νιτρο-4-(2-(φαινυλο-σουλφονυλο)βινυλο)βενζόλιο (25) ⁸⁴



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-βινυλοσουλφονών από το 4-νιτρο-κινναμωμικό οξύ (**16**) (0.15 g,

0.78 mmol). Χρειάστηκε να γίνουν δύο στήλες για τον καθαρισμό του προϊόντος, και οι δύο με σύστημα AcOEt/PE (40-60°C) 1:4.

Πορτοκαλόχρουν στερεό

$\alpha = 50\%$ (0.11 g)

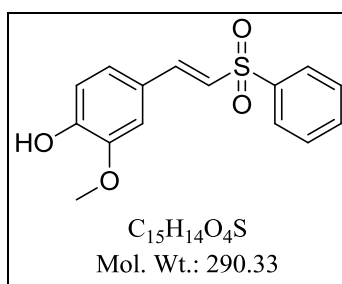
$R_f = 0.28$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:4)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.99 – 7.91 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.79 – 7.62 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, DMSO) δ 148.5, 140.0, 139.4, 138.8, 134.0, 132.2, 130.2, 129.8, 127.4, 124.0.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{S}^+ [\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 307.0, βρέθηκε 306.8

(E)-2-μεθοξυ-4-(2-(φαινυλο-σουλφονυλο)βινυλο)φαινόλη (26) ¹⁰²



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-βινυλοσουλφονών από το φερουλικό οξύ (**17**) (0.15 g, 0.77 mmol). Χρειάστηκε να γίνουν δύο στήλες για τον καθαρισμό του προϊόντος, η πρώτη με σύστημα AcOEt/PE (40-60°C) 1:2 και η δεύτερη με σύστημα PE (40-60°C) - Et₂O 1:5.

Λευκό αφρώδες στερεό

$\alpha = 30\%$ (0.06 g)

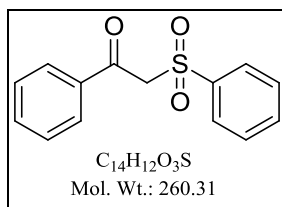
$R_f = 0.46$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:2)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl₃) δ 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.67 – 7.49 (m, 4H), 7.07 – 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.85 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 148.9, 147.0, 142.9, 141.2, 133.3, 129.4, 127.6, 124.9, 124.4, 123.9, 115.0, 110.0, 56.1.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{S}^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 289.1, βρέθηκε 289.1

4.2.3. 1-φαινυλο-2(φαινυλο-σουλφονυλο)αιθανόνη (27) ⁸⁹



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται βενζυλοσουλφινικό νάτριο (0.16 g, 1.00 mmol) σε μίγμα $\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$ 1:1 (1 mL) και αναδεύεται για 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, προστίθενται L-ιστιδίνη (0.03 g, 0.20 mmol) και φαινυλακετυλένιο (0.06 mL, 0.50 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Στη συνέχεια, μεταφέρεται ποσοτικά σε διαχωριστική χοάνη, όπου αραιώνεται με AcOEt (20 mL). Ακολουθεί εκχύλιση της οργανικής φάσης με H_2O (4 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na_2SO_4 , διηθείται και συμπυκνώνεται. Το προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό μετά από χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:3.

Πορτοκαλόχρουν στερεό

$\alpha = 40\%$ (0.05 g)

$R_f = 0.45$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:3)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.97 – 7.82 (m, 4H), 7.68 – 7.42 (m, 6H), 4.74 (s, 2H).

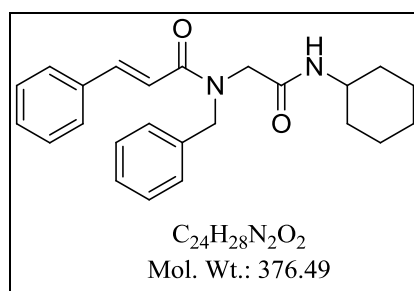
^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 188.2, 138.9, 135.9, 134.6, 134.5, 129.5, 129.4, 129.1, 128.8, 63.6.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 278.1, βρέθηκε 278.1

4.2.4. Γενική μέθοδος σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi

Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται βενζυλαμίνη (0.11 mL, 1.00 mmol), παραφορμαλδεΰδη (0.03 g, 1.00 mmol) και MeOH (6 mL) και αναδεύονται για 5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, προστίθενται το κινναμωμικό οξύ (**9-16**) ή το φερουλικό οξύ (**17**) (1.00 mmol) και το ισοκυανίδιο (1.00 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 5 ημέρες. Στη συνέχεια, συμπυκνώνεται και γίνεται χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) σε αναλογίες που περιγράφονται για κάθε ένωση ξεχωριστά και το προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό.

(E)-N-βενζυλο-N-(2-(κυκλοεξυλαμινο)-2-οξοαιθυλο)-3-φαινυλακρυλαμίδιο (28)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το κινναμωμικό οξύ (**9**) (0.07 g, 0.50 mmol) και το κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο (0.06 mL, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 2:3.

Λευκό στερεό

α = 86% (0.16 g)

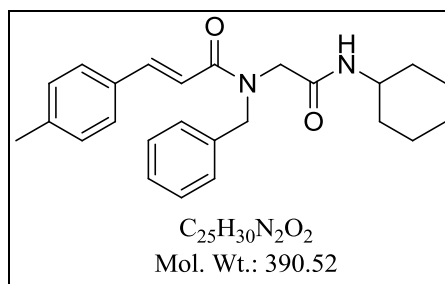
R_f = 0.54 (AcOEt/PE (40-60°C) 2:3).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.19 (m, 9H), 6.86 (m, 1H), 6.75 – 6.53 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.67 (bs, 1H), 2.10 - 1.51 (m, 5H), 1.32 - 0.85 (m, 5H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 167.7, 167.3, 167.2, 144.6, 144.3, 137.0, 136.1, 134.7, 130.0, 128.9, 128.8, 128.6, 127.9, 126.6, 116.4, 116.3, 52.4, 51.8, 51.3, 51.1, 48.2, 48.1, 32.8, 32.6, 25.4, 25.2, 24.7.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 375.2, βρέθηκε 374.9.

(E)-N-βενζυλο-N-(2-(κυκλοεξυλαμινο)-2-οξοαιθυλο)-3-(p-τολυλ)ακρυλαμίδιο (29)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το 4-μεθυλο-κινναμωμικό οξύ (**10**) (0.08 g, 0.50 mmol) και το κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο (0.06 mL, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 2:3.

Λευκό στερεό

α = 89% (0.17 g)

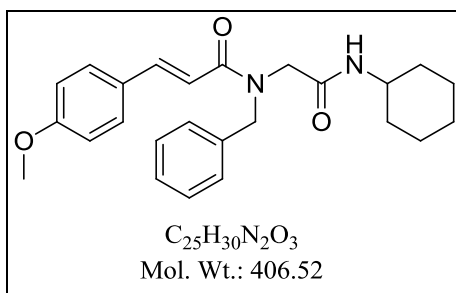
R_f = 0.80 (AcOEt/PE (40-60°C) 2:3).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.21 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.70 – 6.53 (m, 1H), 5.95 (bs, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.68 (bs, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.71 – 1.44 (m, 3H), 1.37 – 1.03 (m, 5H), 1.00 – 0.79 (m, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 168.1, 168.0, 167.5, 167.3, 144.7, 144.4, 140.4, 140.4, 137.1, 136.2, 132.0, 129.5, 129.0, 128.6, 128.0, 127.9, 126.7, 115.3, 115.0, 52.5, 51.9, 51.3, 51.2, 48.2, 48.1, 32.8, 32.6, 25.5, 25.3, 24.7, 21.4.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 389.2, βρέθηκε 389.0.

(E)-N-βενζυλο-N-(2-(κυκλοεξυλαμινο)-2-οξοαιθυλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)ακρυλαμίδιο (30)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το 4-μεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (**11**) (0.09 g, 0.50 mmol) και το κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο (0.06 mL, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Λευκό στερεό

$\alpha = 87\%$ (0.18 g)

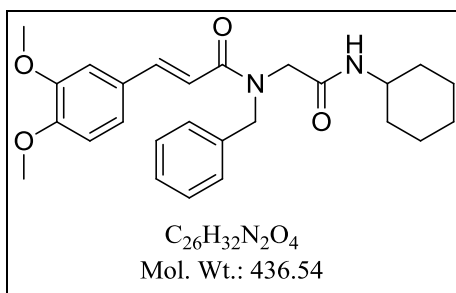
$R_f = 0.55$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.28 (m, 6H), 6.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 5.79 (bs, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.70 – 1.46 (m, 3H), 1.36 – 0.99 (m, 5H), 0.95 – 0.79 (m, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 168.2, 168.2, 167.4, 161.2, 144.6, 144.2, 136.3, 129.7, 129.0, 128.7, 128.0, 127.9, 127.5, 127.4, 126.7, 114.3, 113.8, 113.5, 55.4, 52.5, 52.2, 51.4, 48.2, 32.9, 32.6, 25.5, 25.4, 24.7.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{25}H_{29}N_2O_3^-$ $[M-H]^-$ 405.2, βρέθηκε 405.0.

**(E)-N-βενζυλο-N-(2-(κυκλοεξυλαμινο)-2-οξοαιθυλο)-3-(3,4-
διμεθοξυφαινυλ)ακρυλαμίδιο (31)**



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το 3,4-διμεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (**12**) (0.10 g, 0.50 mmol) και το κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο (0.06 mL, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Λευκό στερεό

$\alpha = 91\%$ (0.20 g)

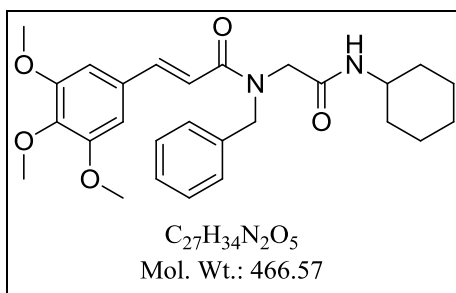
$R_f = 0.36$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 7.18 (m, 5H), 6.91 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.64 – 6.44 (m, 1H), 6.13 (bs, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.60 (bs, 1H), 1.74 (m 1H), 1.49 (m, 4H), 1.25 – 0.97 (m, 4H), 0.96 – 0.78 (m, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 167.9, 167.8, 167.4, 167.3, 150.6, 148.9, 144.4, 144.1, 137.0, 136.3, 128.8, 128.3, 127.7, 126.6, 122.2, 122.0, 114.1, 113.8, 110.9, 109.8, 109.7, 55.7, 52.4, 51.6, 51.1, 51.0, 48.1, 48.0, 32.4, 25.3, 25.1, 24.6.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{26}H_{31}N_2O_4^-$ $[M-H]^-$ 435.2, βρέθηκε 435.2.

**(E)-N-βενζυλο-N-(2-(κυκλοεξυλαμινο)-2-οξοαιθυλο)-3-(3,4,5-
τριμεθοξυφαινυλ)ακρυλαμίδιο (32)**



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το 3,4,5-τριμεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (**13**) (0.12 g, 0.50 mmol) και το κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο (0.06 mL, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Λευκό στερεό

$\alpha = 83\%$ (0.19 g)

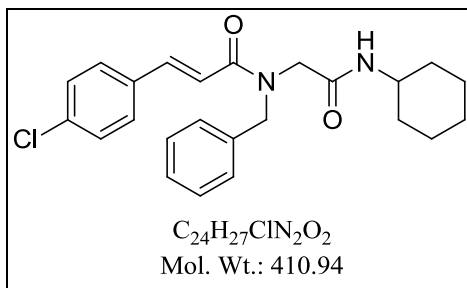
$R_f = 0.49$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.24 (m, 4H), 6.79 – 6.42 (m, 4H), 5.86 (bs, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.78 (s, 9H), 3.65 (bs, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.68 – 1.44 (m, 4H), 1.32 – 1.02 (m, 4H), 0.85 (m, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 168.0, 167.7, 167.3, 167.3, 153.3, 144.8, 144.3, 139.8, 137.0, 136.4, 130.4, 130.3, 129.0, 128.6, 128.0, 127.9, 126.7, 115.8, 115.4, 105.1, 60.9, 56.1, 52.6, 51.9, 51.3, 48.2, 48.1, 32.8, 32.6, 25.5, 25.2, 24.7.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{27}H_{33}N_2O_5^-$ $[M-H]^-$ 465.2, βρέθηκε 465.3.

**(E)-N-βενζυλο-N-(2-(κυκλοεξυλαμινο)-2-οξοαιθυλο)-3-(4-
χλωροφαινυλ)ακρυλαμίδιο (33)**



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το 4-χλωρο-κινναμωμικό οξύ (**14**) (0.09 g, 0.50 mmol) και το κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο (0.06 mL, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 2:3.

Υποκίτρινο στερεό

$\alpha = 92\%$ (0.19 g)

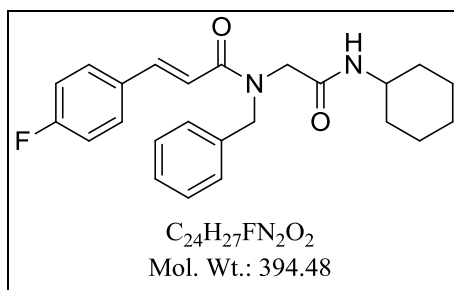
$R_f = 0.58$ (AcOEt/PE (40-60°C) 2:3).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.42 – 7.20 (m, 8H), 6.82 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.70 (bs, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.71 (s, 1H) 4.02 (s, 2H), 3.67 (bs, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.59 (m, 4H), 1.38 – 1.00 (m, 4H), 0.95 – 0.73 (m, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 168.0, 167.6, 167.2, 143.4, 143.1, 137.0, 136.1, 135.9, 133.3, 133.2, 129.2, 129.2, 128.8, 128.2, 128.0, 126.7, 117.0, 116.8, 52.6, 52.1, 51.5, 51.3, 48.2, 32.9, 32.7, 25.5, 25.3, 24.8.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{24}H_{26}ClN_2O_2^-$ $[M-H]^-$ 409.2, βρέθηκε 409.2.

(E)-N-βενζυλο-N-(2-(κυκλοεξυλαμινο)-2-οξοαιθυλο)-3-(4-φθοροφαινυλ)ακρυλαμίδιο (34)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το 4-φθορο-κινναμωμικό οξύ (**15**) (0.08 g, 0.50 mmol) και το κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο (0.06 mL, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 2:3.

Λευκό στερεό

$\alpha = 92\%$ (0.18 g)

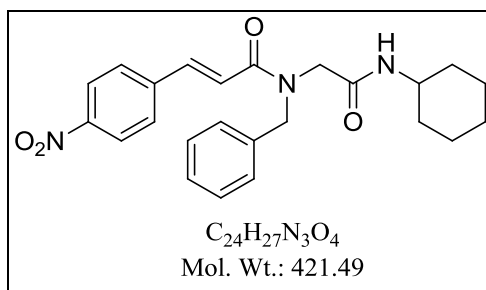
$R_f = 0.53$ (AcOEt/PE (40-60°C) 2:3).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.31 (m, 6H), 7.00 (m, 2H), 6.84 – 6.60 (m, 1H), 6.59 – 6.39 (m, 1H), 5.72 (bs, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.69 – 1.45 (m, 4H), 1.36 – 1.03 (m, 4H), 0.98 – 0.70 (m, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 168.0, 167.7, 167.3, 163.7 (d, $J = 251.4$ Hz), 143.6, 143.2, 137.1, 136.1, 131.1 (d, $J = 4.2$ Hz), 131.0, 129.9 (d, $J = 8.3$ Hz), 129.2, 129.1, 128.7, 128.2, 128.0, 126.7, 116.0 (d, $J = 21.5$ Hz), 52.5, 52.1, 51.5, 51.3, 48.2, 32.9, 32.7, 25.5, 25.5, 25.3, 24.7.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{24}H_{26}FN_2O_2^-$ $[M-H]^-$ 393.2, βρέθηκε 393.1.

**(E)-N-βενζυλο-N-(2-(κυκλοεξυλαμινο)-2-οξοαιθυλο)-3-(4-
νιτροφαινυλ)ακρυλαμίδιο (35)**



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το 4-νιτρο-κινναμωμικό οξύ (**16**) (0.10 g, 0.50 mmol) και το κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο (0.06 mL, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 2:3.

Υποκίτρινο στερεό

$\alpha = 60\%$ (0.12 g)

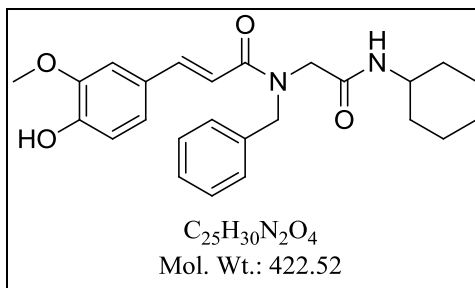
$R_f = 0.34$ (AcOEt/PE (40-60°C) 2:3).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 – 8.19 (m, 1H), 8.04 – 7.86 (m, 2H), 7.75 – 7.59 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.38 – 7.18 (m, 6H), 5.73 (bs, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.53 (bs, 1H), 1.75 – 1.53 (m, 4H), 1.27 – 1.11 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.8, 166.6, 166.0, 165.6, 147.6, 147.5, 141.8, 141.6, 139.5, 138.7, 137.7, 137.4, 129.1, 128.9, 128.6, 128.4, 127.8, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 123.9, 123.8, 123.3, 123.2, 122.7, 51.5, 49.7, 49.6, 48.5, 47.6, 47.6, 32.4, 32.3, 25.2, 3.11, 24.5, 24.4.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{24}H_{26}N_3O_4^-$ $[M-H]^-$ 420.2, βρέθηκε 420.1.

(E)-N-βενζυλο-N-(2-(κυκλοεξυλαμινο)-2-οξοαιθυλο)-3-(4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)ακρυλαμίδιο (36)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το φερουλικό οξύ (**17**) (0.10 g, 0.50 mmol) και το κυκλοεξυλο-ισοκυανίδιο (0.06 mL, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Υποκίτρινο στερεό

$\alpha = 76\%$ (0.16 g)

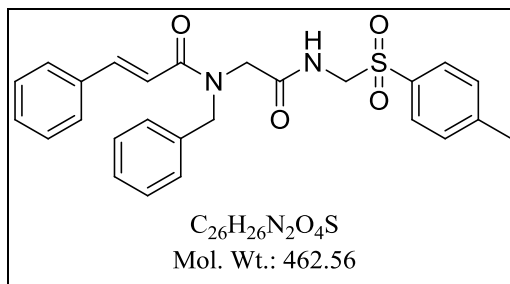
$R_f = 0.71$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1).

1H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.44 – 7.23 (m, 5H), 7.20 – 6.89 (m, 3H), 6.85 – 6.73 (m, 1H), 4.87 (s, 5H), 4.12 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.63 (bs, 1H), 1.95 – 1.54 (m, 5H), 1.39 – 1.10 (m, 5H).

^{13}C NMR (50 MHz, CD_3OD) δ 170.2, 169.8, 169.6, 150.1, 149.2, 145.4, 145.2, 138.4, 138.3, 129.9, 129.7, 129.2, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 123.7, 116.4, 115.1, 114.8, 111.8, 111.7, 56.4, 54.8, 53.7, 51.7, 51.1, 50.7, 33.6, 26.5, 26.0, 25.9.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{25}H_{29}N_2O_4^-$ $[M-H]^-$ 421.2, βρέθηκε 421.2.

(E)-N-βενζυλο-N-(2-οξο-2-(τοζυλομεθυλ)αμινο)αιθυλο)-3-φαινυλακρυλαμίδιο (37)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το κινναμωμικό οξύ (**9**) (0.15 g, 1.00 mmol) και το τοζυλο-μεθυλο-ισοκυανίδιο (0.20 g, 1.00 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 2:3.

Λευκό στερεό

α = 57% (0.26 g)

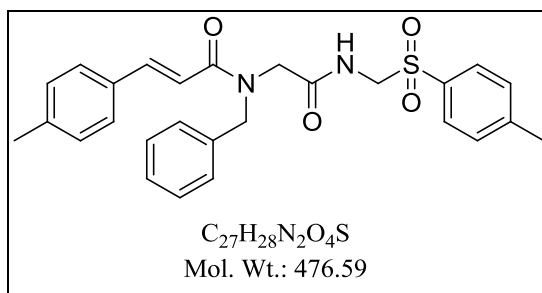
R_f = 0.38 (AcOEt/PE (40-60°C) 2:3).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (m, 1H), 7.85 – 7.60 (m, 3H), 7.51 – 7.06 (m, 12H), 6.83 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 168.9, 168.1, 145.2, 144.8, 135.8, 134.6, 133.9, 130.2, 129.9, 129.1, 128.9, 128.9, 128.1, 127.8, 126.6, 116.1, 60.3, 52.3, 50.0, 21.7

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{26}H_{27}N_2O_4S^+$ $[M+H]^+$ 463.2, βρέθηκε 463.2, για $C_{26}H_{27}N_2O_4S^+$ $[M+NH_4]^+$ 480.2, βρέθηκε 480.3.

(E)-N-βενζυλο-N-(2-οξο-2-(τοζυλομεθυλ)αμινο)αιθυλο)-3-(p-τολυλ)ακρυλαμίδιο (38)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το 4-μεθυλο-κινναμωμικό οξύ (**10**) (0.16 g, 1.00 mmol) και το τοζυλο-μεθυλο-ισοκυανίδιο (0.20 g, 1.00 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 2:3.

Λευκό στερεό

$\alpha = 46\%$ (0.22 g)

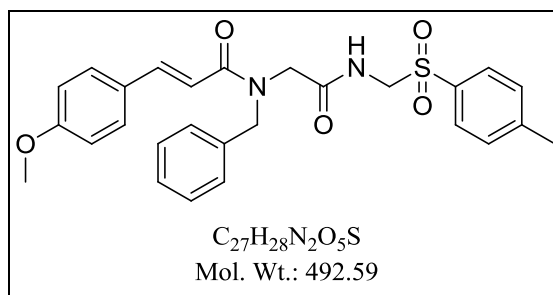
$R_f = 0.24$ (AcOEt/PE (40-60°C) 2:3).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 – 7.61 (m, 4H), 7.44 – 7.20 (m, 7H), 7.13 (m, 4H), 6.79 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.65 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0, 168.4, 145.3, 145.1, 140.7, 135.8, 134.0, 131.9, 129.9, 129.7, 129.1, 129.0, 128.2, 128.1, 126.7, 114.8, 60.3, 52.3, 50.2, 21.8, 21.5.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{27}H_{29}N_2O_4S^+$ $[M+H]^+$ 477.2, βρέθηκε 477.2.

(E)-N-βενζυλο-N-(2-οξο-2-(τοζυλομεθυλ)αμινο)αιθυλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλ)ακρυλαμίδιο (39)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το 4-μεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (**11**) (0.18 g, 1.00 mmol) και το τοζυλο-μεθυλο-ισοκυανίδιο (0.20 g, 1.00 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 2:3.

Λευκό στερεό

$\alpha = 49\%$ (0.24 g)

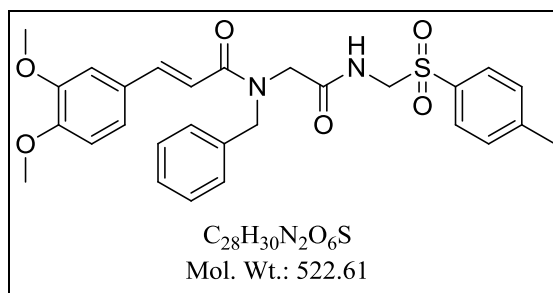
$R_f = 0.15$ (AcOEt/PE (40-60°C) 2:3).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.45 – 7.10 (m, 9H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.63 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0, 168.4, 161.3, 145.2, 144.6, 135.9, 134.0, 129.9, 129.8, 129.0, 128.9, 128.0, 127.4, 126.7, 114.3, 113.5, 60.3, 55.3, 52.3, 50.1, 21.7.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{27}H_{29}N_2O_5S^+$ $[M+H]^+$ 493.2, βρέθηκε 493.1.

**(E)-N-βενζυλο-N-(2-οξο-2-(τοζυλομεθυλ)αμινο)αιθυλο)-3-(3,4-
διμεθοξυφαινυλ)ακρυλαμίδιο (40)**



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το 3,4-διμεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (**12**) (0.10 g, 0.50 mmol) και το τοζυλο-μεθυλο-ισοκυανίδιο (0.10 g, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Λευκό στερεό

$\alpha = 50\%$ (0.13 g)

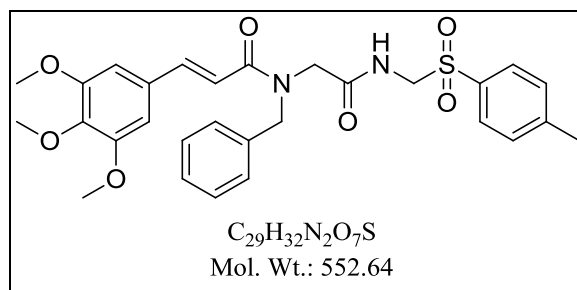
$R_f = 0.30$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (m, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 3H), 7.35 – 7.12 (m, 7H), 7.09-6.99 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.64 (m, 3H), 4.15 – 3.95 (m, 3H), 3.83 (s, 6H), 2.35 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0, 168.4, 151.0, 149.1, 145.2, 145.0, 136.0, 134.0, 129.9, 129.1, 129.0, 128.0, 127.7, 126.7, 122.3, 113.7, 111.1, 110.2, 60.3, 56.0, 52.4, 50.2, 21.8, 14.2.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{28}H_{31}N_2O_6S^+$ $[M+H]^+$ 523.2, βρέθηκε 523.4.

**(E)-N-βενζυλο-N-(2-οξο-2-(τοζυλομεθυλ)αμινο)αιθυλο)-3-(3,4,5-
τριμεθοξυφαινυλ)ακρυλαμίδιο (41)**



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το 3,4,5-τριμεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (**13**) (0.12 g, 0.50 mmol) και το τοζυλο-μεθυλο-ισοκυανίδιο (0.10 g, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Λευκό στερεό

$\alpha = 50\%$ (0.14 g)

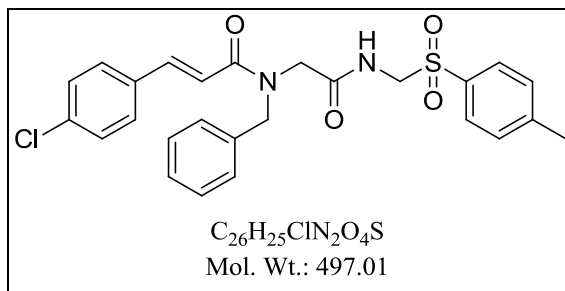
$R_f = 0.20$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 – 7.88 (m, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.36 – 7.11 (m, 6H), 6.77 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 4.65 (m, 4H), 4.03 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 2.36 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 168.9, 168.1, 153.4, 145.2, 144.8, 139.9, 136.1, 133.9, 130.3, 129.9, 129.1, 128.9, 128.1, 126.7, 115.4, 105.3, 60.9, 60.4, 56.2, 52.5, 50.1, 21.7.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{29}H_{33}N_2O_7S^+$ $[M+H]^+$ 553.2, βρέθηκε 553.2.

**(E)-N-βενζυλο-N-(2-οξο-2-(τοζυλομεθυλ)αμινο)αιθυλο)-3-(4-
χλωροφαινυλ)ακρυλαμίδιο (42)**



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το 4-χλωρο-κινναμωμικό οξύ (**14**) (0.09 g, 0.50 mmol) και το τοζυλο-μεθυλο-ισοκυανίδιο (0.10 g, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 2:3.

Λευκό στερεό

$\alpha = 61\%$ (0.15 g)

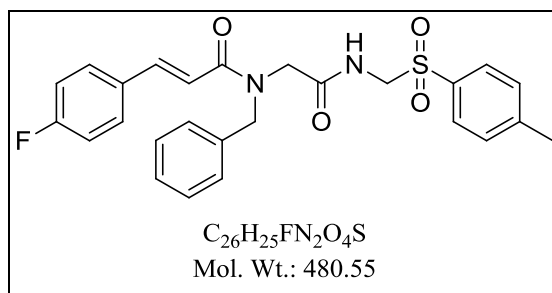
$R_f = 0.23$ (AcOEt/PE (40-60°C) 2:3).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 (m, 2H), 7.73 (s, 8H), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 7.43 (m, 4H), 7.39 – 7.33 (m, 6H), 7.29 (m, 3H), 7.21 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.71 (m, 4H), 4.65 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.4, 168.2, 166.1, 166.0, 144.5, 144.5, 140.8, 140.4, 137.5, 137.2, 134.6, 134.5, 134.1, 134.0, 134.0, 133.8, 129.8, 129.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 127.7, 127.3, 127.1, 126.9, 118.9, 118.6, 60.2, 51.2, 49.1, 48.8, 48.1, 21.1, 20.9.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{26}H_{26}ClN_2O_4S^+$ $[M+H]^+$ 497.1, βρέθηκε 497.4.

(E)-N-βενζυλο-N-(2-οξο-2-(τοζυλομεθυλ)αμινο)αιθυλο)-3-(4-φθοροφαινυλ)ακρυλαμίδιο (43)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το 4-φθορο-κινναμωμικό οξύ (**15**) (0.08 g, 0.50 mmol) και το τοζυλο-μεθυλο-ισοκυανίδιο (0.10 g, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 2:3.

Λευκό στερεό

$\alpha = 65\%$ (0.16 g)

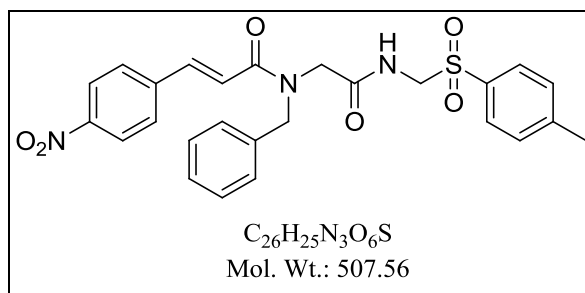
$R_f = 0.15$ (AcOEt/PE (40-60°C) 2:3).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (m, 4H), 7.48 – 7.09 (m, 9H), 7.07 – 6.91 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.62 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 168.9, 168.1, 163.8 (d, $J = 251.5$ Hz), 145.4, 143.8, 135.8, 134.0, 131.0 (d, $J = 3.1$ Hz),, 130.1, 130.0, 129.1 (d, $J = 9.6$ Hz), 128.2, 126.7, 116.1 (d, $J = 22.2$ Hz), 60.4, 52.4, 50.2, 21.8.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{26}H_{26}FN_2O_4S^+$ $[M+H]^+$ 481.2, βρέθηκε 481.5.

**(E)-N-βενζυλο-N-(2-οξο-2-(τοζυλομεθυλ)αμινο)αιθυλο)-3-(4-
νιτροφαινυλ)ακρυλαμίδιο (44)**



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το 4-νιτρο-κινναμωμικό οξύ (**16**) (0.10 g, 0.50 mmol) και το τοζυλο-μεθυλο-ισοκυανίδιο (0.10 g, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 2:3.

Υποκίτρινο στερεό

$\alpha = 50\%$ (0.13 g)

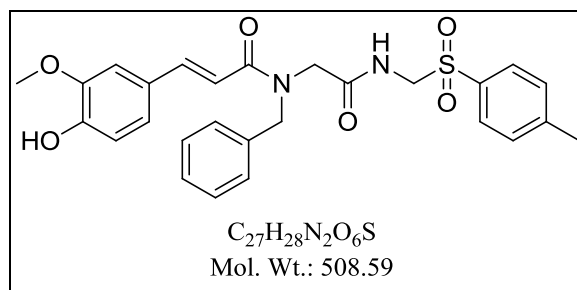
$R_f = 0.11$ (AcOEt/PE (40-60°C) 2:3).

1H NMR (400 MHz, DMSO) 9.09 (m, 1H), 8.24 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.51 – 7.25 (m, 11H), 7.21 (m, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.3, 168.1, 165.8, 165.6, 147.6, 147.6, 144.6, 144.5, 141.7, 141.4, 139.8, 139.2, 137.4, 137.1, 134.6, 134.6, 129.7, 129.1, 129.1, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.7, 127.4, 127.2, 127.0, 123.8, 122.7, 122.3, 60.2, 51.3, 49.1, 48.9, 48.1, 21.1, 21.0.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{26}H_{26}N_3O_6S^+$ $[M+H]^+$ 508.2, βρέθηκε 508.4.

(E)-N-βενζυλο-N-(2-οξο-2-(τοζυλομεθυλ)αμινο)αιθυλο)-3-(4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)ακρυλαμίδιο (45)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης προϊόντων αντίδρασης Ugi από το φερουλικό οξύ (**17**) (0.10 g, 0.50 mmol) και το τοζυλο-μεθυλο-ισοκυανίδιο (0.10 g, 0.50 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Λευκό αφρώδες στερεό

α= 20% (0.05 g)

R_f= 0.60 (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.31 (s, 4H), 7.17 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.97 – 6.79 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 6.08 (bs, 1H), 4.64 (m, 4H), 4.17 – 4.04 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

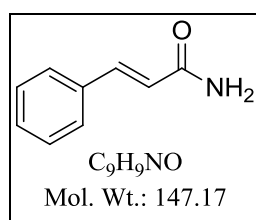
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 168.6, 148.1, 146.9, 145.4, 145.3, 136.0, 134.1, 130.0, 129.2, 129.0, 128.2, 127.3, 126.8, 122.5, 115.0, 113.3, 110.4, 60.5, 56.1, 52.4, 50.4, 21.8.

MS (ESI) *m/z* υπολογίζεται για C₂₇H₂₉N₂O₆S⁺ [M+H]⁺ 509.2, βρέθηκε 509.1.

4.2.5. Γενική μέθοδος σύνθεσης κινναμαμιδίων

Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται κινναμωμικό οξύ (**9-16**) (1.00 mmol) και *N*-υδροξυ-ηλεκτριμίδιο (0.13 g, 1.12 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (2.6 mL) και στη συνέχεια υπό ψύξη και ανάδευση προστίθεται υδροχλωρικό 1-αιθυλο-3-(3-διμεθυλ-αμινο-προπυλο)-καρβοδιιμίδιο EDC·HCl (0.19 g, 1.00 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Στη συνέχεια, μεταφέρεται ποσοτικά σε διαχωριστική χοάνη, όπου αραιώνεται με CH₂Cl₂. Ακολουθούν τρεις εκχυλίσεις της οργανικής φάσης, η πρώτη με H₂O, η δεύτερη με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ και η τελευταία με κορεσμένο διάλυμα NaCl. Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na₂SO₄, διηθείται και συμπυκνώνεται και έπειτα διαλύεται εκ νέου σε μίγμα CHCl₃/CH₃CN 1:2 (6 mL). Στο μίγμα προστίθεται διάλυμα υδ. NH₃ 25% (~2 mL) στάγδην υπό ανάδευση και υπό ψύξη στους 0°C μέχρι την εμφάνιση δύο φάσεων. Το διφασικό σύστημα αφήνεται υπό έντονη ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Στη συνέχεια, μεταφέρεται ποσοτικά σε διαχωριστική χοάνη, αραιώνεται με AcOEt και γίνεται εκχύλιση με H₂O. Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na₂SO₄, διηθείται και συμπυκνώνεται, και το προϊόν μετά τη συμπύκνωση παραλαμβάνεται καθαρό.

Κινναμαμίδιο (**54**)¹⁰³



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμαμιδίων από το κινναμωμικό οξύ (**9**) (1.26 g, 8.60 mmol).

Λευκό στερεό

α = 87% (1.10 g)

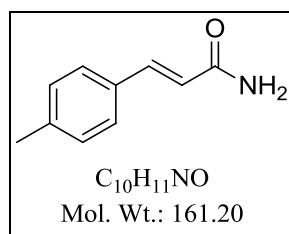
R_f = 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH 9.8:0.2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 7.47 – 7.34 (m, 4H), 7.09 (bs, 1H), 6.61 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.6, 139.1, 134.9, 129.4, 128.9, 127.5, 122.3.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 148.1, βρέθηκε 148.1.

4-μεθυλο-κινναμαμίδιο (55) ¹⁰³



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμαμιδίων από το 4-μεθυλο-κινναμωμικό οξύ (**10**) (1.31 g, 8.10 mmol).

Λευκό στερεό

α = 76% (0.99 g)

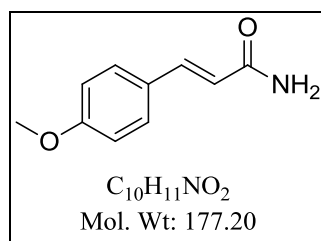
R_f = 0.67 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9.8:0.2)

^1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06 (bs, 1H), 6.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO) δ 166.8, 139.2, 139.1, 132.1, 129.5, 127.5, 121.3, 21.0.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 162.1, βρέθηκε 162.1.

4-μεθοξυ-κινναμαμίδιο (56) ¹⁰³



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμιδίων από το 4-μεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (**11**) (0.83 g, 4.60 mmol).

Λευκό στερεό

α = 83% (0.66 g)

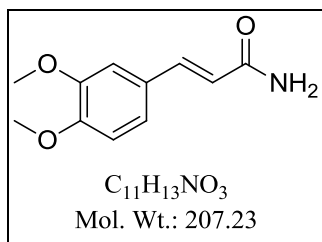
R_f = 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH 9.8:0.2)

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ 7.47 (t, J = 10.7 Hz, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ 167.0, 160.3, 138.9, 129.1, 127.4, 119.8, 114.4, 55.3.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για C₁₀H₁₂NO₂⁺ [M+H]⁺ 178.1, βρέθηκε 178.2.

3,4-διμεθοξυ-κινναμίδιο (**57**) ¹⁰⁴



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμιδίων από το 3,4-διμεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (**12**) (0.96 g, 4.60 mmol).

Λευκό στερεό

α = 79% (0.75 g)

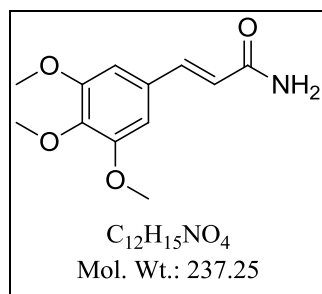
R_f = 0.26 (CH₂Cl₂/MeOH 9.8:0.2)

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.19 – 6.92 (m, 4H), 6.51 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ 167.1, 150.1, 148.9, 139.3, 127.7, 121.5, 120.0, 111.7, 109.9, 55.6, 55.4.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{11}H_{14}NO_3^+$ $[M+H]^+$ 208.1, βρέθηκε 208.2.

3,4,5-τριμεθοξυ-κινναμίδιο (58) ¹⁰⁵



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμιδίων από το 3,4,5-τριμεθοξυ-κινναμωμικό οξύ (**13**) (1.00 g, 4.20 mmol).

Λευκό στερεό

α = 81% (0.81 g)

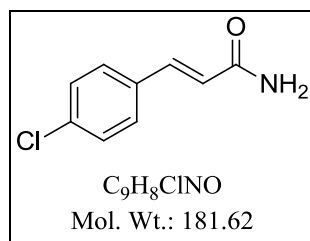
R_f = 0.50 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9.8:0.2)

1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 7.45 (bs, 1H), 7.36 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.05 (bs, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.68 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO) δ 166.8, 153.1, 139.5, 138.6, 130.6, 121.7, 104.9, 60.1, 55.9.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{12}H_{16}NO_4^+$ $[M+H]^+$ 238.1, βρέθηκε 238.3.

4-χλωρο-κινναμίδιο (59) ¹⁰³



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμιδίων από το 4-χλωρο-κινναμωμικό οξύ (**14**) (0.59 g, 3.20 mmol).

Λευκό στερεό

α = 81% (0.47 g)

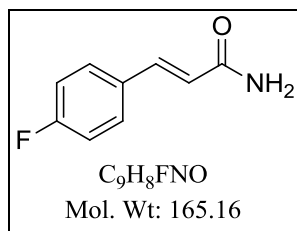
R_f = 0.65 (CH₂Cl₂/MeOH 9.8:0.2)

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.46 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.16 (bs, 1H), 6.62 (d, J = 16.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ 166.5, 137.8, 133.9, 129.3, 129.0, 123.2.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για C₉H₇CINO⁻ [M-H]⁻ 180.0, βρέθηκε 180.0.

4-φθορο-κινναμίδιο (60) ¹⁰³



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμιδίων από το 4-φθορο-κινναμωμικό οξύ (**15**) (1.50 g, 9.00 mmol).

Λευκό στερεό

α = 78% (1.16 g)

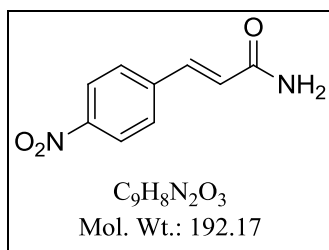
R_f = 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH 9.8:0.2)

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.57 (bs, 1H), 7.42 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.16 (bs, 1H), 6.56 (d, J = 15.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ 166.7, 162.8 (d, J = 239.4 Hz), 138.0, 131.5 (d, J = 3.2 Hz), 129.7 (d, J = 8.6 Hz), 122.3, 115.9 (d, J = 21.8 Hz).

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για C₉H₇FNO⁻ [M-H]⁻ 164.1, βρέθηκε 164.2.

4-νιτρο-κινναμαμίδιο (61)¹⁰³



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης κινναμαμιδίων από το 4-νιτρο-κινναμωμικό οξύ (**16**) (1.00 g, 5.20 mmol).

Λευκό στερεό

α = 82% (0.82 g)

R_f = 0.48 (CH₂Cl₂/MeOH 9.8:0.2)

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.68 (bs, 1H), 7.52 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.31 (bs, 1H), 6.80 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H).

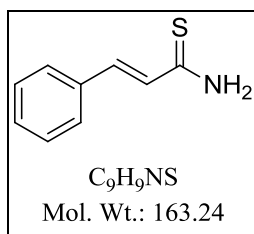
¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ 166.0, 147.5, 141.5, 136.9, 128.6, 126.7, 124.1.

MS (ESI) *m/z* υπολογίζεται για C₉H₇N₂O₃⁻ [M-H]⁻ 191.1, βρέθηκε 191.3.

4.2.6. Γενική μέθοδος σύνθεσης θειοαμιδίων από κινναμαμίδια

Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται το κινναμαμίδιο (**54-61**) (1.00 mmol), P₂S₅ (0.10 g, 0.22 mmol) και άνυδρη διοξάνη (12.8 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 80 °C για 2h. Στη συνέχεια, γίνεται χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) σε αναλογίες που περιγράφονται για κάθε ένωση ξεχωριστά και το προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό.

(E)-3-φαινυλοπροπ-2-ενοθειοαμίδιο (62) ¹⁰⁶



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης θειοαμιδίων από το κινναμίδιο (**54**) (0.10 g, 0.68 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Κίτρινο στερεό

α= 50% (0.06 g)

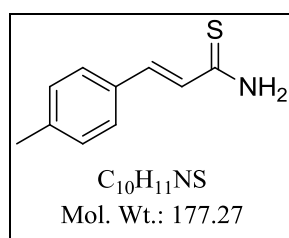
R_f= 0.68 (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1)

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.45 – 7.26 (m, 5H), 7.03 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CD₃OD) δ 199.5, 144.2, 136.2, 131.0, 130.0, 129.1, 127.4.

MS (ESI) *m/z* υπολογίζεται για C₉H₈NS⁻ [M-H]⁻ 162.0, βρέθηκε 162.2.

(E)-3-(4-μεθυλοφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (63)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης θειοαμιδίων από το 4-μεθυλο-κινναμίδιο (**55**) (0.28 g, 1.80 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Κίτρινο στερεό

α= 49% (0.19 g)

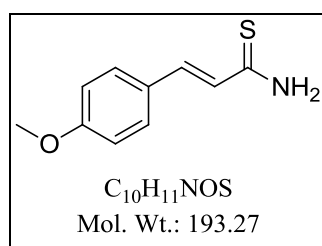
$R_f = 0.71$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1)

^1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.37 – 7.00 (m, 4H), 3.17 – 2.99 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO) δ 204.2, 139.8, 136.4, 129.7, 129.0, 127.9, 127.1, 20.7.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NS}^+$ $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}]^+$ 210.1, βρέθηκε 210.1.

(E)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (64)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης θειοαμιδίων από το 4-μεθοξυ-κινναμαμίδιο (**56**) (0.03 g, 0.14 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Κίτρινο στερεό

$\alpha = 37\%$ (0.01 g)

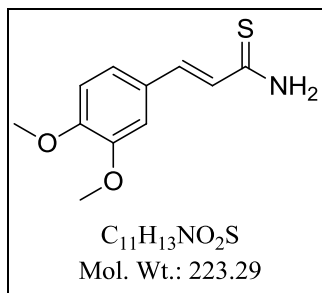
$R_f = 0.48$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.39 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 196.5, 160.6, 141.3, 129.5, 127.3, 125.1, 114.5, 55.3.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NOS}^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 192.1, βρέθηκε 192.0.

(E)-3-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (65)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης θειοαμιδίων από το 3,4-διμεθοξυ-κινναμαμίδιο (**57**) (0.70 g, 3.40 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Κίτρινο στερεό

α = 27% (0.08 g)

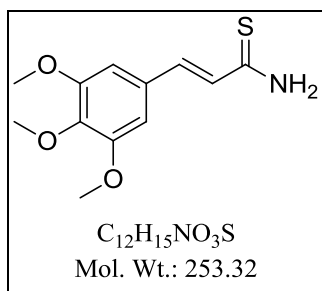
R_f = 0.32 (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1)

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.39 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.60 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 196.6, 150.5, 149.0, 141.7, 127.5, 125.3, 122.0, 111.8, 110.2, 55.6, 55.5.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{11}H_{12}NO_2S^-$ $[M-H]^-$ 222.1, βρέθηκε 222.3.

(E)-3-(3,4,5-τριμεθοξυφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (66)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης θειοαμιδίων από το 3,4,5-τριμεθοξυ-κινναμαμίδιο (**58**) (0.47 g, 1.98 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 7:3.

Κίτρινο στερεό

α = 60% (0.30 g)

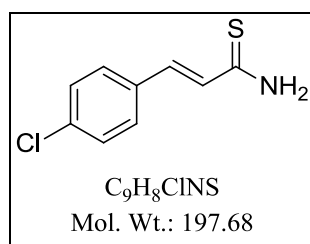
R_f = 0.72 (AcOEt/PE (40-60°C) 7:3)

^1H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 199.7, 154.8, 144.2, 141.0, 132.3, 127.2, 106.6, 61.2, 56.7.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 252.1, βρέθηκε 251.9.

(*E*)-3-(4-χλωροφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (**67**)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης θειοαμιδίων από το 4-χλωρο-κινναμαμίδιο (**59**) (0.35 g, 1.90 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Κίτρινο στερεό

α = 32% (0.12 g)

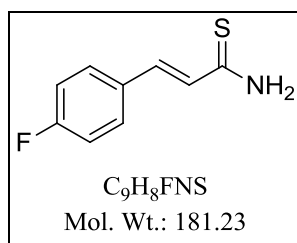
R_f = 0.58 (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 15.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 196.2, 139.6, 134.2, 133.8, 129.5, 129.1, 128.2.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClNS}^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 196.0, βρέθηκε 196.1.

(E)-3-(4-φθοροφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (68)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης θειοαμιδίων από το 4-φθορο-κινναμαμίδιο (**60**) (0.40 g, 2.40 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Κίτρινο στερεό

α = 50% (0.21 g)

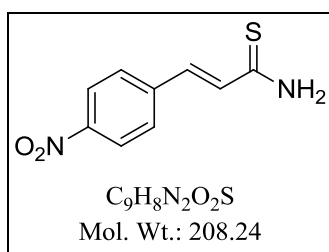
R_f = 0.78 (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.26 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 15.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 196.3, 162.9 (d, J = 247.9 Hz), 140.0, 131.4 (d, J = 3.1 Hz), 130.1 (d, J = 8.6 Hz), 127.4 (d, J = 2.1 Hz), 116.1 (d, J = 21.8 Hz).

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_9\text{H}_9\text{FNS}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 182.0, βρέθηκε 182.2.

(E)-3-(4-νιτροφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (69)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης θειοαμιδίων από το 4-νιτρο-κινναμαμίδιο (**61**) (0.36 g, 1.85 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Πορτοκαλί στερεό

α = 17% (0.06 g)

R_f = 0.64 (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 15.6 Hz, 1H).

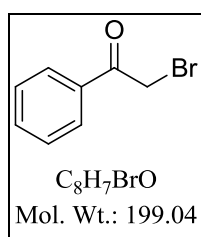
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 195.8, 147.6, 141.4, 138.0, 131.3, 128.9, 124.2.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 207.0, βρέθηκε 207.2.

4.2.7. Γενική μέθοδος σύνθεσης φαινακυλοβρωμιδίων

Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται διάλυμα Br_2 (0.6 mL, 11.00 mmol) σε διοξάνη (12 mL) και στη συνέχεια προστίθεται στάγδην υπό ψύξη στους 0°C και ανάδευση διάλυμα ακετοφαινόνης (10.00 mmol) σε διοξάνη (6 mL). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ (40-60°C) σε αναλογίες που περιγράφονται για κάθε ένωση ξεχωριστά και το προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό.

Φαινακυλο-βρωμίδιο (**74**)¹⁰⁷



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης φαινακυλοβρωμιδίων από την ακετοφαινόνη (**70**) (1.20 g, 10.00 mmol) και καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης Et₂O/PE (40-60°C) 1:3.

Λευκό στερεό

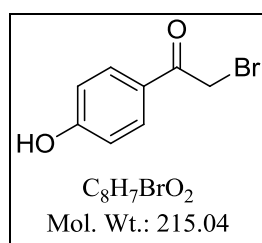
α= 70% (1.38 g)

R_f= 0.76 (Et₂O/PE (40-60°C) 1:3)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 4.29 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 190.5, 133.3, 133.2, 128.2, 128.2, 31.6.

4-υδροξυ-φαινακυλο-βρωμίδιο (**75**)¹⁰⁸



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης φαινακυλοβρωμιδίων από την 4-υδροξυ-ακετοφαινόνη (**71**) (1.36 g, 10.00 mmol) και καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης Et₂O/PE (40-60°C) 1:1.

Λευκό στερεό

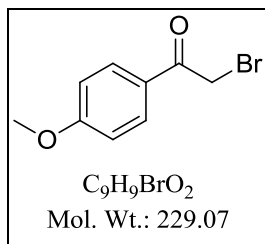
α= 62% (1.31 g)

R_f= 0.48 (Et₂O/PE (40-60°C) 1:1)

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ 10.56 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ 190.0, 162.8, 131.6, 125.5, 115.5, 33.7.

4-μεθοξυ-φαινακυλο-βρωμίδιο (76) ¹⁰⁷



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης φαινακυλοβρωμιδίων από την 4-μεθοξυ-ακετοφαινόνη (**72**) (1.50 g, 10.00 mmol) και καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης Et₂O/PE (40-60°C) 1:1.

Λευκό στερεό

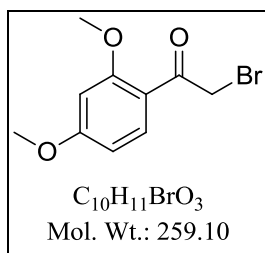
α= 56% (1.27 g)

R_f= 0.64 (Et₂O/PE (40-60°C) 1:1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 190.2, 163.6, 131.2, 126.8, 114.1, 55.6, 33.6.

2,4-διμεθοξυ-φαινακυλο-βρωμίδιο (77) ¹⁰⁹



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης φαινακυλοβρωμιδίων από την 2,4-διμεθοξυ-ακετοφαινόνη (**73**) (1.80 g, 10.00 mmol) και καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης Et₂O/PE (40-60°C) 1:1.

Μωβ στερεό

α= 55% (1.45 g)

$R_f = 0.23$ (Et₂O/PE (40-60°C) 1:1)

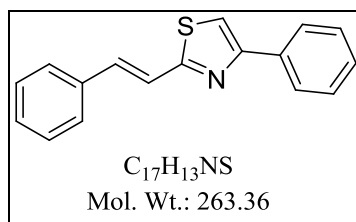
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.52 (s, 3H), 3.98 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 189.2, 161.0, 160.3, 136.1, 118.3, 103.6, 95.7, 56.5, 56.1, 37.2.

4.2.8. Γενική μέθοδος σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από θειοαμίδια

Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται το θειοαμίδιο (**62-69**) (1.00 mmol), το φαινακυλοβρωμίδιο (1.00 mmol) και άνυδρη MeOH (6.8 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Στη συνέχεια, συμπυκνώνεται και μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη, όπου αραιώνεται με AcOEt. Ακολουθεί εκχύλιση της οργανικής φάσης με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ και με H₂O. Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na₂SO₄, διηθείται και συμπυκνώνεται. Το προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό μετά από χρωματογραφία στήλης και σύστημα έκλουσης που περιγράφονται για κάθε ένωση ξεχωριστά.

(*E*)-4-φαινυλο-2-στυρυλοθειαζόλιο (**80**)¹¹⁰



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-φαινυλοπροπ-2-ενοθειαμίδιο (**62**) (0.05 g, 0.30 mmol) και το φαινακυλο-βρωμίδιο (**74**) (0.06 g, 0.30 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:9.

Λευκό στερεό

α = 40% (0.03 g)

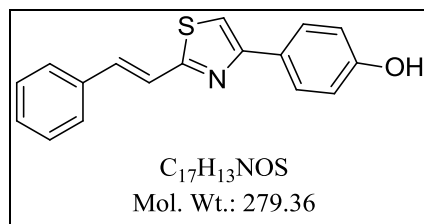
$R_f = 0.60$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:9)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.51 – 7.31 (m, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 156.3, 135.9, 134.7, 134.5, 129.1, 129.0, 128.9, 128.4, 127.3, 126.6, 121.8, 112.3.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NS}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264.1, βρέθηκε 264.2.

(E)-4-(4-υδροξυφαινυλο)-2-στυρυλοθειαζόλιο (81)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-φαινυλοπροπ-2-ενοθειαμίδιο (**62**) (0.22 g, 1.30 mmol) και το 4-υδροξυ-φαινακυλο-βρωμίδιο (**75**) (0.28 g, 1.30 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 4:6.

Λευκό στερεό

$\alpha = 81\%$ (0.10 g)

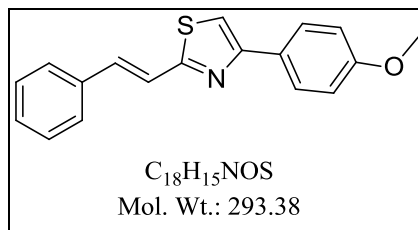
$R_f = 0.75$ (AcOEt/PE (40-60°C) 4:6)

^1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 3H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO) δ 165.6, 157.6, 155.4, 135.6, 133.7, 128.9, 127.6, 127.3, 125.4, 121.5, 115.5, 111.4.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NOS}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280.1, βρέθηκε 279.9.

(E)-4-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-στυρυλοθειαζόλιο (82)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-φαινυλοπροπ-2-ενοθειαμίδιο (**62**) (0.15 g, 0.90 mmol) και το 4-μεθοξυφαινακυλο-βρωμίδιο (**76**) (0.21 g, 0.90 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:9.

Λευκό στερεό

α = 25% (0.06 g)

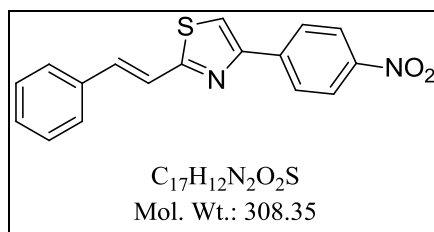
R_f = 0.52 (AcOEt/PE (40-60°C) 1:9)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.50 – 7.29 (m, 6H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166.7, 159.8, 156.1, 136.0, 134.5, 132.3, 129.0, 127.9, 127.4, 127.2, 121.8, 114.2, 110.6, 55.5.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{18}H_{16}NOS^+$ $[M+H]^+$ 294.1, βρέθηκε 294.1.

(E)-4-(4-νιτροφαινυλο)-2-στυρυλοθειαζόλιο (83)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-φαινυλοπροπ-2-ενοθειαμίδιο (**62**) (0.14 g, 0.80 mmol) και το 4-νιτροφαινακυλο-βρωμίδιο (**78**) (0.20 g, 0.80 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης Et₂O/PE (40-60°C) 4:6.

Λευκό στερεό

α = 73% (0.18 g)

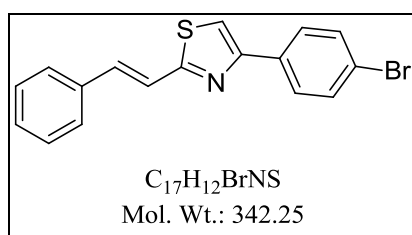
R_f = 0.60 (Et₂O/PE (40-60°C) 4:6)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.9, 152.7, 146.8, 139.9, 135.4, 134.9, 129.2, 128.9, 127.5, 127.0, 124.3, 121.1, 118.4.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για C₁₇H₁₃N₂O₂S⁺ [M+H]⁺ 309.1, βρέθηκε 309.1.

(E)-4-(4-βρωμοφαινυλο)-2-στυρυλοθειαζόλιο (84)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-φαινυλοπροπ-2-ενοθειοαμίδιο (**62**) (0.15 g, 0.90 mmol) και το 4-βρωμο-φαινακυλο-βρωμίδιο (**79**) (0.25 g, 0.90 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:9.

Λευκό στερεό

α = 35% (0.11 g)

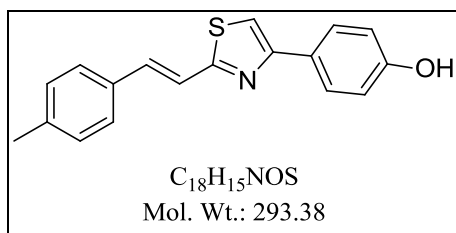
R_f = 0.75 (AcOEt/PE (40-60°C) 1:9)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.3, 153.8, 135.5, 134.3, 133.2, 131.8, 129.0, 128.9, 128.1, 127.4, 121.3, 121.2, 115.0.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{17}H_{13}BrNS^+$ $[M+H]^+$ 342.0, βρέθηκε 342.0.

(E)-4-(4-υδροξυφαινυλο)-2-(4-μεθυλοστυρυλο)θειαζόλιο (85)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-(4-μεθυλοφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (**63**) (0.10 g, 0.53 mmol) και το 4-υδροξυ-φαινακυλο-βρωμίδιο (**75**) (0.11 g, 0.53 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 3:7.

Υποκίτρινο στερεό

α = 62% (0.10 g)

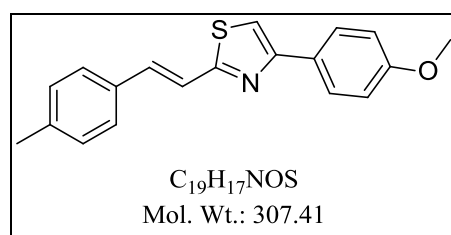
R_f = 0.60 (AcOEt/PE (40-60°C) 3:7)

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.8, 157.6, 155.3, 138.6, 133.7, 132.8, 129.5, 127.6, 127.3, 125.4, 120.5, 115.5, 111.1, 21.0.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{18}H_{14}NOS^-$ $[M-H]^-$ 292.1, βρέθηκε 292.3.

(E)-4-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-(4-μεθυλοστυρυλο)θειαζόλιο (86)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-(4-μεθυλοφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (**63**) (0.10 g, 0.53 mmol) και το 4-μεθοξυ-φαινακυλο-βρωμίδιο (**76**) (0.12 g, 0.53 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 2:8.

Υποκίτρινο στερεό

α = 48% (0.08 g)

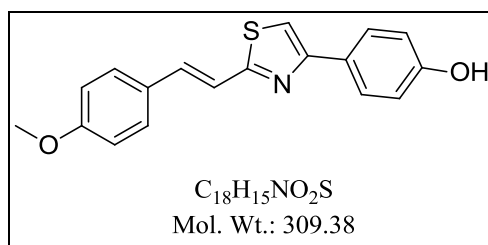
R_f = 0.66 (AcOEt/PE (40-60°C) 2:8)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 159.8, 155.9, 139.2, 134.6, 133.2, 132.4, 131.5, 129.7, 127.9, 127.2, 120.8, 114.2, 110.3, 55.5, 21.5.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NOS}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 308.1, βρέθηκε 308.3.

(*E*)-4-(4-υδροξυφαινυλο)-2-(4-μεθοξυστυρυλο)θειαζόλιο (87**)**



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (**64**) (0.10 g, 0.51 mmol) και το 4-υδροξυ-φαινακυλο-βρωμίδιο (**75**) (0.11 g, 0.51 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Υποκίτρινο στερεό

α = 77% (0.12 g)

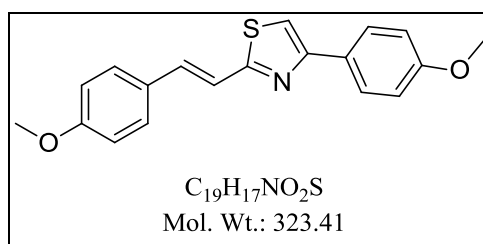
R_f = 0.74 (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.1, 160.0, 157.5, 155.2, 133.6, 128.8, 128.2, 127.5, 125.5, 119.3, 115.5, 114.4, 110.7, 55.3.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.1, βρέθηκε 310.1.

(E)-4-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-(4-μεθοξυστυρυλο)θειαζόλιο (88)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (**64**) (0.10 g, 0.51 mmol) και το 4-μεθοξυ-φαινακυλο-βρωμίδιο (**76**) (0.12 g, 0.51 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 2:8.

Υποκίτρινο στερεό

α = 68% (0.11 g)

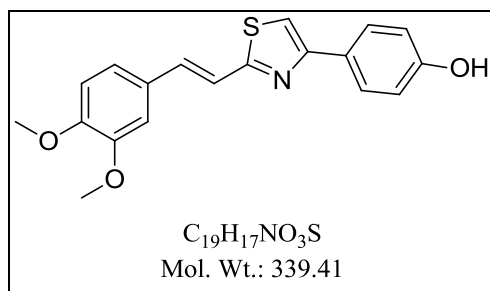
R_f = 0.72 (AcOEt/PE (40-60°C) 2:8)

^1H NMR (200 MHz, DMSO) δ 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 33.4 Hz, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 6H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO) δ 166.3, 160.0, 159.3, 154.8, 133.8, 128.9, 128.2, 127.5, 126.9, 119.2, 114.4, 114.2, 111.5, 55.2.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.1, βρέθηκε 324.1.

(E)-4-(4-υδροξυφαινυλο)-2-(3,4-διμεθοξυστυρυλο)θειαζόλιο (89)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (**65**) (0.10 g, 0.45 mmol) και το 4-υδροξυ-φαινακυλο-βρωμίδιο (**75**) (0.10 g, 0.45 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Υποκίτρινο στερεό

$\alpha = 88\%$ (0.13 g)

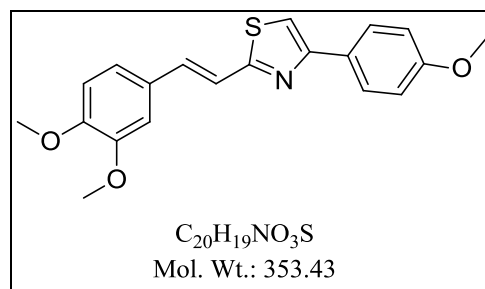
$R_f = 0.73$ (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1)

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.1, 157.5, 155.2, 149.8, 149.1, 134.0, 128.5, 127.5, 125.5, 121.2, 119.5, 115.5, 111.7, 110.6, 109.7, 55.6, 55.6.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $C_{19}H_{18}NO_3S^+ [M+H]^+$ 340.1, βρέθηκε 340.1.

(E)-4-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-(3,4-διμεθοξυστυρυλο)θειαζόλιο (90)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)προπ-2-ενοθειαμίδιο (**65**) (0.10 g, 0.45 mmol) και το 4-μεθοξυ-φαινακυλο-βρωμίδιο (**76**) (0.10 g, 0.45 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 4:6.

Υποκίτρινο στερεό

α = 82% (0.12 g)

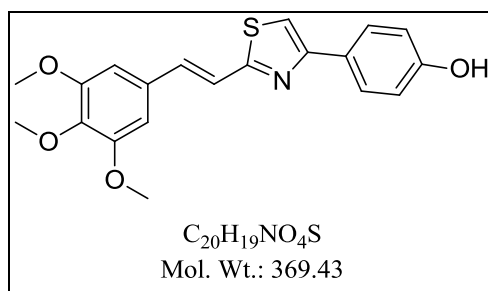
R_f = 0.72 (AcOEt/PE (40-60°C) 4:6)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.3, 159.2, 154.8, 149.8, 149.1, 134.1, 128.4, 127.4, 126.9, 121.3, 119.4, 114.2, 111.7, 111.5, 109.7, 55.6, 55.6, 55.2.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 354.1, βρέθηκε 354.2.

(*E*)-4-(4-υδροξυφαινυλο)-2-(3,4,5-τριμεθοξυστυρυλο)θειαζόλιο (91)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-(3,4,5-τριμεθοξυφαινυλο)προπ-2-ενοθειαμίδιο (**66**) (0.13 g, 0.51 mmol) και το 4-υδροξυ-φαινακυλο-βρωμίδιο (**75**) (0.11 g, 0.51 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 3:7.

Υποκίτρινο στερεό

α = 76% (0.14 g)

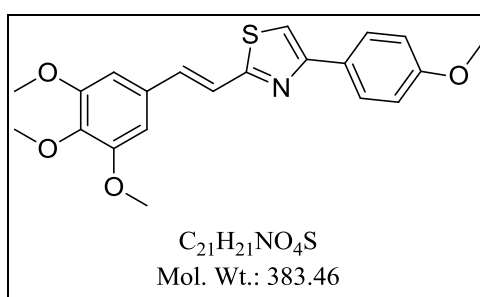
R_f= 0.60 (AcOEt/PE (40-60°C) 3:7)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.69 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.8, 157.6, 155.4, 153.1, 138.3, 134.0, 131.2, 127.6, 125.4, 120.9, 115.5, 111.0, 104.8, 60.1, 59.8, 56.0.

MS (ESI) *m/z* υπολογίζεται για C₂₀H₂₀NO₄S⁺ [M+H]⁺ 370.1, βρέθηκε 370.1.

(*E*)-4-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-(3,4,5-τριμεθοξυστυρυλο)θειαζόλιο (92)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-(3,4,5-τριμεθοξυφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (**66**) (0.16 g, 0.60 mmol) και το 4-μεθοξυφαινακυλο-βρωμίδιο (**76**) (0.14 g, 0.60 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 1:1.

Υποκίτρινο στερεό

α= 82% (0.19 g)

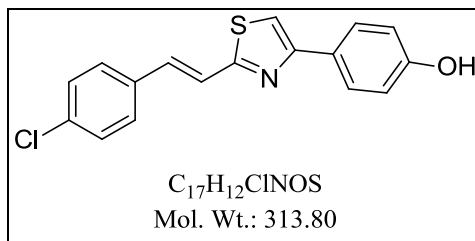
R_f= 0.80 (AcOEt/PE (40-60°C) 1:1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.0, 159.3, 154.9, 153.1, 138.3, 134.1, 131.2, 127.4, 126.9, 120.9, 114.2, 111.9, 104.8, 60.1, 56.0, 55.2.

MS (ESI) *m/z* υπολογίζεται για C₂₀H₂₀NO₄S⁺ [M+H]⁺ 384.1, βρέθηκε 384.1.

(E)-4-(4-υδροξυφαινυλο)-2-(4-χλωροστυρυλο)θειαζόλιο (93)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-(4-χλωροφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (**67**) (0.11 g, 0.55 mmol) και το 4-υδροξυ-φαινακυλο-βρωμίδιο (**75**) (0.12 g, 0.55 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 3:7.

Υποκίτρινο στερεό

α = 37% (0.06 g)

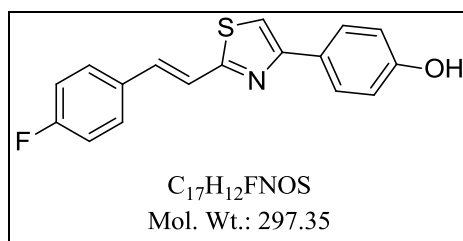
R_f = 0.74 (AcOEt/PE (40-60°C) 3:7)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.54 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.3, 157.6, 155.5, 134.6, 133.2, 132.3, 129.0, 128.9, 127.6, 125.3, 122.3, 115.5, 111.6.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για C₁₇H₁₃ClNOS⁺ [M+H]⁺ 314.0, βρέθηκε 314.0.

(E)-4-(4-υδροξυφαινυλο)-2-(4-φθοροστυρυλο)θειαζόλιο (94)



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-(4-φθοροφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (**68**) (0.14 g, 0.75 mmol) και το 4-υδροξυ-φαινακυλο-βρωμίδιο (**75**) (0.16 g, 0.75 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 4:6.

Υποκίτρινο στερεό

α = 65% (0.15 g)

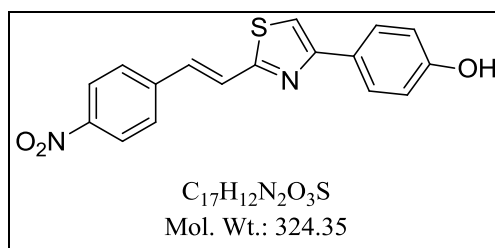
R_f = 0.78 (AcOEt/PE (40-60°C) 4:6)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.6, 162.4 (d, J = 246.7 Hz), 157.6, 155.4, 132.5, 132.25 (d, J = 3.0 Hz), 129.4 (d, J = 8.2 Hz), 127.6, 125.4, 121.4, 115.8 (d, J = 21.7 Hz), 115.5, 111.3.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FNOS}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.1, βρέθηκε 298.2.

(*E*)-4-(4-υδροξυφαινυλο)-2-(4-νιτροστυρυλο)θειαζόλιο (95**)**



Η παραπάνω ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης *E*-στυρυλοθειαζολίων από το (*E*)-3-(4-νιτροφαινυλο)προπ-2-ενοθειοαμίδιο (**69**) (0.06 g, 0.28 mmol) και το 4-υδροξυ-φαινακυλο-βρωμίδιο (**75**) (0.06 g, 0.28 mmol). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης AcOEt/PE (40-60°C) 4:6.

Κίτρινο στερεό

α = 68% (0.06 g)

$R_f = 0.64$ (AcOEt/PE (40-60°C) 4:6)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.6, 157.7, 155.9, 146.9, 142.5, 131.1, 128.2, 127.6, 125.6, 125.2, 124.1, 115.6, 112.8.

MS (ESI) m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.1, βρέθηκε 324.9.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

BPO	Διβενζοϋλο-υπεροξειδίο
d ₆ -DMSO	Δευτεριωμένο Διμεθυλοσουλφοξειδίο
DMF	Διμεθυλοφορμαμίδιο
DMSO	Διμεθυλοσουλφοξειδίο
DTBP	Δι-τερτ-βουτυλο-υπεροξειδίο
EDC·HCl	Υδροχλωρικό 1-αιθυλο-3-(3-διμεθυλ-αμινο-προπυλο)- καρβοδιϊμίδιο
EPSP	3-φωσφορικού-3-ενολοπυροσταφυλοσικιμικό οξύ
L-Phe	L-φαινυλαλανίνη
L-Tyr	L-τυροσίνη
PAL	Αμμωνιακή λύση της φαινυλαλανίνης
Pd/C	Παλλάδιο προσροφημένο σε άνθρακα
PE	Πετρελαϊκός εστέρας
PEP	Φωσφοενολοπυροσταφυλικό οξύ
PPE	Πολυφωσφορικός εστέρας
rt	Θερμοκρασία δωματίου
THF	Τετραϋδροφουράνιο
M.W.	Μικροκυματική ακτινοβολία
NMP	N-μέθυλο-πυρολιδίνη
TBAB	Βρωμιούχο τετραβουτυλαμμώνιο

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ¹ J. D. Guzman, Natural Cinnamic Acids, Synthetic Derivatives and Hybrids with Antimicrobial Activity, *Molecules*, **2014**, *19*, 19292-19349.
- ² P. V. Rao, S. H. Gan, Cinnamon: amultifaceted medicinal plant, *Evid.-Based Complementary Altern. Med.*, **2014**, 1-12.
- ³ R. M. Napier, Regulators of Growth | Auxins, In: *Encyclopedia of Applied Plant Sciences*, Academic Press, B. Thomas, D. J. Murphy, B. G. Murray, New York, 2003, 985-995.
- ⁴ P. A. Kroon, G. Williamson, Hydroxycinnamates in plants and food: current and future perspectives, *J. Sci. Food Agric.*, **1999**, *79*, 355-361
- ⁵ J. Martin-Tanguy, F. Cabanne, E. Perdizet, C. Martin, The distribution of hydroxycinnamic acid amides in flowering plants, *Phytochemistry*, **1978**, *17*, 1927-1928.
- ⁶ M. N. Clifford, Chlorogenic acids and other cinnamates - nature, occurrence and dietary burden, *J. Sci. Food Agric.*, **1999**, *79*, 362-372.
- ⁷ C. S. Letizia, J. Cocchiara, A. Lapczynski, J. Lalko, A. M. Api, Fragrance material review on cinnamic acid, *Food Chem. Toxicol.*, **2005**, *43*, 925-943.
- ⁸ P. Sharma, Cinnamic acid derivatives: A new chapter of various pharmacological activities, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2011**, *3*, 403-423.
- ⁹ Z.-J. Li, L. Cai, R.-F. Mei, J.-W. Dong, S.-Q. Li, X.-Q. Yang, H. Zhou, T.-P. Yin, Z.-T. Ding, A highly efficient transformation of cis - to trans -cinnamic acid derivatives by iodine, *Tetrahedron Lett*, **2015**, *56*, 7197–7200.
- ¹⁰ M. L. Salum, L. M. Itovich, R. Erra-Balsells, Z-sinapinic acid: the change of the stereochemistry of cinnamic acids as rational synthesis of a new matrix for carbohydrate MALDI-MS analysis, *Int. J. Mass Spectrom.*, **2013**, *48*, 1160-1169.
- ¹¹ P. M. Dewick, The shikimate pathway: Aromatic amino acids and phenylpropanoids in *Medicinal Natural Products*, Wiley, New York, 2009, 137-186.
- ¹² M. Abramovitz, K. M. Metters, Prostanoid Receptors, *ANNU. REP. MED. CHEM.*, **1998**, 223-232.

-
- ¹³ J. Zhang, J. Yang, X. Chang, C. Zhang H. Zhou, M. Liu, Ozagrel for acute ischemic stroke: a meta-analysis of data from randomized controlled trials, *Neurological Res.*, **2012**, *34*, 346-353.
- ¹⁴ A. J. Wilensky, L. M. Ojemann, P. N. Friel, M. J. Almes, R. H. Levy, C. B. Dodrill, Cinromide in epilepsy: a pilot study, *Epilepsia*, **1983**, *24*, 401-409.
- ¹⁵ H. M. Corwin, F. E. Dreifuss, Cinromide in the treatment of absence seizures, *Epilepsia*, **1983**, *24*, 427-430.
- ¹⁶ D. P. Bezerra, C. Pessoa, M. O. de Moraes, N. Saker-Neto, E. R. Silveira, L. V. Costa-Lotufo, Overview of the therapeutic potential of pipartine (piperlongumine), *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2013**, *48*, 453-463.
- ¹⁷ R. B. Filho, M. P. De Souza, M. E. O. Mattos, Piplartine-dimer A, a new alkanoid from piper tuberculatum, *Phytochemistry*, **1981**, *20*, 345-346.
- ¹⁸ K. M. Herrman, L. M. Weaver, The Shikimate Pathway, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, **1999**, *50*, 473-503.
- ¹⁹ T. Vogt, Phenylpropanoid biosynthesis, *Mol. Plant*, **2010**, *3*, 2-20.
- ²⁰ K. E. Kolb, K. K. W. Field, P. F. Schatz, A One-Step Synthesis of Cinnamic Acids Using Malonic Acid: The Verley-Doebner Modification of the Knoevenagel Condensation, *J. Chem. Educ.*, **1990**, *67*, A304.
- ²¹ Comprehensive Organic Synthesis, Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, B. M. Trost, Pergamon Press, Oxford, **1991**, 341-388
- ²² A. Mobinikhaledi, N. Foroughifar, H. F. Jirandehi, Microwave-Assisted Synthesis of Cinnamic Acid Derivatives in the Presence of PPE and under Solvent-Free Condition, *SYNTH. REACT. INORG. M.*, **2008**, *38*, 428-430.
- ²³ M. Gupta, B. P. Wakhloo, Tetrabutylammoniumbromide mediated Knoevenagel condensation in water: synthesis of cinnamic acids, *Arkivoc*, **2007**, *1*, 94-98.
- ²⁴ L. Joseph, M. George, P. Sharma, B. Vinod, Synthesis of certain cinnamic acid derivatives through heck coupling reaction and evaluation of their antioxidant activities, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2016**, *8*, 102-109.
- ²⁵ G. V. Ambulgekar, B. M. Bhanage, S. D. Samant, Low temperature recyclable catalyst for Heck reactions using ultrasound, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2483-2485.

-
- ²⁶ Z. Zhang, Z. Zha, C. Gan, C. Pan, Y. Zhou, Z. Wang, M.-M. Zhou, Catalysis and Regioselectivity of the Aqueous Heck Reaction by Pd(0) Nanoparticles under Ultrasonic Irradiation, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4339–4342.
- ²⁷ Z. Zhang, Z. Wang, Diatomite-Supported Pd Nanoparticles: An Efficient Catalyst for Heck and Suzuki Reactions, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7485-7487.
- ²⁸ T. Thiemann, M. W. Elshorbagy, M. H. A. Salem, S. A. N. Ahmadani, Y. al-Jasem, M. al-Azani, M. A. M. al-Sulaibi, B. al-Hindawi, Facile, direct reaction of benzaldehydes to 3-arylprop-2-enoic acids and 3-arylprop-2-ynoic acids in aqueous medium, *Org. Chem. Int.*, **2016**, *6*, 126-141.
- ²⁹ B.-M. Lue, S. Karboune, F. K. Yeboah, S. Kermasha, Lipase-catalyzed esterification of cinnamic acid and oleyl alcohol in organic solvent media, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2005**, *80*, 462-468.
- ³⁰ H. Stamatis, V. Sereti, F. N. Kolisis, Studies on the enzymatic synthesis of lipophilic derivatives of natural antioxidants, *JAOCs*, **1999**, *76*, 1505-1510.
- ³¹ G.-S. Lee, A. Widjaja, Y.-H. Ju, Enzymatic synthesis of cinnamic acid derivatives, *Biotechnol. Lett.*, **2006**, *28*, 581-585.
- ³² A. V. Simoyan, Phosphorus oxychloride in organic synthesis. Synthesis of cinnamic acid derivatives, *Pharm. Chem. J.*, **1999**, *33*, 158-159.
- ³³ A. Gunia-Krzyżak, K. Słoczyńska, J. Popiół, P. Koczurkiewicz, H. Marona, E. Pękala, Cinnamic acid derivatives in cosmetics: current use and future prospects, *Int. J. Cosmet. Sci.*, **2018**.
- ³⁴ J. Teixeira, A. Gaspar, E. M. Garrido, J. Garrido, F. Borges, Hydroxycinnamic acid antioxidants: an electrochemical overview, *Biomed Res. Int.*, **2013**, *2013*, 1-11.
- ³⁵ F. Natella, M. Nardini, M. di Felice, C. Scaccini, Benzoic and cinnamic acid derivatives as antioxidants: structure-activity relation, *J. Agric. Food Chem.*, **1999**, *47*, 1453-1459.
- ³⁶ J. H. Chen, C.-T. Ho, Antioxidant activities of caffeic acid and its related hydroxycinnamic acid compounds, *J. Agric. Food Chem.*, **1997**, *45*, 2374-2378.
- ³⁷ B. Narasimhan, D. Belsare, D. Pharanade, V. Mourya, A. Dhake, Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations, *Eur. J. of Med. Chem.*, **2004**, *39*, 827-834.

-
- ³⁸ S. Huang, M. P. Czech, The GLUT4 Glucose Transporter, *Cell Metab.*, **2007**, *5*, 237-252.
- ³⁹ R. M. Hafizur, A. Hameed, M. Shukrana, S. A. Raza, S. Chishti, N. Kabir, R. A. Siddiqui, Cinnamic acid exerts anti-diabetic activity by improving glucose tolerance in vivo and by stimulating insulin secretion in vitro, *Phytomedicine*, **2015**, *22*, 297–300.
- ⁴⁰ S. Adisakwattana, P. Moonasan, S. Yibchok-Anun, Insuling-Releasing properties of a series of cinnamic acid derivatives in vitro and in vivo, *J. Agric. Food Chem.*, **2008**, *56*, 7838-7844.
- ⁴¹ P. De, F. Bedos-Belval, C. Vanucci-Baque, M. Baltas, Cinnamic acid derivatives in tuberculosis, malaria and cardiovascular diseases - a review, *Curr. Org. Chem.*, **2012**, *16*, 747-768.
- ⁴² R. Bairwa, M. Kakwani, N. R. Tawari, J. Lalchandani, M. K. Ray, M. G. R. Rajan, M. S. Degani, Novel molecular hybrids of cinnamic acids and guanhydrazones as potential antitubercular agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 1623-1625.
- ⁴³ G. Sotgiu, R. Centis, L. D'Ambrosio, M. Tadolini, P. Castiglia, G. B. Migliori, Do we need a new Fleming époque: The nightmare of drug-resistant tuberculosis, *Int. J. Mycobacteriol.*, **2013**, *2*, 123–125.
- ⁴⁴ J. P. Warbasse, Cinnamic acid in the treatment of tuberculosis, *Ann. Surg.*, **1894**, *19*, 102-111.
- ⁴⁵ N. Rastogi, K. S. Goh, E. L. Wright, W. W. Barrow, Potential drug targets for mycobacterium avium defined by radiometric drug-inhibitor combination techniques, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1994**, *38*, 2287-2295.
- ⁴⁶ N. Rastogi, K. S. Goh, L. Horgen, W. W. Barrow, Synergistic activities of antituberculous drugs with cerulenin and trans-cinnamic acid against Mycobacterium tuberculosis, *Med. Microbiol. Immun.*, **1998**, *21*, 149-157.
- ⁴⁷ V. Perez-Alvarez, R. A. Bobadilla, P. Muriel, Structure-Hepatoprotective activity relationship of 3,4-dihydroxycinnamic acid(caffeic acid) derivatives, *J. Appl. Toxicol.*, **2001**, *21*, 527-531.
- ⁴⁸ E. Fernandez-Martinez, R. A. Bobadilla, M. S. Morales-Rios, P. Muriel, V. M. Perez-Alvarez, Trans-3-phenyl-2-propenoic acid (cinnamic acid) derivatives: structure- activity relationship as hepatoprotective agents, *Med. Chem.*, **2007**, *3*, 475-479.

-
- ⁴⁹ J. H. Kim, B. C. Campbell, N. E. Mahoney, K. L. Chan, R. J. Molyneux, Identification of phenolics for control of *Aspergillus flavus* using *Saccharomyces cerevisiae* in a model target-gene bioassay, *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, *52*, 7814-7821.
- ⁵⁰ J. Zhu, H. Zhu, N. Kobamoto, M. Yasuda, S. Tawata, Fungitoxic and Phytotoxic activities of cinnamic acids esters and amides, *J. Pesticide Sci.*, **2000**, *25*, 263-266.
- ⁵¹ B. Korosec, M. Sova, S. Turk, N. Krasevec, M. Novak, L. Lah, J. Stojan, B. Podobnik, S. Berne, N. Zupanec, M. Bunc, S. Gobec, R. Komel, Antifungal activity of cinnamic acid derivatives involves inhibition of benzoate 4-hydroxylase (CYP53), *J. Appl. Microbiol.*, **2013**, *116*, 955-966.
- ⁵² S. Lee, J.-M. Han, H. Kim, E. Kim, T.-S. Jrong, W. S. Lee, K.-H. Cho, Synthesis of cinnamic acid derivatives and their inhibitory effects on LDL-oxidation, acyl-CoA:cholesterol acyltransferase-1 and -2 activity, and decrease of HDL-particle size, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 4677-4681.
- ⁵³ M.-K. Lee, Y. B. Park, S.-S. Moon, S. H. Bok, D.-J. Kim, T.-Y. Ha, T.-S. Jeong, K.-S. Jeong, M.-S. Choi, Hypocholesterolemic and antioxidant properties of 3-(4-hydroxy)propanoic acid derivatives in high-cholesterol fed rats, *Chem.-Biol. Interact.*, **2007**, *170*, 9-19.
- ⁵⁴ E.-J. Park, S. Lee, T.-S. Jeong, S.-H. Bok, M.-K. Lee, Y. B. Park, M.-S. Choi, Effect of 3,4-di(OH)-cinnamate synthetic derivative on plasma and hepatic cholesterol level and antioxidant enzyme activities in high cholesterol-fed rats, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **2004**, *18*, 279-287.
- ⁵⁵ S. Adisakwattana, S. Roengsamran, W. H. Hsu, S. Yibchok-anun, Mechanisms of antihyperglycemic effect of *p*-methoxycinnamic acid in normal and streptozotocin-induced diabetic rats, *Life Sci.*, **2005**, *78*, 406-412.
- ⁵⁶ P. Neogi, F. J. Lakner, S. Medicherla, J. Cheng, D. Dey, M. Gowri, B. Nag, S. D. Sharma, L. B. Pickford, C. Gross, Synthesis and structure-activity relationship of cinnamic acid-based novel thiazolidinedione antihyperglycemic agents, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 4059-4067.
- ⁵⁷ J. Wiesner, A. Mitsch, P. Wibner, H. Jomaa, M. Schlizer, Structure-activity relationships of novel anti-malarial agents. Part 2: Cinnamic acid derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 423-424.

-
- ⁵⁸ J. Kanaani, H. Ginsburg, Effects of cinnamic acid derivatives on in vitro growth of plasmodium falciparum and on the permeability of the membrane of malaria-infected erythrocytes, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1992**, *36*, 1102-1108.
- ⁵⁹ H. D. Gravina, N. F. Tafuri, A. Silva Junior, J. L. R. Fietto, T. T. Oliveira, M. A. N. Diaz, M. R. Almeida, In vitro assessment of the antiviral potential of trans-cinnamic acid, quercetin and morin against equid herpesvirus 1, *Res. Vet. Sci.*, **2011**, *91*, e158-162.
- ⁶⁰ A. Dutta, A. Chakraborty, Cinnamon in anticancer armamentarium: a molecular approach, *J. Toxicol.*, **2018**, 1-8.
- ⁶¹ E. L. de Oliveira Niero, G. Machado-Sntelli, Cinnamic acid induces apoptotic cell death and cytoskeleton disruption in human melanoma cells, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **2013**, *32*, 1-14.
- ⁶² P. G. Ananthataju, D. B. Reddy, M. A. Padukudru, C. M. K. Chitturi, M. G. Vimalambike, S. V. Madhunapantula, Induction of colon and cervical cancer cell death by cinnamic acid derivatives is mediated through the inhibition of histone deacetylases (HDAC), *PLOS ONE*, **2017**, *12*, 1-23.
- ⁶³ Y. Yesawa, H. Sakagami, N. Okudaira, K. Toda, K. Takao, H. Kagaya, Y. Sugita, Quantitative structure-cytotoxicity relationship of cinnamic acid phenethyl esters, *Anticancer Res.*, **2018**, *38*, 817-823.
- ⁶⁴ Y. Qian, H.-J. Zhang, H. Zhang, C. Xu, J. Zhao, H.-L. Zhu, Synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of cinnamic acid metronidazole ester derivatives as novel anticancer agents, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 4991-4996.
- ⁶⁵ W.-M. Zhang, M. Xing, T.-T. Zhao, Y.-J. Ren, X.-H. Yang, Y.-S. Yang, P.-C. Lv, H.-L. Zhu, Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of cinnamic acid derivatives with pyrazole moieties as novel anticancer agents, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 37197-37207.
- ⁶⁶ B. H. Yoon, J. W. Jung, J.-J. Lee, Y.-W. Cho, C.-G. Jang, C. Jin, T. H. Oh, J. H. Ryu, Anxiolytic-like effects of sinapic acid in mice, *Life Sci.*, **2007**, *81*, 234-240.
- ⁶⁷ T. Yabe, H. Hirahara, N. Harada, N. Ito, T. Nagai, T. Sanagi, H. Yamada, Ferulic acid induces neural progenitor cell proliferation in vitro and in vivo, *Neuroscience*, **2010**, *165*, 515-524.

-
- ⁶⁸ L. Hedvati, A. Nudelman, E. Falb, B. Kraiz, R. Zhuk, M. Sprecher, Cinnamic acid derived oxazolinium ions as novel cytotoxic agents, *European Journal of Med. Chem.*, **2002**, 37, 607-616.
- ⁶⁹ A. Schink, K. Naumoska, Z. Kitanovski, C. J. Kampf, J. Frohlich-Nowoisky, E. Thines, U. Poschl, D. Schuppan, K. Lucas, Anti-inflammatory effects of cinnamon extract and identification of active compounds influencing the TLR2 and TLR4 signaling pathways, *FOOD FUNCT.*, **2018**, 9, 5950-5964.
- ⁷⁰ Y. Murakami, A. Kawata, . Syzyki, S. Fujisawa, Cytotoxicity and pro-/anti-inflammatory properties of cinnamate, acrylates and methacrylates against RAW264.7 cells, *In Vivo*, **2018**, 32, 1309-1321.
- ⁷¹ M. E. Godoy, A. Rotelli, L. Pelzer, C. E. Tonn, Antiinflammatory activity of cinnamic acid esters, *Molecules*, **2000**, 5, 547-548.
- ⁷² Y. Takeda, N. Tanigawa, F. Sunghwa, M. Ninomiya, M. Hagiwara, K. Matsushita, M. Kkoetsu, Morroniside cinnamic acid conjugate as an anti-inflammatory agent, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 4855-4857.
- ⁷³ W. Sun, Q. He, Y. Luo, Synthesis and properties of cinnamic acid series organic UV ray absorbents-interleaved layered double hydroxides, *Mater. Lett.*, **2007**, 61, 1881-1884.
- ⁷⁴ A. R. Nunes, I. G. P. Vieira, D. B. Queiroz, A. L. A. B. Leal, S. M. Morais, D. F. Muniz, J. T. Calixto-Junior, H. D. M. Coutinho, Use of flavonoids and cinnamates, the main photoprotectors with natural origin, *Adv. Pharmacol. Sci.*, **2018**, 1-9.
- ⁷⁵ D. Chavarria, T. Silva, D. Martins, J. Bravo, T. Summavielle, J. Garrido, F. Borges, Exploring cinnamic acid scaffold: development of promising neuroprotective lipophilic antioxidants, *MedChemComm*, **2015**, 6, 1043-1053.
- ⁷⁶ Q. Liao, Q. Li, Y. Zhao, P. Jiang, Y. Yan, H. Sun, W. Liu, F. Feng, W. Qu, Design, synthesis and biological evaluation of novel carboline-cinnamic acid hybrids ad multifunctional agents for treatment of Alzheimer's disease, *Bioorg. Chem.*, **2020**, 99, 1-13.
- ⁷⁷ J.-S. Lan, J.-W. Hou, Y. Liu, Y. Ding, Y. Zhang, L. Li, T. Zhang, Design, Synthesis and evaluation of novel cinnamic acid derivatives bearing *N*-benzyl pyridinium moiety as multifunctional cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2017**, 32, 776-788.

-
- ⁷⁸ A. R. Allam, G. R. Sridhar, H. Thota, C. S. Babu, A. S. Prasad, C. Divakar, Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: the cholinesterase connection, *LIPIDS HEALTH DIS.*, **2006**, *5*, 1-5.
- ⁷⁹ Y. Chen, H. Lin, J. Zhu, K. Gu, Q. Li, S. He, Z. Lu, R. Tan, Y. Pei, L. Wu, Y. Bian, H. Sun, Design, synthesis, in vitro and in vivo evaluation of tacrine-cinnamic acid hybrids as multi-target acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease, *RSC Adv.*, **2017**, *7*, 33851-33867.
- ⁸⁰ S. Chandra, A. Roy, M. Jana, K. Pahan, Cinnamic acid activates PPAR α to stimulate Lysosomal biogenesis and lower Amyloid plaque pathology in an Alzheimer's disease mouse model, *Neurobiol. Dis.*, **2019**, *124*, 379-395.
- ⁸¹ JName Reactions for Homologations, *Wiley*, **2009**, 474-496.
- ⁸² K. R. Desai, Organic Name Reactions, *Oxford Book Company*, **2008**, 101-102.
- ⁸³ B. P. Mundy, M. G. Ellerd, F. G. Favaloro Jr., Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, *Wiley-Interscience*, **2005**, 364-365.
- ⁸⁴ J. Chen, J. Mao, Y. Zheng, D. Liu, G. Rong, H. Yan, C. Zheng, D. Shi, Iodine-promoted decarboxylative C-S cross-coupling of cinnamic acids with sodium benzene sulfinates, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *71*, 5059-5063.
- ⁸⁵ N. Xue, R. Guo, X. Tu, W. Luo, W. Deng, J. Xiang, Efficient synthesis of vinyl sulfones by manganese-catalyzed decarboxylative coupling of cinnamic acids with aromatic sulfinic acid sodium salts, *Synlett*, **2016**, *27*, 2695-2698.
- ⁸⁶ J. Gao, J. Lai, G. Yuan, Iodine-mediated synthesis of (*E*)-vinyl sulfones from sodium sulfinates and cinnamic acids in aqueous medium, *RSC Advances*, **2015**, *5*, 66723-66726.
- ⁸⁷ Q. Jiang, B. Xu, J. Jia, A. Zhao, Y.-R. Zhao, Y.-Y. Li, N.-N. He, C.-C. Guo, Copper-catalyzed aerobic decarboxylative sulfonylation of cinnamic acids with sodium sulfinates: stereospecific synthesis of (*E*)-alkenyl sulfones, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 7372-7379.
- ⁸⁸ N. Kumar, A. Kumar, Amino Acid-Catalyzed direct synthesis of β -keto sulfones via aerobic difunctionalization of terminal alkynes in an aqueous medium, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, **2019**, A-G.
- ⁸⁹ R. Chawla, R. Kapoor, L. D. S. Yadav, K₂S₂O₈-mediated decarboxylative oxysulfonylation of cinnamic acids: A transition-metal-free synthesis of β -keto sulfones, *Tetrahedron Lett.*, **2019**, *60*, 1-5.

-
- ⁹⁰ M. Benchekroun, I. Pachon-Angona, V. Luzet, H. Martin, M.-J. Oset-Gasque, J. Marco-Contelles, L. Ismaili, Synthesis, antioxidant and A β anti-aggregation properties of new ferulic, caffeic and lipoic acid derivatives obtained by the Ugi four-component reaction, *Bioorg. Chem.*, **2019**, *85*, 221-228.
- ⁹¹ L. El Kaim, L. Grimaud, J. Oble, Phenol Ugi-Smiles Systems: strategies for the multicomponent N-arylation of primary amines with isocyanides, aldehydes, and phenols, *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 8175-8178.
- ⁹² S. L. Richardson, The Ugi multicomponent reaction: stereocontrol, modifications and applications, **2007**, 1-8.
- ⁹³ A. Zidan, J. Garrec, M. Cordier, A. M. El- Naggar, N. E. A. Abd El- Sattar, A. K. Ali, M. A. Hassan, L. El Kaim, β -Lactam Synthesis through Diodomethane addition to amide dianions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 12179-12183.
- ⁹⁴ A. de la Reberdiere, F. Lachaud, F. Chuburu, C. Cadiou, G. Lemercier, Synthesis of a new family of protected 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid derivatives with thioctic acid pending arms, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 6115-6118.
- ⁹⁵ Z. Yang, X. Huang, B. Xu, W. Huang, T. Xie, F. Cheng, K. Zou, Cytotoxic 1,3-Thiazole and 1,2,4-Thiadiazole Alkaloids From *Penicillium Oxalicum*: Structural Elucidation and Total Synthesis, *Molecules*, **2016**, *21*, 232.
- ⁹⁶ C. V. Pham, M. Eck, M. Krueger, Thiol functionalized reduced graphene oxide as a base material for novel graphene-nanoparticle hybrid composites, *CHEM. ENG. J.*, **2013**, *231*, 146-154.
- ⁹⁷ E. O. Olawode, R. Tandlich, E. Prinsloo, M. Isaacs, H. Hoppe, R. Seldon, D. F. Warner, V. Steenkamp, P. T. Kaye, Synthesis and biological evaluation of (E)-cinnamic acid, (E)-2-styrylthiazole and (E)-2-[2-(naphthalen-1-yl)vinyl]thiazole derivatives, *ARKIVOC*, **2016**, *VI*, 284-296.
- ⁹⁸ J. Li, P. Zhang, M. Jiang, H. Yang, Y. Zhao, H. Fu, Visible light as a sole requirement for intramolecular C(sp³)-H imination, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 1994-1997.
- ⁹⁹ C. X. Song, P. Chen, Y. Tang, Carboxylation of styrenes with CBr₄ and DMSO via cooperative photoredox and cobalt catalysis, *RSC Adv.*, **2017**, *7*, 11233-11243.

-
- ¹⁰⁰ C. C. F. Santos, L. S. Paradela, L. F. T. Novaes, S. M. G. Dias, J. C. Pastre, Design and synthesis of cenocladamide analogues and their evaluation against breast cancer cell lines, *MedChemComm*, **2017**, *8*, 755-766.
- ¹⁰¹ S. Tripathi, L. D. S. Yadav, Visible-light-enabled denitrative carboxylation of β -nitrostyrenes: a direct photocatalytic approach to cinnamic acids, *NJC*, **2018**, *42*, 3765-3769.
- ¹⁰² S. Paul, J. Guin, Radical C (sp³)-H alkenylation, alkynylation and allylation of ethers and amides enabled by photocatalysis, *Green Chem.*, **2017**, *19*, 2530-2534.
- ¹⁰³ Y. Yan, X. Xu, X. Jie, J. Cheng, R. Bai, Q. Shuai, Y. Xie, Selective and facile synthesis of α,β -unsaturated nitriles and amides with N-hydroxyphthalimide as the nitrogen source, *Tetrahedron Lett.*, **2018**, *59*, 2793-2796.
- ¹⁰⁴ R. Maity, S. Naskar, I. Das, Copper(II)-Catalyzed Reactions of α -Keto Thioesters with Azides via C–C and C–S Bond Cleavages: Synthesis of N-Acylureas and Amides, *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 2114–2124.
- ¹⁰⁵ J. Petrova, S. Momchilova, N. G. Vassilev, The HWE reaction in solid-liquid two phase system for the synthesis of α,β -unsaturated amides, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2000**, *164*, 87–94.
- ¹⁰⁶ D. Orr, A. Tolfrey, J. M. Percy, J. Frieman, Z. A. Harrison, M. Campbell-Crawford, V. K. Patel, Single-Step Microwave-Mediated Syntheses of Oxazoles and Thiazoles from 3-Oxetanone: A Synthetic and Computational Study, *Chem. Eur. J*, **2013**, *19*, 9655–9662.
- ¹⁰⁷ Q. Jiang, W. Sheng, C. Guo, Synthesis of phenacyl bromides via K₂S₂O₈-mediated tandem hydroxybromination and oxidation of styrenes in water, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 2175.
- ¹⁰⁸ L. Huang, T. Su, W. Shan, Z. Luo, Y. Sun, F. He, Inhibition of cholinesterase activity and amyloid aggregation by berberine-phenyl-benzoheterocyclic and tacrine-phenyl-benzoheterocyclic hybrids, *Bioorg. Med. Chem*, **2012**, *20*, 3038-3048.
- ¹⁰⁹ N. Al-Rifai, H. Rucker, S. Amslinger, Opening or closing the lock? When reactivity is the key to biological activity, *Chem. Eur. J*, **2013**, *19*, 15384-15395.

¹¹⁰ Y.-B. Yu, H.-L. Chen, L.-Y. Wang, X.-Z. Chen, B. Fu, A Facile Synthesis of 2,4-Disubstituted Thiazoles Using MnO₂, *Molecules*, **2009**, *14*, 4858-4865.

