

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

Σχεδιασμός, Σύνθεση και Αντιμυκοβακτηριδιακή Δράση
Υδροξαμικών Οξέων και Υδραζιδίων Υποκατεστημένων
Κινναμωμικών Οξέων και (2*E*,4*E*)-5-Φαινυλοπεντα-2,4-
διενοϊκών Οξέων

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΜΑΥΡΙΚΑΚΗ
ΧΗΜΙΚΟΣ

Επιβλέπουσα: Β. Μαγκριώτη, Αναπλ. Καθηγήτρια

ΑΘΗΝΑ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2020

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

Σχεδιασμός, Σύνθεση και Αντιμυκοβακτηριδιακή Δράση Υδροξαμικών Οξέων και Υδραζιδίων Υποτασθημένων Κιναμωμικών Οξέων και (2E,4E)-5-Φαινυλοπεντα-2,4-διενοϊκών Οξέων

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΜΑΥΡΙΚΑΚΗ

A.M.: 181510

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Βικτωρία Μαγκριώτη, Αναπλ. Καθηγήτρια (επιβλέπουσα)
Χριστόφορος Κόκοτος, Αναπλ. Καθηγητής
Δημήτριος Γεωργιάδης, Καθηγητής

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ 30/09/2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στη παρούσα διατριβή μελετώνται τα υδροξαμικά οξέα, τα παράγωγά τους και τα υδραζίδια καθώς και η αντιφυματική τους δράση. Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζεται το μυκοβακτήριο της φυματίωσης, οι σύγχρονες τεχνικές διάγνωσης και οι θεραπείες που προτείνονται για την αντιμετώπιση της φυματίωσης. Επιπλέον, αναφέρονται οι ανθεκτικές μορφές της φυματίωσης και τονίζεται η ανάγκη εύρεσης νέων φαρμάκων. Στο επόμενο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στη βιολογική δράση των υδροξαμικών οξέων, των κινναμωμικών οξέων και των υδραζιδίων, καθώς και οι γενικές μέθοδοι σύνθεσής τους. Στο δεύτερο μέρος αναλύεται ο σχεδιασμός και η σύνθεση υδροξαμικών οξέων, υποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων και υδραζιδίων αναλόγων της ισονιαζίδης, ένα από τα φάρμακα πρώτης γραμμής για τη θεραπεία της φυματίωσης. Τέλος, παρουσιάζονται οι συνθετικές μέθοδοι και οι χαρακτηρισμοί αυτών των ενώσεων.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων και υδραζιδίων

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αντιμυκοβακτηριδιακή δράση, κινναμωμικά οξέα, υδραζίδια, υδροξαμικά οξέα, φυματίωση

ABSTRACT

In the present thesis, hydroxamic acids, their derivatives and hydrazides are discussed, as well as their anti-tuberculosis activity. The first chapter presents *Mycobacterium Tuberculosis*, the modern diagnostics and treatment methods that are currently being used against tuberculosis. Furthermore, resistant forms of tuberculosis are reported and the need to find new drugs is emphasized. The biological activity of hydroxamic acids, cinnamic acids and hydrazides, along with the general methods of their synthesis are described in the next chapter. The second part analyzes the design and synthesis of hydroxamic acids, substituted hydroxamic acids and hydrazides, analogues of isoniazid, one of the first-line drugs for the treatment of tuberculosis. Finally, the procedures and characterizations of these compounds are presented.

SUBJECT AREA: Synthesis of hydroxamic acids and hydrazides

KEYWORDS: Antimycobacterial activity, Cinnamic acids, Hydrazides, Hydroxamic acids, Tuberculosis

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για τη διεκπεραίωση της παρούσας ερευνητικής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαγκριώτη Βικτωρία για την ανάθεση του θέματος, τη συνεργασία και την πολύτιμη συμβολή της στην ολοκλήρωση της. Ακόμη, θα ήθελα να την ευχαριστήσω για τη καθοδήγηση, την υποστήριξη και τις πολύτιμες γνώσεις καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού μου.

Θα ήθελα επιπλέον να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής, τον Καθηγητή Γεωργιάδη Δημήτριο και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Κόκοτο Χριστόφορο για τις εύστοχες υποδείξεις και παρατηρήσεις τους με σκοπό την ολοκλήρωση και αρτιότερη παρουσίαση της εργασίας αυτής.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τα μέλη του εργαστηρίου μου, τους μεταπτυχιακούς φοιτητές Αλμπάνη Κανέλλο, Καπότη Αντωνία, Λειτουργάκη Ρόζα και Φωτεινάκη Φίλιππο για την πολύτιμη βοήθεια τους και το ευχάριστο και κυρίως φιλικό κλίμα εντός του εργαστηρίου. Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας για το ευχάριστο περιβάλλον και την άψογη συνεργασία μας και ιδιαίτερα την Κέλλυ, τη Λένα, τη Βανέσσα, τον Άγγελο και τον Μιχάλη από το δίπλα εργαστήριο για την όμορφη φιλία μας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους δικούς μου ανθρώπους για όλη την βοήθεια και την συμπαράσταση τους όλο αυτό το διάστημα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	xxiii
1. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ	1
1.1 Εισαγωγή.....	1
1.2 Ιστορική Αναδρομή/ Το χρονοδιάγραμμα της φυματίωσης	2
1.2.1 Αρχαία χρόνια: τα πρώτα ιστορικά αρχεία.....	2
1.2.2 Μεσαίωνας και Αναγέννηση: “Το κακό του βασιλιά” και η ανακάλυψη της εξωπνευμονικής φυματίωσης.....	3
1.2.3 18 ^{ος} -19 ^{ος} αιώνας: η θεωρία της μόλυνσης και η απομόνωση του βάκιλλου από τον Koch.....	3
1.3 Μυκοβακτήριο της φυματίωσης (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , MTB).....	5
1.3.1 Χαρακτηριστικά.....	5
1.3.2 Κυτταρικό τοίχωμα.....	6
1.3.3 Μεταβολισμός.....	7
1.3.4 Ρύθμιση και μεταγωγή σήματος.....	8
1.3.5 Αντοχή στα αντιβιοτικά.....	9
1.4 Λανθάνουσα μορφή φυματίωσης	9
1.5 Παθογένεση ενεργούς φυματίωσης	10
1.5.1 Διάδοση της νόσου	11
1.5.2 Επακόλουθα μετά τη μόλυνση	12
1.5.3 Ανοσοπαθογένεση.....	12
1.6 Κλινικά Χαρακτηριστικά	13
1.7 Πρόληψη	14
1.8 Διάγνωση	15
1.8.1 Διάγνωση ενεργούς μορφής φυματίωσης	15

1.8.2	Διάγνωση λανθάνουσας μορφής φυματίωσης.....	15
1.9	Θεραπεία.....	15
1.9.1	Ισονιαζίδη	18
1.9.2	Ριφαμπικίνη	19
1.9.3	Πυραζιναμίδη.....	20
1.9.4	Εθαμβουτόλη.....	21
1.9.5	Στρεπτομυκίνη	22
1.9.6	Φθοροκινολόνες.....	23
1.9.7	p-Αμινοσαλικυλικό οξύ	24
1.9.8	Λινεζολίδη.....	24
1.9.9	Βεδακιλίνη.....	25
1.9.10	Δελαμανίδη.....	26
1.10	Ανθεκτικές μορφές φυματίωσης	27
1.10.1	Μηχανισμός δημιουργίας ανθεκτικότητας	27
1.10.2	Διάγνωση	29
1.10.3	Θεραπεία.....	30
1.11	Ανάγκη εύρεσης νέων φαρμάκων	32
2.	ΥΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΑΙ ΥΔΡΑΖΙΔΙΑ ΚΙΝΝΑΜΩΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ.....	34
2.1	Υδροξαμικά οξέα	34
2.1.1	Οξύτητα και δομές των υδροξαμικών οξέων	34
2.1.2	Δεσμοί υδρογόνου	35
2.1.3	Τα υδροξαμικά οξέα ως υποκαταστάτες μετάλλων.....	36
2.2	Φαρμακευτικές ιδιότητες των υδροξαμικών οξέων.....	37
2.2.1	Τα υδροξαμικά οξέα ως αναστολείς της ιστόνης των αποακετυλασών	38
2.3	Γενικές μέθοδοι σύνθεσης υδροξαμικών οξέων	39
2.3.1	Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα	39

2.3.2	Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από εστέρες	41
2.3.3	Σύνθεση υδροξαμικών οξέων μέσω αντίδρασης σύζευξης με προστατευτική ομάδα	42
2.3.4	Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από αλδεΐδες.....	45
2.4	Κινναμωμικά οξέα.....	46
2.5	Βιολογικές δράσεις των παραγώγων των κινναμωμικών οξέων	47
2.5.1	Αντιοξειδωτική δράση	47
2.5.2	Αντιμυκοβακτηριακή δράση	48
2.5.3	Αντικαρκινική δράση	48
2.6	Γενικές μέθοδοι σύνθεσης κινναμωμικών οξέων.....	49
2.6.1	Σύνθεση κινναμωμικών οξέων από αλδεΐδες	49
2.6.2	Σύνθεση κινναμωμικών οξέων από εστέρες.....	51
2.6.3	Σύνθεση κινναμωμικών οξέων από αρυλαλογονίδια και προπενικό οξύ-Σύζευξη Heck.....	52
2.7	Υδραζίδια	53
2.8	Γενικές μέθοδοι σύνθεσης υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα	53
3.	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	56
4.	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΥΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΚΑΙ ΥΔΡΑΖΙΔΙΩΝ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	57
4.1	Σχεδιασμός ακόρεστων υδροξαμικών οξέων	57
4.1.1	Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης	57
4.1.2	Σύνθεση ακόρεστων μεθυλεστέρων με έναν διπλό δεσμό από εμπορικά διαθέσιμα ακόρεστα καρβοξυλικά οξέα.....	59
4.1.3	Σύνθεση ακόρεστων αιθυλεστέρων με έναν διπλό δεσμό από τις αντίστοιχες αρωματικές αλδεΐδες.....	61
4.1.4	Σύνθεση ακόρεστων υδροξαμικών οξέων με ένα διπλό δεσμό από τους αντίστοιχους μεθυλεστέρες και αιθυλεστέρες.....	65

4.1.5	Σύνθεση ακόρεστων αιθυλεστέρων με δύο διπλούς δεσμούς από τις αντίστοιχες αρωματικές αλδεΐδες.....	68
4.1.6	Σύνθεση ακόρεστων αιθυλεστέρων με δύο διπλούς δεσμούς από τις αντίστοιχες κινναμωμικές αλδεΐδες.....	71
4.1.7	Σύνθεση ακόρεστων υδροξαμικών οξέων με δύο διπλούς δεσμούς από τους αντίστοιχους αιθυλεστέρες	77
4.2	Σύνθεση ακυλο-υποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων	80
4.2.1	Σύνθεση Ο-ακυλοϋποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων μέσω αντίδρασης σύζευξης με αλειφατικό οξύ.....	81
4.2.2	Σύνθεση Ο-ακυλοϋποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων με χρήση ακυλοχλωριδίου	83
4.3	Σχεδιασμός ακόρεστων υδραζιδίων.....	86
4.3.1	Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης	86
4.3.2	Σύνθεση ακόρεστων καρβοξυλικών οξέων με ένα ή δύο διπλούς δεσμούς	87
4.3.3	Σύνθεση ακόρεστων υδραζιδίων από τα αντίστοιχα κινναμωμικά οξέα	90
4.3.4	Σύνθεση προστατευμένων με τη BocNHNH_2 υδραζιδίων από τα αντίστοιχα κινναμωμικά οξέα	91
4.3.5	Σύνθεση ακόρεστων υδραζιδίων μέσω αποπροστασίας	94
5.	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ-ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΙ ΕΝΩΣΕΩΝ	99
5.1	Γενικό Πειραματικό Μέρος.....	99
5.1.1	Αντιδραστήρια.....	99
5.1.2	Χρωματογραφικός Έλεγχος Αντιδράσεων	99
5.1.3	Χρωματογραφικός καθαρισμός ενώσεων.....	100
5.1.4	Χαρακτηρισμός ενώσεων.....	100
5.2	Συνθετικές μέθοδοι – Χαρακτηρισμοί ενώσεων	101
5.2.1	Γενική μέθοδος σύνθεσης μεθυλεστέρων από καρβοξυλικά οξέα	101

5.2.2	Γενική μέθοδος σύνθεσης αιθυλεστέρων από αλδεΐδες με ολεφινοποίηση Wittig	102
5.2.4	Γενική μέθοδος σύνθεσης υδροξαμικών οξέων από εστέρες.....	111
5.2.5	Σύνθεση του (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-5-(4-(δεκυλοξυμεθυλο)φαινυλο)- <i>N</i> -υδροξυπεντα-2,4-διεναμιδίου	120
5.2.6	Γενική μέθοδος σύνθεσης <i>O</i> -ακυλοϋποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων με χρήση ακυλοχλωριδίου	121
5.2.7	Γενική μέθοδος σύνθεσης <i>O</i> -ακυλοϋποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων με αλειφατικό οξύ	124
5.2.8	Γενική μέθοδος σαπωνοποίησης	126
5.2.9	Σύνθεση του (<i>E</i>)-3-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλικού οξέος με συμπύκνωση Knoevenagel τροποποιημένη από τους Verley-Doebner.....	133
5.2.10	Γενική μέθοδος σύνθεσης υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα	134
5.2.11	Γενική μέθοδος σύνθεσης προστατευμένων υδραζιδίων- Αντίδραση σύζευξης	135
5.2.12	Γενική μέθοδος αποπροστασίας Boc-προστατευμένων υδραζιδίων	142
5.2.13	Γενική μέθοδος σύνθεσης αλκοξυ-αλδεϋδών από τη παρα-υδροξυβενζαλδεϋδη	149
5.2.14	Γενική μέθοδος σύνθεσης κινναμωμικών αλδεϋδών	150
5.2.15	Σύνθεση της (<i>E</i>)-3-(βενζο[<i>d</i>][1,3]διοξολ-5-υλο)ακρυλαλδεϋδης	152
6.	ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ	154
7.	ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	156

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Η δομή της ισονιαζίδης και των παραγόμενων δραστικών ριζών της ¹⁶	19
Σχήμα 2: Η δομή της ριφαμπικίνης	20
Σχήμα 3: Η μετατροπή της πυραζιναμίδης σε πυραζινοϊκό οξύ από το ένζυμο PZase .	20
Σχήμα 4: Η δομή της (S,S)-εθαμβουτόλης.....	21
Σχήμα 5: Η δομή της στρεπτομυκίνης	23
Σχήμα 6: Η γενική δομή των φθοροκινολονών και οι κύριοι εκπρόσωποι τους	23
Σχήμα 7: Η δομή του ρ-αμινοσαλικυλικού οξέος.....	24
Σχήμα 8: Η δομή της λινεζολίδης.....	25
Σχήμα 9: Η δομή της βεδακιλίνης	25
Σχήμα 10: Η δομή της δελαμανίδης.....	26
Σχήμα 11: Οξαλοϋδροξαμικό οξύ	34
Σχήμα 12: Οι ταυτομερείς δομές των υδροξαμικών οξέων και οι ισομερείς δομές αυτών	34
Σχήμα 13: Πιθανές δομές ανιόντος.....	35
Σχήμα 14: Δεσμοί υδρογόνου στα υδροξαμικά οξέα.....	36
Σχήμα 15: Συμπλοκοποίηση των υδροξαμικών οξέων με το μεταλλικό ιόν σιδήρου (III)	37
Σχήμα 16: Βορινοστάτη, Βελινοστάτη, Πανομπινοστάτη και Τριχοστατίνη Α	39
Σχήμα 17:Σύνθεση N-υδροξυκινναμαμίδιου από κινναμωμικό οξύ με NH ₂ OH μέσω ενδιάμεσου ακυλοχλωριδίου.....	39
Σχήμα 18: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα με NH ₂ OH·HCl μέσω ενδιάμεσου άκυλο χλωριδίου.....	40
Σχήμα 19: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα με NH ₂ OH μέσω ενδιάμεσου ανυδρίτη	40

Σχήμα 20: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα με χρήση συζευκτικών μέσων και NH_2OH μέσω ενδιάμεσου ανυδρίτη.....	40
Σχήμα 21: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα μέσω ενεργοποίησης με βενζοτρίαζόλιο.....	41
Σχήμα 22: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων μέσω ενεργοποίησης με ιμιδαζόλιο.....	41
Σχήμα 23: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από εστέρες με $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$	41
Σχήμα 24: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα με ενδιάμεση χρήση της προστατευτικής ομάδας Ο-βενζυλοϋδροξυλαμίνης.....	42
Σχήμα 25: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα μέσω ενδιάμεσης χρήσης της προστατευτικής ομάδας NH_2OTHP	43
Σχήμα 26: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα μέσω ενδιάμεσης χρήσης της προστατευτικής ομάδας $\text{NH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$	43
Σχήμα 27: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα με ενδιάμεση χρήση της προστατευτικής ομάδας Ο-(2,3-διμεθυλβουτ-2-εν-1-υλ)υδροξυλαμίνης.....	44
Σχήμα 28: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από αλδεΐδες σύμφωνα με την αντίδραση Angeli-Rimini.....	45
Σχήμα 29: One-pot σύνθεση υδροξαμικών οξέων από αλδεΐδες.....	45
Σχήμα 30: Κινναμωμικό οξύ, p-κουμαρικό οξύ, καφεϊκό οξύ, φερουλικό οξύ και σινναπτικό οξύ.....	47
Σχήμα 31: Παράγωγο κινναμωμικού οξέος-ριφαμπικίνης.....	48
Σχήμα 32: Φαινυλαιθυλεστέρας του καφεϊκού οξέος.....	49
Σχήμα 33: Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel υπό θέρμανση.....	50
Σχήμα 34: Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel υπό μικροκυματική ακτινοβολία με οξικό αμμώνιο ως καταλύτη χωρίς τη χρήση διαλυτών.....	50
Σχήμα 35: Αντίδραση Perkin υπό θέρμανση.....	51
Σχήμα 36: Αντίδραση Perkin με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας.....	51
Σχήμα 37: Αντίδραση σαπωνοποίησης αιθυλεστέρων για τη σύνθεση παραγώγων κινναμωμικού οξέος.....	52

Σχήμα 38: Σύνθεση κινναμωμικών οξέων από αρυλαλογονίδια και προπενικό οξύ μέσω σύζευξης Heck	53
Σχήμα 39: Σύνθεση υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα μέσω ενδιάμεσων ενεργοποιημένων εστέρων και υδατική υδραζίνη	54
Σχήμα 40: Σύνθεση υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα ανάλογα του κινναμωμικού μέσω ενεργοποίησης με ClCOOEt και ClCH ₂ CN	54
Σχήμα 41: Σύνθεση υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα ανάλογα του κινναμωμικού μέσω ενεργοποίησης με HOBt και EDC	54
Σχήμα 42: Σύνθεση υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα μέσω ενδιάμεσων ακυλοχλωριδίων και υδατική υδραζίνη	55
Σχήμα 43: Σύνθεση υδραζιδίων μέσω σύζευξης με Boc-υδραζίνη και ακολουθούμενη από αποπροστασία της αμινομάδας	55
Σχήμα 44: Σύνθεση υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας.....	55
Σχήμα 45: Δομή της ισονιαζίδης και η γενική δομή των υδροξαμικών οξέων που συντέθηκαν	57
Σχήμα 46: Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης υδροξαμικών οξέων με ένα διπλό δεσμό ...	58
Σχήμα 47: Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης υδροξαμικών οξέων με δύο διπλούς δεσμούς	58
Σχήμα 48: Ακόρεστοι μεθυλεστέρες με έναν διπλό δεσμό που συντέθηκαν και τα κινναμωμικά οξέα που χρησιμοποιήθηκαν	59
Σχήμα 49: Αντίδραση σύνθεσης μεθυλεστέρων με ένα διπλό δεσμό	59
Σχήμα 50: Φάσμα ¹ H NMR του (E)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα	60
Σχήμα 51: Φάσμα ¹³ C NMR του (E)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα	61
Σχήμα 52: Ακόρεστοι αιθυλεστέρες με έναν διπλό δεσμό που συντέθηκαν	61
Σχήμα 53: Αρωματικές αλδεΐδες που χρησιμοποιήθηκαν	62
Σχήμα 54: Αντίδραση σύνθεσης αιθυλεστέρων με ένα διπλό δεσμό	62
Σχήμα 55: Πορεία σύνθεσης του υλιδίου του φωσφόρου Ph ₃ P=CHCOOCH ₂ CH ₃	62

Σχήμα 56: Μηχανισμός αντίδρασης Wittig.....	63
Σχήμα 57: Φάσμα ^1H NMR του (E)-3-(3-φθοροφαινυλο)ακρυλικού αιθυλεστέρα	64
Σχήμα 58: Φάσμα ^{13}C NMR του (E)-3-(3-φθοροφαινυλο)ακρυλικού αιθυλεστέρα	65
Σχήμα 59: Ακόρεστα υδροξαμικά οξέα με έναν διπλό δεσμό που συντέθηκαν	65
Σχήμα 60: Αντίδραση σύνθεσης υδροξαμικών οξέων με ένα διπλό δεσμό	66
Σχήμα 61: Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης ακόρεστων υδροξαμικών οξέων από εστέρες και υδροξυλαμίνη	66
Σχήμα 62: Φάσμα ^1H NMR του (E)-N-υδροξυ-3-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλαμιδίου	67
Σχήμα 63: Φάσμα ^{13}C NMR του (E)-N-υδροξυ-3-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλαμιδίου	68
Σχήμα 64: Ακόρεστοι αιθυλεστέρες με δύο διπλούς δεσμούς που συντέθηκαν	68
Σχήμα 65: Αρωματικές αλδεΐδες που χρησιμοποιήθηκαν	69
Σχήμα 66: Αντίδραση σύνθεσης ακόρεστων αιθυλεστέρων με δύο διπλούς δεσμούς από αρωματικές αλδεΐδες	69
Σχήμα 67: Φάσμα ^1H NMR του (2E, 4E)-5-(4-δεκυλοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού αιθυλεστέρα	70
Σχήμα 68: Φάσμα ^{13}C NMR του (2E, 4E)-5-(4-δεκυλοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού αιθυλεστέρα	71
Σχήμα 69: Αντίδραση σύνθεσης των 4-αλκόξυ βενζαλδεϊδών που χρησιμοποιήθηκαν	71
Σχήμα 70: Ακόρεστοι αιθυλεστέρες με δύο διπλούς δεσμούς που συντέθηκαν	72
Σχήμα 71: Κινναμωμικές αλδεΐδες που συντέθηκαν	72
Σχήμα 72: Αντίδραση σύνθεσης ακόρεστων αιθυλεστέρων με δύο διπλούς δεσμούς από κινναμωμικές αλδεΐδες	73
Σχήμα 73: Φάσμα ^1H NMR του (2E, 4E)-5-(3-(τριφορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού αιθυλεστέρα	73
Σχήμα 74: Φάσμα ^{13}C NMR του (2E, 4E)-5-(3-(τριφορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού αιθυλεστέρα	74

Σχήμα 75: Αντίδραση σύνθεσης κινναμωμικών αλδευδών	75
Σχήμα 76: Πορεία σύνθεσης της (E)-3-(βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)ακρυλαλδεΐδης	75
Σχήμα 77: Φάσμα ¹ H NMR της (E)-3-(βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)ακρυλαλδεΐδης	76
Σχήμα 78: Φάσμα ¹³ C NMR της (E)-3-(βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)ακρυλαλδεΐδης	77
Σχήμα 79: Υδροξαμικά οξέα με δύο διπλούς δεσμούς που συντέθηκαν	77
Σχήμα 80: Φάσμα ¹ H NMR του (2E, 4E)-5-(βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)-N-υδροξυπεντα-2,4-διεναμιδίου	79
Σχήμα 81: Φάσμα ¹³ C NMR του (2E, 4E)-5-(βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)-N-υδροξυπεντα-2,4-διεναμιδίου	80
Σχήμα 82: Το πρότυπο παράγωγο υδροξαμικού οξέος και η γενική δομή των υποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων που συντέθηκαν	81
Σχήμα 83: Ο-ακυλοϋποκατεστημένα υδροξαμικά οξέα που συντέθηκαν	81
Σχήμα 84: Αντίδραση σύνθεσης Ο-ακυλοϋποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων μέσω σύζευξης υδροξαμικών οξέων με αλειφατικό οξύ.....	82
Σχήμα 85: Μηχανισμός σύζευξης υδροξαμικών οξέων με αλειφατικό οξύ.....	82
Σχήμα 86: Ο-ακυλοϋποκατεστημένα υδροξαμικά οξέα που συντέθηκαν	83
Σχήμα 87: Αντίδραση σύνθεσης Ο-ακυλοϋποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων από υδροξαμικά οξέα και εξανούλο χλωρίδιο	84
Σχήμα 88: Αντίδραση σύνθεσης εξανούλο χλωριδίου	84
Σχήμα 89: Φάσμα ¹ H NMR του (2E, 4E)-N-(εξανούλοξυ)-5-(4-μεθοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διεναμιδίου	85
Σχήμα 90: Φάσμα ¹³ C NMR του (2E, 4E)-N-(εξανούλοξυ)-5-(4-μεθοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διεναμιδίου	86
Σχήμα 91: Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης ακόρεστων υδραζιδίων	87
Σχήμα 92: Ακόρεστα καρβοξυλικά οξέα που χρησιμοποιήθηκαν για την σύνθεση των υδραζιδίων	88
Σχήμα 93: Αντίδραση σαπωνοποίησης για τη σύνθεση των καρβοξυλικών οξέων	88

Σχήμα 94: Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel για τη σύνθεση του (<i>E</i>)-3-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλικού οξέος	88
Σχήμα 95: Φάσμα ¹ H NMR του (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-5-(3-φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού οξέος	89
Σχήμα 96: Φάσμα ¹³ C NMR του (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-5-(3-φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού οξέος	90
Σχήμα 97: Ακόρεστα υδραζίδια που συντέθηκαν μέσω αντίδρασης σύζευξης	90
Σχήμα 98: Αντίδραση σύζευξης για την σύνθεση ακόρεστων υδραζιδίων	91
Σχήμα 99: Προστατευμένα υδραζίδια με τη BocNHNH ₂ που συντέθηκαν	92
Σχήμα 100: Αντίδραση σύνθεσης των προστατευμένων υδραζιδίων	92
Σχήμα 101: Φάσμα ¹ H NMR του <i>N</i> '-Boc προστατευμένου υδραζιδίου (81).....	93
Σχήμα 102: Φάσμα ¹³ C NMR του <i>N</i> '-Boc προστατευμένου υδραζιδίου (81)	94
Σχήμα 103: Ακόρεστα υδραζίδια υπό τη μορφή υδροχλωρικού άλατος που συντέθηκαν με αποπροστασία.....	95
Σχήμα 104: Αντίδραση όξινης αποπροστασίας για τη σύνθεση υδραζιδίων	95
Σχήμα 105: Μηχανισμός όξινης αποπροστασίας της Boc-ομάδας.....	96
Σχήμα 106: Φάσμα ¹ H NMR του υδροχλωρικού (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-5-(3-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϋδραζιδίου.....	97
Σχήμα 107: Φάσμα ¹³ C NMR του υδροχλωρικού (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-5-(3-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϋδραζιδίου.....	98

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση του κυτταρικού τοιχώματος του <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ⁸	7
Εικόνα 2: Η παθογένεση της φυματίωσης και η δημιουργία των κυτταρικών κοκκιομάτων ¹¹	11
Εικόνα 3: Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού δράσης των φαρμάκων της φυματίωσης ¹⁴	18
Εικόνα 4: Ο υποθετικός μηχανισμός της κλινικής αντίστασης στα φάρμακα ¹²	29

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Ταξινόμηση των φαρμάκων της φυματίωσης ¹⁵	16
---	----

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα ερευνητική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών κατά την περίοδο Μαρτίου 2019 - Ιουλίου 2020, υπό την επίβλεψη της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Βικτωρίας Μαγκριώτη.

ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

1.1 Εισαγωγή

Η φυματίωση (Tuberculosis, TB) είναι μία μολυσματική ασθένεια που οφείλεται στο μυκοβακτήριο της φυματίωσης (*Mycobacterium Tuberculosis*, MTB) και μεταδίδεται σχεδόν αποκλειστικά με το αερόλυμα του βήχα. Χαρακτηρίζεται παθολογικά από νεκρωτική κοκκιωματώδη φλεγμονή συνήθως στον πνεύμονα (~ 85% των περιπτώσεων), αν και μπορεί να εμπλέκεται οποιαδήποτε εξωπνευμονική περιοχή.¹ Μόλις εισπνευσθεί από τον άνθρωπο, το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να εξαλείψει μία λοίμωξη (50-75%) ή να υποκύψει στην ενεργό μορφή της φυματίωσης (5-10%). Η λοίμωξη μπορεί να παραμείνει σε αδρανή μορφή για πολλά χρόνια που είναι γνωστή ως λανθάνουσα μορφή της φυματίωσης (90-95%) ή μπορεί να επανενεργοποιηθεί σε ενεργό μορφή.² Μερικοί από τους παράγοντες που συμβάλλουν στο αποτέλεσμα που θα προκύψει είναι η μολυσματικότητα των στελεχών, η ένταση της έκθεσης σε κάθε περίπτωση, το μέγεθος της βακτηριακής λοίμωξης και παράγοντες του ξενιστή όπως η ηλικία και η συννοσηρότητα.³ Η φυματίωση παραμένει η κύρια αιτία θανάτου από μία μολυσματική ασθένεια παγκοσμίως στους ενήλικες με περισσότερα από 10 εκατομμύρια νέα κρούσματα ετησίως, ενώ το 87% αυτών εμφανίζεται σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Εκτιμάται ότι κάθε χρόνο θα πεθαίνουν 1.3 εκατομμύρια άτομα από φυματίωση.

Οι ανθεκτικές σε φάρμακα μορφές της φυματίωσης τείνουν να εξελιχθούν ως τα πιο θανατηφόρα παθογόνα στον κόσμο, υπεύθυνα για το ένα τέταρτο των θανάτων που οφείλονται στην αντοχή στα αντιβιοτικά.⁴ Αυτή η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά, μαζί με την επιδημία του HIV-1 και άλλους παράγοντες όπως ο υποσιτισμός, ο διαβήτης, ο υπερπληθυσμός και οι ανεπαρκείς πόροι οδηγούν στην παρεμπόδιση των μέτρων ελέγχου της ασθένειας σε παγκόσμιο επίπεδο. Η φυματίωση στα παιδιά έχει επιπλέον προκλήσεις, καθώς δεν υπάρχουν επαρκείς αναφορές, η διάγνωση είναι δύσκολη και τα παιδιά κάτω των 2 χρόνων έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης εξωπνευμονικής φυματίωσης.²

Οι τεχνολογίες αλληλουχίας ολόκληρου του γονιδιώματος (που έγιναν για πρώτη φορά το 1998)⁵ έδωσαν νέα στοιχεία για τον μηχανισμό της δημιουργίας ανθεκτικών στελεχών στα αντιβιοτικά. Για πρώτη φορά, μετά από 50 χρόνια, έχουν αναπτυχθεί νέα φάρμακα κατά της φυματίωσης.² Παρόλο που η φυματίωση εξακολουθεί να είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας του 21ου αιώνα, υπάρχουν κλινικές και επιστημονικές εξελίξεις που θα προκαλέσουν σημαντική πρόοδο στη διάγνωση, τη θεραπεία και την πρόληψη όλων των μορφών αυτής της νόσου. Η πρόσβαση σε αυτές τις διαγνωστικές και θεραπευτικές προόδους θα πρέπει να διασφαλίζεται για όλους, στο πλαίσιο μιας προσέγγισης της φυματίωσης που βασίζεται στα ανθρώπινα δικαιώματα.⁴

1.2 Ιστορική Αναδρομή/ Το χρονοδιάγραμμα της φυματίωσης

1.2.1 Αρχαία χρόνια: τα πρώτα ιστορικά αρχεία

Η φυματίωση υπήρξε ανέκαθεν μόνιμη πρόκληση σε όλη τη διάρκεια της ανθρώπινης ιστορίας λόγω των σοβαρών κοινωνικών επιπτώσεών της. Υπάρχουν υποθέσεις ότι το γένος *Mycobacterium* εμφανίζεται πριν από 150 εκατομμύρια χρόνια. Αιγυπτιακές μούμιες που χρονολογούνται στο 2400 π.Χ., αποκαλύπτουν σκελετικές παραμορφώσεις τυπικές της φυματίωσης και παρόμοιες ανωμαλίες φαίνονται στην αιγυπτιακή τέχνη. Οι πρώτες γραπτές αναφορές στη φυματίωση εντοπίστηκαν 3300 και 2300 χρόνια πριν στην Ινδία και στην Κίνα αντίστοιχα. Στην ίδια περίοδο, περουβιανές μούμιες φέρουν αρχαιολογικές αποδείξεις αρχικής φυματίωσης υποδηλώνοντας ότι η νόσος είχε εμφανιστεί πριν τον αποικισμό των πρώτων Ευρωπαίων στην Νότια Αμερική. Στην Αρχαία Ελλάδα, ο Ιπποκράτης περιγράφει την “φθίση” ως μία θανατηφόρα ασθένεια κυρίως στους νέους εφήβους, περιγράφοντας επακριβώς τα συμπτώματα και τις χαρακτηριστικές βλάβες στους πνεύμονες, ενώ ο Ισοκράτης ήταν ο πρώτος συγγραφέας που υπέθεσε ότι η φυματίωση ήταν μολυσματική ασθένεια. Ο Αριστοτέλης εισήγαγε το μεταδοτικό χαρακτήρα της νόσου σε γουρούνια και βοοειδή. Στη Ρωμαϊκή εποχή, σύμφωνα με τον Έλληνα Clarissimus Galen, τα συμπτώματα της φυματίωσης περιλάμβαναν πυρετό, εφίδρωση, βήχα και αιματοβαμμένα πτύελα και πρότεινε καθαρό αέρα, γάλα και θαλάσσια ταξίδια ως αποτελεσματικές

θεραπείες της ασθένειας. Τέλος, βυζαντινοί γιατροί περιγράφουν πνευμονικές και αδενικές μορφές φυματίωσης, ενώ στην Αραβική Αυτοκρατορία αναφέρεται η μεταδοτικότητα της νόσου.

1.2.2 Μεσαίωνας και Αναγέννηση: “Το κακό του βασιλιά” και η ανακάλυψη της εξωπνευμονικής φυματίωσης

Στον Μεσαίωνα, η ασθένεια στην Αγγλία και στη Γαλλία ήταν γνωστή ως “το κακό του βασιλιά” και ήταν ευρέως αποδεκτό ότι οι φυματικοί μπορούσαν να γιατρευτούν με το βασιλικό άγγιγμα. Ο Γεώργιος ο πρώτος της Αγγλίας έδωσε τέλος σε αυτό το 1712, ενώ στη Γαλλία συνεχίστηκε μέχρι το 1825. Την ίδια περίοδο, ο γάλλος χειρουργός Guy de Chauliac το 1363 πρότεινε για πρώτη φορά θεραπευτική παρέμβαση για τη νόσο και υποστήριζε την αφαίρεση των μολυσμένων αδένων με εγχάραξη. Αναφορικά με την μεταδοτική φύση της φυματίωσης, ο πρώτος σαφής ορισμός δόθηκε τον 16^ο αιώνα από τον Girolamo Fracastoro. Η ακριβής παθολογική και ανατομική περιγραφή της νόσου δόθηκε το 1679 από τον Francis Sylvius που αναφέρει την εμφάνιση αποστημάτων, κοιλοτήτων και φλεγμονών στους πνεύμονες και σε άλλα σημεία στους φυματικούς ασθενείς. Λίγο αργότερα, το 1699, στον ιταλικό νόμο περί υγείας γίνεται η πρώτη επίσημη αναφορά στην μολυσματική φύση της φυματίωσης, ενώ το 1735 το Υγειονομικό Συμβούλιο της Δημοκρατίας διέταξε την υποχρεωτική ενημέρωση και απομόνωση των φυματικών ατόμων, απαγορεύοντας την εισαγωγή τους στα δημόσια νοσοκομεία και καθορίζοντας συγκεκριμένα μέρη για τη θεραπεία τους.

1.2.3 18^{ος}-19^{ος} αιώνας: η θεωρία της μόλυνσης και η απομόνωση του βάκιλλου από τον Koch

Το 1720, εικάζεται για πρώτη φορά η πηγή της μόλυνσης της φυματίωσης από τον Άγγλο ιατρό Benjamin Marten. Από τις αρχές του 18^{ου} αιώνα, τα συγγράμματά του παρουσιάζουν ένα μεγάλο βαθμό επιδημιολογικής διορατικότητας. Τον ίδιο αιώνα στην δυτική Ευρώπη, η φυματίωση έχει μετατραπεί σε επιδημία με ποσοστό θνησιμότητας 900 θανάτων ανά 100000 κατοίκους ετησίως, με υψηλότερο αριθμό θανάτων μεταξύ των νέων. Για αυτό τον λόγο, η φυματίωση είχε την ονομασία “ο ληστής της νιότης”. Κατά τη βιομηχανική επανάσταση, οι εξαιρετικά κακές εργασιακές συνθήκες, οι

ασθενώς αεριζόμενες και υπερπλήρεις κατοικίες, η πρωτόγονη αποχέτευση, ο υποσιτισμός και άλλοι παράγοντες κινδύνου, ήταν στενά συνδεδεμένοι με τη νόσο. Την περίοδο 1838-1839 το ένα τρίτο των Άγγλων εμπόρων και υπαλλήλων πέθαναν από τη φυματίωση, ενώ στην ανώτερη τάξη το ένα έκτο αυτών. Η έντονη ωχρότητα των φυματικών ανθρώπων οδήγησε στον νέο όρο “λευκή πανούκλα” κατά τη διάρκεια του 18^{ου} αιώνα, ενώ 100 χρόνια αργότερα η φυματίωση ορίστηκε ως “ο καπετάνιος όλων των ανθρώπων του θανάτου” λόγω των θανάτων στην Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική. Στις αρχές του 19^{ου} αιώνα, η επιστημονική κοινότητα διαπραγματεύταν εάν η “φθίσης” μπορεί να θεωρηθεί μολυσματική ασθένεια, κληρονομική ή μορφή καρκίνου. Το 1810 ο Γάλλος ιατρός Gaspard-Laurent Bayle αναγνώρισε ότι η φυματίωση δεν επηρεάζει μόνο τους πνεύμονες και τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι ο βήχας, η δύσπνοια και ο πυρετός, ενώ λίγα χρόνια μετά ο Γάλλος Theophile Laennec εξακρίβωσε παθογνωμονικά σημάδια εξωπνευμονικής φυματίωσης. Το 1843, ο Γερμανός ιατρός Philipp Klencke πραγματοποίησε τη πρώτη πειραματική αναπαραγωγή ανθρώπινων και βοοειδών μορφών φυματίωσης μέσω εμβολιασμού σε κουνέλια. Στα μέσα του 19^{ου} αιώνα, ο Johann Lukas Schönlein επινόησε τον όρο φυματίωση, ενώ το 1854 ο φοιτητής βοτανολογίας Hermann Brehmer στη διδακτορική του διατριβή εισήγαγε τη θεραπεία σανατορίου ως την πρώτη πετυχημένη αντιμετώπιση της φυματίωσης. Το 1865 ο Γάλλος στρατιωτικός χειρουργός Jean-Antoine Villemin απέδειξε την μολυσματική φύση της νόσου καθώς παρατήρησε ότι η φυματίωση ήταν πιο συχνή στους στρατιώτες που ήταν τοποθετημένοι στους στρατώνες παρά στο πεδίο μάχης. Η πρώτη απομόνωση του βάκιλλου της φυματίωσης πραγματοποιήθηκε από τον Γερμανό επιστήμονα Robert Koch το 1882 και αποτέλεσε ορόσημο στη μάχη ενάντια στην ασθένεια. Στις δεκαετίες που ακολούθησαν εφαρμόστηκαν δοκιμασίες δερματικής φυματίνης (Pirquet και Mantoux), οι Alberte Calmette και Camille Guérin ανακάλυψαν το πρώτο εμβόλιο (BCG), ενώ αναπτύχθηκαν αρκετά αντιβιοτικά. Επιπλέον, ο Koch συνέβαλε στη διευκρίνιση της μολυσματικής αιτιολογίας της φυματίωσης και για τα επιστημονικά του αποτελέσματα τιμήθηκε με το βραβείο Νόμπελ το 1905. Σήμερα η φυματίωση αποτελεί ακόμα ένα σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας και απαιτείται βελτίωση στη πρόληψη, διάγνωση και

θεραπεία της νόσου. Ο στόχος του Π.Ο.Υ. είναι να εξαλειφθεί η φυματίωση έως το 2050.⁶

1.3 Μυκοβακτήριο της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)

Η πλήρης αλληλουχία γονιδιώματος του περισσότερο χαρακτηρισμένου στελέχους του *Mycobacterium tuberculosis*, το H37Rv, έχει προσδιοριστεί και αναλυθεί με σκοπό τη καλύτερη κατανόηση της βιολογίας του βραδέως αναπτυσσόμενου παθογόνου και την ανάπτυξη νέων μεθόδων πρόληψης και θεραπείας. Το γονιδίωμα περιλαμβάνει 4.411.529 ζεύγη βάσεων, περιέχει περίπου 4.000 γονίδια και έχει πολύ υψηλή περιεκτικότητα σε γουανίνη και κυτοσίνη. Το μυκοβακτήριο της φυματίωσης διαφέρει ριζικά από άλλα βακτήρια με ένα πολύ μεγάλο μέρος της κωδικοποιητικής του ικανότητας να είναι αφιερωμένο στη παραγωγή ενζύμων που εμπλέκονται στη λιπογένεση και στη λιπόλυση, και σε δύο νέες οικογένειες πλούσιων σε γλυκίνη πρωτεϊνών με επαναλαμβανόμενη δομή που μπορεί να αποτελεί πηγή της αντιγονικής διακύμανσης.

1.3.1 Χαρακτηριστικά

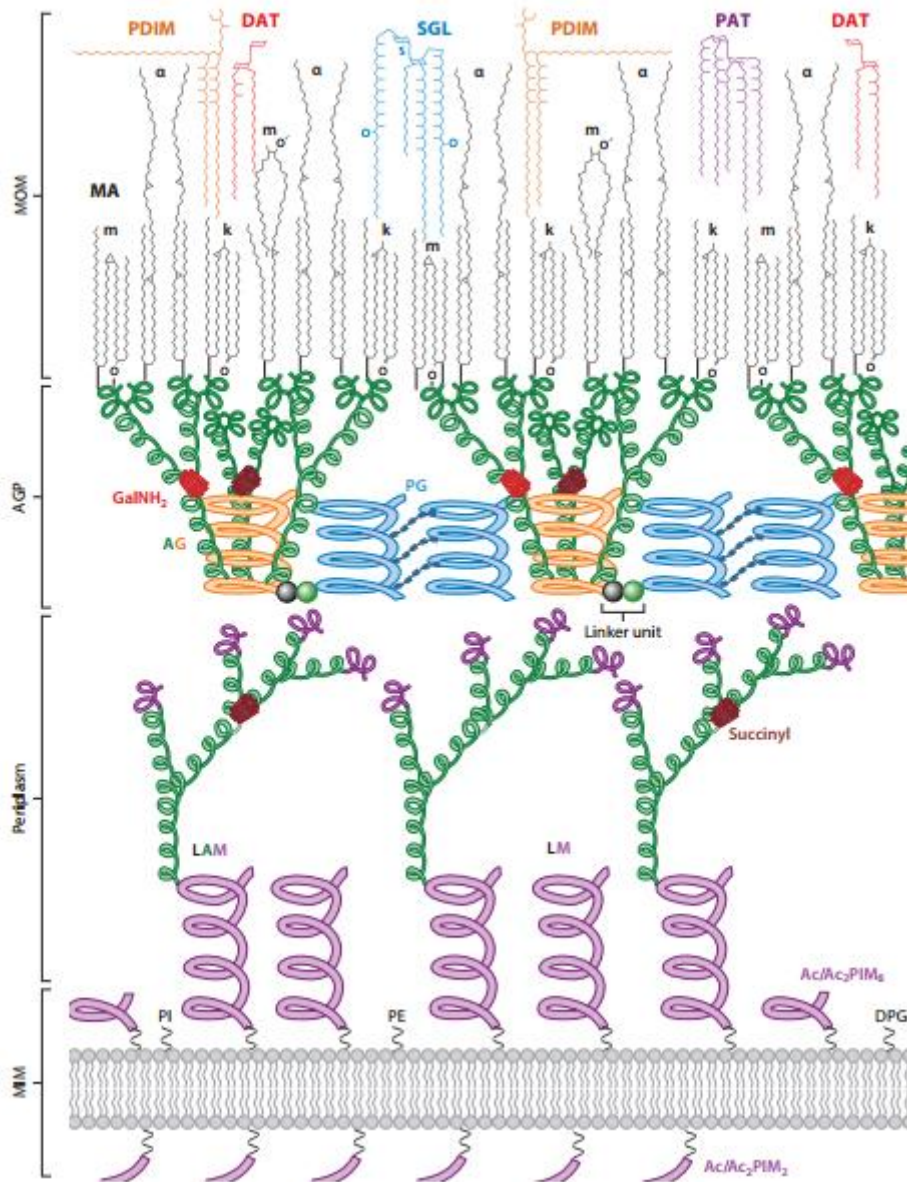
Τα κύρια χαρακτηριστικά του μυκοβακτηρίου της φυματίωσης περιλαμβάνουν βραδεία ανάπτυξη, αδράνεια, πολύπλοκο κυτταρικό τοίχωμα, ενδοκυτταρική παθογένεση και γενετική ομοιογένεια. Ο χρόνος παραγωγής του μυκοβακτηρίου σε συνθετικό μέσο ή σε μολυσμένα ζώα είναι τυπικά 24 ώρες. Αυτό συμβάλει στη χρόνια φύση της ασθένειας, απαιτεί μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή και αποτελεί σημαντικό εμπόδιο για τους ερευνητές. Η κατάσταση αδράνειας στην οποία παραμένει το μυκοβακτήριο εντός μολυσμένου ιστού μπορεί να φανερώνει απενεργοποίηση του μεταβολισμού που προκύπτει από τη δράση της κυτταρικής ανοσοαπόκρισης η οποία μπορεί να περιορίσει, αλλά όχι να εξαλείψει τη μόλυνση. Καθώς η ανοσία εξασθενεί, μέσω της γήρανσης ή της ανοσοκαταστολής, τα αδρανή βακτήρια επανενεργοποιούνται προκαλώντας έξαρση της νόσου συχνά πολλές δεκαετίες μετά την αρχική μόλυνση.

Το σύμπλεγμα υστερεί σε γενετική διαφοροποίηση και οι αλλαγές στα νουκλεοτίδια είναι πολύ σπάνιες. Αυτό έχει μεγάλη σημασία για την ανοσία και

την ανάπτυξη εμβολίου καθώς οι περισσότερες πρωτεΐνες θα είναι πανομοιότυπες σε όλα τα στελέχη και επομένως η αντιγονική μετατόπιση θα είναι περιορισμένη. Συμπερασματικά, το γονιδίωμα του μυκοβακτηρίου θεωρείται είτε ασυνήθιστα αδρανές είτε δεν έχει εξελιχθεί ακόμα σε μεγάλο βαθμό. Τέλος, το στέλεχος H37Rv του συμπλέγματος έχει βρει εκτεταμένη παγκόσμια εφαρμογή στη βιοιατρική έρευνα διότι έχει διατηρήσει πλήρη επιδημικότητα σε ζωικά μοντέλα της φυματίωσης, είναι ευάλωτο στα αντιβιοτικά και δεκτικό σε γενετική τροποποίηση.⁵

1.3.2 Κυτταρικό τοίχωμα

Το μυκοβακτήριο της φυματίωσης διαθέτει ένα ιδιαίτερο κυτταρικό τοίχωμα που αποτελείται κατά κύριο λόγο από λιπίδια και υδατάνθρακες τα οποία σχηματίζουν ένα φραγμό διαπερατότητας καθιστώντας αυτά τα βακτήρια οξεάντοχα και ικανά να επιβιώνουν σε αντίξοες συνθήκες. Οποιοδήποτε αντιμυκοβακτηριακό φάρμακο θα πρέπει να διαπεράσει πρώτα αυτό το τοίχωμα προτού φτάσει στον στόχο του ώστε να εμφανίσει τη δράση του. Τα ποικίλα λιπίδια και οι υδατάνθρακες δημιουργούν μία μοναδική αρχιτεκτονική στο κυτταρικό τοίχωμα που εμποδίζει τους υδρόφιλους παράγοντες. Το κυτταρικό τοίχωμα του μυκοβακτηρίου αποτελείται από τη κυτταροπλασματική μεμβράνη (CM), επικαλυμμένη με τρία κύρια δομικά επίπεδα από μέσα προς τα έξω: ένα διασταυρωμένο δίκτυο πεπτιδογλυκάνης (PG), έναν πολυσακχαρίτη με μεγάλη διακλάδωση αραβινογαλακτάνης (AG) και τα χαρακτηριστικά μυκολικά οξέα μακρικής αλυσίδας (MA). Αυτή η μακρομοριακή δομή πεπτιδογλυκανών-γλυκολιπιδίων ονομάζεται mAGP (mycolyl-arabinogalactan-peptidoglycan complex). Επιπλέον, η μυκοβακτηριακή εξωτερική μεμβράνη (MOM), που αποτελείται από ελεύθερα γλυκολιπίδια, παρεμβάλλει το μυκολικό επίπεδο του mAGP συμπλόκου. Τέλος, μια εξωτερική κάψουλα που αποτελείται από πρωτεΐνες και πολυσακχαρίτες συμπληρώνει το κυτταρικό τοίχωμα του μυκοβακτηρίου της φυματίωσης (Εικόνα 1). Αυτή η πολύπλοκη αρχιτεκτονική παίζει καθοριστικό ρόλο στην κυτταρική ανάπτυξη, την επιβίωση, την επιδημικότητα και τη δυσκολία διαπερατότητας από τα αντιβιοτικά.⁷



Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση του κυτταρικού τοιχώματος του *Mycobacterium tuberculosis*⁸

1.3.3 Μεταβολισμός

Από την ακολουθία γονιδιώματος, είναι φανερό ότι το μυκοβακτήριο της φυματίωσης έχει τη δυνατότητα να συνθέτει όλα τα απαραίτητα αμινοξέα, βιταμίνες και συμπαραγόντες ενζύμων, παρόλο που ορισμένα εμπλεκόμενα μονοπάτια μπορεί να διαφέρουν από άλλα βακτήρια. Το μυκοβακτήριο της φυματίωσης μπορεί να μεταβολίζει μια ποικιλία υδατανθράκων, υδρογονανθράκων, κετονών και καρβοξυλικών οξέων. Από την μελέτη του γονιδιώματος προκύπτει ότι, εκτός από πολλές λειτουργίες που εμπλέκονται

στο μεταβολισμό των λιπιδίων, είναι παρόντα όλα τα ένζυμα που είναι απαραίτητα για τη γλυκόλυση, το μονοπάτι της φωσφορικής πεντόζης και οι κύκλοι τρικαρβοξυλικού και γλυοξυλικού οξέος.

Υπό συνθήκες αερόβιας ανάπτυξης, το ATP θα παραχθεί με οξειδωτική φωσφορυλίωση από αλυσίδες μεταφοράς ηλεκτρονίων που περιλαμβάνουν ένα σύμπλοκο αναγωγάσης κυτοχρώματος b και οξειδάση κυτοχρώματος c. Υπάρχουν επίσης συστατικά αρκετών αναερόβιων φωσφορυλιωτικών αλυσίδων μεταφοράς ηλεκτρονίων. Επιπλέον, βρέθηκαν δύο γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες τύπου αιμοσφαιρίνης, οι οποίες μπορεί να προστατεύουν από το οξειδωτικό στρες ή να εμπλέκονται στην δέσμευση οξυγόνου. Συμπερασματικά, η ικανότητα του βακτηρίου να προσαρμόζει το μεταβολισμό του σε περιβαλλοντικές μεταβολές είναι σημαντική, καθώς όχι μόνο πρέπει να ανταγωνιστεί τον πνεύμονα για το οξυγόνο, αλλά πρέπει ακόμη να προσαρμοστεί στο αναερόβιο περιβάλλον που επικρατεί στο εκκολαπτόμενο κοκκίωμα.

1.3.4 Ρύθμιση και μεταγωγή σήματος

Δεδομένης της πολυπλοκότητας των περιβαλλοντικών και μεταβολικών επιλογών που αντιμετωπίζει το μυκοβακτήριο της φυματίωσης, απαιτείται σημαντική ρυθμιστική ικανότητα. Δεκατρείς υποτιθέμενοι παράγοντες σίγμα διέπουν την έκφραση των γονιδίων στην έναρξη της μεταγραφής, ενώ προβλέπονται περισσότερες από 100 ρυθμιστικές πρωτεΐνες. Σε αντίθεση με τα *B. subtilis* και *E. coli*, στα οποία υπάρχουν 30 αντίγραφα διαφορετικών ρυθμιστικών συστημάτων δύο συστατικών, το MTB έχει μόνο 11 πλήρη ζεύγη αισθητήρων κινασών ιστιδίνης και ρυθμιστών απόκρισης και μερικά απομονωμένα γονίδια κινάσης και ρυθμιστικά γονίδια. Αυτή η σχετική ανεπάρκεια στα μονοπάτια μεταγωγής σήματος πιθανώς αντισταθμίζεται από την παρουσία μιας οικογένειας πρωτεϊνικών κινασών σερίνης / θρεονίνης τύπου ευκαρυωτικών κυττάρων. Αυτή η οικογένεια κινασών πιθανώς λειτουργεί σε μονοπάτια μεταγωγής σήματος και μπορεί να ελέγχει σημαντικές κυτταρικές αποφάσεις όπως η αδράνεια και η κυτταρική διαίρεση, ενώ τα υποψήφια γονίδια για τις φωσφοπρωτεϊνικές φωσφατάσες έχουν ταυτοποιηθεί.

1.3.5 Αντοχή στα αντιβιοτικά

Το μυκοβακτήριο της φυματίωσης είναι φυσικά ανθεκτικό σε πολλά αντιβιοτικά, καθιστώντας τη θεραπεία δύσκολη. Αυτή η αντίσταση οφείλεται κυρίως στο εξαιρετικά υδρόφοβο κυτταρικό τοίχωμα που λειτουργεί ως φραγμός διαπερατότητας, ωστόσο πολλοί δυνητικοί καθοριστικοί παράγοντες αντίστασης κωδικοποιούνται επίσης στο γονιδίωμα. Σε αυτούς τους παράγοντες ανήκουν υδρολυτικά ή τροποποιητικά ένζυμα φαρμάκων όπως β-λακταμάσες και ακετυλοτρανσφεράσες και πολλά πιθανά συστήματα εκροής φαρμάκων. Η γνώση αυτών των θεωρούμενων μηχανισμών αντίστασης θα προωθήσει την καλύτερη χρήση των υπαρχόντων φαρμάκων και θα διευκολύνει την ανακάλυψη νέων θεραπευτικών αγωγών.⁵

1.4 Λανθάνουσα μορφή φυματίωσης

Η έκβαση της μόλυνσης με το μυκοβακτήριο της φυματίωσης επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες του ξενιστή και του παθογόνου μικροοργανισμού που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Τα τρία πιθανά αποτελέσματα της μόλυνσης είναι η θεραπεία, η λανθάνουσα και η ενεργή μορφή της φυματίωσης. Παρόλο που δεν γνωρίζουμε αρκετά για τη παθοφυσιολογία της, η λανθάνουσα μορφή της φυματίωσης (Latent Tuberculosis Infection, LTBI) είναι ασυμπτωματική, μη μεταδιδόμενη και ελεγχόμενη στους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο, ορισμένοι από αυτούς θα αναπτύξουν την ενεργό μορφή της νόσου.^{3,9}

Η λανθάνουσα μορφή της φυματίωσης έχει 5-10% κίνδυνο να μετατραπεί στην ενεργό μορφή (Active Tuberculosis, TB) με την πλειοψηφία των περιπτώσεων να λαμβάνουν χώρα μέσα στα πρώτα δύο χρόνια της μόλυνσης. Δεδομένου ότι το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού είναι μολυσμένο με την λανθάνουσα μορφή της φυματίωσης, η ικανότητα διάγνωσης με ακρίβεια και αποτελεσματικότητα των ατόμων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της μόλυνσης στην ενεργό μορφή και η παροχή προληπτικής θεραπείας, φαίνεται απαραίτητη για την εξάλειψη της νόσου.

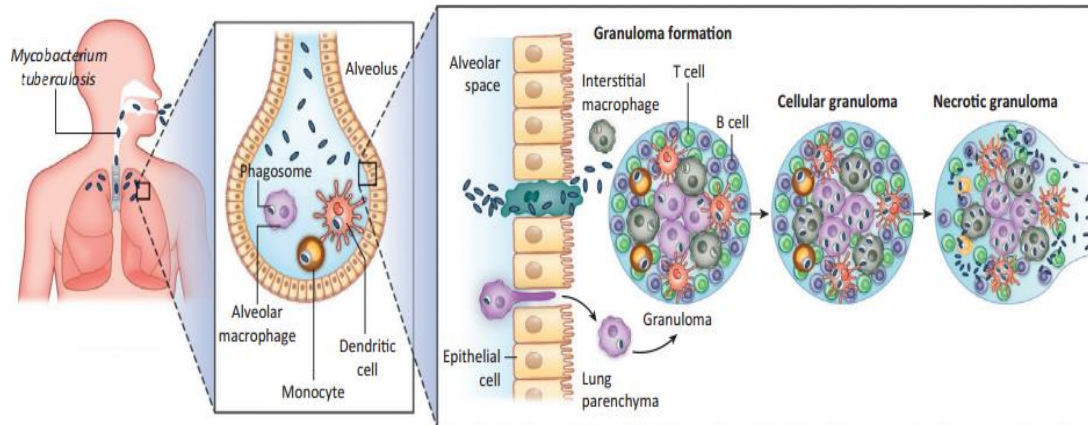
Η λανθάνουσα μορφή της φυματίωσης ορίζεται ως μετρήσιμη ανοσολογική ευαισθητοποίηση στο μυκοβακτήριο της φυματίωσης με την απουσία των συμπτωμάτων της ενεργής μορφής όπως ο πυρετός, το ρίγος, οι νυχτερινές εφιδρώσεις, η απώλεια βάρους, ο βήχας, η αιμόπτυση ή μία θολότητα στην

ακτινογραφία θώρακος που δεν υπήρχε πριν. Η διάρκεια και η δραστηριότητα της ανενεργούς εστίας διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Ο ορισμός της λανθάνουσας φυματίωσης είναι προβληματικός καθώς πρόκειται για ένα φάσμα μεταξύ ζωντανών οργανισμών που αναπαράγονται ή διαχέονται και μιας κατάστασης όπου η μόλυνση καθίσταται αδρανής με σημαντικές αποκρίσεις T κυττάρων μνήμης απέναντι στα αντιγόνα του μυκοβακτηρίου.

Επιπλέον, ο κοινώς χρησιμοποιούμενος παράγοντας χημειοπροφύλαξης απέναντι στη λανθάνουσα φυματίωση είναι η ισονιαζίδη (INH), ένας αναστολέας σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος, μία διαδικασία που συμβαίνει μόνο στην ενεργή αναπαραγωγή του οργανισμού. Τέλος, καταστάσεις επίκτητης καταστολής του ανοσοποιητικού, όπως ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας HIV, αύξησαν σημαντικά τον κίνδυνο ενεργοποίησης της νόσου υποδηλώνοντας ότι ορισμένες ανενεργές εστίες περιέχουν ενεργό μυκοβακτήριο. Με τους τρέχοντες ορισμούς και τις μεθόδους διάγνωσης, πολλές φορές συμβαίνει εσφαλμένη ταξινόμηση στα παιδιά ή σε ανοσοκατασταλμένα άτομα και ηλικιωμένους. Συμπερασματικά, η λανθάνουσα μορφή της φυματίωσης δεν είναι μία ομογενής οντότητα και το όνομά της είναι παραπλανητικό.³

1.5 Παθογένεση ενεργούς φυματίωσης

Οι ασθενείς με ενεργή πνευμονική φυματίωση είναι η πηγή του μυκοβακτηρίου της φυματίωσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης της ενεργούς μορφής υπολογίζεται στο 5% τους πρώτους 18 μήνες μετά την αρχική μόλυνση και στη συνέχεια περίπου 5% για το υπόλοιπο της ζωής τους. Υπολογίζεται ότι δύο εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως εμφανίζουν τη λανθάνουσα μορφή της φυματίωσης και βρίσκονται σε κίνδυνο επανενεργοποίησης της νόσου. Η ενεργός μορφή της φυματίωσης είναι συσχετισμένη με αυξημένο κίνδυνο δεύτερης μόλυνσης σε εκ νέου έκθεση στο μυκοβακτήριο.¹⁰ Η δόση που απαιτείται για τη μόλυνση ενός οργανισμού είναι πολύ μικρή και η εισπνοή ακόμα και λιγότερο των δέκα βακτηρίων μπορεί να προκαλέσει μόλυνση.



Εικόνα 2: Η παθογένεση της φυματίωσης και η δημιουργία των κυτταρικών κοκκιωμάτων¹¹

Η φυματίωση θεωρείται κοκκιωματώδης φλεγμονώδης ασθένεια, η έναρξη της οποίας συμβαίνει όταν τα μυκοβακτήρια βρεθούν στις κυψελίδες των πνευμόνων. Τα μακροφάγα, τα T και B λεμφοκύτταρα και οι ινοβλάστες αποτελούν κύτταρα που συσσωματώνονται και δημιουργούν κοκκίωμα με τα λεμφοκύτταρα να περιβάλλονται από τα μολυσμένα μακροφάγα. Τα βακτήρια που υπάρχουν μέσα στο κοκκίωμα γίνονται αδρανή, προκαλούν μόλυνση και τελικά προκαλούν μη φυσιολογικό κυτταρικό θάνατο (νέκρωση) (Εικόνα 2). Πολλοί παράγοντες κινδύνου που προκαλούν αύξηση της ευαισθησίας των ανθρώπων σε λοιμώξεις από φυματίωση περιλαμβάνουν τον ιό HIV, τον σακχαρώδη διαβήτη, τον υποσιτισμό, το κάπνισμα, τη πνευμονοκονίαση, τον αλκοολισμό κλπ.¹²

1.5.1 Διάδοση της νόσου

Η μετάδοση της νόσου λαμβάνει χώρα όταν το μυκοβακτήριο της φυματίωσης μεταφέρεται μέσω του αερολύματος του βήχα από έναν μολυσμένο ασθενή σε έναν νέο ξενιστή μέσω της εισπνοής. Σε ορισμένες περιπτώσεις η μετάδοση είναι ισχυρότερη μέσα στις οικογενειακές μονάδες, ωστόσο έξαρση της νόσου έχει παρατηρηθεί σχεδόν σε κάθε περιβάλλον, όπως τα σχολεία, τα εργοστάσια και τα μέσα μαζικής μεταφοράς. Δύο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε περιβάλλοντα με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης της φυματίωσης, επισήμαναν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων ήταν αποτέλεσμα πρόσφατης διάδοσης της νόσου παρά επανενεργοποίηση λανθάνουσας μορφής.

Η αλληλουχία πλήρους γονιδιώματος (whole genome sequence, WGS) χρησιμοποιήθηκε για να αποδείξει ότι τα στελέχη του μυκοβακτηρίου της φυματίωσης περιορίζονται γεωγραφικά και συνεξελίσσονται με τους σύγχρονους ανθρώπους. Αυτός ο γεωγραφικός περιορισμός φαίνεται να καταρρέει λόγω της εκτεταμένης εμφάνισης στελεχών που εξελίχθηκαν στην Ασία. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη που πρότεινε μία πρακτική μέθοδο μέτρησης των επιπέδων του διοξειδίου του άνθρακα στον ανακυκλωμένο αέρα στα οποία εκτίθενται τα άτομα σε μια σειρά εσωτερικών χώρων και έδωσαν έμφαση στη σημασία του αερισμού για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης.

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ορισμένα στελέχη του MTB μπορεί να μεταδίδονται ευκολότερα από άλλα, ωστόσο οι μοριακοί μηχανισμοί που υποστηρίζουν αυτές τις παρατηρήσεις είναι ασαφείς. Τέλος, οι παράγοντες του κάθε ξενιστή ενδέχεται να έχουν κάποιο ρόλο στη μετάδοση, αλλά οι ασθενείς με τον ιό HIV δεν φαίνονται να είναι περισσότερο ή λιγότερο ικανοί να μεταδώσουν τη φυματίωση.

1.5.2 Επακόλουθα μετά τη μόλυνση

Μετά την έκθεση στο μυκοβακτήριο της φυματίωσης, λίγες είναι οι περιπτώσεις που η μόλυνση καταλήγει σε συμπτωματική ασθένεια. Συνεπώς, ενώ το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού μολύνεται με το μυκοβακτήριο, μόνο το 12% αυτών των ατόμων με ευαίσθητο ανοσοποιητικό σύστημα αναπτύσσουν την ενεργό μορφή της φυματίωσης. Για παράδειγμα, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μολυσμένοι με τον ιό HIV έχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της μόλυνσης στην ενεργό φυματίωση. Ωστόσο, στην ανάπτυξη της ασθένειας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο το μυκοβακτήριο της φυματίωσης, το οποίο ως παθογόνος μικροοργανισμός επιθυμεί να εξασφαλίσει τη μετάδοση σε άλλο ξενιστή για την επιβίωση και εξέλιξή του.

1.5.3 Ανοσοπαθγένεση

Μετά την εισπνοή, τα μυκοβακτήρια απορροφούνται από τα μακροφάγα. Έπειτα από μία σειρά πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων με τον ξενιστή, συμπεριλαμβανομένης μίας καθυστέρησης στην έναρξη της ευπροσάρμοστης

ανοσίας, περισσότερα μακροφάγα και συγκεκριμένα T λεμφοκύτταρα ξεκινούν να συσσωρεύονται με αποτέλεσμα τη δημιουργία του κοκκιώματος. Παρόλο που τα κοκκιώματα θεωρούνταν προστατευτικές μορφές, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μολυσμένα ψάρια ζέβρας επισήμαναν τη δυναμική φύση αυτών των κυτταρικών κοκκιωματώδων αλλοιώσεων και πρότειναν ότι το κοκκίωμα, πέρα από τη προστατευτική του φύση, επιτρέπει την αναπαραγωγή βακτηρίων.

Η έκβαση των μεμονωμένων κοκκιωμάτων φαίνεται να εξαρτάται από τοπικούς παράγοντες. Αν παρουσιαστεί τοπική φλεγμονή σε μεγάλο βαθμό, το κοκκίωμα αρχίζει να σχηματίζει μια κεντρική περιοχή νέκρωσης που μπορεί τελικά να υγροποιηθεί, παρέχοντας μια πλούσια πηγή μολυσματικών οργανισμών για μετάδοση. Η δυναμική φύση της έκβασης της μόλυνσης έχει παρουσιαστεί με σειριακή σάρωση PET-CT σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.

Η κυτταρική ανοσολογική απόκριση του ξενιστή απέναντι στη μόλυνση από φυματίωση έχει επανεξεταστεί εκτενώς, ωστόσο η ελλιπής κατανόηση της επισημάνθηκε από τη αποτυχία μίας μεγάλης δοκιμής εμβολίου στη φάση III. Επιπρόσθετα, έχει ανανεωθεί το ενδιαφέρον για τη μελέτη του 10-20% των ατόμων που είναι εξαιρετικά εκτεθειμένα αλλά δεν αναπτύσσουν ποτέ ανοσολογική ευαισθητοποίηση. Τέλος, επιπλέον μελέτες με το εμβόλιο Bacille-Calmette-Guérin (BCG) θα μπορούσαν να παρέχουν περισσότερες πληροφορίες για αυτά τα ερωτήματα.¹

1.6 Κλινικά Χαρακτηριστικά

Τα κλασικά κλινικά χαρακτηριστικά της πνευμονικής φυματίωσης περιλαμβάνουν χρόνιο βήχα, παραγωγή πτυέλων, απώλεια όρεξης και βάρους, πυρετός, νυχτερινές εφιδρώσεις και αιμόπτυση. Η εξωπνευμονική φυματίωση λαμβάνει χώρα στο 10-42% των ασθενών ανάλογα με τη φυλή ή το εθνικό υπόβαθρο, την ηλικία, την παρουσία ή την απουσία υποκείμενης νόσου, τον γονότυπο του στελέχους *M. tuberculosis* και την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ακόμη, μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε όργανο του σώματος, εμφανίζει ποικίλες και ευμετάβλητες κλινικές ενδείξεις και ως εκ τούτου απαιτεί υψηλό δείκτη κλινικής υποψίας.

Οι ασθενείς με AIDS έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ενεργής νόσου αμέσως μετά τη μόλυνση με τον ιό HIV, ενώ στο συγκεκριμένο στάδιο τα συμπτώματα της πνευμονικής φυματίωσης είναι παρόμοια με τους ασθενείς χωρίς τον ιό HIV, καθιστώντας την κλινική διαχείριση των νοσούντων εξαιρετικά δύσκολη. Η ασυμπτωματική φυματίωση με αρνητικά ευρήματα στα πτύελα, η ακτινογραφία θώρακος και τα θετικά αποτελέσματα καλλιέργειας είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό της φυματίωσης που σχετίζεται με τον ιό HIV και μπορεί να αντιπροσωπεύει το 10% των περιπτώσεων σε περιοχές όπου η φυματίωση είναι ενδημική. Έως και το 25% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία για τον ιό HIV σε τέτοιες περιοχές έχουν μη διαγνωσθείσα ενεργή φυματίωση. Συνεπώς, ο έλεγχος για τη φυματίωση συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με AIDS για τον εντοπισμό αυτών που παρουσιάζουν ενεργή νόσο, πριν από την έναρξη της προληπτικής θεραπείας με ισονιαζίδη.

Η παρουσία οποιουδήποτε από τα τέσσερα συμπτώματα (βήχας, πυρετός, νυχτερινή εφίδρωση ή απώλεια βάρους) φαίνεται να έχει ευαισθησία της τάξης του 80% για τον εντοπισμό των ασθενών στους οποίους δικαιολογείται περαιτέρω διαγνωστική αξιολόγηση, ακόμη και σε άπορες περιοχές. Επιπρόσθετα, συνιστάται προληπτικός έλεγχος για τη φυματίωση σε περιοχές όπου η ασθένεια είναι εξαιρετικά ενδημική, δεδομένου ότι η ασυμπτωματική φυματίωση σε ασθενείς με AIDS ή μη μεταδοτικές ασθένειες (π.χ. σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια πνευμονοπάθεια που σχετίζεται με το κάπνισμα) μπορεί να μην ανιχνευθεί.¹⁰

1.7 Πρόληψη

Οι προσπάθειες πρόληψης έχουν επικεντρωθεί στον εμβολιασμό απέναντι στη φυματίωση και στη θεραπεία της λανθάνουσας μορφής της φυματίωσης ή της μόλυνσης από φυματίωση. Η ανοσοποίηση με το εμβόλιο *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin (M. bovis BCG) είναι γνωστό ότι προστατεύει τα παιδιά από σοβαρές και διαδεδομένες μορφές της ασθένειας, μειώνει τη μόλυνση κατά 30% και πιθανώς προστατεύει μερικώς τους ενήλικες. Γενικά, το εμβόλιο δεν θεωρείται αρκετά ανοσογονικό ώστε να επιφέρει μακροχρόνια ανοσία. Ωστόσο ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η ενδοπνευμονική χορήγηση

μπορεί να είναι περισσότερο ανοσογονική και επομένως μία σημαντική στρατηγική φαίνεται να είναι η ανάπτυξη ενός εισπνεόμενου BCG εμβολίου.

Το 2018 πραγματοποιήθηκε μία μελέτη ενός καινοτόμου εμβολίου γνωστού ως M72/AS01_E (GlaxoSmithKline, Λονδίνο, Η.Β.) το οποίο βρέθηκε ότι παρέχει κατά 50% περισσότερη προστασία από την εξέλιξη της λοίμωξης στην ενεργό μορφή της φυματίωσης μεταξύ των ενήλικων ατόμων και θα μπορούσε να είναι υποψήφιο για περισσότερες μελέτες.⁴

1.8 Διάγνωση

1.8.1 Διάγνωση ενεργούς μορφής φυματίωσης

Παρόλο που έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στη διάγνωση της φυματίωσης, δεν υπάρχει αξιόπιστη, απλή και σημειακή εξέταση για την ανίχνευση της νόσου. Ο Π.Ο.Υ υποστηρίζει σήμερα μία σειρά διαγνωστικών εξετάσεων και δοκιμών ευαισθησίας στα φάρμακα που περιλαμβάνουν: καλλιέργειες σε υγρό ή στερεό μέσο, LED μικροσκοπία πτυέλων, δοκιμές ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος (NAAT), ακτινολογικές εξετάσεις και δοκιμασία ανίχνευσης αντιγόνων (LAM).⁴ Οι διαθέσιμες διαγνωστικές δοκιμές για τη μόλυνση της φυματίωσης μπορούν να διαχωριστούν σε μικροβιολογικές, ακτινολογικές και ανοσολογικές εξετάσεις.¹³

1.8.2 Διάγνωση λανθάνουσας μορφής φυματίωσης

Για τη διάγνωση της λανθάνουσας μορφής της φυματίωσης χρησιμοποιούνται σήμερα δυο βασικές προσεγγίσεις που βασίζονται στην ανοσία και ανήκουν στις οδηγίες του Π.Ο.Υ. (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας), η δοκιμασία δερματικής φυματίνης (Tuberculin skin test ή TST) και η δοκιμασία απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ (Interferon-γ release assay ή IGRA). Αν και το IGRA έχει μεγαλύτερη εξειδίκευση από το TST, κανένα από τα δύο δεν μπορεί να διακρίνει με ακρίβεια τη λανθάνουσα από την ενεργή μορφή της φυματίωσης.⁴

1.9 Θεραπεία

Η πρότυπη θεραπευτική αγωγή για τη φυματίωση ακολουθεί τη στρατηγική άμεσης παρακολούθησης βραχυπρόθεσμης θεραπείας του Π.Ο.Υ. (directly

observed therapy short course, DOTS).¹⁴ Τα φάρμακα κατά της φυματίωσης ταξινομούνται σε πέντε ομάδες με βάση την αποτελεσματικότητα, τη δραστηριότητα, την τάξη των φαρμάκων και την εμπειρία χρήσης τους. Τα φάρμακα πρώτης γραμμής (ομάδα 1) συνιστώνται σε συνδυασμό τεσσάρων φαρμάκων για τη θεραπεία της ευαίσθητης σε φάρμακα φυματίωσης. Τα φάρμακα δεύτερης γραμμής (ομάδες 2, 3 και 4) προορίζονται για την ανθεκτική στα φάρμακα φυματίωση. Τα φάρμακα τρίτης γραμμής (Ομάδα 5) έχουν ασαφή αποτελεσματικότητα ή απροσδιόριστους ρόλους (Πίνακας 1).¹⁵

Πίνακας 1: Ταξινόμηση των φαρμάκων της φυματίωσης¹⁵

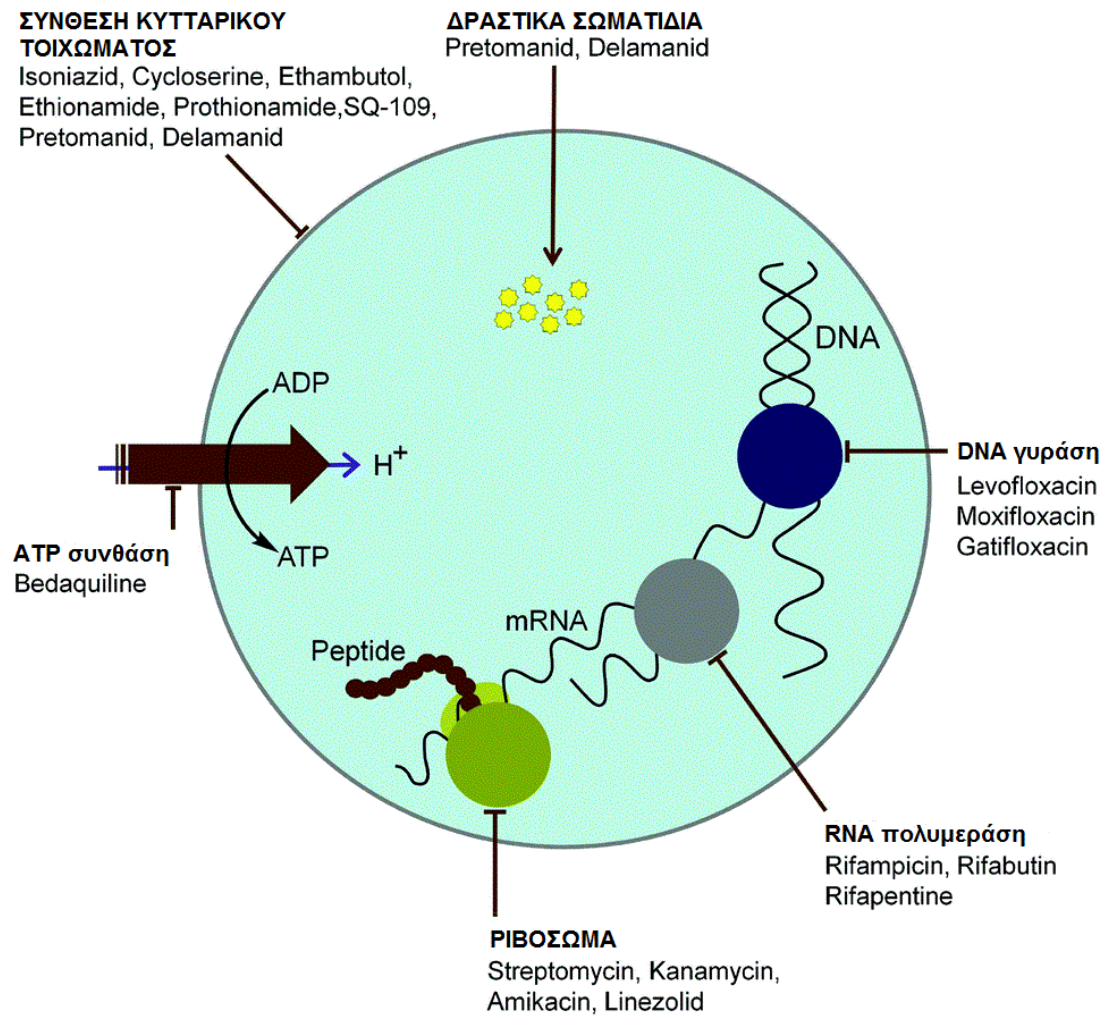
ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ			ΤΡΙΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ
ΟΜΑΔΑ 1	ΟΜΑΔΑ 2	ΟΜΑΔΑ 3	ΟΜΑΔΑ 4	ΟΜΑΔΑ 5
Βιοδιαθέσιμα από το στόμα: Ισονιαζίδη Ριφαμπικίνη Πυραζιναμίδη Εθαμβουτόλη Ριφαπεντίνη Ριφαμπουτίνη	Ενέσιμες αμινογλυκοσίδες: Στρεπτομυκίνη Καναμυκίνη Αμικασίνη Ενέσιμα πολυπεπτίδια: Καπρεομυκίνη Βιομυκίνη	Βιοδιαθέσιμες από το στόμα και ενέσιμες φθοροκινολόνες: Σιπροφλοξασίνη Λεβοφλοξασίνη Μοξιφλοξασίνη Οφλοξασίνη Γκατιφλοξασίνη	Βιοδιαθέσιμα από το στόμα: ρ-Αμινοσαλικυλικό οξύ Κυκλοσερίνη Terizidone Αιθιοναμίδη Προθειοναμίδη Thioacetazone Λινεζολίδη	Κλοφαζιμίνη Κλαριθρομυκίνη Αμοξυκιλλίνη με κλαβουλανικό οξύ Ιμιπενέμη με σιλαστατίνη

Ασθενείς με ευαίσθητη σε φάρμακα φυματίωση και ενεργό φυματίωση υποβάλλονται σε θεραπεία με φάρμακα πρώτης γραμμής που περιλαμβάνουν ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη για δύο μήνες. Αυτή η

περίοδος ονομάζεται εντατική φάση. Στη συνέχεια, η ισονιαζίδη και η ριφαμπικίνη χρησιμοποιούνται για άλλους τέσσερις μήνες, τη φάση συνέχισης. Στην περίπτωση ανθεκτικής μορφής φυματίωσης, η θεραπεία πρώτης γραμμής δεν είναι αποτελεσματική.¹⁴ Πολλές μελέτες για την εκτίμηση βραχύτερων θεραπευτικών αγωγών για τη φυματίωση βρίσκονται σε εξέλιξη, συμπεριλαμβανομένων αυτών που περιλαμβάνουν τα φάρμακα ριφαπεντίνη, κλοφαζιμίνη και τα νέα φάρμακα βεδακιλίνη και πρετοναμίδη.

Οι μορφές φυματίωσης που είναι ανθεκτικές στην ισονιαζίδη είναι οι πιο συνήθεις μορφές ανθεκτικής σε φάρμακα φυματίωσης στον κόσμο. Με την ανάπτυξη των μοριακών εξετάσεων, είναι πιθανό να πραγματοποιείται πιο συχνή διάγνωσή της τα επόμενα χρόνια. Ο Π.Ο.Υ. συστήνει να χορηγούνται χλωροκινολόνες σε άτομα με φυματίωση ανθεκτική σε ισονιαζίδη, αλλά επίσης σημειώνει την ανάγκη επίσημων κλινικών μελετών για την εκτίμηση της βέλτιστης θεραπείας για αυτή τη μορφή φυματίωσης.

Η θεραπεία της μορφής φυματίωσης που είναι ανθεκτική στη ριφαμπικίνη έχει βελτιωθεί σημαντικά με την εισαγωγή των νέων φαρμάκων βεδακιλίνη και δελαμανίδη καθώς και με την εκμετάλλευση των είδη υπαρχόντων φαρμάκων λινεζολίδη και κλοφαζιμίνη που χρησιμοποιούνταν για άλλο σκοπό. Για τον πρώτο χρόνο, η Π.Ο.Υ. συστήνει θεραπεία από το στόμα για την πλειοψηφία των ασθενών αυτών και θεραπευτικές αγωγές διάρκειας 9-12 μηνών (σε σύγκριση με τους συνήθεις 18-24 μήνες θεραπείας). Οι συνεχιζόμενες δοκιμές στοχεύουν στην αξιολόγηση νέων αλλά και ήδη υπαρχόντων φαρμάκων για τη θεραπεία της φυματίωσης ανθεκτικής στη ριφαμπικίνη.⁴

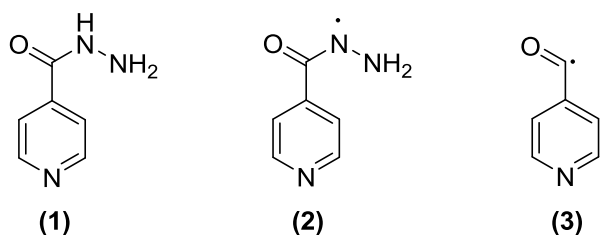


Εικόνα 3: Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού δράσης των φαρμάκων της φυματίωσης¹⁴

1.9.1 Ισονιαζίδη

Η ισονιαζίδη (Isoniazid, INH) [Σχήμα 1, (1)], εισήχθη το 1952 ως φάρμακο για την αντιμετώπιση της φυματίωσης και παραμένει μέχρι σήμερα ένα από τα τέσσερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως θεραπευτική αγωγή για την ευαίσθητη σε φάρμακα φυματίωση.⁷ Η ισονιαζίδη σκοτώνει ενεργά αναπτυσσόμενα μυκοβακτήρια με τιμές MIC 0.02 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ενώ είναι επίσης δραστική έναντι των *M. Bovis* και *M. Kansasi*, των άλλων μελών του γένους *Mycobacterium*.¹⁴ Ωστόσο ο μεταβολισμός της είναι συνδεδεμένος με ηπατική βλάβη που μπορεί να εξελιχθεί σε ανεπάρκεια. Η ισονιαζίδη είναι ένα προφάρμακο το οποίο ενεργοποιείται από την καταλάση-περοξειδάση του μυκοβακτηρίου της φυματίωσης (που κωδικοποιείται από το γονίδιο KatG). Μόλις ενεργοποιηθεί, παράγει δραστικές ενώσεις οξυγόνου (ROS) και άλλες

ελεύθερες ρίζες [Σχήμα 1, **(2)**,**(3)**] που προσβάλλουν κυρίως το νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NAD) για να σχηματίσουν ένα ομοιοπολικό προϊόν προσθήκης.



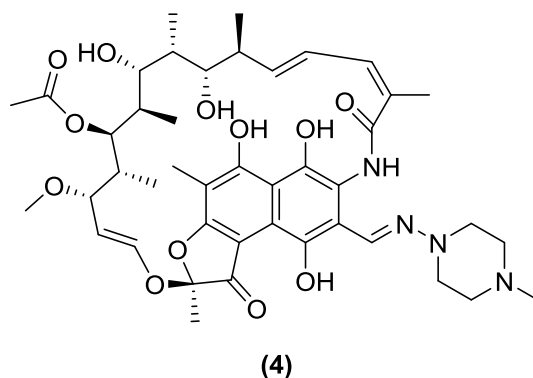
Σχήμα 1: Η δομή της ισονιαζίδης και των παραγόμενων δραστικών ριζών της¹⁶

Αυτό το προϊόν προσθήκης αναστέλλει την αναγωγή ερσουλ-ACP, InhA (που κωδικοποιείται από το γονίδιο *InhA*), ένα ένζυμο που εμπλέκεται στη σύνθεση λιπαρών οξέων μακριάς αλυσίδας που χρησιμοποιούνται για το σχηματισμό μυκολικών οξέων του κυτταρικού τοιχώματος του MTB. Αυτή η εξάρτηση της ισονιαζίδης από το ένζυμο KatG για την ενεργοποίησή της παρακάμπτεται εύκολα από μεταλλαγμένα στελέχη KatG με αποτέλεσμα την δημιουργία αντίστασης στο φάρμακο. Μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια όπως τα *katG*, *inhA*, *ahpC*, *kasA* και *ndh* έχουν συσχετισθεί με τη δημιουργία ανθεκτικότητας στην ισονιαζίδη. Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2012, επισήμανε ότι η λειτουργία των αντλιών εκροής επιτρέπει τη διατήρηση ενός ανθεκτικού σε ισονιαζίδη πληθυσμού σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται στη βέλτιστη θεραπεία και επομένως αναστολείς αυτών των αντλιών μπορούν να θεωρηθούν ως ένας βιώσιμος στόχος φαρμάκου για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών αγωγών.⁷

1.9.2 Ριφαμπικίνη

Η ριφαμπικίνη (Rifampicin, RIF) [Σχήμα 2, **(4)**] είναι ένα φάρμακο πρώτης γραμμής στη θεραπεία της φυματίωσης. Είναι βακτηριοκτόνο και έχει MIC 0,4 $\mu\text{g mL}^{-1}$ έναντι του MTB. Η ριφαμπικίνη και τα ανάλογα της αναστέλλουν την βακτηριακή RNA πολυμεράση, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη μεταγραφή του DNA, σχηματίζοντας ένα σταθερό σύμπλεγμα φαρμάκου-ενζύμου. Η βακτηριακή ανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη προκαλείται από μεταλλάξεις που οδηγούν στην αλλαγή της δομής της β υπομονάδας της RNA πολυμεράσης, ωστόσο έχει βρεθεί ένας μεγάλος αριθμός RNA πολυμερασών

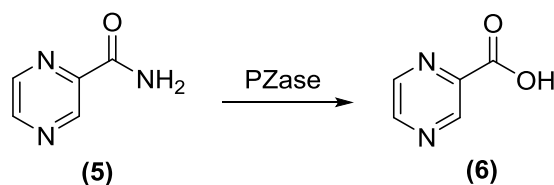
με διάφορους βαθμούς ευαισθησίας προς τη ριφαμπίνη.^{14, 17} Ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας αυξάνεται με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, ενώ ταυτόχρονη χρήση με την ισονιαζίδη και μερικά αντιρετροϊκά φάρμακα αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής ηπατοτοξικότητας.¹⁸



Σχήμα 2: Η δομή της ριφαμπικίνης

1.9.3 Πυραζιναμίδη

Η πυραζιναμίδη (Pyrazinamide, PZA) [Σχήμα 3, (5)] ανακαλύφθηκε το 1952 και εισήχθη στη χημειοθεραπεία της φυματίωσης την ίδια δεκαετία, ωστόσο ο μηχανισμός δράσης της παραμένει ελάχιστα κατανοητός. Το PZA είναι ένα δομικό ανάλογο του νικοτιναμιδίου και είναι ένα προ-φάρμακο που πρέπει να μετατραπεί στην ενεργή μορφή του, το πυραζινοϊκό οξύ (POA) (6), από το ένζυμο πυραζιναμιδάση (PZase), που κωδικοποιείται από το γονίδιο *phcA*. Αποτελεί ένα απαραίτητο φάρμακο πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της φυματίωσης, μειώνοντας τα ποσοστά υποτροπής της νόσου, συντομεύοντας την πορεία της θεραπείας από 9-12 μήνες στους 6 μήνες και βοηθώντας στη θεραπεία ασθενών που έχουν μολυνθεί με βακτηριακά στελέχη που είναι ανθεκτικά τουλάχιστον στην ισονιαζίδη και την ριφαμπικίνη.



Σχήμα 3: Η μετατροπή της πυραζιναμίδης σε πυραζινοϊκό οξύ από το ένζυμο PZase

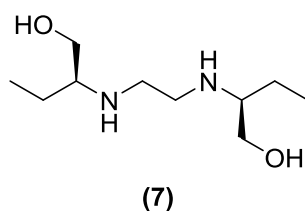
Επιπρόσθετα, η πυραζιναμίδη θεωρείται το μοναδικό πρώτης γραμμής φάρμακο που πιθανότατα θα διατηρηθεί σε όλες τις νέες θεραπευτικές

αγωγές, σε συνδυασμό με τα φάρμακα βεδακιλίνη, πρετοναμίδη και μοξιφλοξασίνη. Αυτοί οι καινοτόμοι συνδυασμοί φαρμάκων αποσκοπούν στη μείωση της περιόδου θεραπείας της ευαίσθητης σε φάρμακα φυματίωσης καθώς και των ανθεκτικών μορφών της. Η εμφάνιση στελεχών του μυκοβακτηρίου της φυματίωσης ανθεκτικών στο PZA αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και υπάρχει επιτακτική ανάγκη για ακριβή και ταχεία ανίχνευση της αντοχής σε αυτό.¹⁹

Μέχρι σήμερα δεν είναι σαφής ο μηχανισμός δράσης της πυραζιναμίδης ή του πυραζινοϊκού οξέος, της ενεργού μορφής της, ενώ έχουν προταθεί δύο ξεχωριστές θεωρίες. Η πρώτη αναφέρει ότι η πυραζιναμίδη αναστέλλει τη δραστηριότητα της συνθάσης λιπαρών οξέων παρεμποδίζοντας τη σύνθεση του μυκολικού οξέος που περιλαμβάνεται στο κυτταρικό τοίχωμα του μυκοβακτηρίου. Με βάση τη δεύτερη θεωρία, πιστεύεται ότι η πυραζιναμίδη μειώνει το δυναμικό της μεμβράνης του κυτταρικού τοιχώματος του μυκοβακτηρίου εμποδίζοντας τη μεταφορά θρεπτικών στοιχείων για τη σύνθεση του RNA και των πρωτεϊνών.²⁰

1.9.4 Εθαμβουτόλη

Η εθαμβουτόλη (Ethambutol, EMB) [Σχήμα 4, (7)] είναι θεραπευτικό μέσο που χορηγείται από το στόμα και χορηγείται στην εντατική φάση της θεραπείας της φυματίωσης μαζί με την ισονιαζίδη, τη ριφαμπικίνη και την πυραζιναμίδη.⁷ Είναι βακτηριοστατικός παράγοντας και έχει τιμή MIC $0.5 \mu\text{g mL}^{-1}$ απέναντι στο μυκοβακτήριο της φυματίωσης. Το (S,S)-εναντιομερές είναι ο πλέον δραστικός αντιμυκοβακτηριακός παράγοντας μεταξύ των τεσσάρων ισομερών.¹⁴ Ακόμη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της μόλυνσης από το σύμπλοκο *Mycobacterium avium* και το *Mycobacterium kansasii*. Η εθαμβουτόλη ανακαλύφθηκε το 1961 και από τότε έχει παραμείνει στον κατάλογο των απαραίτητων φαρμάκων του Π.Ο.Υ.



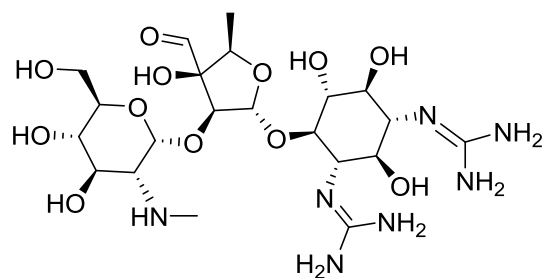
Σχήμα 4: Η δομή της (S,S)-εθαμβουτόλης

Ο μηχανισμός δράσης της περιλαμβάνει την αναστολή του ενζύμου Arabinosyl τρανσφεράση, εμποδίζοντας τη σύνθεση της αραβινογαλακτάνης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της δημιουργίας του συμπλόκου mAGP καταλήγοντας σε αυξημένη διαπερατότητα του κυτταρικού τοιχώματος. Η αντοχή στην εθαμβουτόλη είναι κυρίως συνδεδεμένη με μεταλλάξεις στο γονίδιο embB. Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί μεταλλάξεις στο κωδικόνιο 306 του embB σε κλινικά απομονωμένα στελέχη ευαίσθητα στην εθαμβουτόλη.

Σε μία μελέτη το 2010, παρατηρήθηκε η εμφάνιση ανθεκτικότητας στη μονοθεραπεία με εθαμβουτόλη στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες ενός συστήματος κοίλων ινών. Τέλος, επισημάνθηκε η σημασία της εθαμβουτόλης για τη θεραπεία ασθενών με φυματίωση που είναι ανθεκτικοί στην ισονιαζίδη.⁷

1.9.5 Στρεπτομυκίνη

Η στρεπτομυκίνη (Streptomycin, STM) [Σχήμα 5, (8)] απομονώθηκε το 1943 από *Streptomyces griseus*¹⁴ και ήταν το πρώτο αποτελεσματικό φάρμακο κατά της φυματίωσης²¹, με τιμή MIC 1.0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ για το *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁴ Η πρόωρη βελτίωση των ασθενών μετά από μονοθεραπεία με στρεπτομυκίνη κατέληγε σταθερά σε κλινική αποτυχία. Ο κίνδυνος της διαδοχικής μονοθεραπείας παραμένει ένα μάθημα που οι γενιές των γιατρών αναγκάστηκαν να επανεξετάσουν. Η στρεπτομυκίνη αναταξινομήθηκε ως φάρμακο δεύτερης γραμμής για τη φυματίωση στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες από τους CDC, ATS και IDSA λόγω του υψηλού ποσοστού αντοχής σε αυτό. Ομοίως, ο Π.Ο.Υ. δεν περιλαμβάνει τη στρεπτομυκίνη στα βασικά ενέσιμα φάρμακα δεύτερης γραμμής, αλλά επισημαίνει ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν επιβεβαιωθεί ευαισθησία.

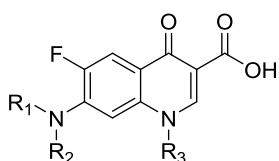


(8)

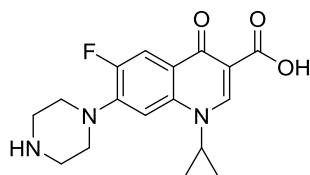
Σχήμα 5: Η δομή της στρεπτομικίνης

1.9.6 Φθοροκινολόνες

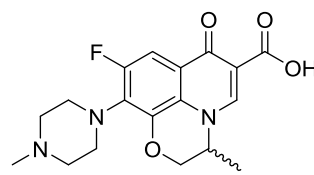
Η προσθήκη του φθορίου στις κινολόνες δημιούργησε μια νέα τάξη φαρμάκων, τις φθοροκινολόνες (Σχήμα 6, **(9)**), οι οποίες εμφανίζουν ένα ευρύτερο αντιμικροβιακό φάσμα, καλύτερο φαρμακοκινητικό προφίλ και διερευνάται σήμερα η χρήση τους για τη θεραπεία της φυματίωσης. Επί του παρόντος, η σιπροφλοξασίνη **(10)**, η οφλοξασίνη **(11)** και η λεβοφλοξασίνη **(12)** συνιστώνται ως φάρμακα δεύτερης γραμμής για τη θεραπεία της φυματίωσης ενώ η μοξιφλοξασίνη **(13)** και η γκατιφλοξασίνη **(14)** αξιολογούνται για την υποσχόμενη δραστηριότητά τους. Η μοξιφλοξασίνη ερευνάται για πρώτη γραμμής αντιβιοτικό και βρίσκεται στη φάση III των κλινικών δοκιμών.⁹



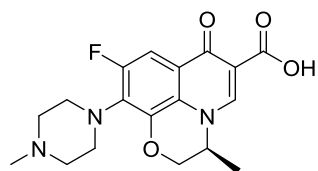
(9)



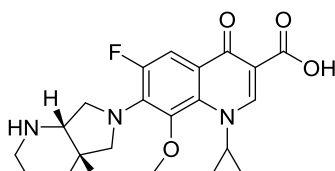
(10)



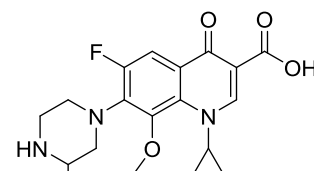
(11)



(12)



(13)

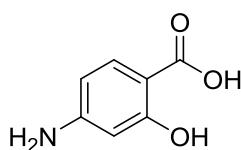


(14)

Σχήμα 6: Η γενική δομή των φθοροκινολονών και οι κύριοι εκπρόσωποι τους

1.9.7 p-Αμινοσαλικυλικό οξύ

Το p-αμινοσαλικυλικό οξύ (p-amino salicylic acid, PAS) [Σχήμα 7, **(15)**] είναι βακτηριοστατικός παράγοντας, χρησιμοποιείται ως φάρμακο δεύτερης γραμμής για τη θεραπεία της φυματίωσης και έχει τιμή MIC₉₀ 0.3–1.0 μg mL⁻¹ απέναντι στο MTB. Το PAS στοχεύει τη διυδροφολική αφυδρογονάση (DHFR) του μυκοβακτηρίου¹⁴ εμποδίζοντας ανταγωνιστικά τη μετατροπή του p-αμινοβενζοϊκού οξέος σε φολικό οξύ και αναστέλλοντας τη σύνθεση του DNA. Ο Π.Ο.Υ. έχει πρόσφατα αναταξινομήσει το PAS από βασικό φάρμακο σε έναν πρόσθετο παράγοντα, ο οποίος συνιστάται για χρήση μόνο όταν δεν μπορεί να σχεδιαστεί μία θεραπευτική αγωγή με τη χρήση των βασικών φαρμάκων.

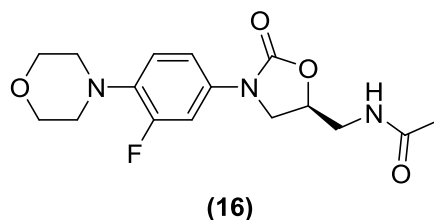


(15)

Σχήμα 7: Η δομή του p-αμινοσαλικυλικού οξέος

1.9.8 Λινεζολίδη

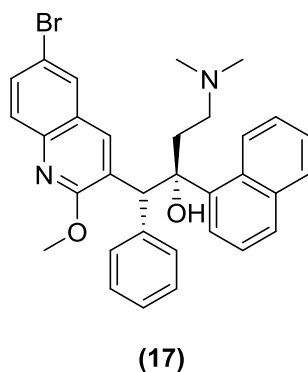
Τα τελευταία χρόνια, έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για την χρησιμοποίηση ήδη υπαρχόντων φαρμάκων για τη θεραπεία της φυματίωσης. Το πιο σημαντικό μεταξύ αυτών των φαρμάκων είναι η λινεζολίδη (Linezolid) [Σχήμα 8, **(16)**]⁴, ένα αντιβιοτικό οξαζολιδινόνης με MIC 0.25-0.5 μg mL⁻¹ έναντι του στελέχους H37Rv του μυκοβακτηρίου της φυματίωσης.¹⁴ Έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με φυματίωση και αποτελεί μέρος θεραπευτικού σχήματος πολλαπλών προγραμματισμένων κλινικών δοκιμών που βρίσκονται σε εξέλιξη.⁴ Έχει αναταξινομηθεί από τον Π.Ο.Υ. ως βασικό φάρμακο δεύτερης γραμμής. Πολλοί ειδικοί, συστήνουν πλέον τη λινεζολίδη για τους περισσότερους ασθενείς με πολυανθεκτική και υπερανθεκτική μορφή φυματίωσης, συνήθως λόγω του περιορισμένου αριθμού διαθέσιμων φαρμάκων για τη θεραπεία αυτών των μορφών ανθεκτικότητας, παρόλο που δεν υπάρχουν μελλοντικές μελέτες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ή της τοξικότητάς του.



Σχήμα 8: Η δομή της λινεζολίδης

1.9.9 Βεδακιλίνη

Η βεδακιλίνη (Bedaquiline, BDQ) [Σχήμα 9, (17)] εγκρίθηκε το 2012 από τον FDA (Food and Drug Administration) για τη χρήση της στη θεραπεία της πολυανθεκτικής φυματίωσης⁹, ενώ ο Π.Ο.Υ. πρότεινε για πρώτη φορά τη χρήση της το 2013 και ξανά το 2017.⁴ Η βεδακιλίνη ανήκει στις διαρυλοκινολόνες, οι οποίες πρόσφατα συμπεριλήφθηκαν στα φάρμακα κατά της φυματίωσης⁹ και η βακτηριολυτική της δραστηριότητα είναι ανώτερη της ισονιαζίδης και της ριφαμπικίνης²² με τιμή MIC 0.03 μg ml⁻¹ απέναντι στο στέλεχος H37Rv του μυκοβακτηρίου της φυματίωσης.¹⁴ Η προσθήκη της στη τρέχουσα καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή της πολυανθεκτικής φυματίωσης έχει αποδειχθεί ότι είναι οικονομικά αποδοτική,⁹ ενώ μείωσε τον χρόνο της μετατροπής της καλλιέργειας των πτυέλων στη πνευμονική μορφή της. Ωστόσο, δεν συνιστάται για τα παιδιά σε καμία περίπτωση, ακόμα και αν δεν υπάρχει καμία άλλη θεραπεία.²



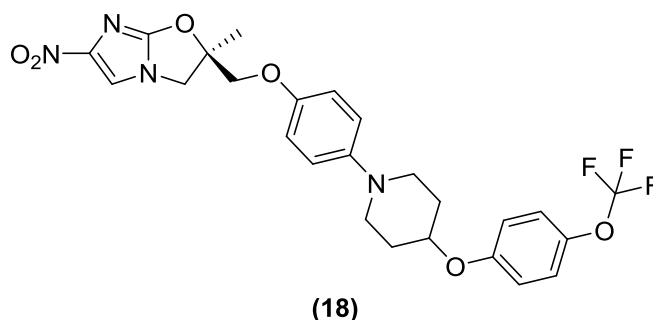
Σχήμα 9: Η δομή της βεδακιλίνης

Σε αντίθεση με άλλα φάρμακα, η βεδακιλίνη στοχεύει το μεταβολισμό της ενέργειας των μυκοβακτηρίων και αναστέλλει το ένζυμο ATP συνθάση που είναι συνδεδεμένο με τη μεμβράνη του MTB. Παρόλο που τα μυκοβακτήρια μπορούν να επιβιώσουν σε συνθήκες στρες όπως η υποξία, η παραγωγή του

ενεργειακού μορίου ATP από την ATP συνθάση είναι απαραίτητη για την επιβίωση όλων των ειδών των μυκοβακτηρίων, ενεργών ή αδρανών, αναδιπλασιαζόμενων ή μη, εξωκυτταρικών ή ενδοκυτταρικών. Η ικανότητα της βεδακιλίνης να είναι βακτηριολυτική τόσο για τα βακτήρια που αναπαράγονται όσο και για τα αδρανή θα μπορούσε να περιορίσει την παρατεταμένη θεραπεία της φυματίωσης.⁹

1.9.10 Δελαμανίδα

Το δεύτερο καινοτόμο φάρμακο το οποίο εγκρίθηκε υπό όρους από τις αυστηρές ρυθμιστικές αρχές και προτάθηκε από την Π.Ο.Υ. το 2014 για τη θεραπεία της φυματίωσης, είναι η δελαμανίδα (Delamanid) [Σχήμα 10, (18)].⁴ Είναι ένα ανάλογο νιτροϊμιδαζόλης με ένα στερεογονικό κέντρο. Συνιστάται στην Ευρώπη, την Ιαπωνία και τη Νότια Κορέα για ασθενείς που πάσχουν από πολυανθεκτική μορφή φυματίωσης και έχει τιμή MIC 0,012 $\mu\text{g mL}^{-1}$ έναντι του MTB.¹⁴ Σε σύγκριση με άλλα κλινικώς αποδεκτά φάρμακα για τη φυματίωση, η δελαμανίδα παρουσιάζει τη χαμηλότερη ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση, ενώ βρέθηκε ότι είναι δραστική έναντι στελεχών του μυκοβακτηρίου ευαίσθητων στα φάρμακα αλλά και με αντοχή σε αυτά. Η δελαμανίδα αποτελεί ένα προφάρμακο που απαιτεί ενεργοποίηση μέσω της αναγωγής της νιτροομάδας από το ένζυμο Ddn (deazaflavin dependent nitroreductase). Ο μηχανισμός δράσης της δελαμανίδης περιλαμβάνει την αναστολή της σύνθεσης δύο βασικών συστατικών των μυκολικών οξέων του κυτταρικού τοιχώματος του μυκοβακτηρίου, το κετο- και το μεθοξυ-μυκολικό οξύ.⁹



Σχήμα 10: Η δομή της δελαμανίδης

Η δελαμανίδα έχει αποδειχθεί ασφαλής και αποτελεσματική στις βραχυχρόνιες φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω και προτείνεται

από τον Π.Ο.Υ. ως το φάρμακο επιλογής για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω των 6 ετών με φυματίωση ανθεκτική στη ριφαμπικίνη. Τέλος, οι λίγες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτή τη θεραπευτική αγωγή υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου.⁴

1.10 Ανθεκτικές μορφές φυματίωσης

Η ανάπτυξη ανθεκτικών μορφών φυματίωσης έχει αποτελέσει σημαντικό εμπόδιο στην αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων θεραπευτικών αγωγών. Η λανθασμένη χρήση των αντιβιοτικών, η αδυναμία αφοσίωσης στη θεραπεία, οι μεταλλαξιόγόνες τροποποιήσεις και η περιορισμένη πρόσβαση σε φάρμακα ή διαγνωστικά εργαλεία αποτελούν παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με την εμφάνιση των ανθεκτικών μορφών. Εξάλλου, η επίκτητη (δευτερεύουσα) και η μεταδιδόμενη (πρωτογενής) μορφή ανθεκτικότητας απειλούν την παγκόσμια υγεία και τον έλεγχο της νόσου.

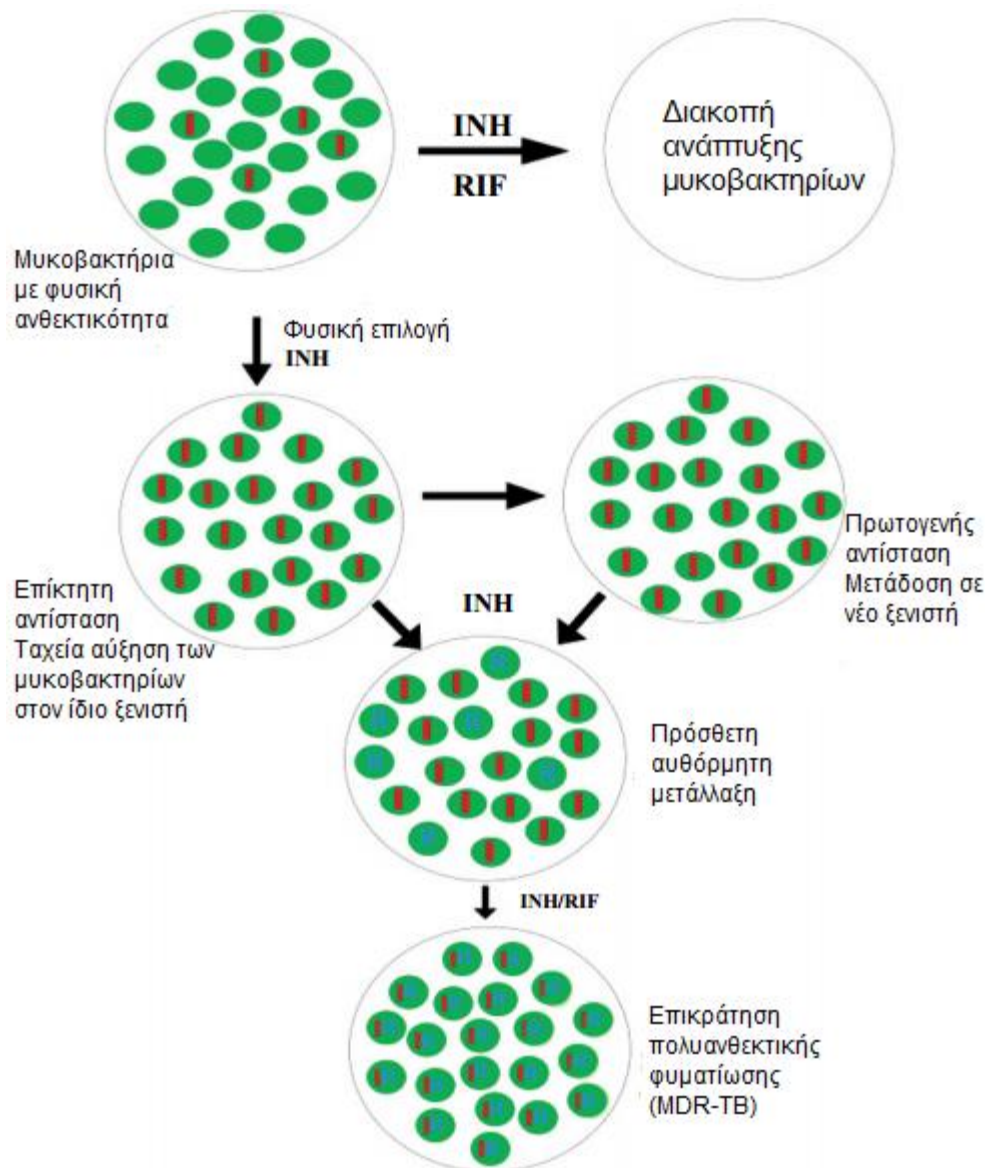
Επιπλέον, αρκετές μελέτες επισημαίνουν ότι οι μεταλλάξεις παθολογικής προσαρμογής και οι μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με φάρμακα (π.χ. γονίδια υπεύθυνα για την ενεργοποίηση ή τη μετατροπή φαρμάκου) είναι κυρίως υπεύθυνες για την εξέλιξη των παθογόνων οργανισμών και την εμφάνιση ανθεκτικών σε φάρμακα στελεχών, αντιστοίχως.²³ Έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις εξαιρετικά θανάσιμων μορφών φυματίωσης με αντοχή στα φάρμακα, ειδικά σε άτομα μολυσμένα με τον ιό HIV. Η αδυναμία διάγνωσης των ανθεκτικών στελεχών του μυκοβακτηρίου έχει ως αποτέλεσμα τη συνταγογράφηση ακατάλληλων θεραπευτικών αγωγών, την αποτυχία της θεραπείας, την αυξημένη θνησιμότητα και την περαιτέρω μετάδοση ανθεκτικών μορφών φυματίωσης.¹⁰ Οι κατηγορίες των ανθεκτικών μορφών φυματίωσης είναι: η πολυανθεκτική μορφή (Multidrug-resistant TB, MDR-TB), η υπερανθεκτική μορφή (Extensively drug-resistant TB, XDR -TB) και η ολικά ανθεκτική μορφή (Totally drug-resistant TB, TDR -TB).⁹

1.10.1 Μηχανισμός δημιουργίας ανθεκτικότητας

Οι ανθεκτικές στα φάρμακα μορφές της φυματίωσης είναι συνδεδεμένες με μηχανισμούς χρωμοσωμικών μεταλλάξεων, συγκεκριμένα με

πολυμορφισμούς ενός μοναδικού νουκλεοτιδίου (single nucleotide polymorphisms, SNP). Οι παράγοντες που προκαλούν αυτή την ανθεκτικότητα μπορούν να χωριστούν σε δύο ομάδες. Στη πρώτη ομάδα ανήκουν οι κυτταρικοί μηχανισμοί, για παράδειγμα μη αποτελεσματική επισκευή αναντιστοιχίας, ανεπαρκείς μεταφράσεις, επιρρεπείς σε σφάλματα DNA πολυμεράσες,²³ πολυμορφισμοί πολυνουκλεοτιδίων, εισαγωγή ή διαγραφή βάσεων στο γονιδίωμα και αναδιατάξεις σε χρωμοσωμικά γονίδια που κωδικοποιούν στόχους φαρμάκων, ένζυμα που μεταβολίζουν τα φάρμακα στις ενεργές μορφές τους ή συστήματα εκροής φαρμάκων.²⁴

Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει εξωτερικούς παράγοντες στρες όπως είναι η απουσία ταχέων διαγνωστικών εγκαταστάσεων, η έκθεση στο κάπνισμα ή τη ρύπανση, οι ακατάλληλες συνταγογραφήσεις φαρμάκων,²³ η μονοθεραπεία και η προσθήκη μεμονωμένων φαρμάκων σε αποτυχημένες αγωγές.¹⁰ Επιπρόσθετα, τα κλινικά αποτελέσματα μπορεί να επηρεάζονται από μεμονωμένες ετερογένειες στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του φαρμάκου. Η αδυναμία αφοσίωσης των ασθενών στη θεραπεία αλλά και το κόστος που απαιτείται για να ολοκληρώσουν μία θεραπεία είναι πιθανόν οι δύο κύριοι λόγοι που είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση της ανθεκτικότητας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ατελή αποστείρωση των πνευμόνων και την επανεμφάνιση των μυκοβακτηρίων με μεγαλύτερη ανθεκτικότητα στα φάρμακα που είχαν χορηγηθεί προηγουμένως.



Εικόνα 4: Ο υποθετικός μηχανισμός της κλινικής αντίστασης στα φάρμακα¹²

1.10.2 Διάγνωση

Η διάγνωση της ανθεκτικής σε φάρμακα φυματίωσης βασίζεται στην αναγνώριση της ευαισθησίας των στελεχών του *M tuberculosis*, η οποία είτε αξιολογείται φαινοτυπικά (καλλιέργειες ανάπτυξης μυκοβακτηρίου παρουσία φαρμάκου) ή γονοτυπικά (προσδιορισμός μεταλλάξεων που παρέχουν αντίσταση). Ωστόσο, προς το παρόν καμία από τις τεχνικές αυτές δεν είναι διαθέσιμη στις περισσότερες χώρες λόγω ανεπάρκειας εξειδικευμένων εργαστηρίων. Η αυξημένη πρόσβαση στη διάγνωση βασίζεται στη διεύρυνση των εργαστηριακών δυνατοτήτων, τη βελτιωμένη χρήση των σημερινών τεχνικών και την ανάπτυξη νέων τεχνολογιών.²⁵

Το *M. tuberculosis* είναι ένα βραδέως αναπτυσσόμενο μυκοβακτήριο, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη διάρκεια της δοκιμασίας για τη διάγνωση ευαισθησίας στα φάρμακα (drug susceptibility test, DST) σε στερεά μέσα από 4 έως 6 εβδομάδες, ενώ σε υγρά μέσα από 1 έως 2 εβδομάδες. Η έλλειψη ταχέων διαγνωστικών εργαλείων θεωρείται είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου για την επικράτηση των ανθεκτικών μορφών φυματίωσης, λόγω της χρήση μη αποτελεσματικών φαρμάκων κατά την έναρξη της θεραπείας. Σε αυτό το πλαίσιο, ο Π.Ο.Υ. προτείνει το γρήγορο και πιο προηγμένο σύστημα παρακολούθησης της ανάπτυξης του μυκοβακτηρίου *in vitro*, MGIT 960, καθώς και τη μέθοδο ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος, Xpert MTB / RIF για έγκαιρη διάγνωση μορφών φυματίωσης με ανθεκτικότητα σε πυραζιναμίδα και ριφαμπικίνη, αντίστοιχα.²³ Το Xpert MTB / RIF προτείνεται ως πρωταρχικό διαγνωστικό τεστ για ενήλικες με υποψία ανθεκτικότητας, σε παιδιά και ενήλικες με AIDS με υποψία φυματίωσης, σε περιοχές με υψηλό ποσοστό του ιού HIV και ανίχνευση εξωπνευμονικής φυματίωσης.² Μια εξελιγμένη έκδοση του Xpert cartridge, που ονομάζεται Xpert XDR, η οποία επιτρέπει την ανίχνευση της ανθεκτικότητας σε ισονιαζίδη, ενέσιμους παράγοντες και φθοροκινολόνες, αποδείχθηκε επίσης αποτελεσματική σε μια μεγάλη μελέτη επικύρωσης και αναμένεται να διατεθεί στο εμπόριο σύντομα.⁴

Δεδομένης της πολύπλοκης γενετικής της ανθεκτικότητας στα φάρμακα της φυματίωσης, είναι εξαιρετικά δύσκολο ένας μόνο μοριακός διαγνωστικός έλεγχος να είναι σε θέση να καλύψει το πλήρες φάσμα των μεταλλάξεων που σχετίζονται με τον μεγάλο αριθμό φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ανθεκτικών μορφών φυματίωσης.²⁴

1.10.3 Θεραπεία

Η πολυανθεκτική μορφή φυματίωσης (MDR-TB), που έχει οριστεί από τον Π.Ο.Υ., προκαλείται από στελέχη του μυκοβακτηρίου της φυματίωσης που είναι ανθεκτικά τουλάχιστον στην ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη. Η θεραπεία πρώτης γραμμής δεν μπορεί να θεραπεύσει τη νόσο και απαιτείται αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής με δεύτερης γραμμής αντιβιοτικά²⁶, τα οποία είναι ακριβότερα, τοξικά και λιγότερο αποτελεσματικά.²¹

Το 2011, στις θεραπευτικές κατευθύνσεις του Π.Ο.Υ. προτάθηκε η εντατική φάση της θεραπείας να πραγματοποιείται για τουλάχιστον 8 μήνες για τους νέους ασθενείς με πολυανθεκτική μορφή φυματίωσης. Η αγωγή θα πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τέσσερα φάρμακα δεύτερης γραμμής τα οποία θα χορηγούνται καθημερινά. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 20 μήνες όταν δεν υπάρχει ιστορικό προηγούμενης θεραπείας πολυανθεκτικής φυματίωσης και τουλάχιστον 28 μήνες εάν υπάρχει. Η πυραζιναμίδα μαζί με ένα ενέσιμο φάρμακο χορηγούνται μόνο κατά την εντατική φάση. Επιπλέον, άλλα φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι οι φθοροκινολόνες, από τις οποίες η μοξιφλοξασίνη και η λεβοφλοξασίνη είναι οι πιο δραστικές.¹⁵ Η λινεζολίδα και η κλοφαζιμίνη ερευνώνται για τον καλύτερο προσδιορισμό της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αποτελεσματικότητάς τους ως δυνητικά φάρμακα για την MDR-TB¹⁵, ενώ η βεδακιλίνη και η δελαμανίδα χρησιμοποιούνται υπό περιορισμούς.¹⁴

Το 2006, εμφανίστηκε ένα νέο ανθεκτικότερο στέλεχος του μυκοβακτηρίου της φυματίωσης με αντοχή όχι μόνο στην ισονιαζίδα και τη ριφαμπικίνη αλλά και σε κάθε φθοροκινολόνη και σε τουλάχιστον ένα από τα τρία ενέσιμα φάρμακα δεύτερης γραμμής (SLID: καναμυκίνη, αμικασίνη, καπρεομυκίνη). Αυτή η μορφή ανθεκτικότητας ορίστηκε από τον Π.Ο.Υ. και το CDC ως υπερανθεκτική μορφή φυματίωσης (XDR-TB).²³

Η θεραπεία της υπερανθεκτικής μορφής της φυματίωσης διαρκεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με την πολυανθεκτική μορφή και απαιτεί τη χρήση των φαρμάκων τρίτης γραμμής που είναι ακριβότερα και συχνά εμφανίζουν περισσότερες παρενέργειες από τα πρώτης και δεύτερης γραμμής.¹⁵ Η βεδακιλίνη και η λινεζολίδα είναι αρκετά υποσχόμενα φάρμακα για τη θεραπεία αυτής της μορφής ανθεκτικότητας.^{14, 21} Επιπρόσθετα, η υπερανθεκτική μορφή φυματίωσης είναι συνδεδεμένη με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας και σε ασθενείς μολυσμένους με τον ιό HIV μπορεί να φτάσει και το 100% αν καθυστερήσει η θεραπεία.¹⁵

Οι πρώτες περιπτώσεις ολικά ανθεκτικής μορφής φυματίωσης εμφανίστηκαν στην Ιταλία το 2003, αλλά δημοσιεύτηκαν το 2007 λόγω έλλειψης διαγνωστικών τεχνικών για την ευαισθησία σε φάρμακα. Αργότερα, το Ιράν, η

Ινδία και η Νότια Αφρική ανέφεραν περιστατικά ολικά ανθεκτικής φυματίωσης. Αυτή η μορφή μόλυνσης, η οποία είναι η πιο σοβαρή από όλες, προκαλείται από στελέχη του μυκοβακτηρίου της φυματίωσης που είναι ανθεκτικά σε όλα τα φάρμακα πρώτης και δεύτερης γραμμής.⁹ Επιπλέον, τα νέα φάρμακα βεδακιλίνη και δελαμανιδή βρέθηκαν αναποτελεσματικά απέναντι σε αυτή τη νόσο.²³

Τον Μάρτιο του 2012, ο Π.Ο.Υ. συγκάλεσε σύσκεψη εμπειρογνομώνων, η οποία εντόπισε πολυάριθμες ανησυχίες σχετικά με αυτή την πρόσφατα προτεινόμενη κατηγοριοποίηση για την ολικά ανθεκτική στα φάρμακα φυματίωση, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλής αναπαραγωγιμότητας των αποτελεσμάτων ευαισθησίας για φάρμακα δεύτερης γραμμής σε διάφορα εργαστήρια μικροβιολογίας. Παγκοσμίως, λίγα εργαστήρια μπορούν να εκτελέσουν με ακρίβεια τη δοκιμασία για τον έλεγχο της ευαισθησίας σε όλα τα φάρμακα δεύτερης και τρίτης γραμμής. Ο Π.Ο.Υ. έχει εκφράσει σοβαρές ανησυχίες για τον χαρακτηρισμό της ολικά ανθεκτικής φυματίωσης καθώς είναι πιθανό να προκαλέσει πρόσθετο και περιττό στίγμα στους ασθενείς. Επιπλέον, δεδομένου ότι αναπτύσσονται και αξιολογούνται νέα φάρμακα για την καταπολέμηση των ανθεκτικών στελεχών του μυκοβακτηρίου και πολλά ήδη υπάρχοντα φάρμακα επανεξετάζονται, η κατηγοριοποίηση αυτή σύντομα θα καταστεί παρωχημένη.¹⁵

1.11 Ανάγκη εύρεσης νέων φαρμάκων

Τη τελευταία δεκαετία υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη φαρμάκων για τη φυματίωση λόγω της συνεχόμενης εμφάνισης ανθεκτικών μορφών φυματίωσης. Η ταχεία έγκριση της βεδακιλίνης για τη θεραπευτική αγωγή της πολυανθεκτικής φυματίωσης έχει ενισχύσει τις προσπάθειες αυτές. Οι στρατηγικές σύνθεσης των σημερινών φαρμάκων περιλαμβάνουν ημισυνθετικές προσεγγίσεις, στρατηγικές με βάση την ανάλυση, μικροβιακοί μετασχηματισμοί, σύνθεση στερεάς φάσης και ασύμμετρη σύνθεση. Η ασύμμετρη σύνθεση είναι μία από τις κυρίαρχες και σημαντικότερες στρατηγικές που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή αντιφυματικών φαρμάκων καθώς πολλά από αυτά είναι χειρόμορφα μόρια.¹⁴

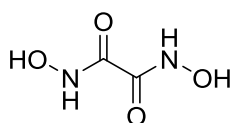
Ένα νέο φάρμακο για τη φυματίωση θα πρέπει να ικανοποιεί τα παρακάτω κριτήρια: (α) να έχει επικυρωμένο προφίλ ασφαλείας, (β) να έχει ως αποτέλεσμα βραχύτερες, ασφαλέστερες, φθηνότερες και αποτελεσματικότερες θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις για τη MDR-TB, (γ) να είναι αποτελεσματικό σε νεώτερους στόχους ώστε να παρακάμπτει τη MDR-TB και τη XDR-TB, (δ) να είναι συμβατό με αντιρετροϊκή θεραπεία, για τη θεραπεία μεγάλου πληθυσμού ασθενών που έχουν ταυτόχρονη μόλυνση με τον ιό HIV και τέλος, (ε) να μην αλληλεπιδρά με άλλα αντιφυματικά φάρμακα. Εκτός αυτού, η ακριβής διάγνωση και ο κατάλληλος έλεγχος για τη δημιουργία ανθεκτικότητας είναι επίσης σημαντικοί παράγοντες για την καταπολέμηση της φυματίωσης.⁹

ΥΔΡΟΞΑΜΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΑΙ ΥΔΡΑΖΙΔΙΑ

ΚΙΝΝΑΜΩΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

2.1 Υδροξαμικά οξέα

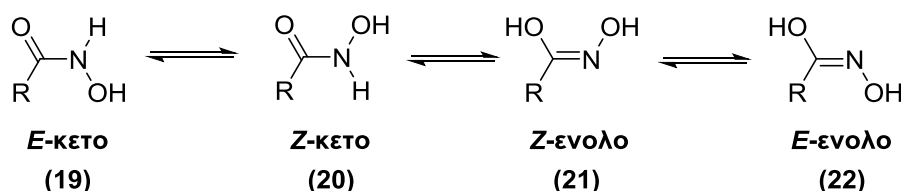
Η χημεία των υδροξαμικών οξέων ξεκίνησε το 1869 όταν ο H. Lossen απομόνωσε το πρώτο υδροξαμικό οξύ, το οξαλοϋδροξαμικό οξύ (oxalohydroxamic acid, Σχήμα 11), από την αντίδραση του οξαλικού αιθυλεστέρα με την υδροξυλαμίνη.²⁷ Τα υδροξαμικά οξέα είναι οργανικές ενώσεις με γενικό τύπο $RC(=O)NHOH$, εμφανίζουν μειωμένη οξύτητα σε σύγκριση με τα δομικά συναφή καρβοξυλικά οξέα, ενώ παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων.



Σχήμα 11: Οξαλοϋδροξαμικό οξύ

2.1.1 Οξύτητα και δομές των υδροξαμικών οξέων

Τα υδροξαμικά οξέα είναι υδρόφιλες οργανικές ενώσεις που παρουσιάζουν ταυτομέρεια κετόνης-ενόλης, ενώ το κάθε ταυτομερές μπορεί να υπάρχει ως *Z* ή *E* διαστερομερές (Σχήμα 12).²⁸ Η κετο-μορφή είναι επικρατέστερη σε όξινες συνθήκες, ενώ η ενολο-μορφή είναι πιο σταθερή σε αλκαλικά μέσα.²⁹

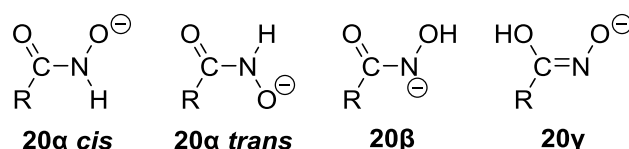


Σχήμα 12: Οι ταυτομερείς δομές των υδροξαμικών οξέων και οι ισομερείς δομές αυτών

Σε υδατικά διαλύματα, τα υδροξαμικά οξέα συμπεριφέρονται ως ασθενή οξέα. Εμφανίζουν μειωμένη οξύτητα σε σύγκριση με τα δομικά συναφή καρβοξυλικά οξέα³⁰ ενώ είναι αρκετά πιο όξινα από τα αντίστοιχα αμίδια.²⁷ Για παράδειγμα, η σταθερά ιονισμού του ακετοϋδροξαμικού οξέος είναι $2,8 \times 10^{-8}$. Η αποπρωτονίωση μπορεί να συμβεί είτε στο άζωτο είτε στο οξυγόνο και να προκύψουν *N*- και *O*-οξέα, αντίστοιχα.

Διάφορες ερευνητικές ομάδες μελέτησαν το μικρότερο ομόλογο υδροξαμικό οξύ, το φορμουϋδροξαμικό οξύ (formohydroxamic acid), και συμπέραναν ότι η πιο σταθερή δομή είναι η κετο-μορφή με *E* γεωμετρία στην στερεά φάση και *Z* στα διαλύματα. Η *Z*-κετο μορφή [Σχήμα 12, **(20)**] θεωρείται η πιο σταθερή από όλες τις διαμορφώσεις, ωστόσο η διαφορά των ενεργειών αυτής και της *E*-κετο μορφής [Σχήμα 12, **(19)**] είναι μικρή και επομένως μπορεί να συνυπάρχουν στην αέρια φάση.

Εφόσον η πιο σταθερή διαμόρφωση είναι η *Z*-κετο στην αέρια φάση και στα διαλύματα, η αποπρωτονίωση μπορεί να συμβεί από την ομάδα NO-H και να προκύψει το ανιόν **20α** στην *cis* και *trans* δομή καταλήγοντας σε O-οξύ. Ωστόσο, αν απομακρυνόταν το πρωτόνιο του N-H, θα προέκυπτε το ανιόν **20β**, ένα *N*-οξύ. Επιπλέον υπάρχει η πιθανότητα να αποπρωτονιωθεί η ομάδα NO-H από την εξίσου σταθερή *E*-κετο μορφή και να προκύψει το ανιόν **20γ**, ένα O-οξύ. Μετά από θεωρητικές μελέτες, βρέθηκε ότι το πιο σταθερό ανιόν είναι το **20β**, ακολουθούμενο από τα **20α cis**, **20α trans** και **20γ** με αυτή τη σειρά. (Σχήμα 13):



Σχήμα 13: Πιθανές δομές ανιόντος

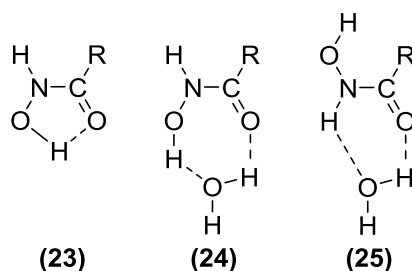
Τέλος, έχει αποδειχθεί για το φορμουϋδροξαμικό οξύ ότι η πρωτονίωση συμβαίνει στο καρβονυλικό οξυγόνο.

2.1.2 Δεσμοί υδρογόνου

Η ικανότητα των υδροξαμικών οξέων να κάνουν δεσμούς υδρογόνου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις ιδιότητές τους. Οι ομάδες OH και NH μπορούν να δράσουν είτε ως δότες είτε ως δέκτες δεσμού υδρογόνου, ενώ το οξυγόνο του καρβονυλίου ως δέκτης. Επομένως, ένα υδροξαμικό οξύ μπορεί να σχηματίσει 3 έως 5 δεσμούς υδρογόνου με έναν υποδοχέα στον ανθρώπινο οργανισμό ενισχύοντας τη σύνδεση φαρμάκου-υποδοχέα.

Επιπρόσθετα, τα υδροξαμικά οξέα μπορούν να σχηματίσουν ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου [Σχήμα 14, **(23)**] αλλά και διαμοριακούς δεσμούς με έναν

πρωτικό διαλύτη [Σχήμα 14, **(23,24)**]. Σε υδατικά διαλύματα, τα υδροξαμικά οξέα σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου με τα μόρια του νερού με τη πιο σταθερή δομή να είναι η Z-κετο μορφή **(24)** κατά 2,5 kcal /mol από την E-κετο μορφή **(25)**.



Σχήμα 14: Δεσμοί υδρογόνου στα υδροξαμικά οξέα

Τέλος, οι δεσμοί υδρογόνου που σχηματίζονται στο ίδιο το μόριο φαίνεται ότι είναι υπεύθυνοι για τη μειωμένη οξύτητα των υδροξαμικών οξέων.³⁰

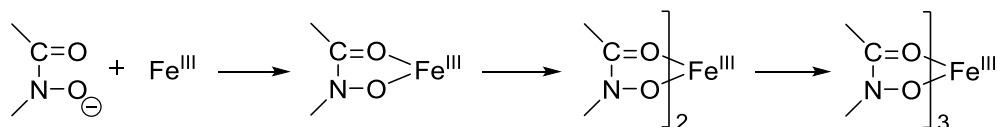
2.1.3 Τα υδροξαμικά οξέα ως υποκαταστάτες μετάλλων

Οι φαρμακευτικές ιδιότητες των υδροξαμικών οξέων βασίζονται κυρίως στην ικανότητά τους να σχηματίζουν σύμπλοκα με ιόντα πολλών μετάλλων μετάπτωσης. Η υψηλή συγγένεια δέσμευσης με αυτά τα μεταλλικά ιόντα έχει οδηγήσει στην αυξημένη χρήση των υδροξαμικών οξέων στη χημεία των συμπλόκων, στη χημική βιολογία και σε βιοιατρικές εφαρμογές. Επιπλέον, τα έντονα χρώματα αυτών των συμπλόκων έχουν χρησιμοποιηθεί σε αρκετές εφαρμογές της αναλυτικής χημείας.^{29, 31}

Τα υδροξαμικά ανιόντα διαθέτουν δύο άτομα οξυγόνου και μπορούν να συνδεθούν με το μεταλλικό ιόν με δύο τρόπους: είτε μονοδοντικά είτε διδοντικά. Ακόμη, μπορούν να συνδεθούν μέσω του αζώτου και ενός ατόμου οξυγόνου. Ωστόσο, το μεγαλύτερο μέρος των πειραματικών δεδομένων αναφέρει τη διδοντική διαμόρφωση χρησιμοποιώντας τα δύο άτομα οξυγόνου ως την περισσότερο ευνοϊκή.³⁰

Η αποπρωτονίωση της υδροξυλομάδας του αζώτου επιτρέπει τη σύνδεση ενός μεταλλικού ιόντος σχηματίζοντας ένα σταθερό πενταμελή δακτύλιο. Η συμπλοκοποίηση συμβαίνει σταδιακά καθώς αυξάνεται το pH. Τα πιο γνωστά σύμπλοκα των υδροξαμικών οξέων είναι με το ιόν σιδήρου. Σε αυτή τη περίπτωση σε χαμηλό pH η αναλογία υποκαταστατών : μετάλλου είναι 1:1 και

όσο το pH πλησιάζει το ουδέτερο η αναλογία μετατρέπεται σε 3:1 (Σχήμα 15).³²



Σχήμα 15: Συμπλοκοποίηση των υδροξαμικών οξέων με το μεταλλικό ιόν σιδήρου (III)

Η θερμοδυναμική του σχηματισμού συμπλόκου Fe (III) –υδροξαμικού οξέος έχει αποδειχθεί ότι εξαρτάται από τις ηλεκτρονικές ιδιότητες των ομάδων R που συνδέονται στον καρβονυλικό άνθρακα και στο άτομο του αζώτου. Μια ηλεκτρονιοδοτική ομάδα στο άζωτο αυξάνει την ισχύ του δεσμού C(O)-M μέσω της διάχυσης των ηλεκτρονίων του δεσμού C=N στην ομάδα του καρβονυλίου, αυξάνοντας έτσι τη σταθερότητα του συμπλόκου.³¹

2.2 Φαρμακευτικές ιδιότητες των υδροξαμικών οξέων

Τα υδροξαμικά οξέα αναστέλλουν ένα μεγάλο αριθμό ενζύμων με τα πιο σημαντικά να είναι οι matrix μεταλλοπρωτεϊνάσες, το ένζυμο μετατροπής TNF, το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτασίνης, η λιποξυγενάση, η υδρολάση LTA₄, η ουρεάση, η δεφορμυλάση του πεπτιδίου²⁸, η αυτοταξίνη³³ και η ιστόνη των αποακετυλασών. Επομένως, το τμήμα του υδροξαμικού οξέος λειτουργεί ως φαρμακοφόρο για την ανάπτυξη φαρμάκων ενάντια σε ποικιλία ασθενειών όπως είναι ο καρκίνος, ο ιός HIV, οι καρδιαγγειακές παθήσεις²⁸, η ηπατίτιδα C³⁴, η ασθένεια του Αλτσχάιμερ, αλλεργικές παθήσεις, η ελονοσία, η φυματίωση, η δηλητηρίαση από μέταλλα και η ανεπάρκεια ή υπερφόρτωση σιδήρου. Επιπρόσθετα, τα υδροξαμικά οξέα έχουν αξιοποιηθεί για την ανάπτυξη εντομοκτόνων, αντιμικροβιακών, αντιοξειδωτικών και αντιδιαβρωτικών παραγόντων, σιδηροφόρων καθώς και στην επεξεργασία των ορυκτών. Τέλος, έχει αναφερθεί ότι αποτελούν αποτελεσματικούς δότες νιτρικού οξειδίου (NO), λόγω των οποίων προκαλούν υποτασικές επιδράσεις.²⁸

2.2.1 Τα υδροξαμικά οξέα ως αναστολείς της ιστόνης των αποακετυλασών

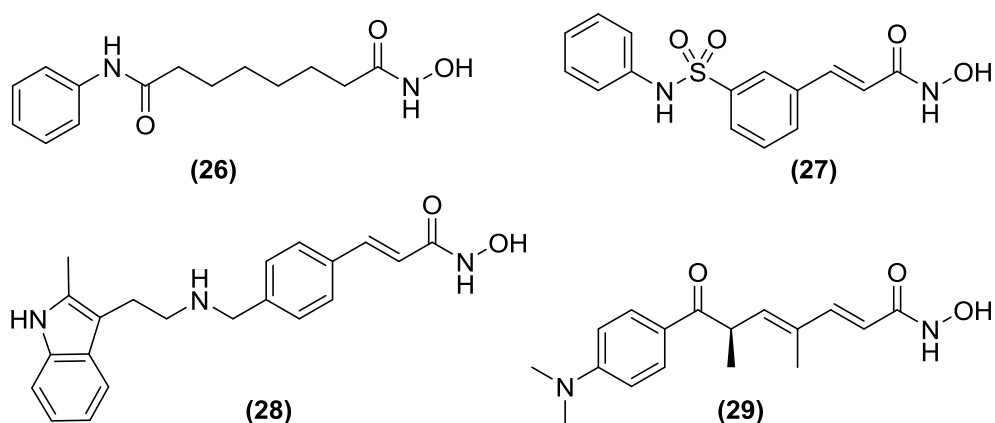
Οι αποακετυλάσες των ιστονών (histone deacetylases, HDAC) είναι μία ομάδα ενζύμων που καταλύουν την απομάκρυνση των ακετυλιωμένων ομάδων από κατάλοιπα λυσίνης στις ιστονικές πρωτεΐνες των χρωμοσωμάτων οδηγώντας σε μια πρωτονιωμένη ουρά ιστόνης που αλληλεπιδρά με τον αρνητικά φορτισμένο σκελετό του DNA, με αποτέλεσμα τη συμπύκνωση της χρωματίνης, τη καταστολή της μεταγραφής και την αλλοίωση της έκφρασης των γονιδίων.³⁵

Οι αναστολείς των ενζύμων αυτών προκαλούν υπερακετυλίωση ιστόνης ή/και αυξάνουν την ακετυλίωση μη ιστονικών πρωτεϊνών, οδηγώντας σε διακοπή της ανάπτυξης των κυττάρων, διαφοροποίηση ή/και απόπτωση. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις που τονίζουν τη σημασία της γονιδιακής έκφρασης που είναι ελεγχόμενη από γενετικές τροποποιήσεις για την έναρξη και την εξέλιξη του καρκίνου. Επιπρόσθετα, η ανώμαλη υπερέκφραση των HDACs έχει βρεθεί σε πολλούς συμπαγείς όγκους και αιματολογικές κακοήθειες. Δεδομένου λοιπόν της σημασίας των HDAC στη βιολογία των καρκινικών κυττάρων, αυξάνεται διαρκώς το ενδιαφέρον για την ανάπτυξη αντικαρκινικών φαρμάκων που αναστέλλουν τη δράση τους.

Παρόλο που υπάρχει ποικιλομορφία στους αναστολείς των HDAC που έχουν σχεδιαστεί, η κύρια δομή του φαρμακοφόρου αποτελείται από μία ομάδα που αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες της επιφάνειας (CAP), μια ομάδα σύνδεσης ψευδαργύρου (zinc binding group, ZBG) που σχηματίζει σύμπλοκο με το ιόν ψευδάργυρου για να καταστέλλει την υδρόλυση της ακέτυλο ομάδας στα κατάλοιπα της λυσίνης και μιας περιοχής σύνδεσης που ενώνει την ομάδα CAP με την ομάδα ZBG.^{35a} Οι πιο ισχυροί και πολυάριθμοι αναστολείς των HDAC είναι τα υδροξαμικά οξέα, λόγω της δυνατότητας τους να σχηματίζουν σταθερά σύμπλοκα με τον ψευδάργυρο.³⁶ Η βορινοστάτη **(26)** (Vorinostat, SAHA), η βελινοστάτη **(27)** (Belinostat, PXD101), η πανομπινοστάτη **(28)** (Panobinostat, LBH-589) και η τριχοστατίνη Α **(29)** (Trichostatin A, TSA), που είναι φυσικό προϊόν, είναι υδροξαμικά οξέα που είναι κλινικά εγκεκριμένα αντικαρκινικά φάρμακα (Σχήμα 16), ενώ αρκετά βρίσκονται σε κλινικές

δοκιμές.³⁷

Τέλος, έπειτα από εκτενείς μελέτες, οι αναστολείς των HDAC φαίνεται να έχουν πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές στη θεραπεία της φλεγμονής, της ελονοσίας και διάφορων νευροεκφυλιστικών ασθενειών.^{35a}

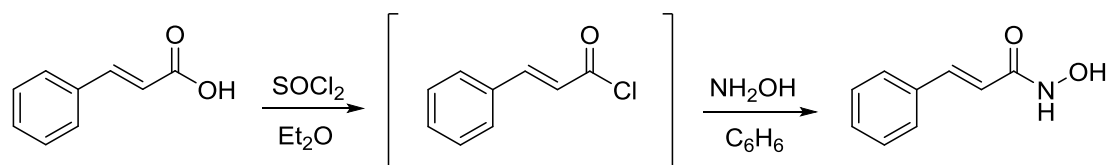


Σχήμα 16: Βορινοστάτη, Βελινοστάτη, Πανομπινοστάτη και Τριχοστατίνη A

2.3 Γενικές μέθοδοι σύνθεσης υδροξαμικών οξέων

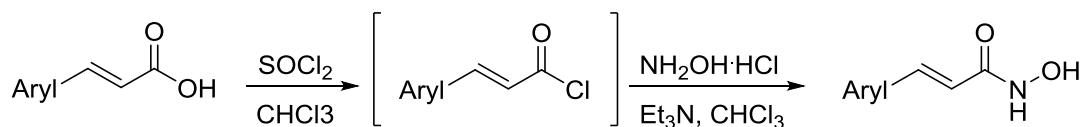
2.3.1 Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα

Το 1927, οι Jones και Mason παρουσίασαν τη σύνθεση του *N*-υδροξυκινναμίδιου από κινναμωμικό οξύ με τη χρήση 10% περίσσειας θειονυλοχλωριδίου σε αιθέρα στο πρώτο στάδιο για τη δημιουργία του ακυλοχλωριδίου και υδροξυλαμίνης σε βενζόλιο στο δεύτερο (Σχήμα 17).³⁸



Σχήμα 17: Σύνθεση *N*-υδροξυκινναμίδιου από κινναμωμικό οξύ με NH_2OH μέσω ενδιάμεσου ακυλοχλωριδίου

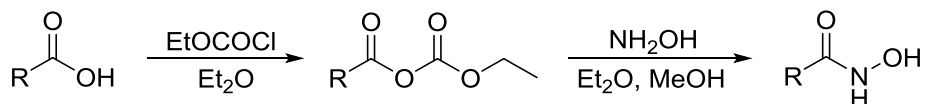
Το 1983, ο Tanaka και οι συνεργάτες του ανέφεραν μία γενική μέθοδο σύνθεσης ακόρεστων αρωματικών υδροξαμικών οξέων από τα αντίστοιχα καρβοξυλικά οξέα με χρήση και εδώ του θειονυλοχλωριδίου σε χλωροφόρμιο και στη συνέχεια προσθήκη της υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης στον ίδιο διαλύτη με την τριαιθυλαμίνη ως βάση (Σχήμα 18).³⁹



Σχήμα 18: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα με $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ μέσω ενδιάμεσου άκυλο χλωριδίου

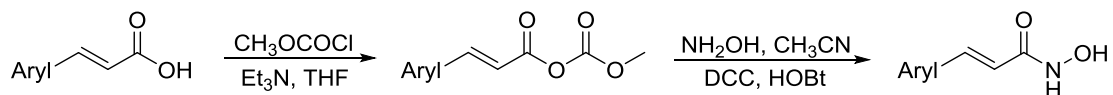
Λίγα χρόνια αργότερα ο Summers χρησιμοποιεί ως χλωριωτικό μέσο το οξαλοχλωρίδιο σε χλωροφόρμιο/διμεθυλοφορμαμίδιο και στο δεύτερο στάδιο υδροχλωρική υδροξυλαμίνη και τριαιθυλαμίνη σε τετραϋδροφουράνιο.⁴⁰ Ο Finn το 2005 χρησιμοποιεί την ίδια μέθοδο με βάση το όξινο ανθρακικό νάτριο.⁴¹

Ο Reddy και οι συνεργάτες του, το 2000, ανέφεραν τη χρήση του χλωροφορμικού αιθυλεστέρα ως έναν εναλλακτικό τρόπο ενεργοποίησης του οξέος. Στο πρώτο στάδιο παράγεται ο ανυδρίτης του καρβοξυλικού οξέος, ενώ στο δεύτερο με χρήση υδροξυλαμίνης παραλαμβάνεται το υδροξαμικό οξύ (Σχήμα 19).⁴²



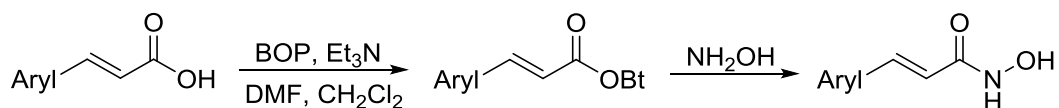
Σχήμα 19: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα με NH_2OH μέσω ενδιάμεσου ανυδρίτη

Ένα χρόνο αργότερα, ο Nam και οι συνεργάτες του χρησιμοποιούν ως πρώτη ύλη αρωματικά καρβοξυλικά οξέα ανάλογα του κινναμωμικού με τη χρήση του χλωροφορμικού μεθυλέστερα για το σχηματισμό του ανυδρίτη και υδροξυλαμίνη με συζευκτικά μέσα για το δεύτερο στάδιο (Σχήμα 20).⁴³



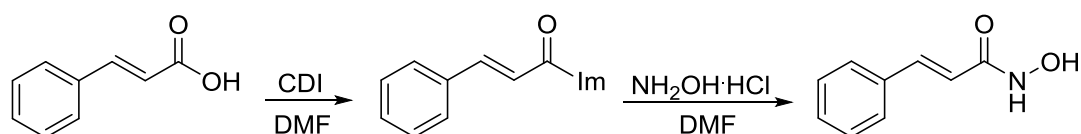
Σχήμα 20: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα με χρήση συζευκτικών μέσων και NH_2OH μέσω ενδιάμεσου ανυδρίτη

Τον ίδιο χρόνο δημοσιεύτηκε από τον Rajan μία μέθοδος σύνθεσης υδροξαμικών οξέων ανάλογων του κινναμωμικού οξέος με χρήση υδροξυλαμίνης και του συζευκτικού αντιδραστηρίου BOP ως εναλλακτικό μέσο ενεργοποίησης του οξέος (Σχήμα 21).⁴⁴



Σχήμα 21: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα μέσω ενεργοποίησης με βενζοτρίαζόλιο

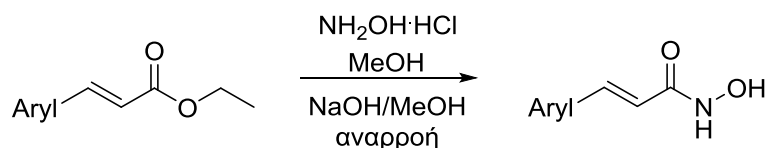
Τέλος, το 2016, ο Kozlön και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν το αντιδραστήριο CDI για την ενεργοποίηση του κινναμωμικού οξέος και υδροχλωρική υδροξυλαμίνη για να παραλάβουν το *N*-υδροξυκινναμαμίδιο (Σχήμα 22).⁴⁵



Σχήμα 22: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων μέσω ενεργοποίησης με ιμιδαζόλιο

2.3.2 Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από εστέρες

Το 1970, ο Βuu-Hoϊ και οι συνεργάτες του συνέθεσαν υποκατεστημένα κινναμωμικά υδροξαμικά οξέα με εστέρες ως πρώτη ύλη και υδροχλωρική υδροξυλαμίνη παρουσία υδροξειδίου του νατρίου ως ισχυρή βάση και μεθανόλης ως διαλύτη, υπό αναρροή (Σχήμα 23).⁴⁶



Σχήμα 23: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από εστέρες με NH₂OH·HCl

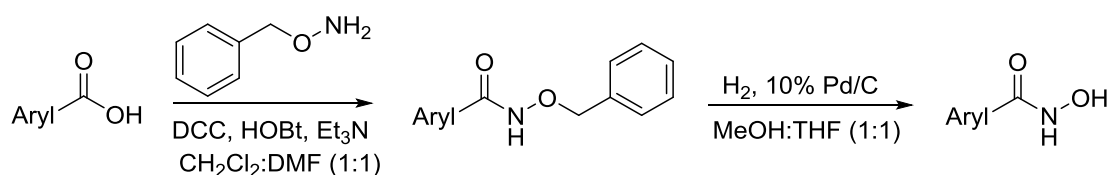
Ο Tanaka και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν ως βάση υδροξείδιο του καλίου σε θερμοκρασία δωματίου.³⁹ Το 2003, ο Remiszewski αναφέρει άλλες δυο παραλλαγές των προαναφερθέντων μεθόδων. Στην πρώτη χρησιμοποιεί υδατική υδροξυλαμίνη 50% με διαλύτη μεθανόλη ή αιθανόλη, ενώ στη δεύτερη μέθοδο χρησιμοποιεί ως βάση μεθοξείδιο του νατρίου με χρήση υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης.⁴⁷ Το 2009, η Dallavale και οι συνεργάτες της παρουσίασαν τη σύνθεση υδροξαμικών από εστέρες με τη χρήση συζευκτικών μέσων όπως HOBt/WSC, HBTU και HATU, χρήση υδροξειδίου του λιθίου ή DIPEA ως βάσεις και τετραϋδροφουράνιο/νερό ή DMF ως διαλύτες

αντίστοιχα.⁴⁸ Τέλος, έχει αναφερθεί η χρήση του DBU ως βάσης⁴⁹ καθώς και του μετά καλίου άλας της υδροξυλαμίνης σε ξηρή μεθανόλη.⁵⁰

2.3.3 Σύνθεση υδροξαμικών οξέων μέσω αντίδρασης σύζευξης με προστατευτική ομάδα

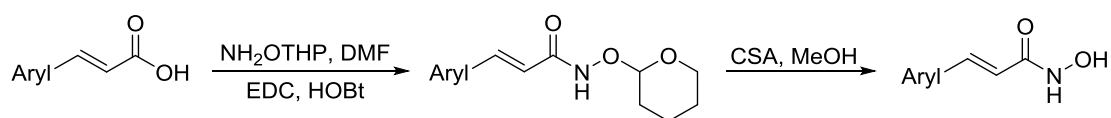
Μία κοινή μέθοδος σύνθεσης υδροξαμικών οξέων περιλαμβάνει την σύζευξη καρβοξυλικών οξέων με μια προστατευμένη στο υδροξύλιο υδροξυλαμίνη και στη συνέχεια την αποπροστασία του προκύπτοντος ενδιάμεσου. Το πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι τα λιγότερο πολικά προστατευμένα ενδιάμεσα μπορούν να καθαριστούν πριν από την αποπροστασία με αποτέλεσμα να μην απαιτείται δύσκολος καθαρισμός στα εξαιρετικά πολικά υδροξαμικά οξέα.

Το 1995, ο Park και οι συνεργάτες του συνέθεσαν αρωματικά υδροξαμικά οξέα από καρβοξυλικά οξέα με ενδιάμεση χρήση της προστατευτικής ομάδας O-βενζυλοϋδροξυλαμίνης. Κατά τη προστασία του οξέος χρησιμοποίησαν τα συζευκτικά αντιδραστήρια DCC, HOBt και τη βάση τριαιθυλαμίνη σε σύστημα διαλυτών CH₂Cl₂:DMF (1:1), ενώ η αποπροστασία πραγματοποιήθηκε με καταλυτική υδρογόνωση με 10% παλλάδιο σε ενεργό άνθρακα (Pd/C) σε σύστημα διαλυτών MeOH:THF (1:1) (Σχήμα 24).⁵¹



Σχήμα 24: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα με ενδιάμεση χρήση της προστατευτικής ομάδας O-βενζυλοϋδροξυλαμίνης

Μία άλλη κοινώς χρησιμοποιούμενη προστατευτική ομάδα για τη τελική σύνθεση υδροξαμικών οξέων είναι η O-(τετραϋδρο-2H-πυραν-2-υλο)υδροξυλαμίνη (NH₂OTHP). Το 2001, ο Lavoie συνέθεσε υδροξαμικά οξέα από καρβοξυλικά οξέα ανάλογα του κινναμωμικού με χρήση αυτής της προστατευτικής ομάδας μέσω μίας αντίδρασης σύζευξης με EDC, HOBt σε διαλύτη DMF. Η τελική παραλαβή των επιθυμητών προϊόντων πραγματοποιήθηκε με χρήση του 10-καμφοροσουλφονικού οξέος (CSA) σε μεθανόλη (Σχήμα 25).⁵²

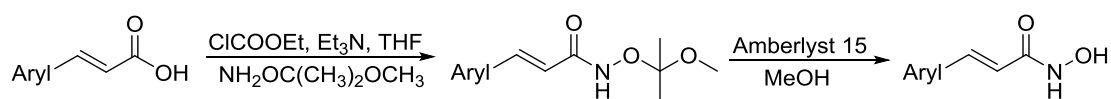


Σχήμα 25: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα μέσω ενδιάμεσης χρήσης της προστατευτικής ομάδας NH₂OTHP

Με την ίδια προστατευτική ομάδα, ο Dawson και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν το 2007 μία εναλλακτική μέθοδο. Για τη σύζευξη χρησιμοποίησαν ένα διαφορετικό καρβοδιιμίδιο, το DIC και τη βάση DMAP, σε χλωροφόρμιο. Για την αποπροστασία έκαναν χρήση του τριβρωμιούχου βορίου σε CH₂Cl₂ στους -78 °C, σχηματίζοντας ένα διβρωμοοργανοβοράνιο και στη συνέχεια με υδρόλυση παρέλαβαν τα επιθυμητά προϊόντα.⁵³ Την ίδια χρονιά, σε μία άλλη έρευνα χρησιμοποιούν ως αντιδραστήριο σύζευξης το BOP και Et₃N στο πρώτο στάδιο και υδροχλώριο ως μέσο αποπροστασίας στο δεύτερο στάδιο.⁵⁴ Ακόμη, έχει αναφερθεί και η χρήση του αντιδραστηρίου PyBOP για την αντίδραση σύζευξης όπως επίσης και τα οξέα τριφθοροξικό οξύ⁵⁵ και 4-τολουολοσουλφονικό οξύ⁴⁸ για την τελική αποπροστασία.

Τέλος, ο Giannini το 2009 χρησιμοποίησε τον χλωροφορμικό αιθυλεστέρα για την ενεργοποίηση του καρβοξυλικού οξέος και στη συνέχεια πρόσθεσε τη NH₂OTHP με τριαιθυλαμίνη σε THF. Τέλος, παρέλαβε τα υδροξαμικά οξέα με χρήση διαλύματος υδροχλωρίου 4N σε διοξάνη.⁵⁶

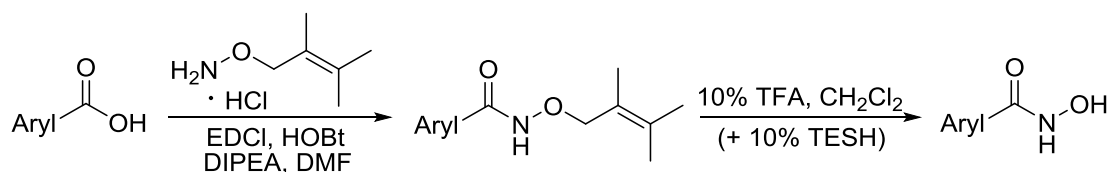
Το 2006, ο Mai και οι συνεργάτες του συνέθεσαν μία σειρά υδροξαμικών οξέων με ενδιάμεση χρήση της προστατευτικής ομάδας O-(2-μεθοξυ-2-προπυλ)υδροξυλαμίνης (NH₂OC(CH₃)₂OCH₃), χλωροφορμικό αιθυλεστέρα για την ενεργοποίηση του καρβοξυλικού οξέος και τριαιθυλαμίνη σε THF. Για την αποπροστασία του υδροξυλίου χρησιμοποίησαν τη ιοντοανταλλακτική ρητίνη Amberlyst 15, η οποία χρησιμεύει ως πηγή ισχυρού οξέος, σε μεθανόλη (Σχήμα 26).⁵⁷



Σχήμα 26: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα μέσω ενδιάμεσης χρήσης της προστατευτικής ομάδας NH₂OC(CH₃)₂OCH₃

Οι προστατευτικές αυτές ομάδες που χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση των υδροξαμικών οξέων συχνά είναι ανεπιθύμητες λόγω χημειοεκλεκτικότητας και δημιουργίας παραπροϊόντων κατά την αποπροστασία που είναι δύσκολο να απομακρυνθούν. Αναφορικά με την βένζυλο ομάδα, το μειονέκτημά της είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο αν δεν υπάρχει άλλη λειτουργική ομάδα ευαίσθητη στην υδρογονόλυση το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε ανταγωνιστική διάσπαση δεσμών N-O. Το THP είναι μία πολύ βολική προστατευτική ομάδα που δίνει ένα υδατοδιαλυτό παραπροϊόν κατά την όξινη αποπροστασία. Ωστόσο, ο καθαρισμός συνήθως περιλαμβάνει υδατική εκχύλιση, η οποία δεν είναι κατάλληλη για υδατοδιαλυτά προϊόντα. Επιπλέον, ένα άλλο μικρό μειονέκτημα της O-THP προστασίας είναι ότι η συγκεκριμένη ομάδα έχει ένα στερεογονικό κέντρο που μπορεί να περιπλέξει τα φάσματα NMR.

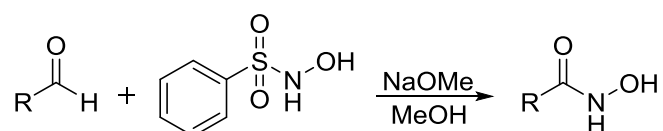
Το 2012, η ερευνητική ομάδα του Jirgensons και Nikitjuka ανακάλυψαν μία εναλλακτική προστατευτική ομάδα για την σύνθεση των υδροξαμικών οξέων, την O-(2,3-διμεθυλβουτ-2-εν-1-υλ)υδροξυλαμίνη, η οποία φαίνεται να είναι πιο ασταθής υπό όξινες συνθήκες λόγω του πρόσθετου αποτελέσματος σταθεροποίησης ιόντων καρβενίου της 2-μεθυλικής ομάδας. Στο πρώτο στάδιο χρησιμοποίησαν τα αντιδραστήρια σύζευξης EDCI, HOBt και τη βάση DIPEA σε διαλύτη DMF, ενώ στο δεύτερο στάδιο έγινε χρήση του τριφθοροξικού οξέος σε CH₂Cl₂ για τη παραλαβή των επιθυμητών αρωματικών υδροξαμικών οξέων. Σε κάποια υποστρώματα στο στάδιο της αποπροστασίας απαιτήθηκε και η χρήση του τριαιθυλσιλανίου (TESH) (Σχήμα 27).⁵⁸



Σχήμα 27: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από καρβοξυλικά οξέα με ενδιάμεση χρήση της προστατευτικής ομάδας O-(2,3-διμεθυλβουτ-2-εν-1-υλ)υδροξυλαμίνης

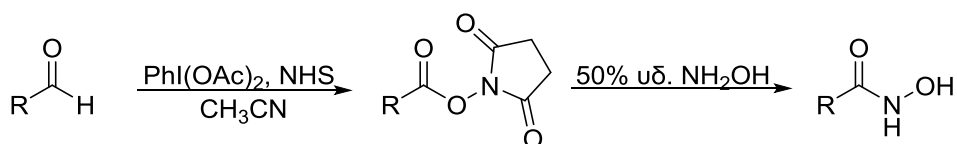
2.3.4 Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από αλδεΐδες

Το 1970, ο Hassner αναφέρει τη σύνθεση υδροξαμικών οξέων από αλδεΐδες σύμφωνα με τη δοκιμασία Angeli-Rimini που χρησιμοποιείται για την ποιοτική ταυτοποίηση αλδεϋδών. Η παραλαβή των επιθυμητών υδροξαμικών οξέων πραγματοποιείται με τη χρήση του αντιδραστηρίου *N*-υδροξυβενζοσουλφοναμίδιο και μεθοξείδιο του νατρίου σε μεθανόλη (Σχήμα 28).⁵⁹



Σχήμα 28: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από αλδεΐδες σύμφωνα με την αντίδραση Angeli-Rimini

Ωστόσο, αυτή η αντίδραση δεν χρησιμοποιείται συχνά στην οργανική σύνθεση διότι κατά την όξινη κατεργασία παράγεται ως παραπροϊόν το φαινυλοσουλφινικό οξύ, το οποίο δεν απομακρύνεται εύκολα. Το 2014, η Dettori και οι συνεργάτες της πραγματοποίησαν one-pot σύνθεση υδροξαμικών οξέων από αρωματικές και αλειφατικές αλδεΐδες με τη χρήση του αντιδραστηρίου *N*-υδροξυσουκινιμίδιο (*N*-hydroxysuccinimide, NHS), του οξειδωτικού (διακετοξυ)ιωδοβενζόλιο [(diacetoxy)iodobenzene, (PhIO(Ac)₂] στο πρώτο στάδιο και υδατικού διαλύματος 50% υδροξυλαμίνης στο δεύτερο (Σχήμα 29).⁶⁰



Σχήμα 29: One-pot σύνθεση υδροξαμικών οξέων από αλδεΐδες

Το 2016, στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, πραγματοποιήθηκε η αντίδραση σύνθεσης υδροξαμικών οξέων από αρωματικές αλδεΐδες με χρήση φωτοοργανοκατάλυσης από την ομάδα του Αναπληρωτή Καθηγητή Χριστόφορου Κόκοτου.⁶¹ Το 2018, ο Mohamed και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μία παραλλαγή της αντίδρασης Angeli-Rimini με

φωτοκατάλυση και πρώτες ύλες ετεροκυκλικές, αρωματικές και αλειφατικές αλδεΐδες, νιτρικό άργυρο και βιταμίνη K₃.⁶²

2.4 Κινναμωμικά οξέα

Το κινναμωμικό οξύ (**30**) (cinnamic acid, Σχήμα 30) χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια από τον άνθρωπο ως συστατικό σε αρώματα και μυρωδικά που προέρχονται από φυτά, ενώ ανήκει στη κατηγορία των αυξινών, μια κατηγορία φυτικών ορμονών που ρυθμίζουν την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Χημικά, το κινναμωμικό οξύ είναι ένα αρωματικό οξύ αποτελούμενο από ένα δακτύλιο φαινυλίου υποκατεστημένο με μια ομάδα ακρυλικού οξέος, το οποίο συνήθως εμφανίζεται στη *trans* διαμόρφωση.⁶³ Η α,β-ακόρεστη καρβόνυλο ομάδα που διαθέτει μπορεί να θεωρηθεί ως δέκτης Michael, μια δραστική ομάδα που χρησιμοποιείται συχνά στο σχεδιασμό αντικαρκινικών φαρμάκων.⁶⁴

Επιπρόσθετα, προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι το *trans* κινναμωμικό οξύ εμφανίζει χαμηλή τοξικότητα, ενώ έχει αναφερθεί ένας μεγάλος αριθμός φαρμακολογικών ιδιοτήτων που περιλαμβάνουν συσσώρευση αιμοπεταλίων, αντιμικροβιακή, αντιφλεγμονώδη⁶³ και αντιοξειδωτική δράση.⁶⁵ Ακόμη, έχει δημοσιευθεί ότι προκαλεί διακοπή της ανάπτυξης των κυττάρων σε διάφορες μορφές καρκίνου και διαφοροποίηση καρκινικών κυττάρων που εμπλέκονται σε μεταστάσεις όγκου και ανοσογονικότητα.⁶³ Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παχύσαρκους αρουραίους βρέθηκε ότι το κινναμωμικό οξύ εμφανίζει θετικά αποτελέσματα ενάντια στη παχυσαρκία και την υπέρταση.⁶⁶

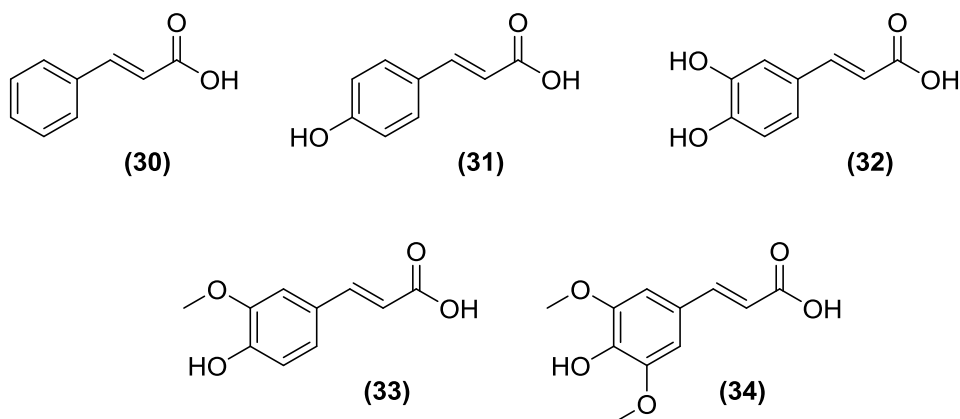
Τέλος, τα παράγωγα του *trans*-κινναμωμικού οξέος, είτε είναι απομονωμένα από φυτικές πηγές είτε συνθετικά, είναι γνωστά για τις αντιοξειδωτικές, αντικαρκινικές, αντιμικροβιακές, αντιμυκοβακτηριακές, αντιφλεγμονώδεις,⁶⁷ αντιικές, αντιβακτηριακές και αντιμυκητιακές ιδιότητες τους.

2.5 Βιολογικές δράσεις των παραγώγων των κινναμωμικών οξέων

2.5.1 Αντιοξειδωτική δράση

Μερικές από τις κοινές φαινολικές ενώσεις στα φυτά είναι τα υδροξυκινναμωμικά οξέα, τα οποία διαθέτουν υψηλή αντιοξειδωτική δράση και πολλές άλλες βιολογικές δράσεις. Υπάρχουν πολλές αναφορές για τις ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες του *p*-κουμαρικού οξέος (*p*-coumaric acid) **(31)**, του καφεϊκού οξέος (caffeic acid) **(32)**, του φερουλικού οξέος (ferulic acid) **(33)**, του σιναπτικού οξέος (sinapic acid) **(34)** και των παραγώγων τους (Σχήμα 30).

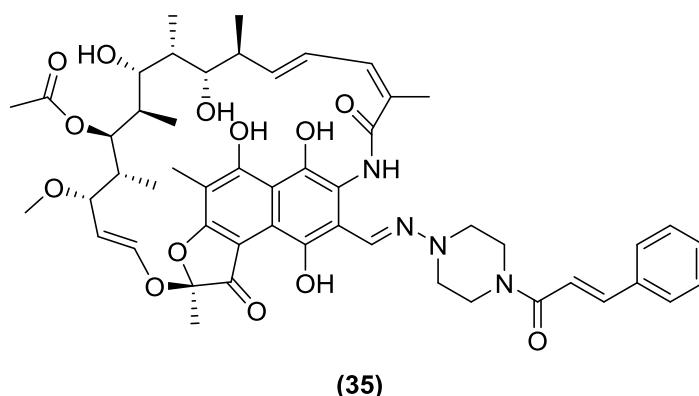
Αυτά τα οξέα οφείλουν τις ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητές τους στην υδροξυλομάδα της φαινόλης που αντιδρά με οξειδωτικά και ελεύθερες ρίζες σχηματίζοντας μία σταθεροποιημένη με συντονισμό φαινοξυλική ρίζα. Ο διπλός δεσμός προσδίδει μεγαλύτερη σταθερότητα στη ρίζα λόγω συζυγίας, μέσω συντονισμού. Επιπρόσθετα, η αντιοξειδωτική δράση των μονοφαινολών ενισχύεται έντονα με την εισαγωγή μιας δεύτερης ομάδας υδροξυλίου και μεθόξυ υποκαταστατών στην όρθο θέση. Η ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση των διυδροξυκινναμωμικών οξέων, όπως το καφεϊκό οξύ **(32)**, μπορεί να εξηγηθεί από τους ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των δύο υδροξυλομάδων σε ορθο-υποκατεστημένες φαινόλες. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές για τις ευεργετικές επιδράσεις του καφεϊκού οξέος **(32)** στο οξειδωτικό στρες.⁶⁸



Σχήμα 30: Κινναμωμικό οξύ, *p*-κουμαρικό οξύ, καφεϊκό οξύ, φερουλικό οξύ και σιναπτικό οξύ

2.5.2 Αντιμυκοβακτηριακή δράση

Το *trans*-κινναμωμικό οξύ χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της φυματίωσης πριν από τη χρήση αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας. Τα τελευταία χρόνια επιβεβαιώθηκε η συνεργιστική δράση του *trans*-κινναμωμικού οξέος σε συνδυασμό με την ισονιαζίδη, τη ριφαμπικίνη και άλλους γνωστούς αντιμικροβιακούς παράγοντες κατά του μυκοβακτηρίου της φυματίωσης.⁶⁹ Η αύξηση της δραστηριότητας παρατηρήθηκε ακόμη και με ανθεκτικά στα φάρμακα στελέχη⁷⁰ καθώς και όταν χρησιμοποιήθηκε συνεργιστικά με διάφορα φάρμακα έναντι του *Mycobacterium avium*.⁷¹ Επιπλέον, ένα παράγωγο κινναμωμικού οξέος-ριφαμπικίνης (**35**) παρουσίασε 2 έως 8 φορές χαμηλότερες τιμές MIC από αυτές της ριφαμπικίνης για τα περισσότερα από τα 20 στελέχη του *M. tuberculosis* (ευαίσθητα αλλά και ανθεκτικά σε πολλαπλά φάρμακα) που δοκιμάστηκαν, καθώς και μεγαλύτερη ενδοκυτταρική και in vivo δραστηριότητα (Σχήμα 31).⁷⁰

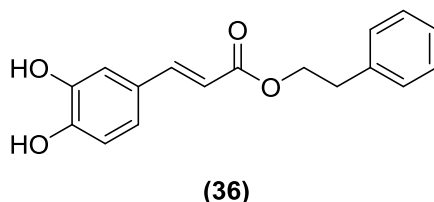


Σχήμα 31: Παράγωγο κινναμωμικού οξέος-ριφαμπικίνης

Τέλος, μελέτες έδειξαν ότι η δράση κατά του μυκοβακτηρίου της φυματίωσης εξαρτάται όχι μόνο από τον α,β-ακορεστότητα, αλλά και από τη λειτουργικότητα της καρβοξυλομάδας των παραγώγων του κινναμωμικού οξέος.⁷¹

2.5.3 Αντικαρκινική δράση

Το κινναμωμικό οξύ και τα φυσικά ανάλογά του αποτελούν σημαντικούς αντικαρκινικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, ο φαινυλαιθυλεστέρας του καφεϊκού οξέος (**36**) (caffaic acid phenethyl ester, Σχήμα 32), απομονωμένος από την πρόπολη μελισσών, έδειξε αξιοσημείωτη αντικαρκινική επίδραση.⁶⁴



Σχήμα 32: Φαινυλαιθυλεστέρας του καφεϊκού οξέος

Το κινναμαμίδιο, δηλαδή το αμίδιο του κινναμωμικού οξέος, είναι ένα από τα καλύτερα υποστρώματα που εμφανίζουν αντικαρκινικές ιδιότητες, ενώ έχουν μελετηθεί οι διάφοροι συνδυασμοί κινναμωμικού οξέος και αμίνης για τη βελτίωση της βιολογικής δραστηριότητας. Η ορθο-υποκατάσταση στο φαινολικό δακτύλιο είχε αρνητική επίδραση, ωστόσο οι ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες είχαν ουδέτερη επιρροή. Αναφορικά με τη παρα-υποκατάσταση, ομάδες που έλκουν ηλεκτρόνια όπως η νιτροομάδα, η τριφθορομέθυλο ομάδα, το φθόριο και η κύανο ομάδα αύξησαν την εκλεκτικότητα και την ισχύ του κινναμαμιδίου. Από τις ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες εξαίρεση αποτέλεσαν η μεθόξυ και η *tert*-βουτυλο ομάδα που εμφάνισαν σημαντική ισχύ, ενώ στη μετα-υποκατάσταση οι ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες είχαν καλύτερα αποτελέσματα. Ακόμη, ο αριθμός των μεθόξυ ομάδων είχε σημαντική επιρροή στην αντικαρκινική δράση. Επιπρόσθετα, στο κομμάτι της αμίνης παρατηρήθηκε ότι οι αρωματικές αμίνες είχαν τη καλύτερη επίδραση στην αντικαρκινική δράση του κινναμαμιδίου, οι αλειφατικές αμίνες είχαν χαμηλότερη ισχύ ενώ και οι ετεροκυκλικές αμίνες ήταν σημαντικά ενεργές.

Τέλος, τα υδροξαμικά οξέα, που ανήκουν και αυτά στα παράγωγα κινναμωμικού οξέος, όπως προαναφέρθηκε έχουν σημαντική αντικαρκινική δράση.⁷²

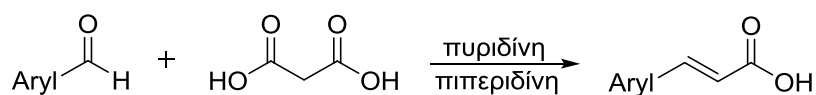
2.6 Γενικές μέθοδοι σύνθεσης κινναμωμικών οξέων

2.6.1 Σύνθεση κινναμωμικών οξέων από αλδεΐδες

Δύο γνωστές αντιδράσεις σύνθεσης κινναμωμικών οξέων από αλδεΐδες είναι η αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel και η αντίδραση Perkin.

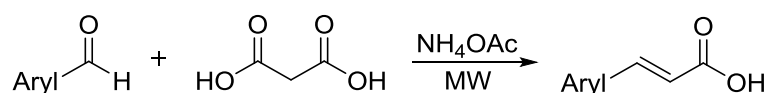
Η αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel ορίζεται ως η αντίδραση μεταξύ αλδευδών ή κετονών και οποιασδήποτε ένωσης που διαθέτει τουλάχιστον μία ενεργή μεθυλενομάδα. Η αντίδραση του μηλονικού οξέος με καρβονυλικές

ενώσεις είναι μία σημαντική μέθοδος σύνθεσης α, β-ακόρεστων οξέων και η ιδανική μέθοδος για τη σύνθεση κινναμωμικών οξέων μέσω της τροποποίησης Doebner. Σύμφωνα με αυτή, ως πρώτες ύλες χρησιμοποιούνται αρωματικές αλδεΐδες και μηλονικό οξύ παρουσία περίσσειας βασικών διαλυτών όπως η πυριδίνη και καταλυτική ποσότητα πιπεριδίνης, υπό θέρμανση (Σχήμα 33).⁷³



Σχήμα 33: Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel υπό θέρμανση

Τα τελευταία χρόνια η χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας σε οργανικές αντιδράσεις αυξάνεται ραγδαία, λόγω των μικρών χρόνων αντίδρασης και της λειτουργικής απλότητας. Χρησιμοποιείται συνήθως ως πηγή θερμικής ενέργειας σε διάφορες οργανικές αντιδράσεις, όπως η αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel. Το 1998, ο Sawpath Kumar και οι συνεργάτες του συνέθεσαν σχεδόν ποσοτικά *trans*-κινναμωμικά οξέα από αρωματικές αλδεΐδες μηλονικό οξύ και καταλύτη οξικό αμμώνιο (ammonium acetate, NH₄OAc) στα μικροκύματα χωρίς τη χρήση διαλυτών (Σχήμα 34).^{73a}



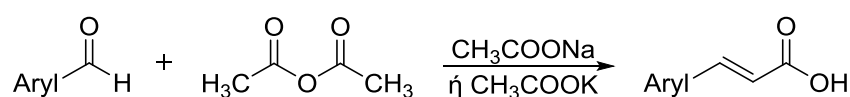
Σχήμα 34: Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel υπό μικροκυματική ακτινοβολία με οξικό αμμώνιο ως καταλύτη χωρίς τη χρήση διαλυτών

Ένα χρόνο αργότερα, μία άλλη ερευνητική ομάδα δημοσιεύει τη σύνθεση κινναμωμικών οξέων με τη χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας και πρώτες ύλες αρωματικές αλδεΐδες, πυριδίνη και καταλυτική ποσότητα πιπεριδίνης.^{73b}

Η ερευνητική ομάδα των McNulty, Steere και Wolf παρουσίασε τη σύνθεση κινναμωμικών οξέων μέσω της συμπύκνωσης Knoevenagel με μηλονικό οξύ, πυριδίνη και πιπεριδίνη υπό αναρροή αλλά και με τη χρήση υπερήχων για τη σύγκριση των δύο μεθόδων. Η εφαρμογή υπερήχων για την προώθηση της συμπύκνωσης Knoevenagel αύξησε την απόδοση των αντιδράσεων ενώ παρουσιάστηκαν και άλλα πλεονεκτήματα σε σχέση με τις κλασικές μεθόδους αναρροής. Οι χαμηλότερες θερμοκρασίες εμποδίζουν παράλληλες αντιδράσεις όπως είναι ο πολυμερισμός, οδηγώντας σε υψηλότερες

αποδόσεις απομονωμένου προϊόντος ενώ είναι επίσης πιθανό να επιτρέπουν την επιλεκτική συμπύκνωση σε περιπτώσεις υποστρωμάτων που είναι ασταθή σε οξέα ή βάσεις. Τέλος, η μέθοδος αυτή επιτρέπει την εύκολη κλιμάκωση σε επίπεδα πολλών γραμμαρίων.⁷⁴

Η αντίδραση Perkin ορίζεται ως η αντίδραση μεταξύ αρωματικών αλδευδών και ανυδρίτη ενός αλειφατικού οξέος, παρουσία αλκαλικού άλατος αυτού του οξέος, υπό θέρμανση. Η κλασική μέθοδος σύνθεσης παραγώγων του κινναμωμικού οξέος απαιτεί ως πρώτες ύλες τις αντίστοιχες βενζαλδεΐδες, οξικό ανυδρίτη και άνυδρο οξικό νάτριο ή κάλιο ως βάση (Σχήμα 35).⁷⁵



Σχήμα 35: Αντίδραση Perkin υπό θέρμανση

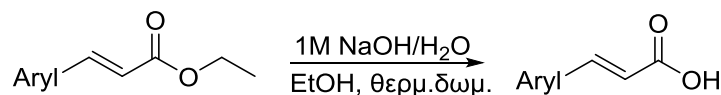
Το 2014, ο Edwards και οι συνεργάτες του συνέθεσαν το κινναμωμικό οξύ από βενζαλδεΐδη μέσω της κλασικής αντίδρασης Perkin με χρήση της μικροκυματικής ακτινοβολίας (Σχήμα 36).⁷⁶



Σχήμα 36: Αντίδραση Perkin με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας

2.6.2 Σύνθεση κινναμωμικών οξέων από εστέρες

Η κλασική μέθοδος σύνθεσης κινναμωμικών οξέων από εστέρες είναι η αντίδραση σαπωνοποίησης, δηλαδή η υδρόλυση εστέρων σε διάλυμα βάσης (Σχήμα 37)⁷⁷. Ως προς τη βάση υπάρχουν αναφορές για τη χρήση του υδροξειδίου του νατρίου⁷⁸, του καλίου⁷⁹ και του λιθίου⁸⁰ ενώ ως διαλύτες χρησιμοποιούνται συχνά η μεθανόλη⁷⁹, η αιθανόλη⁸¹, η διοξάνη⁸², το νερό⁸³ ή συστήματα αυτών των διαλυτών με νερό^{73c, 80}. Οι συνθήκες της σαπωνοποίησης που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν τη θέρμανση υπό αναρροή⁷⁸ αλλά και τη θερμοκρασία δωματίου.⁸⁴

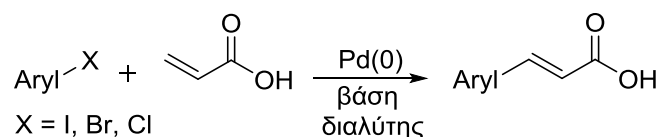


Σχήμα 37: Αντίδραση σαπωνοποίησης αιθυλεστέρων για τη σύνθεση παραγώγων κινναμωμικού οξέος

2.6.3 Σύνθεση κινναμωμικών οξέων από αρυλαλογονίδια και προπενικό οξύ-Σύζευξη Heck

Η καταλυόμενη με παλλάδιο σύζευξη ακόρεστων άρυλο και βινυλοαλογονιδίων με ολεφίνες είναι γνωστή ως σύζευξη Heck (καλείται και Mizoroki-Heck). Η σύζευξη Heck αποτελεί μία εξαιρετικά σημαντική μεθοδολογία στην οργανική σύνθεση για τη δημιουργία δεσμών άνθρακα-άνθρακα. Από την ανακάλυψή της το 1968, έχει εφαρμοστεί σε ποικίλα πεδία έρευνας, όπως είναι η σύνθεση φυσικών προϊόντων, η βιοοργανική χημεία και τα οργανικά ηλεκτρονικά και χρησιμοποιείται στην βιομηχανική παραγωγή ορισμένων φαρμάκων. Αυτή η αντίδραση εμφανίζει αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες οργανικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων της εξαιρετικής ανοχής στις διάφορες λειτουργικές ομάδες, των εύκολα προσβάσιμων αντιδραστηρίων, των ήπιων συνθηκών αντίδρασης, των λιγότερων αποβλήτων και μερικές φορές λιγότερων βημάτων από τις αρχικές στοιχειομετρικές οδούς.⁸⁵

Με τη χρήση του προπενικού (ακρυλικού) οξέος και αρυλαλογονιδίων αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν συνθέσει καρβοξυλικά οξέα παράγωγα του κινναμωμικού οξέος με ποικίλα σύμπλοκα⁸⁶ αλλά και νανοσωματίδια^{85b} του παλλάδιου ως καταλύτες σε υψηλές θερμοκρασίες (Σχήμα 38). Η αντίδραση συνήθως πραγματοποιείται σε άνυδρους οργανικούς διαλύτες⁸⁷ ενώ υπάρχουν και αρκετές αναφορές με τη χρήση του νερού^{86a} ως διαλύτη μετατρέποντας την σύζευξη Heck σε μία φθηνότερη, ασφαλέστερη και πιο φιλική προς το περιβάλλον αντίδραση. Οι βάσεις που χρησιμοποιούνται είναι συνήθως το ανθρακικό κάλιο (K_2CO_3)^{85a}, το ανθρακικό νάτριο (Na_2CO_3)⁸⁸ το όξινο ανθρακικό κάλιο (NaHCO_3)^{85b}, ενώ έχουν αναφερθεί το *tert*-βουτόξυ κάλιο (KO^tBu)^{86b} και το ανθρακικό κάισιο (Cs_2CO_3)^{85a}.



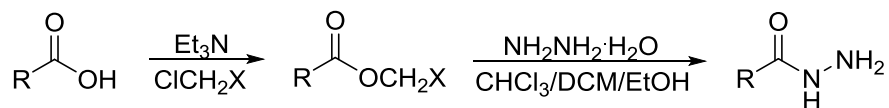
Σχήμα 38: Σύνθεση κινναμωμικών οξέων από αρυλαλογονίδια και προπενικό οξύ μέσω σύζευξης Heck

2.7 Υδραζίδια

Τα υδραζίδια αποτελούν ένα ευρύ φάσμα οργανικών ενώσεων παραγώγων της υδραζίνης που διαθέτουν τη λειτουργική ενεργή ομάδα $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$. Το 1985, συντίθενται τα υδραζίδια του φορμικού και του οξικού οξέος, οι πρώτοι εκπρόσωποι της κατηγορίας των υδραζιδίων, από τον Kurzius. Τα υδραζίδια χρησιμοποιούνται ευρέως ως φάρμακα, χημικά συντηρητικά για φυτά, στην κατασκευή πολυμερών, ως κόλλες, στη βιομηχανία και για πολλούς άλλους σκοπούς. Για παράδειγμα, το υδραζίδιο του ισονικοτινικού οξέος, εμπορικά γνωστό ως ισονιαζίδιο (isoniazid, INH), όπως έχει προαναφερθεί, είναι ένας από τους πιο αποτελεσματικούς παράγοντες στη θεραπεία της φυματίωσης από το 1952 και έχει αποτελέσει τη βάση για την ανάπτυξη αναλόγων με βελτιωμένες φαρμακολογικές ιδιότητες. Τέλος, τα υδραζίδια και τα παράγωγα τους εμφανίζουν σημαντικές βιολογικές δράσεις όπως αντισπασμωδική, αντικαταθλιπτική, αντιφλεγμονώδη, αντιμυκοβακτηριακή, αντικαρκινική και αντιμικροβιακή,⁸⁹ αντιμυκητιακή⁹⁰ και αναλγητική³⁹ δράση.

2.8 Γενικές μέθοδοι σύνθεσης υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα

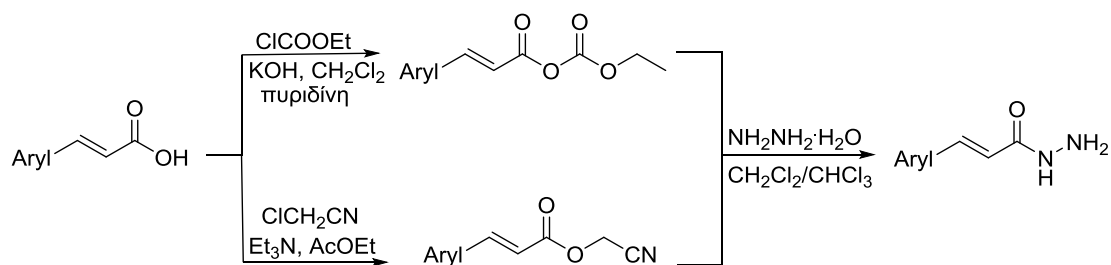
Το 1968, ο Harada και οι συνεργάτες του αναφέρουν τη σύνθεση υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα μέσω ενεργοποιημένων εστέρων ως ενδιάμεσα και υδατική υδραζίνη σε διάφορους διαλύτες. Η ενεργοποίηση των καρβοξυλικών οξέων πραγματοποιήθηκε μέσω σύζευξης με χλωρίδια του τύπου ClCH_2X και τριαιθυλαμίνη (Σχήμα 39).⁹¹



X: OMe, COOMe,
C₆H₅NO₂⁻(p), CN

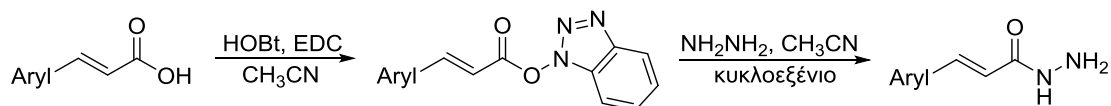
Σχήμα 39: Σύνθεση υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα μέσω ενδιάμεσων ενεργοποιημένων εστέρων και υδατική υδραζίνη

Το 1995, η ερευνητική ομάδα των Lifka και Meier συνέθεσαν υδραζίδια από καρβοξυλικά οξέα ανάλογα του κινναμωμικού με χρήση του χλωροφορμικού αιθυλεστέρα και του χλωροακτενονιτριλίου (ClCH₂CN) για την ενεργοποίησή τους και τις βάσεις υδροξείδιο του καλίου και τριαιθυλαμίνη, αντίστοιχα. Για την παραλαβή των επιθυμητών προϊόντων χρησιμοποιήθηκε υδατική υδραζίνη (Σχήμα 40).⁹²



Σχήμα 40: Σύνθεση υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα ανάλογα του κινναμωμικού μέσω ενεργοποίησης με ClCOOEt και ClCH₂CN

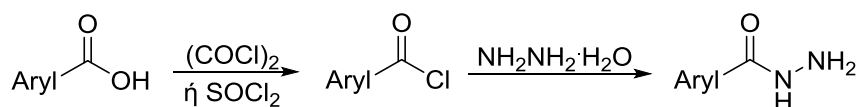
Ο Zhang, το 2002, χρησιμοποίησε στο πρώτο στάδιο τα αντιδραστήρια σύζευξης HOBt και EDC σε ακετονιτρίλιο για την ενεργοποίηση των κινναμωμικών οξέων. Στο δεύτερο στάδιο έγινε προσθήκη του πρώτου διαλύματος σε διάλυμα υδραζίνης στον ίδιο διαλύτη που περιείχε σταγόνες κυκλοεξένιου και παραλήφθηκαν τα επιθυμητά υδραζίδια (Σχήμα 41).⁹³



Σχήμα 41: Σύνθεση υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα ανάλογα του κινναμωμικού μέσω ενεργοποίησης με HOBt και EDC

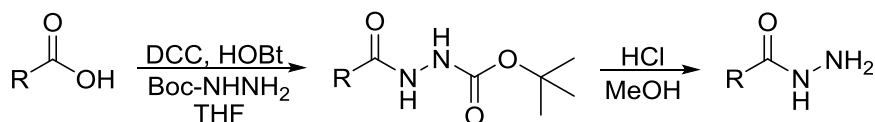
Ο Kozlön και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν παρόμοια μέθοδο σύνθεσης υδραζιδίων με τη χρήση του αντιδραστήριου *N*-υδροξυσουκινιμίδιο για την ενεργοποίηση των καρβοξυλικών οξέων.⁹⁴ Επιπλέον, έχουν

δημοσιευτεί έρευνες για τη σύνθεση υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα μέσω ενδιάμεσων ακυλοχλωριδίων με χρήση οξαλυλο⁹⁵ και θειονυλοχλωριδίου^{90, 96} (Σχήμα 42).



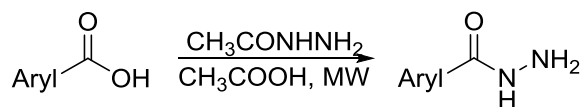
Σχήμα 42: Σύνθεση υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα μέσω ενδιάμεσων ακυλοχλωριδίων και υδατική υδραζίνη

Η ερευνητική ομάδα των Carter και Van Vranken συνέθεσαν Boc-προστατευμένα υδραζίδια από καρβοξυλικά οξέα μέσω αντίδρασης σύζευξης με HOBt, DCC και Boc-υδραζίνη σε τετραϋδροφουράνιο. Σε δεύτερο στάδιο παρέλαβαν τα επιθυμητά υδραζίδια με χρήση HCl σε μεθανόλη για την αποπροστασία της αμινομάδας (Σχήμα 43).⁹⁷



Σχήμα 43: Σύνθεση υδραζιδίων μέσω σύζευξης με Boc-υδραζίνη και ακολουθούμενη από αποπροστασία της αμινομάδας

Τέλος, έχει αναφερθεί σύνθεση υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα με χρήση ακετυλοϋδραζίνης και οξικό οξύ υπό μικροκυματική ακτινοβολία (Σχήμα 44).⁹⁸

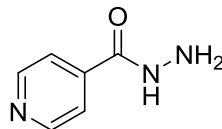


Σχήμα 44: Σύνθεση υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας

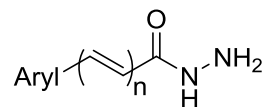
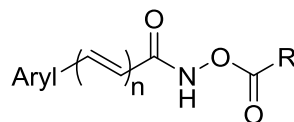
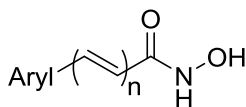
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η φυματίωση είναι μία μολυσματική ασθένεια που οφείλεται στο μυκοβακτήριο της φυματίωσης και παραμένει η κύρια αιτία θανάτου από μία μολυσματική ασθένεια παγκοσμίως στους ενήλικες με περισσότερα από 10 εκατομμύρια νέα κρούσματα ετησίως. Η ανακάλυψη νέων αντιμυκοβακτηριακών φαρμάκων είναι υψίστης σημασίας καθώς ολοένα και εμφανίζονται νέες μορφές της νόσου με ανθεκτικά στις ήδη γνωστές θεραπείες μυκοβακτήρια. Η ερευνητική μας ομάδα έχει συνθέσει και μελετήσει μια σειρά από υδροξαμικά οξέα, ανάλογα της ισονιαζίδης, τα οποία παρουσίαζαν ενδιαφέροντα αντιμυκοβακτηριακή δράση.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η βελτιστοποίηση των υδροξαμικών οξέων που είχαν παρουσιάσει δράση, καθώς και η σύνθεση νέων υδροξαμικών οξέων, O-ακυλοϋποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων, αλλά και υδραζιδίων για τη μελέτη της αντιμυκοβακτηριακής τους δράσης. Οι δομές αυτών των ενώσεων που φαίνονται παρακάτω περιλάμβαναν έναν αρωματικό δακτύλιο, υποκατεστημένο ή μη, έναν ή δύο διπλούς δεσμούς που λειτουργούν ως γέφυρα και τη λειτουργική ομάδα του υδροξαμικού οξέος ή του υδραζιδίου.



Ισονιαζίδη

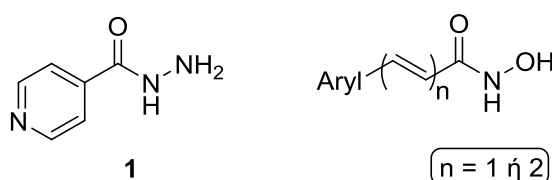


$n = 1 \text{ ή } 2$

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΥΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΚΑΙ ΥΔΡΑΖΙΔΙΩΝ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

4.1 Σχεδιασμός ακόρεστων υδροξαμικών οξέων

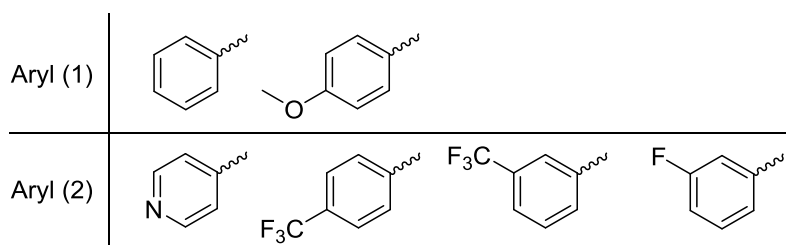
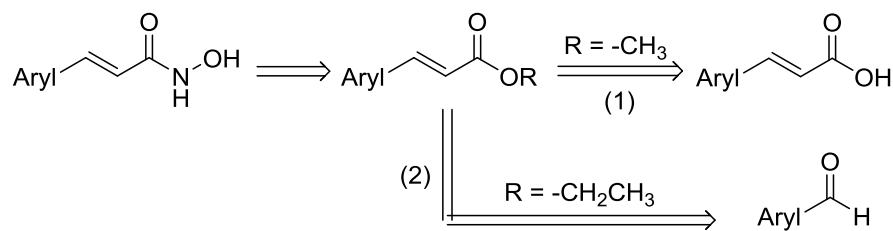
Στην παρούσα εργασία σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν υδροξαμικά οξέα ανάλογα της ισονιαζίδης (**1**) με έναν ή δύο διπλούς δεσμούς ανάμεσα στον αρωματικό δακτύλιο και τη λειτουργική ομάδα $-C(=O)NHOH$ του υδροξαμικού οξέος (Σχήμα 45), οι οποίοι αυξάνουν τη συζυγία του συστήματος. Επιπλέον, ο αρωματικός δακτύλιος ήταν είτε υποκατεστημένος, είτε όχι, ενώ η υποκατάσταση βρισκόταν στη 3 ή 4 θέση του δακτυλίου ως προς την ανθρακική αλυσίδα και περιλάμβανε τη μεθόξυ ομάδα, το φθόριο, την τριφθορομέθυλο ομάδα, μακριές αλκόξυ ομάδες, καθώς και πιο περίπλοκα συστήματα. Τέλος, συντέθηκε και ένα υδροξαμικό οξύ με ετεροκυκλικό δακτύλιο με άζωτο στη 4 θέση, ανάλογο της ισονιαζίδης.



Σχήμα 45: Δομή της ισονιαζίδης και η γενική δομή των υδροξαμικών οξέων που συντέθηκαν

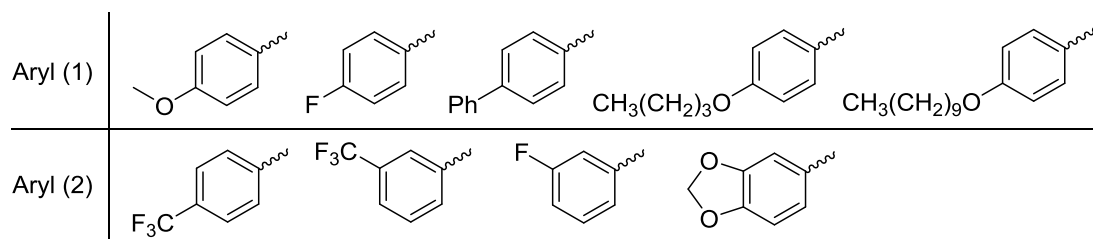
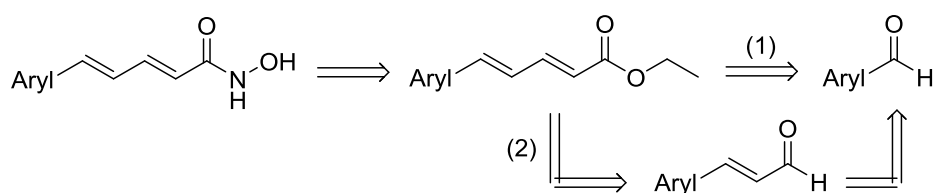
4.1.1 Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης

Με βάση τη ρετροσυνθετική ανάλυση (Σχήμα 46), τα υδροξαμικά οξέα που διαθέτουν έναν διπλό δεσμό μπορούν να προέλθουν από δύο πορείες, ανάλογα με τον εστέρα που χρησιμοποιείται. Σύμφωνα με τη πρώτη, οι ακόρεστοι μεθυλεστέρες παραλαμβάνονται μέσω εστεροποίησης από εμπορικά διαθέσιμα ακόρεστα καρβοξυλικά οξέα. Όπως φαίνεται από τη δεύτερη πορεία, οι ακόρεστοι αιθυλεστέρες μπορούν να συντεθούν απευθείας από τις εμπορικά διαθέσιμες αρωματικές αλδεΐδες μέσω ολεφινοποίησης Wittig.



Σχήμα 46: Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης υδροξαμικών οξέων με ένα διπλό δεσμό

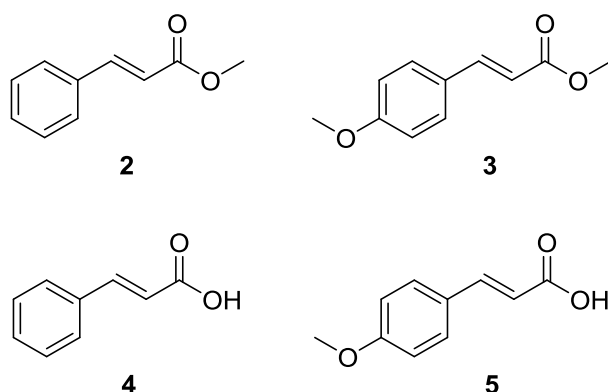
Τα ακόρεστα υδροξαμικά οξέα με δύο διπλούς δεσμούς μπορούν να προέλθουν από τους αντίστοιχους αιθυλεστέρες οι οποίοι παραλαμβάνονται με δύο διαφορετικές πορείες. Όπως παρουσιάζεται από τη ρετροσυνθετική πορεία (1), οι αιθυλεστέρες μπορούν να συντεθούν απευθείας από τις εμπορικά διαθέσιμες αρωματικές αλδεΐδες, ενώ σύμφωνα με τη πορεία (2), παραλαμβάνονται από τις αντίστοιχες κινναμωμικές αλδεΐδες, οι οποίες με τη σειρά τους μπορούν να παραχθούν από τις εμπορικά διαθέσιμες αρωματικές αλδεΐδες (Σχήμα 47).



Σχήμα 47: Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης υδροξαμικών οξέων με δύο διπλούς δεσμούς

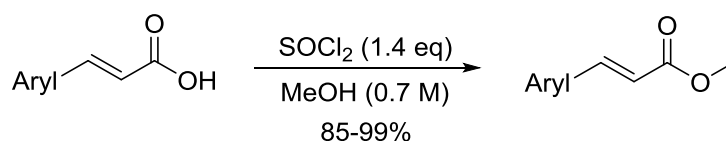
4.1.2 Σύνθεση ακόρεστων μεθυλεστέρων με έναν διπλό δεσμό από εμπορικά διαθέσιμα ακόρεστα καρβοξυλικά οξέα

Οι ακόρεστοι μεθυλεστέρες που συντέθηκαν στο εργαστήριο ήταν ο κινναμωμικός μεθυλεστέρας (**2**) και ο (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας (**3**) με μία απλή αντίδραση εστεροποίησης από το κινναμωμικό (**4**) και το *p*-μεθοξυκινναμωμικό οξύ (**5**), αντίστοιχα, που ήταν εμπορικά διαθέσιμα (Σχήμα 48).



Σχήμα 48: Ακόρεστοι μεθυλεστέρες με έναν διπλό δεσμό που συντέθηκαν και τα κινναμωμικά οξέα που χρησιμοποιήθηκαν

Η εστεροποίηση των καρβοξυλικών οξέων πραγματοποιείται παρουσία θειονυλοχλωριδίου και μεθανόλης σε θερμοκρασία δωματίου για 4 μέρες (Σχήμα 49).

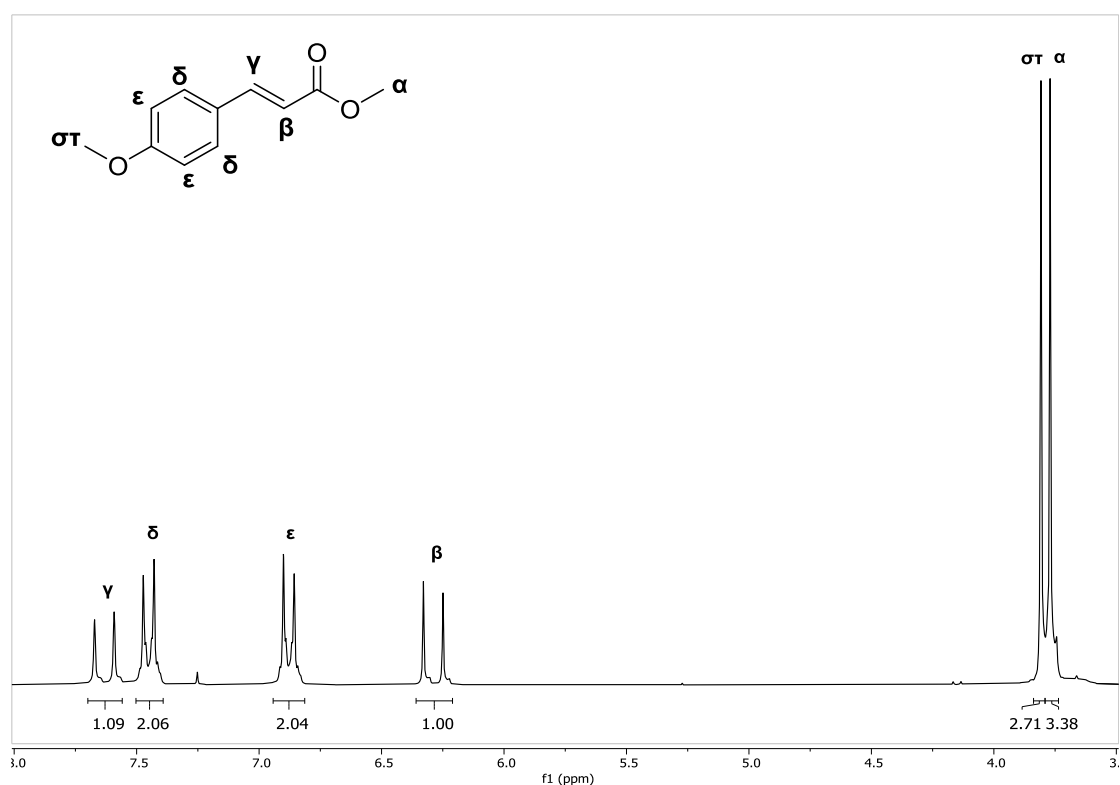


Σχήμα 49: Αντίδραση σύνθεσης μεθυλεστέρων με ένα διπλό δεσμό

Στα φάσματα ^1H NMR αυτών των ενώσεων υπάρχουν δύο διπλές κορυφές χαρακτηριστικές των πρωτονίων του διπλού δεσμού, η μία στα 7.7 ppm περίπου και η άλλη στα 6.4 ppm περίπου, με $J = 16$ Hz. Ακόμη χαρακτηριστική είναι και μία απλή κορυφή στα 3.8 ppm περίπου της μεθυλομάδας του εστέρα. Στα φάσματα ^{13}C NMR των ενώσεων αυτών, χαρακτηριστική είναι η κορυφή στα 167 ppm περίπου που ανήκει στον άνθρακα του καρβονυλίου, ενώ παρατηρούνται ακόμη δύο χαρακτηριστικές κορυφές στα 145 και 120 ppm που οφείλονται στους άνθρακες του διπλού

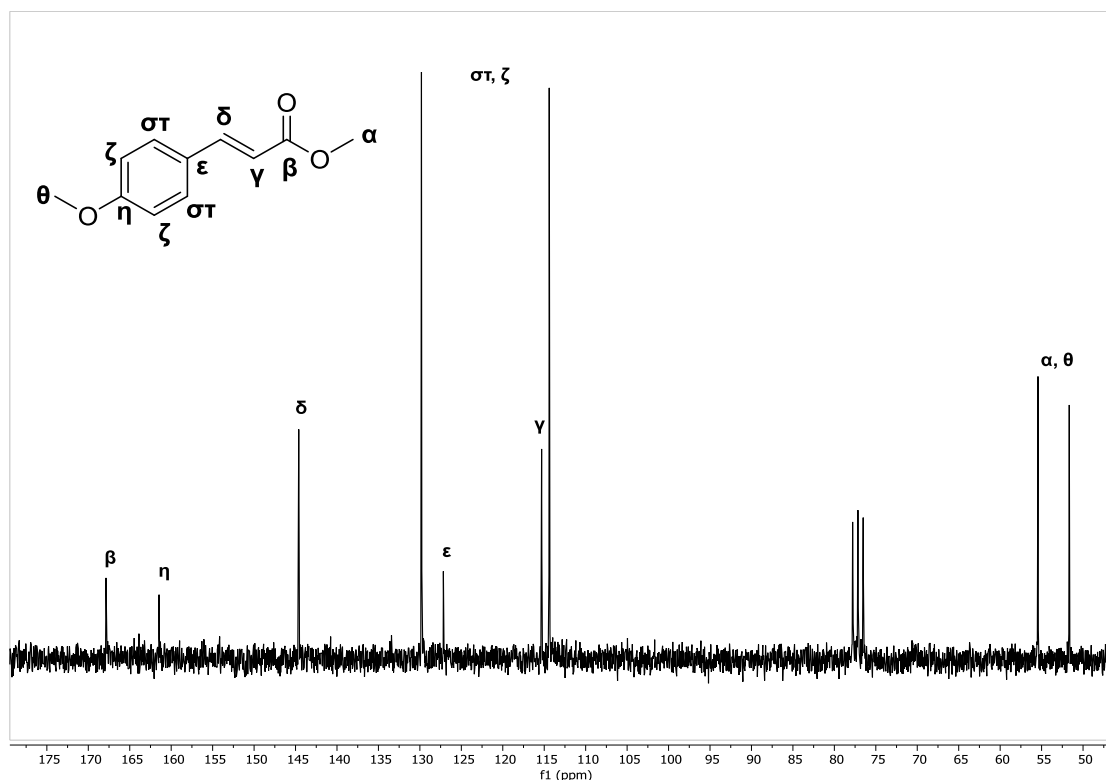
δεσμού. Τέλος ο μεθυλικός άνθρακας διακρίνεται στα 52 ppm περίπου. Παρακάτω παρατίθενται τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR του (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα.

Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης φαίνεται η χαρακτηριστική απλή κορυφή στα 3.77 της μεθυλομάδας που προαναφέρθηκε και ακόμη μία απλή κορυφή στα 3.81 ppm που ανήκει στα πρωτόνια της μεθύξυ ομάδας. Στα 6.29 και 7.63 ppm διακρίνονται οι χαρακτηριστικές διπλές κορυφές των πρωτονίων του διπλού δεσμού, ενώ στα 6.88 και 7.45 ppm παρατηρούνται οι διπλές κορυφές των αρωματικών πρωτονίων (Σχήμα 50).



Σχήμα 50: Φάσμα ^1H NMR του (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα

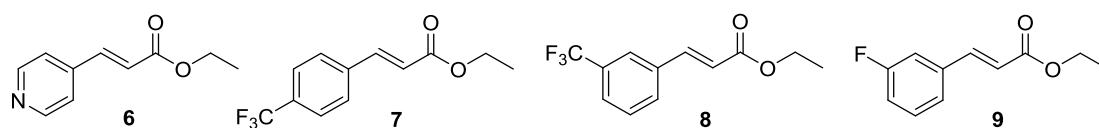
Στο φάσμα ^{13}C NMR της ίδιας ένωσης, οι άνθρακες των δύο μεθυλομάδων συντονίζονται στα 51.7 και 55.4 ppm, ενώ ο καρβονυλικός άνθρακας στα 167.9 ppm. Στα 161.5 ppm διακρίνεται ο αρωματικός άνθρακας που βρίσκεται δίπλα στη μεθύξυ ομάδα, ενώ οι υπόλοιποι αρωματικοί άνθρακες και οι άνθρακες του διπλού δεσμού συντονίζονται στη περιοχή 114-145 ppm (Σχήμα 51).



Σχήμα 51: Φάσμα ^{13}C NMR του (*E*)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλικού μεθυλεστέρα

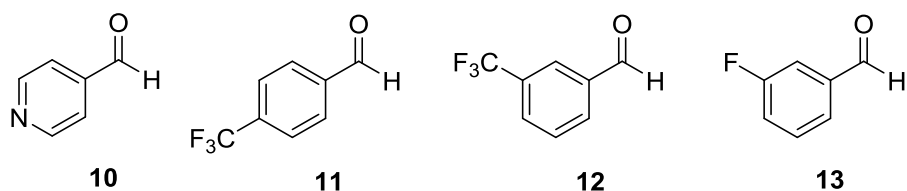
4.1.3 Σύνθεση ακόρεστων αιθυλεστέρων με έναν διπλό δεσμό από τις αντίστοιχες αρωματικές αλδεΐδες

Οι ακόρεστοι αιθυλεστέρες που συντέθηκαν στο εργαστήριο με την πρώτη μέθοδο φαίνονται στο Σχήμα 52.



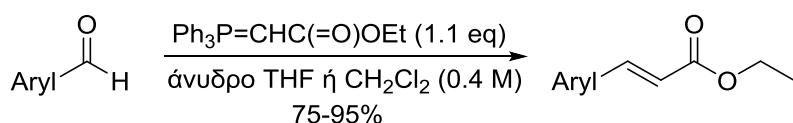
Σχήμα 52: Ακόρεστοι αιθυλεστέρες με έναν διπλό δεσμό που συντέθηκαν

Οι αιθυλεστέρες αυτοί συντέθηκαν από τις αντίστοιχες εμπορικά διαθέσιμες αρωματικές αλδεΐδες, την ισονικοτιναλδεΐδη (**10**), τη 4-(τριφθορομεθυλο)βενζαλδεΐδη (**11**), την 3-(τριφθορομεθυλο)βενζαλδεΐδη (**12**) και την 3-φθοροβενζαλδεΐδη (**13**) (Σχήμα 53).



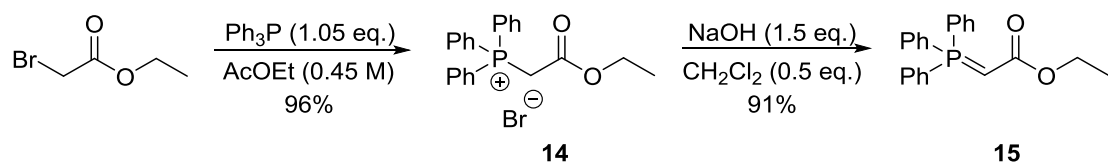
Σχήμα 53: Αρωματικές αλδεΐδες που χρησιμοποιήθηκαν

Η αρωματική αλδεΐδη, μέσω μίας αντίδρασης ολεφινοποίησης Wittig, αντιδρά με το σταθεροποιημένο υλίδιο του φωσφόρου $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ σε άνυδρο διαλύτη THF ή CH_2Cl_2 υπό αναρροή ή θερμοκρασία δωματίου. Κατά αυτόν τον τρόπο πραγματοποιείται ανοικοδόμηση της ανθρακικής αλυσίδας κατά δύο ανθρακόατομα και συντίθενται οι επιθυμητοί ακόρεστοι αιθυλεστέρες (Σχήμα 54).



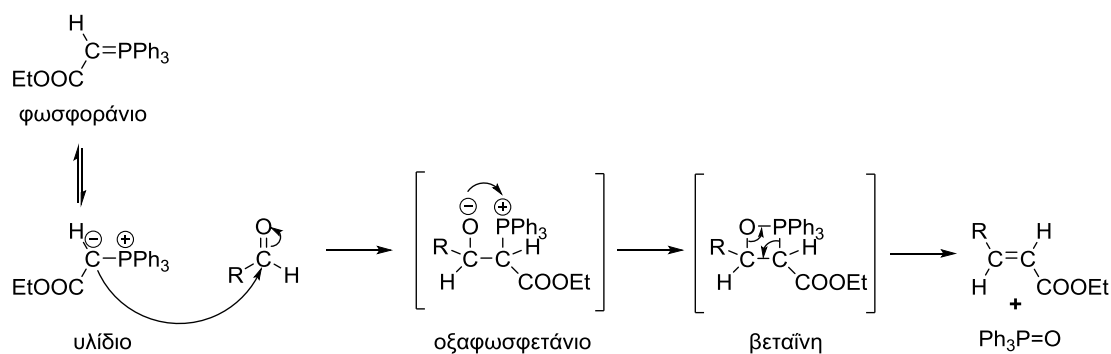
Σχήμα 54: Αντίδραση σύνθεσης αιθυλεστέρων με ένα διπλό δεσμό

Το υλίδιο του φωσφόρου (**15**) παρασκευάστηκε από το φωσφονιακό άλας (**14**) με την επίδραση ισχυρής βάσης. Το φωσφονιακό άλας συντέθηκε από τον 2-βρωμο-οξικό αιθυλεστέρα με επίδραση της τριφαινυλοφωσφίνης (Σχήμα 55).



Σχήμα 55: Πορεία σύνθεσης του υλιδίου του φωσφόρου $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$

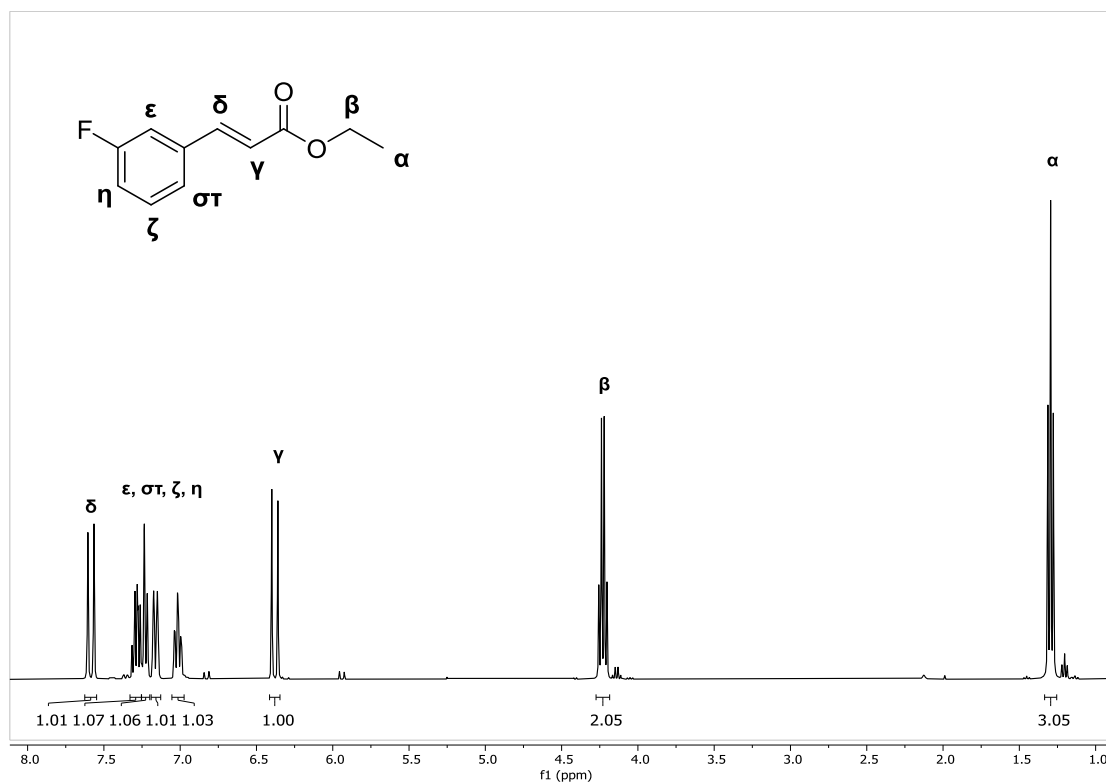
Σύμφωνα με τον μηχανισμό της αντίδρασης Wittig, αρχικά ο αρνητικά φορτισμένος άνθρακας του υλιδίου προσβάλλει τον καρβονυλικό άνθρακα της αλδεΐδης σχηματίζοντας ένα ασταθές ενδιάμεσο με τετραμελή δακτύλιο οξαφωσφετανίου. Στη συνέχεια αυτό διασπάται και δίνει τον επιθυμητό ακόρεστο αιθυλεστέρα και τριφαινυλοφωσφινικό οξείδιο ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$) (Σχήμα 56).



Σχήμα 56: Μηχανισμός αντίδρασης Wittig

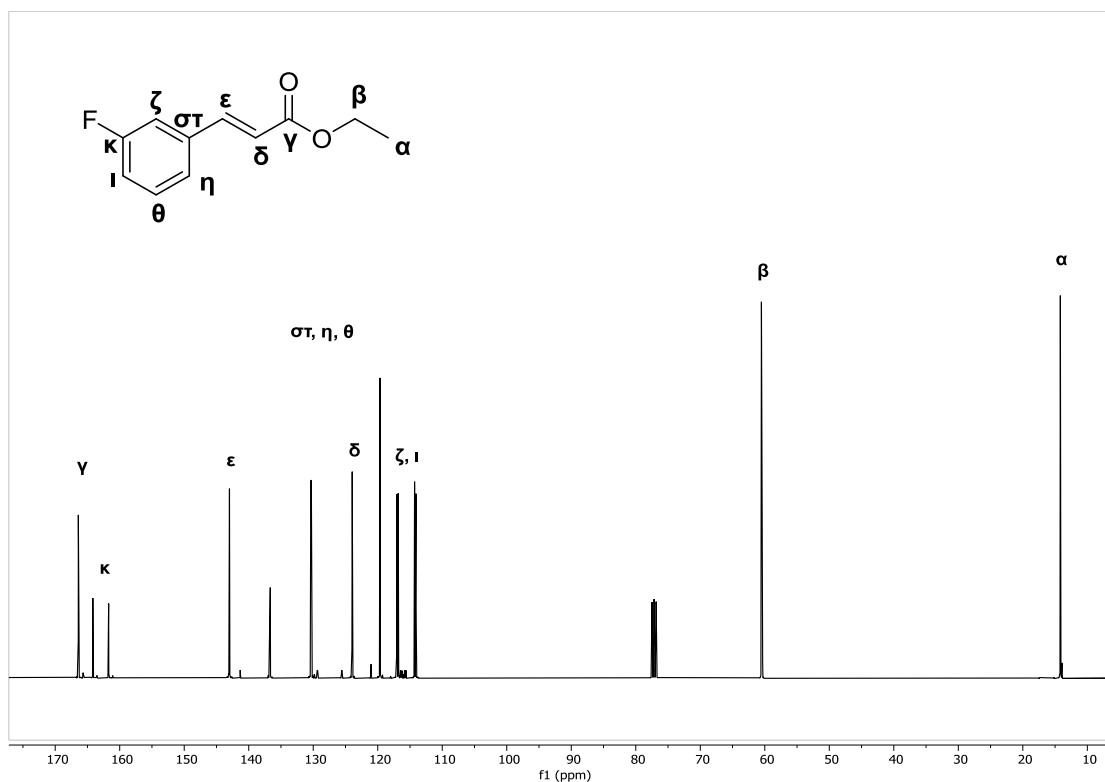
Στα φάσματα των ενώσεων αυτών διακρίνονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των πρωτονίων και των ανθράκων του διπλού δεσμού που προαναφέρθηκαν και στους μεθυλεστέρες. Επιπρόσθετα, στα φάσματα ^1H NMR των αιθυλεστέρων διακρίνονται δυο ακόμη χαρακτηριστικές κορυφές, μία τετραπλή κορυφή στα 4.2 ppm περίπου και μια τριπλή κορυφή στα 1.3 ppm περίπου με $J = 8$ Hz που οφείλονται στα πρωτόνια του μεθυλενίου και του μεθυλίου, αντίστοιχα, της αιθυλομάδας του εστέρα. Στα φάσματα ^{13}C NMR χαρακτηριστικές είναι οι κορυφές των ανθράκων της αιθυλομάδας στα 61 και 14 ppm περίπου του μεθυλενίου και του μεθυλίου, αντίστοιχα. Παρακάτω παρατίθενται τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR του (*E*)-3-(3-φθοροφαινυλο)ακρυλικού αιθυλεστέρα.

Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης διακρίνονται δύο διπλές κορυφές στα 6.38 και 7.59 που οφείλονται στα πρωτόνια του διπλού δεσμού, ενώ στη περιοχή 6.9-7.4 ppm συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια. Τέλος, τα πρωτόνια του μεθυλενίου του εστέρα διακρίνονται στα 4.23 ppm και αυτά του μεθυλίου στα 1.3 ppm (Σχήμα 57).



Σχήμα 57: Φάσμα ¹H NMR του (E)-3-(3-φθοροφαινυλο)ακρυλικού αιθυλεστέρα

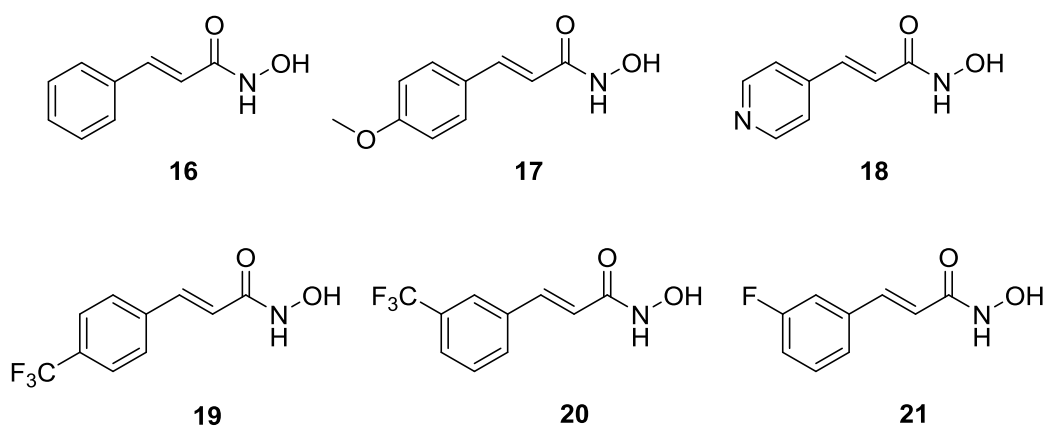
Στο φάσμα ¹³C NMR της ίδιας ένωσης η κορυφή του καρβονυλικού άνθρακα διακρίνεται στα 166.4 ppm και του άνθρακα που φέρει το φθόριο στα 162.9 ppm ως μία διπλή κορυφή με $J_{C-F} = 249$ Hz, λόγω της σχάσης του από το φθόριο. Οι γειτονικοί άνθρακες σε αυτόν έχουν μικρότερη σχάση από το φθόριο και εντοπίζονται στα 116.9 και 114.2 ppm ως δύο διπλές κορυφές με $J_{C-F} = 22$ Hz. Στη περιοχή 119-137 ppm διακρίνονται οι κορυφές των υπόλοιπων αρωματικών ανθράκων, ενώ οι άνθρακες δ και ε εντοπίζονται στις χαρακτηριστικές μετατοπίσεις. Τέλος, στα 60.5 και 14.2 ppm συντονίζονται οι άνθρακες της αιθυλομάδας του εστέρα (Σχήμα 58).



Σχήμα 58: Φάσμα ^{13}C NMR του (*E*)-3-(3-φθοροφαινυλο)ακρυλικού αιθυλεστέρα

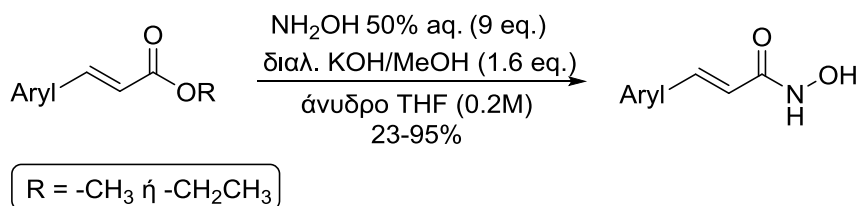
4.1.4 Σύνθεση ακόρεστων υδροξαμικών οξέων με ένα διπλό δεσμό από τους αντίστοιχους μεθυλεστέρες και αιθυλεστέρες

Τα υδροξαμικά οξέα που συντέθηκαν από τους αντίστοιχους ακόρεστους μεθυλεστέρες και αιθυλεστέρες που προαναφέρθηκαν φαίνονται στο Σχήμα 59.



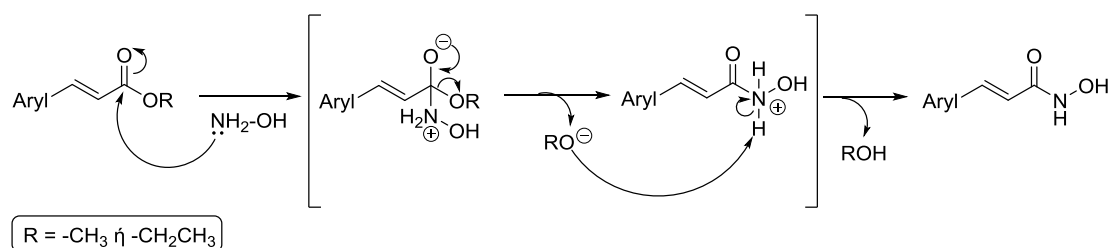
Σχήμα 59: Ακόρεστα υδροξαμικά οξέα με έναν διπλό δεσμό που συντέθηκαν

Οι ακόρεστοι εστέρες μέσω μίας πυρηνόφιλης αντίδρασης με υδροξυλαμίνη και βάση υδροξείδιο του καλίου δίνουν τα επιθυμητά υδροξαμικά οξέα (Σχήμα 60).



Σχήμα 60: Αντίδραση σύνθεσης υδροξαμικών οξέων με ένα διπλό δεσμό

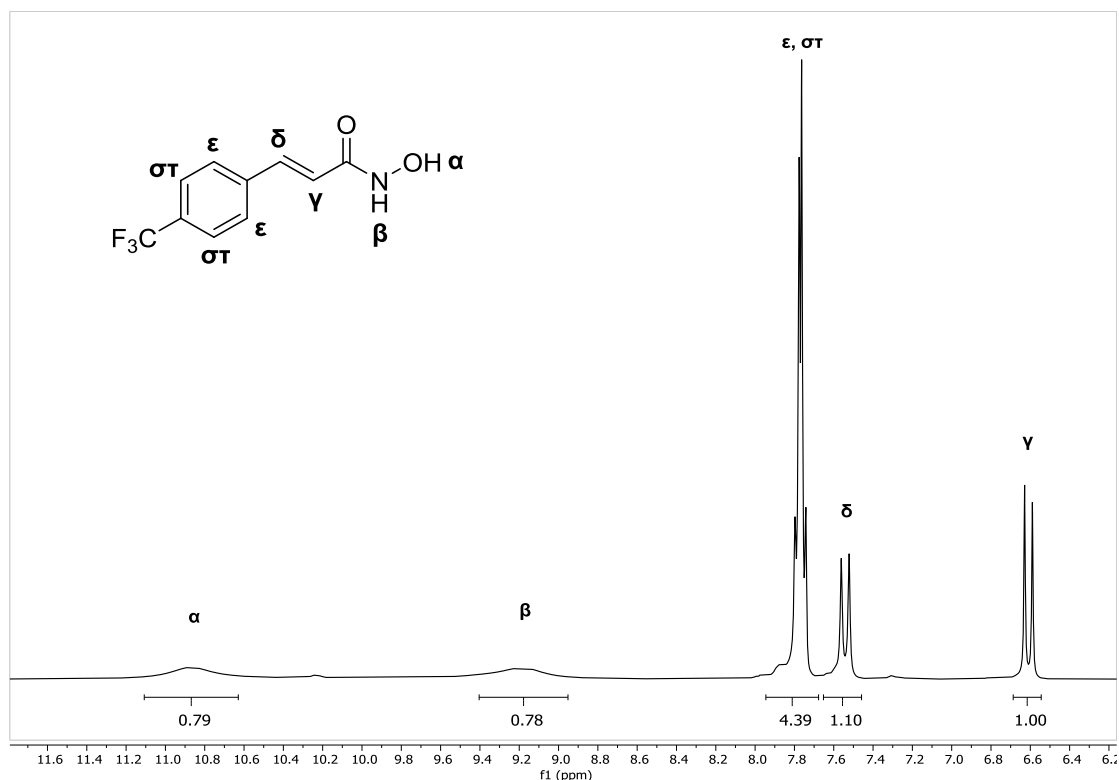
Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται ο προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης. Αρχικά το άζωτο της υδροξυλαμίνης προσβάλλει τον καρβονυλικό άνθρακα και στη συνέχεια αποβάλλεται το ιόν αλκοξειδίου ως καλή αποχωρούσα ομάδα. Το οξυγόνο του ιόντος αποσπά ένα πρωτόνιο από το άζωτο του μορίου και παράγεται αλκοόλη και το επιθυμητό υδροξαμικό οξύ (Σχήμα 61).



Σχήμα 61: Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης ακόρεστων υδροξαμικών οξέων από εστέρες και υδροξυλαμίνη

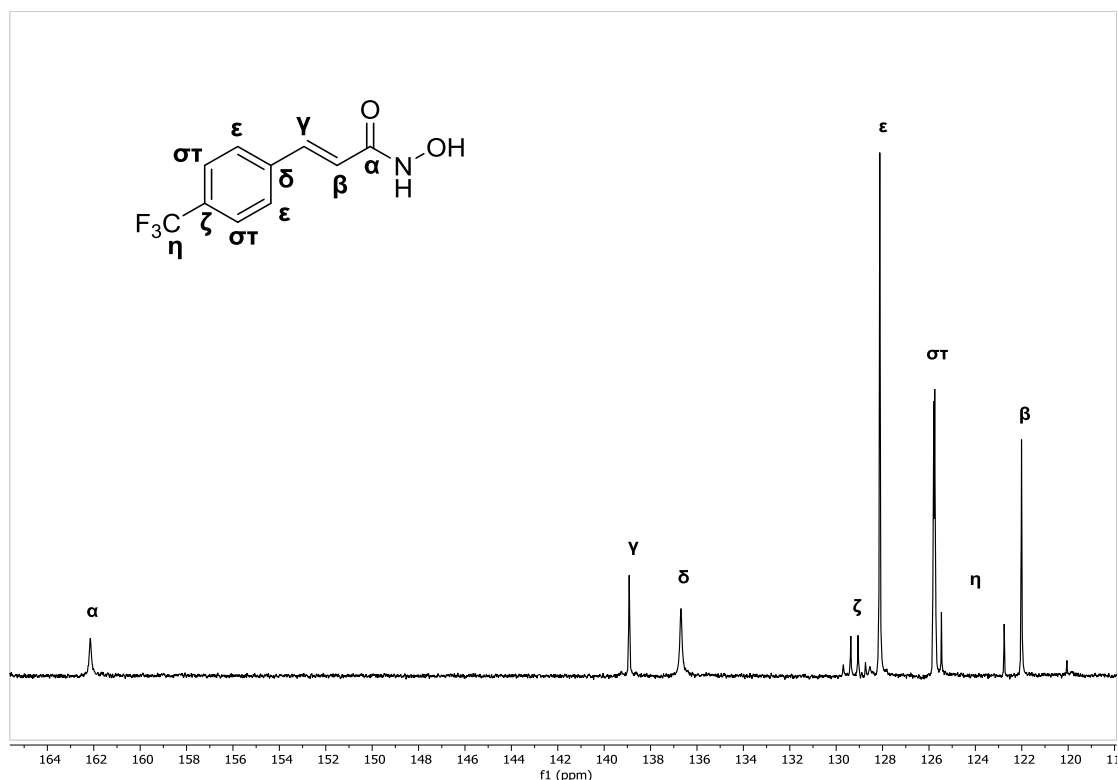
Στα φάσματα ¹H NMR των ενώσεων αυτών πέρα από τις χαρακτηριστικές κορυφές των πρωτονίων του διπλού δεσμού, χαρακτηριστικές είναι και δύο ευρείες κορυφές στα 9.1 και 10.8 περίπου ppm που οφείλονται στα πρωτόνια της αμινομάδας και της υδροξυλομάδας, αντίστοιχα. Στα φάσματα ¹³C NMR των ενώσεων αυτών στα 162 ppm περίπου διακρίνεται ο καρβονυλικός άνθρακας ανάλογα με την υποκατάσταση του αρωματικού δακτυλίου. Παρακάτω παρατίθενται τα φάσματα του (*E*)-*N*-υδροξυ-3-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλαμιδίου.

Στο φάσμα ¹H NMR της ένωσης τα πρωτόνια της αμινομάδας και της υδροξυλομάδας διακρίνονται στα 9.19 και 10.87 ppm, αντίστοιχα. Στην περιοχή 7.6-8.0 συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια, ενώ τα πρωτόνια του διπλού δεσμού συντονίζονται στα 6.61 και 7.54 ppm. (Σχήμα 62).



Σχήμα 62: Φάσμα ^1H NMR του (*E*)-*N*-υδροξυ-3-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλαμιδίου

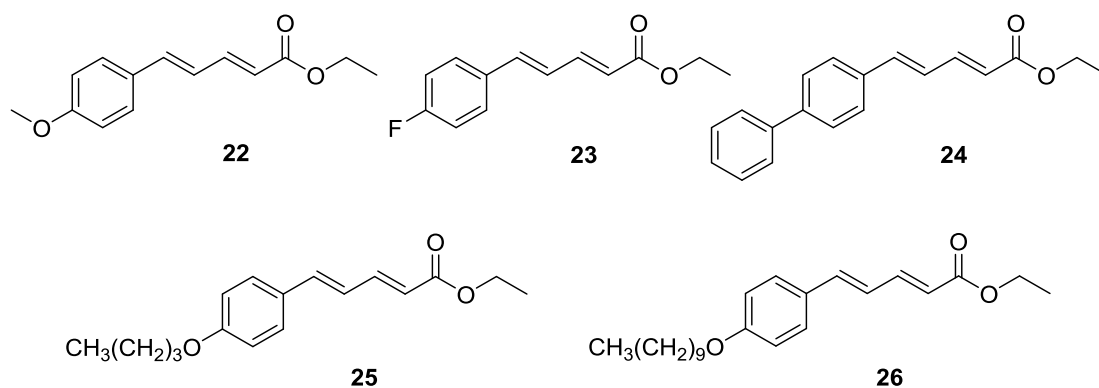
Στο φάσμα ^{13}C NMR της ίδιας ένωσης, ο καρβονυλικός άνθρακας συντονίζεται στα 162.2 ppm και ο άνθρακας που φέρει τα τρία φθόρια σχάζεται σε μία τετραπλή κορυφή με κέντρο τα 124.1 ppm και $J_{\text{C-F}} = 273$ Hz. Ο τεταρτοταγής άνθρακας του αρωματικού δακτυλίου που βρίσκεται η τριφθορομεθυλο ομάδα για τον ίδιο λόγο συντονίζεται ως μία τετραπλή κορυφή στα 129.2 ppm με $J_{\text{C-F}} = 31$ Hz, ενώ και οι άνθρακες δίπλα στον τεταρτοταγή διακρίνονται στα 125.8 ppm ως μία τετραπλή κορυφή με $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz. Τέλος, οι υπόλοιποι αρωματικοί άνθρακες διακρίνονται στη περιοχή 128-137 ppm, ενώ οι άνθρακες του διπλού δεσμού εντοπίζονται στις χαρακτηριστικές χημικές μετατοπίσεις. (Σχήμα 63).



Σχήμα 63: Φάσμα ^{13}C NMR του (*E*)-*N*-υδροξυ-3-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλαμιδίου

4.1.5 Σύνθεση ακόρεστων αιθυλεστέρων με δύο διπλούς δεσμούς από τις αντίστοιχες αρωματικές αλδεΐδες

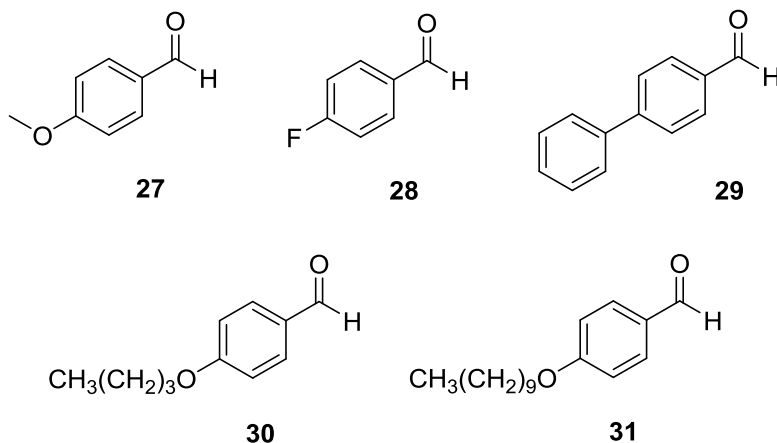
Στο παρακάτω σχήμα φαίνονται οι ακόρεστοι αιθυλεστέρες με δύο διπλούς δεσμούς που συντέθηκαν από τη πρώτη πορεία.



Σχήμα 64: Ακόρεστοι αιθυλεστέρες με δύο διπλούς δεσμούς που συντέθηκαν

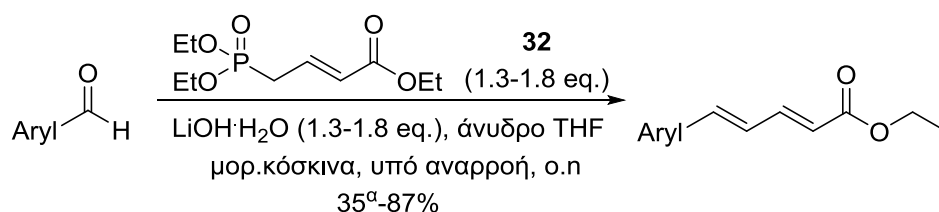
Οι αιθυλεστέρες αυτοί συντέθηκαν απευθείας από τις αντίστοιχες αρωματικές αλδεΐδες που φαίνονται στο Σχήμα 65. Από αυτές ήταν όλες εμπορικά διαθέσιμες, εκτός από την 4-(βουτυλοξυ)βενζαλδεΐδη (**30**) και την 4-

(δεκυλοξυ)βενζαλδεΐδη (**31**) οι οποίες συντέθηκαν από την 4-υδροξυβενζαλδεΐδη με μία αντίδραση που θα περιγραφεί παρακάτω.



Σχήμα 65: Αρωματικές αλδεΐδες που χρησιμοποιήθηκαν

Οι αρωματικές αλδεΐδες, μέσω της αντίδρασης ολεφिनιοποίησης Horner-Wadsworth-Emmons, αντέδρασαν με το φωσφονικό ιόν που προέρχεται από την επίδραση μίας βάσης (LiOH) στον κατάλληλο φωσφονικό εστέρα [4-φωσφονοκροτονικός τριαιθυλεστέρας (**32**)] (Σχήμα 66).



α: Υπολογισμένη από φάσμα ^1H NMR

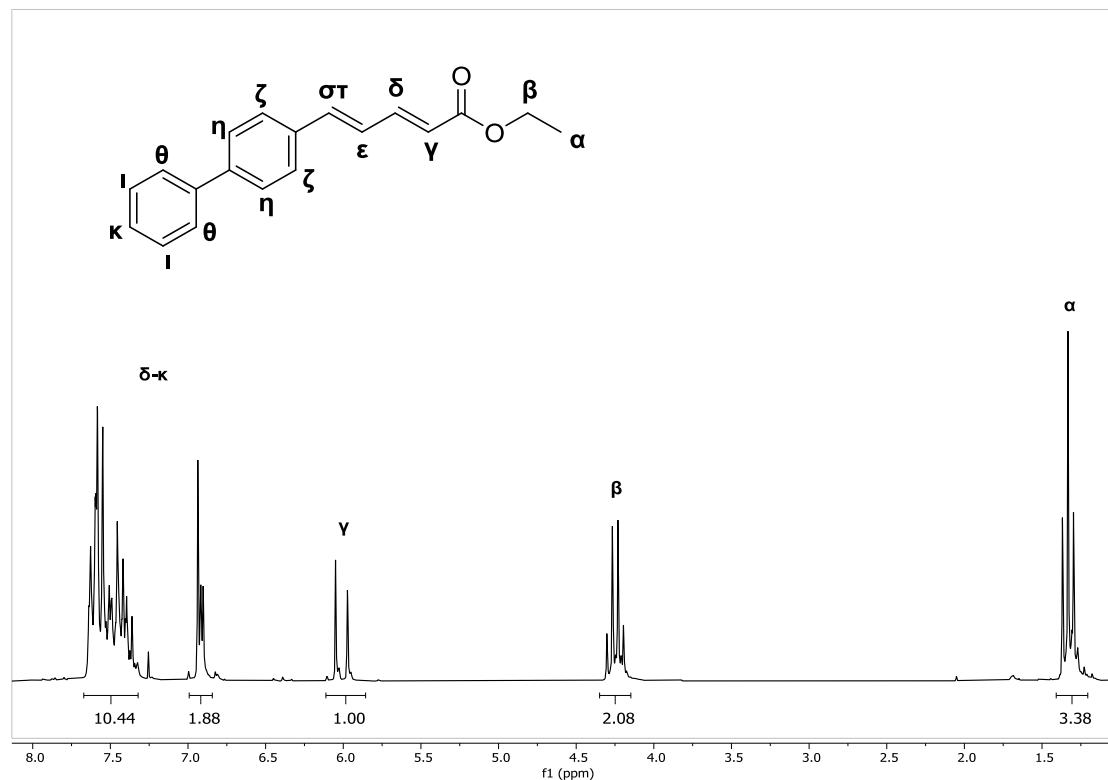
Σχήμα 66: Αντίδραση σύνθεσης ακόρεστων αιθυλεστέρων με δύο διπλούς δεσμούς από αρωματικές αλδεΐδες

Ο μηχανισμός της αντίδρασης Horner-Wadsworth-Emmons είναι παρόμοιος με το μηχανισμό της κλασικής ολεφινιοποίησης Wittig που αναφέρθηκε στο υποκεφάλαιο 4.1.3 και περιλαμβάνει το σχηματισμό ενός ενδιάμεσου τύπου Wittig με τετραμελή δακτύλιο που διασπάται και δίνει τον δεύτερο διπλό δεσμό.⁹⁹

Οι χαρακτηριστικές κορυφές των ακόρεστων αιθυλεστέρων στα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR συζητήθηκαν στο υποκεφάλαιο 4.1.3. Παρακάτω παρατίθενται

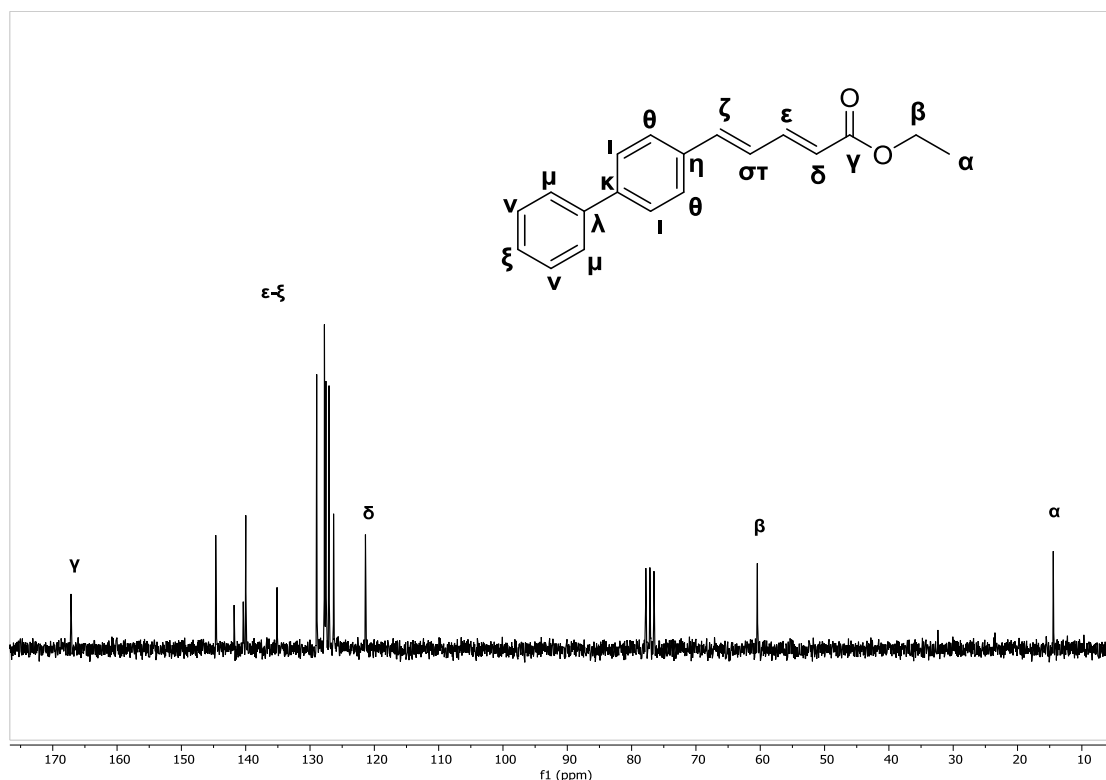
τα φάσματα του (2*E*,4*E*)-5-(4-δεκυλοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού αιθυλεστέρα.

Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης διακρίνονται οι χαρακτηριστικές κορυφές του αιθυλεστέρα στα 4.25 και 1.33 ppm. Το πρωτόνιο του διπλού δεσμού που βρίσκεται δίπλα στο καρβονύλιο διακρίνεται στα 6.01 ppm, ενώ τα υπόλοιπα πρωτόνια των διπλών δεσμών συντονίζονται μαζί με τα πρωτόνια των δακτυλίων στη περιοχή 6.8-7.7 ppm (Σχήμα 67).



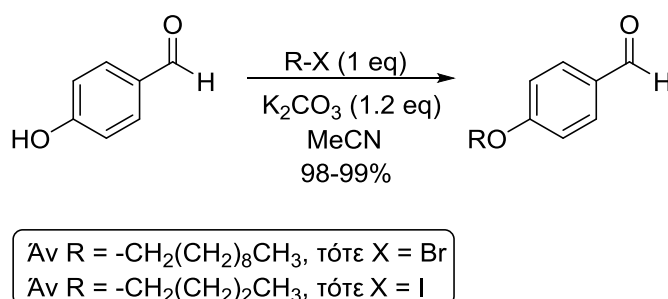
Σχήμα 67: Φάσμα ^1H NMR του (2*E*, 4*E*)-5-(4-δεκυλοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού αιθυλεστέρα

Στο φάσμα ^{13}C NMR της ίδιας ένωσης, ο άνθρακας του καρβονυλίου εντοπίζεται στα 167.2 ppm, ενώ στα 144.7 και 121.4 ppm διακρίνονται οι χαρακτηριστικοί άνθρακες του διπλού δεσμού που έχουν αναφερθεί. Οι άνθρακες των δακτυλίων και του δεύτερου ακόρεστου δεσμού διακρίνονται στη περιοχή 126-142 ppm. Τέλος οι άνθρακες της αιθυλομάδας του εστέρα συντονίζονται στα 60.5 και 14.4 ppm. (Σχήμα 68).



Σχήμα 68: Φάσμα ^{13}C NMR του (2*E*, 4*E*)-5-(4-δεκυλοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού αιθυλεστέρα

Η σύνθεση της 4-(βουτυλοξυ)βενζαλδεΐδης (**30**) και της 4-(δεκυλοξυ)βενζαλδεΐδης (**31**) πραγματοποιείται μέσω μίας αντίδρασης πυρηνόφιλης υποκατάστασης $\text{S}_{\text{N}}2$ μεταξύ της παρα-υδροξυβενζαλδεΐδης και του κατάλληλου αλκυλαλογονιδίου παρουσία βάσης (K_2CO_3) (Σχήμα 69).



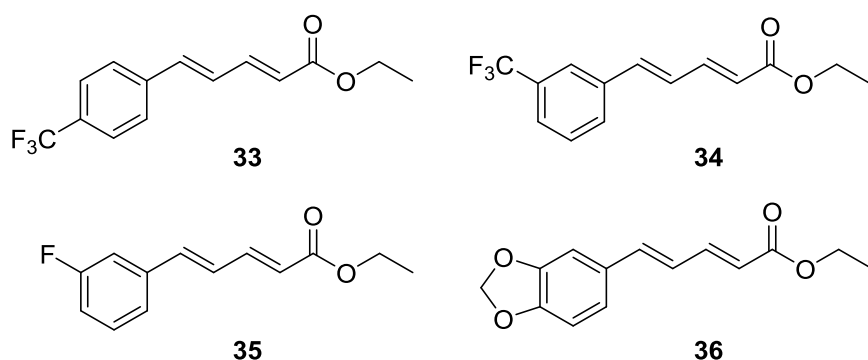
Σχήμα 69: Αντίδραση σύνθεσης των 4-αλκόξυ βενζαλδεΐδών που χρησιμοποιήθηκαν

4.1.6 Σύνθεση ακόρεστων αιθυλεστέρων με δύο διπλούς δεσμούς από τις αντίστοιχες κινναμωμικές αλδεΐδες

Η πρώτη πορεία σύνθεσης των αιθυλεστέρων από αρωματικές αλδεΐδες εμφάνισε αρκετά μειονεκτήματα όπως δυσκολία στον καθαρισμό του προϊόντος λόγω δημιουργίας αρκετών παραπροϊόντων παρόμοιας

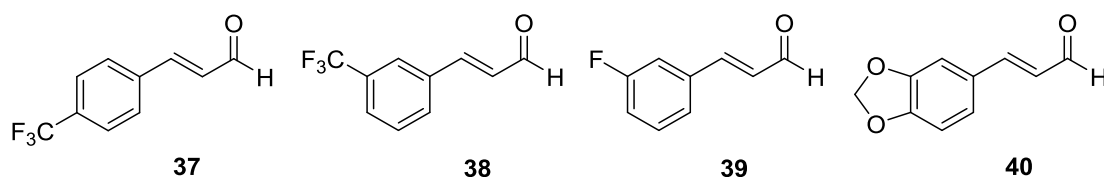
πολικότητας και χαμηλές αποδόσεις. Ακόμη, επειδή έμενε αρκετή αρχική πρώτη ύλη στο μίγμα της αντίδρασης γινόταν προσθήκη επιπλέον ποσότητας των αντιδραστηρίων με αποτέλεσμα να αυξάνεται και το κόστος της αντίδρασης. Για τους παραπάνω λόγους αναζητήθηκε εναλλακτική πορεία σύνθεσης ακόρεστων αιθυλεστέρων με δύο διπλούς δεσμούς.

Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική πορεία που προαναφέρθηκε (υποκεφάλαιο 4.1.1), οι ακόρεστοι αιθυλεστέρες μπορούν να συντεθούν από τις αντίστοιχες κινναμωμικές αλδεΐδες μέσω της απλής ολεφινοποίησης Wittig. Κατά αυτόν τον τρόπο συντέθηκαν οι αιθυλεστέρες του σχήματος 70 σε αρκετά καλές αποδόσεις, με χρήση οικονομικότερων αντιδραστηρίων και ευκολότερο καθαρισμό.



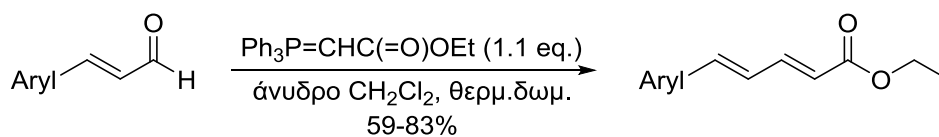
Σχήμα 70: Ακόρεστοι αιθυλεστέρες με δύο διπλούς δεσμούς που συντέθηκαν

Οι κινναμωμικές αλδεΐδες που συντέθηκαν στο εργαστήριο για την παραλαβή των ακόρεστων αιθυλεστέρων ήταν η (*E*)-3-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλαλδεΐδη **(37)**, η (*E*)-3-(3-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλαλδεΐδη **(38)**, η (*E*)-3-(3-(φθοροφαινυλο)ακρυλαλδεΐδη **(39)** και η (*E*)-3-(βενζο[*d*][1,3]διοξολ-5-υλο)ακρυλαλδεΐδη **(40)** (Σχήμα 71). Η σύνθεσή τους θα περιγραφεί παρακάτω.



Σχήμα 71: Κινναμωμικές αλδεΐδες που συντέθηκαν

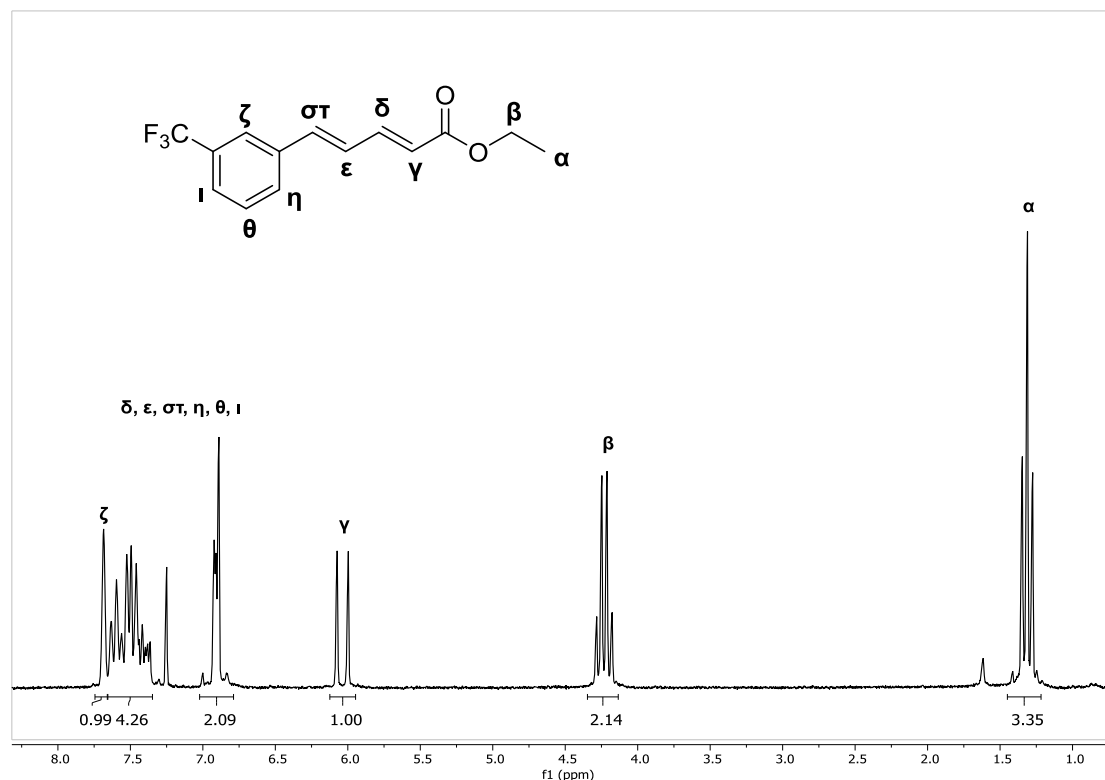
Οι κινναμωμικές αλδεΐδες μέσω της ολεφινοποίησης Wittig που αναφέρθηκε στο υποκεφάλαιο 4.1.3, σε άνυδρο CH_2Cl_2 και θερμοκρασία δωματίου έδωσαν τους επιθυμητούς ακόρεστους αιθυλεστέρες (Σχήμα 72).



Σχήμα 72: Αντίδραση σύνθεσης ακόρεστων αιθυλεστέρων με δύο διπλούς δεσμούς από κινναμωμικές αλδεΐδες

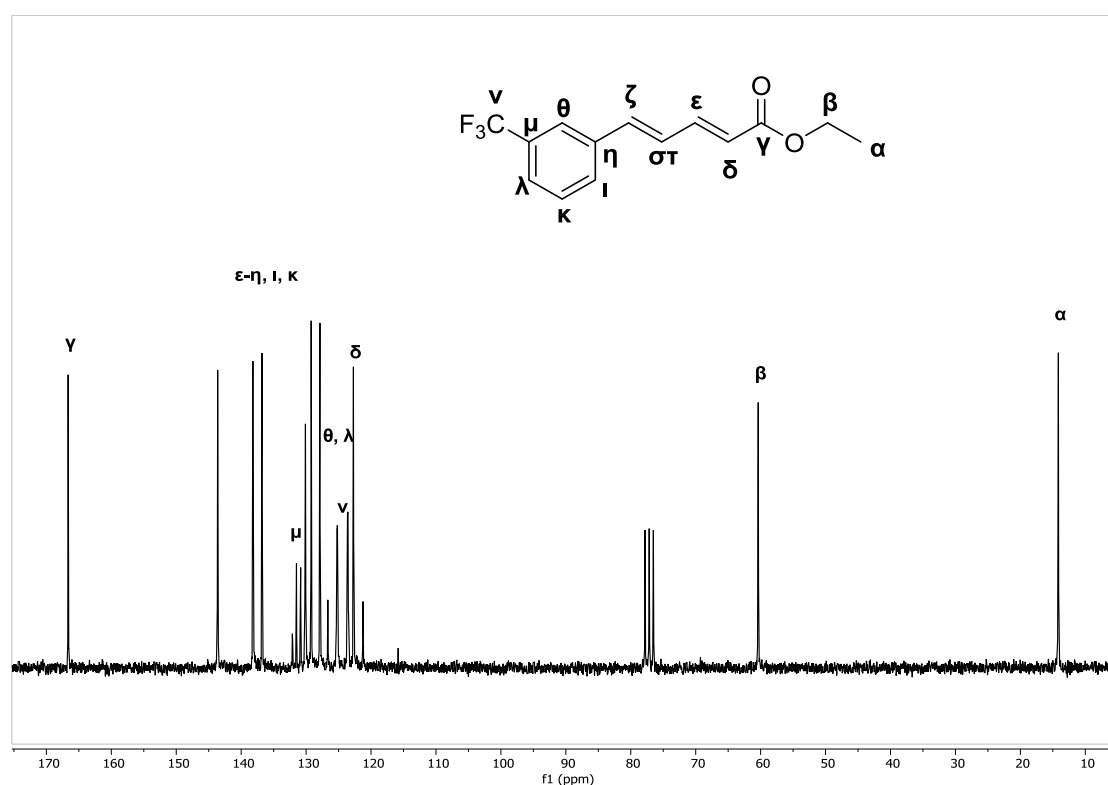
Παρακάτω παρατίθενται τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR του (2*E*, 4*E*)-5-(3-(τριφορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού αιθυλεστέρα.

Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης διακρίνεται στα 6.03 ppm η χαρακτηριστική διπλή κορυφή που οφείλεται στο πρωτόνιο γ , ενώ στα 4.23 και 1.31 ppm συντονίζονται τα πρωτόνια της αιθυλομάδας. Τέλος, στη περιοχή 6.7-7.8 ppm εντοπίζονται τα υπόλοιπα πρωτόνια των διπλών δεσμών καθώς και τα αρωματικά πρωτόνια (Σχήμα 73).



Σχήμα 73: Φάσμα ^1H NMR του (2*E*, 4*E*)-5-(3-(τριφορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού αιθυλεστέρα

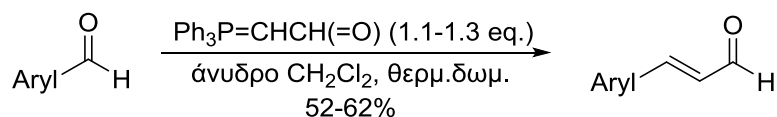
Στο φάσμα ^{13}C NMR της ίδιας ένωσης, ο άνθρακας του καρβονυλίου διακρίνεται στα 166.7 ppm, ενώ ο άνθρακας που φέρει τα φθόρια και σχάζεται από αυτά, συντονίζεται στα 124.0 ppm ως μία τετραπλή κορυφή με $J_{\text{C-F}} = 271$ Hz. Στα 131.2 ppm βρίσκεται το κέντρο της τετραπλής κορυφής που οφείλεται στον τεταρτοταγή άνθρακα που βρίσκεται δίπλα στη τριφθορομεθυλο ομάδα με $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz. Οι γειτονικοί άνθρακες του τεταρτοταγούς άνθρακα που φέρει τη τριφθορομεθυλο ομάδα σχάζονται και αυτοί σε δύο τετραπλές με κέντρο 125.2 και 123.6 ppm και $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz. Οι υπόλοιποι αρωματικοί άνθρακες και οι άνθρακες του διπλού δεσμού εντοπίζονται στη περιοχή 120-145 ppm. Τέλος, στα 60.4 και 14.1 ppm διακρίνονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των ανθράκων α και β (Σχήμα 74).



Σχήμα 74: Φάσμα ^{13}C NMR του (2E, 4E)-5-(3-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού αιθυλεστέρα

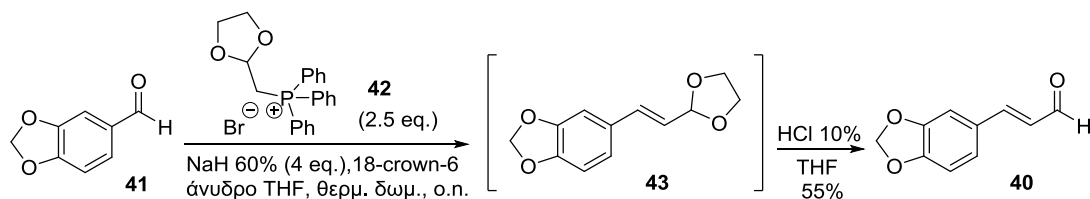
Οι κινναμωμικές αλδεΐδες **(37)**, **(38)** και **(39)** συντέθηκαν μέσω μίας ολεφिनοποίησης Wittig από τις αντίστοιχες αρωματικές αλδεΐδες και το σταθεροποιημένο υλίδιο του φωσφόρου $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}(\text{=O})$ που ήταν εμπορικά διαθέσιμα. Στη βιβλιογραφία υπήρχαν λίγες αναφορές με διάφορους διαλύτες σε θερμοκρασία δωματίου ή υπό αναρροή. Μετά από δοκιμαστικές

αντιδράσεις με διαφορετικές συνθήκες, που πραγματοποιήθηκαν στο εργαστήριο, επιλέχθηκαν ως ιδανικές συνθήκες η θερμοκρασία δωματίου και διαλύτης άνυδρο CH_2Cl_2 (Σχήμα 75). Ο μηχανισμός της αντίδρασης είναι ίδιος με αυτόν που έχει αναφερθεί στο υποκεφάλαιο 4.1.3 με διαφορετικό υλίδιο φωσφόρου.



Σχήμα 75: Αντίδραση σύνθεσης κινναμωμικών αλδευδών

Η παραπάνω αντίδραση δεν έδωσε καθόλου το προϊόν **(40)**, επομένως αναζητήθηκε διαφορετική πορεία. Για τη σύνθεση της συγκεκριμένης ένωσης χρησιμοποιήθηκε το μη σταθεροποιημένο υλίδιο του φωσφόρου (1,3-διοξολαν-2-υλο)μεθυλο)τριφαινυλοφωσφονιακό βρωμίδιο **(42)** και η εμπορικά διαθέσιμη αρωματική αλδεΐδη πιπερονάλη ή ηλιοτροπίνη **(41)**. Με τη βοήθεια του υδριδίου του νατρίου παράγεται η προστατευμένη κινναμωμική αλδεΐδη με την ομάδα της διοξολάνης **(43)** και στη συνέχεια με επίδραση HCl 10% παραλαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν (Σχήμα 76).

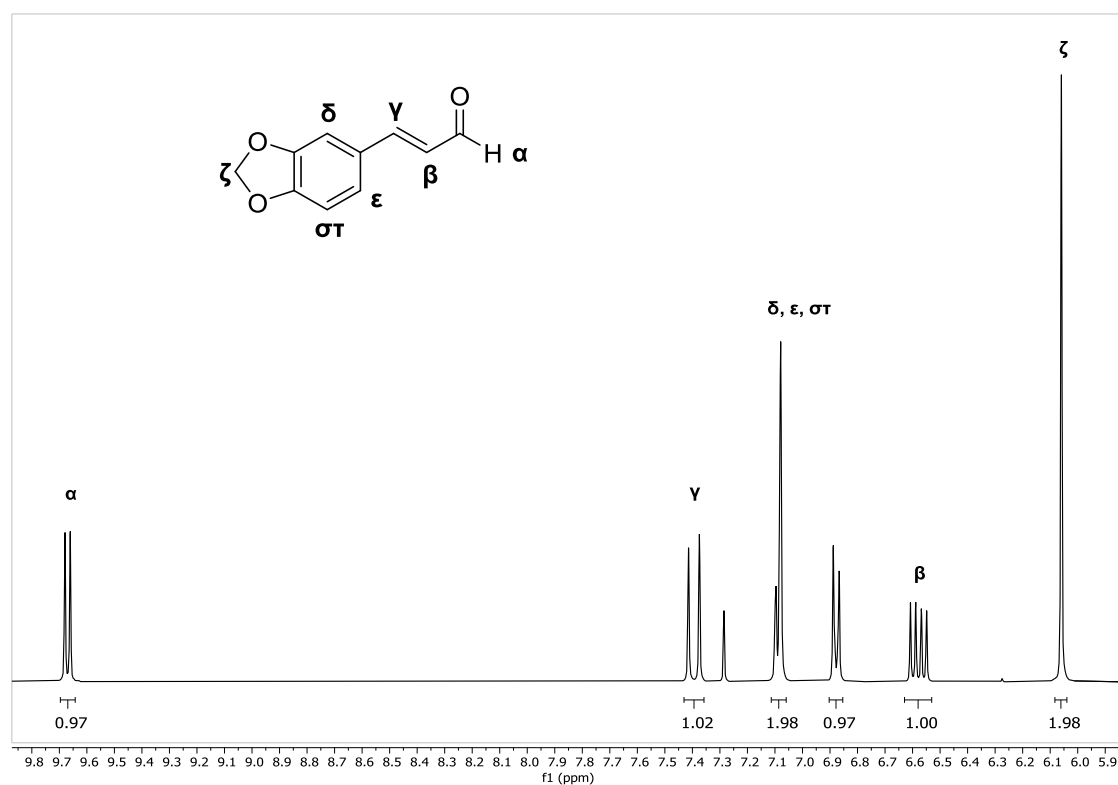


Σχήμα 76: Πορεία σύνθεσης της (E)-3-(βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)ακρυλαλδεΐδης

Στα φάσματα ^1H NMR των κινναμωμικών αλδευδών χαρακτηριστική είναι η κορυφή του αλδεϋδικού πρωτονίου στα 9.7 ppm περίπου, η οποία σχάζεται από το πρωτόνιο του διπλού δεσμού ως μία διπλή κορυφή με $J = 8$ Hz. Αντίστοιχα, το γειτονικό πρωτόνιο του διπλού δεσμού σχάζεται και από το πρωτόνιο της αλδεΐδης και από το δεύτερο πρωτόνιο του διπλού δεσμού και διακρίνεται ως μία διπλή διπλών κορυφή με $J = 16$ και 8 Hz και κέντρο στα 6.7 ppm περίπου. Το δεύτερο πρωτόνιο του διπλού δεσμού σχάζεται μόνο από το γειτονικό του πρωτόνιο και συντονίζεται στα 7.5 ppm περίπου ως μία διπλή κορυφή με $J = 16$ Hz. Στο φάσμα ^{13}C NMR των ενώσεων αυτών χαρακτηριστική είναι η κορυφή του καρβονυλικού άνθρακα της αλδεΐδης στα

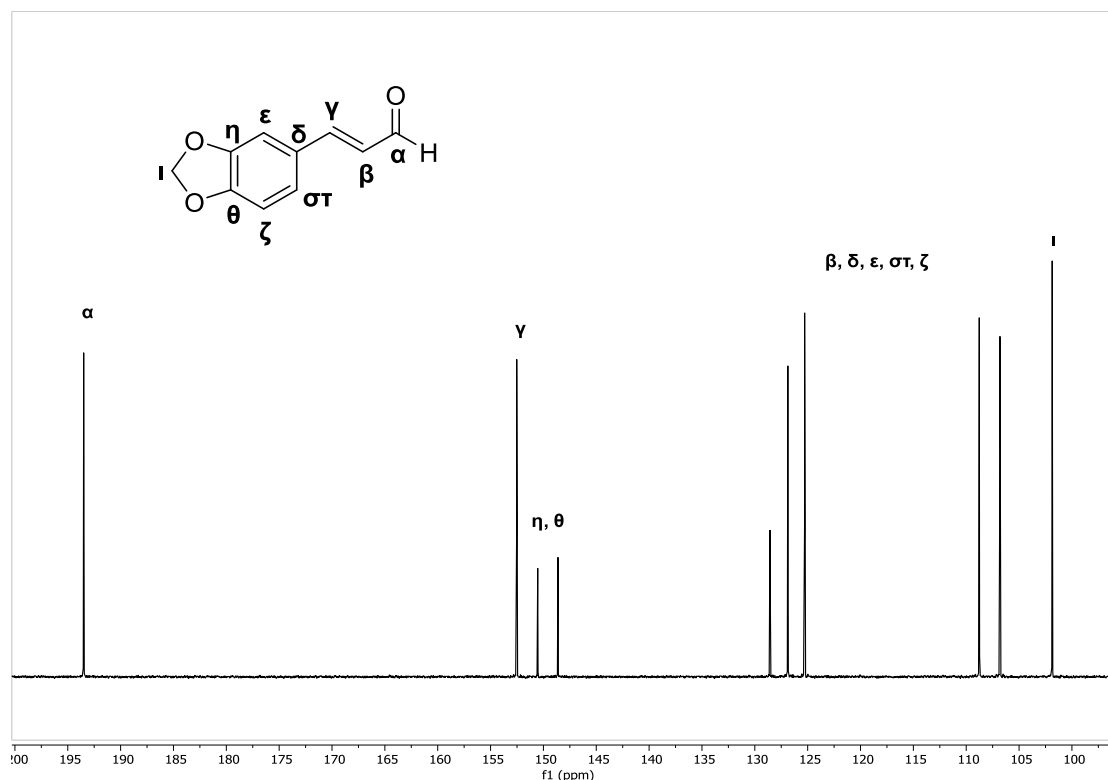
193 ppm περίπου. Παρακάτω παρατίθενται τα φάσματα της ένωσης (*E*)-3-(βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)ακρυλαλδεΐδης.

Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης στα 9.67, 7.39 και 6.58 ppm εντοπίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές που προαναφέρθηκαν, ενώ στη περιοχή 6.8-7.2 ppm διακρίνονται τα αρωματικά πρωτόνια. Τέλος, στα 6.06 ppm εντοπίζεται μία απλή κορυφή χαρακτηριστική του συγκεκριμένου υποστρώματος που οφείλεται στα δύο πρωτόνια που βρίσκονται ανάμεσα στα δύο οξυγόνα του πενταμελούς δακτυλίου (Σχήμα 77).



Σχήμα 77: Φάσμα ^1H NMR της (*E*)-3-(βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)ακρυλαλδεΐδης

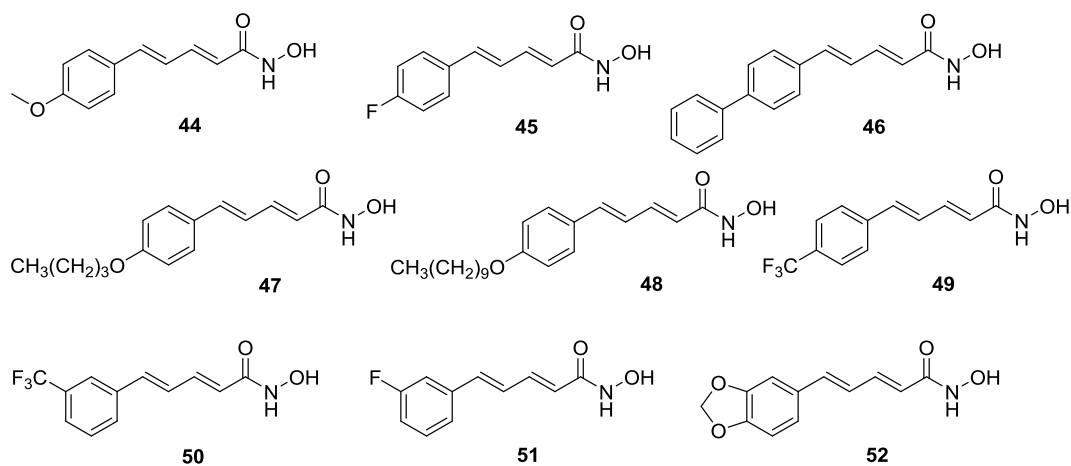
Στο φάσμα ^{13}C NMR της ίδιας ένωσης ο αλδεϋδικός άνθρακας εντοπίζεται στα 193.5 ppm, ενώ στα 101.9 ppm είναι η χαρακτηριστική μετατόπιση του άνθρακα του πενταμελούς δακτυλίου που βρίσκεται ανάμεσα στα δύο οξυγόνα. Στα 148.6 και 150.5 μετατοπίζονται οι τεταρτοταγείς άνθρακες που ενώνουν τον αρωματικό με τον ετεροκυκλικό δακτύλιο, ενώ οι υπόλοιποι αρωματικοί άνθρακες και οι άνθρακες του διπλού δεσμού συντονίζονται στη περιοχή 106-153 ppm (Σχήμα 78).



Σχήμα 78: Φάσμα ^{13}C NMR της (E)-3-(βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)ακρυλαλδεΐδης

4.1.7 Σύνθεση ακόρεστων υδροξαμικών οξέων με δύο διπλούς δεσμούς από τους αντίστοιχους αιθυλεστέρες

Τα υδροξαμικά οξέα με δύο διπλούς δεσμούς τα οποία συντέθηκαν στο εργαστήριο από τους αιθυλεστέρες που προήλθαν από τις δύο διαφορετικές πορείες που αναφέρθηκαν παρουσιάζονται στο παρακάτω σχήμα.



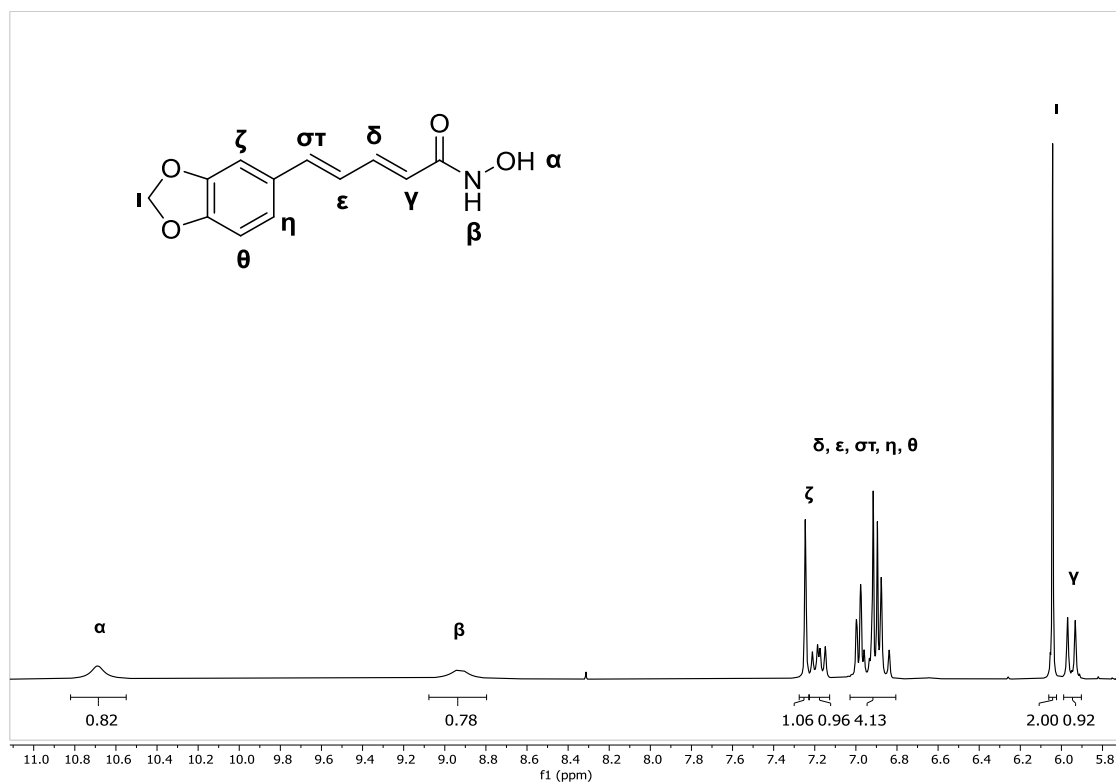
Σχήμα 79: Υδροξαμικά οξέα με δύο διπλούς δεσμούς που συντέθηκαν

Η αντίδραση σύνθεσης των υδροξαμικών οξέων, ο μηχανισμός της και οι χαρακτηριστικές τους μετατοπίσεις στα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR

αναφέρθηκαν στο υποκεφάλαιο 4.1.4. Το εύρος των αποδόσεων της αντίδρασης σε αυτά τα υποστρώματα ήταν 35-99%.

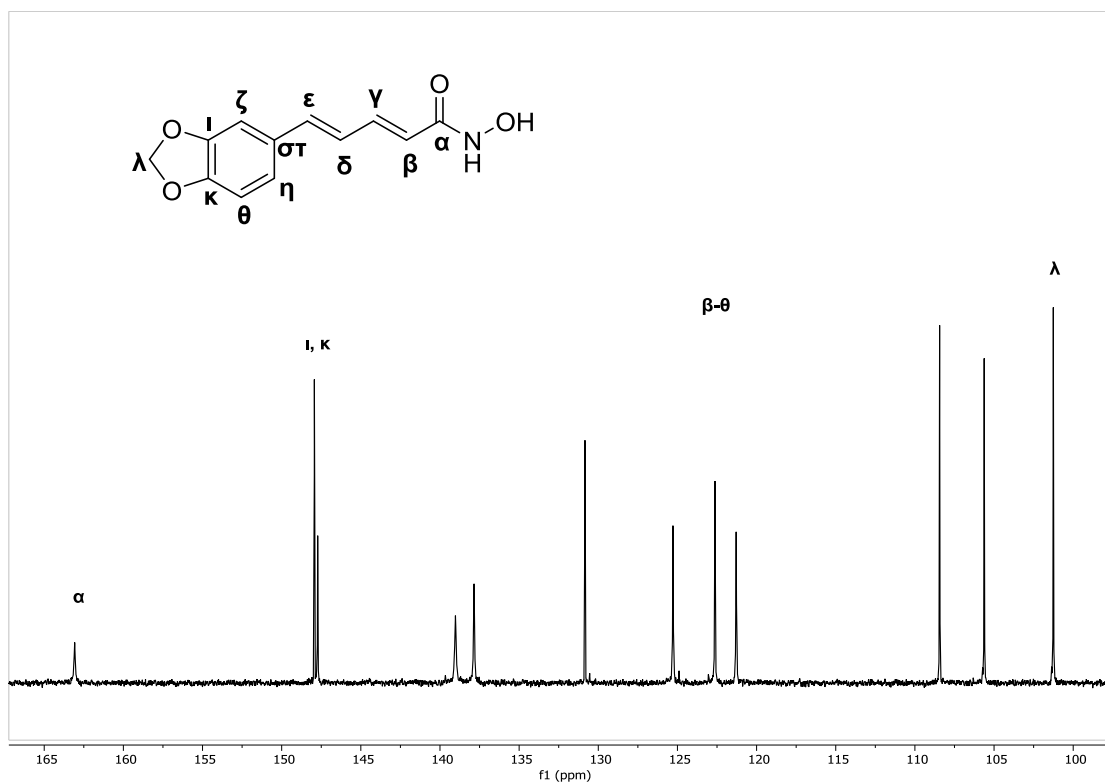
Ωστόσο, ο εστέρας **(26)** έδωσε ίχνη του υδροξαμικού οξέος **(48)** με τη κλασική αντίδραση και επομένως έγινε αναζήτηση στη βιβλιογραφία για εναλλακτική μέθοδο. Η αντίδραση που δοκιμάστηκε ήταν τροποποίηση της πρώτης και περιλάμβανε χρήση της βάσης DBU, αντί του KOH, σε μεθανόλη όπου ήταν και ο διαλύτης της αντίδρασης. Τελικά παραλάβαμε το επιθυμητό προϊόν σε μικρή ποσότητα (17%). Δεν έγιναν άλλες δοκιμασίες διότι και η παραλαβή του αντίστοιχου αιθυλεστέρα ήταν αρκετά δύσκολη. Με αυτά τα αποτελέσματα εξήχθη το συμπέρασμα ότι η μακριά αλειφατική αλυσίδα δημιουργούσε αρκετά προβλήματα κατά την πραγματοποίηση της αντίδρασης, καθώς και στον καθαρισμό των προϊόντων.

Παρακάτω παρατίθενται τα φάσματα του (2*E*,4*E*)-5-(βενζο[*d*][1,3]διοξολ-5-υλο)-*N*-υδροξυπεντα-2,4-διεναμιδίου. Στο φάσμα ¹H NMR της ένωσης, εντοπίζονται οι χαρακτηριστικές ευρείες κορυφές στα 10.69 ppm και 8.93 ppm. Το πρωτόνιο του διπλού δεσμού συντονίζεται στα 5.95 ppm, ενώ στα 6.04 διακρίνεται η απλή κορυφή των πρωτονίων του πενταμελούς δακτυλίου. Στη χημική μετατόπιση 7.25 ppm εντοπίζεται μία απλή κορυφή που οφείλεται στο αρωματικό πρωτόνιο που βρίσκεται ανάμεσα σε δύο τεταρτοταγείς άνθρακες και δεν σχάζεται από κανένα πρωτόνιο. Τέλος, τα υπόλοιπα πρωτόνια των διπλών δεσμών και του αρωματικού δακτυλίου εντοπίζονται στη περιοχή 6.8-7.2 ppm (Σχήμα 80).



Σχήμα 80: Φάσμα ¹H NMR του (2E, 4E)-5-(βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)-N-υδροξυπεντα-2,4-διεναμιδίου

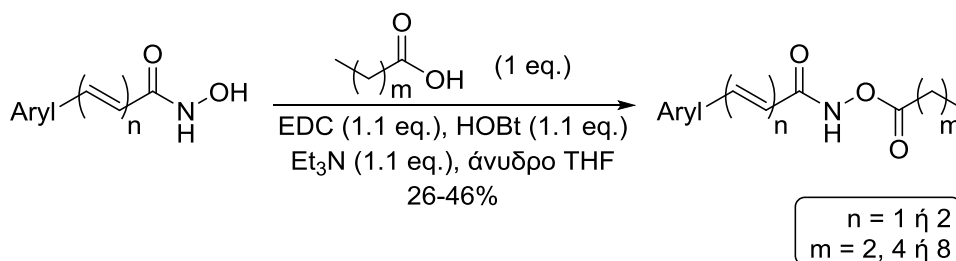
Στο φάσμα ¹³C NMR της ίδια ένωσης, ο καρβονυλικός άνθρακας συντονίζεται στα 163.1 ppm, ενώ στα 101.3 ppm μετατοπίζεται ο άνθρακας που βρίσκεται ανάμεσα στα δύο οξυγόνα του ετεροκυκλικού δακτυλίου. Οι τεταρτοταγείς άνθρακες που ενώνουν τους δύο δακτυλίους διακρίνονται στα 147.9 και 147.7 ppm. Τέλος, στη περιοχή 105-140 ppm εντοπίζονται οι μετατοπίσεις των υπόλοιπων ανθράκων του αρωματικού δακτυλίου καθώς και των διπλών δεσμών (Σχήμα 81).



Σχήμα 81: Φάσμα ¹³C NMR του (2E, 4E)-5-(βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)-N-υδροξυπεντα-2,4-διεναμιδίου

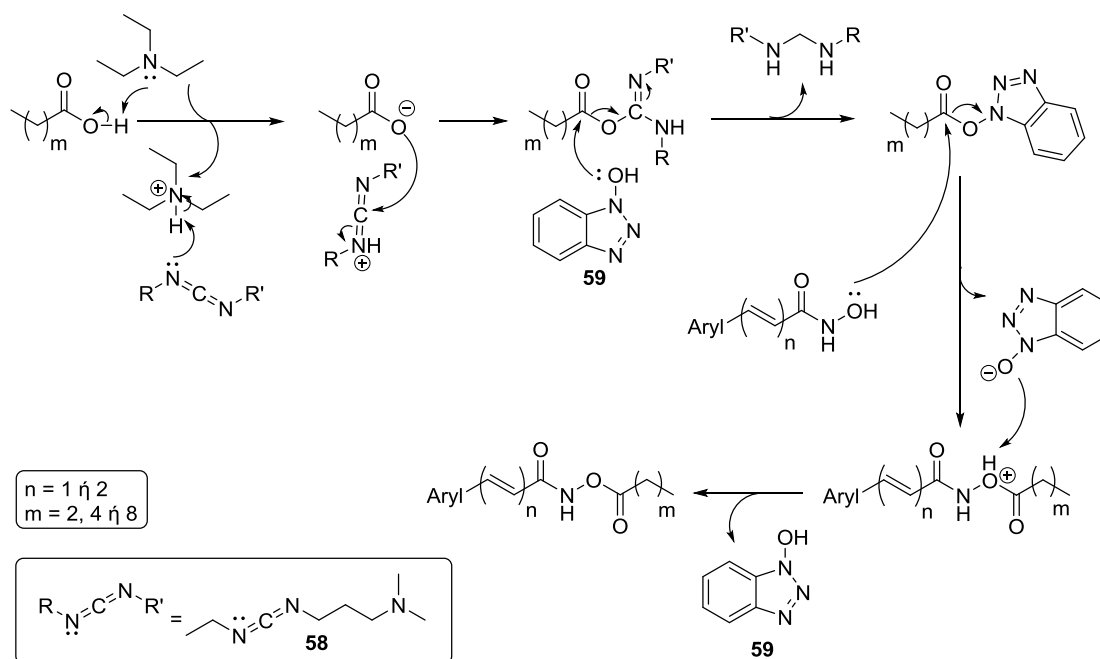
4.2 Σύνθεση ακυλο-υποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η σύνθεση παραγώγων των υδροξαμικών οξέων με υποκατάσταση στο οξυγόνο ώστε να τροποποιηθούν οι χημικές τους ιδιότητες και ενδεχομένως η βιολογική τους δράση. Αυτά τα παράγωγα θα μπορούσαν να θεωρηθούν προφάρμακα που ενδοκυτταρικά θα απελευθέρωναν τη δραστική μορφή του υδροξαμικού οξέος μετά τη δράση υδρολυτικών ενζύμων. Στο εργαστήριό μας είχε μελετηθεί ως προς τη βιολογική του δράση το παράγωγο (2E, 4E)-5-(4-φθοροφαινυλο)-N-(εξανούλοξυ)πεντα-2,4-διεναμίδιο (**53**) και με βάση αυτό συντέθηκαν παράγωγα υδροξαμικού οξέος με μικρότερη, ίση και μεγαλύτερη υποκατάσταση (Σχήμα 82).



Σχήμα 84: Αντίδραση σύνθεσης O-ακυλοϋποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων μέσω σύζευξης υδροξαμικών οξέων με αλειφατικό οξύ

Όπως φαίνεται στο μηχανισμό της αντίδρασης, αρχικά το καρβοξυλικό οξύ αποπρωτονιώνεται από την τριαιθυλαμίνη [η οποία στη συνέχεια αποπρωτονιώνεται από το EDC (**58**)] και σχηματίζεται ένα καρβοξυλικό ανιόν που αντιδρά με το κατιόν καρβοδιιμιδίου σχηματίζοντας μία πολύ δραστική O-ακυλοϊσοουρία. Στη συνέχεια, αυτή προσβάλλεται από το HOBT (**59**), απελευθερώνεται η αντίστοιχη ουρία και δημιουργείται ένας βενζολοτριαζολο εστέρας. Το οξυγόνο του υδροξαμικού οξέος προσβάλλει το καρβονύλιο του εστέρα αποβάλλοντας ένα ανιόν του βενζοτριαζολίου, το οποίο αποσπά το πρωτόνιο του θετικά φορτισμένου οξυγόνου και αναπαράγεται το HOBT. Έτσι σχηματίζεται το O-ακυλοϋποκατεστημένο υδροξαμικό οξύ (Σχήμα 85).

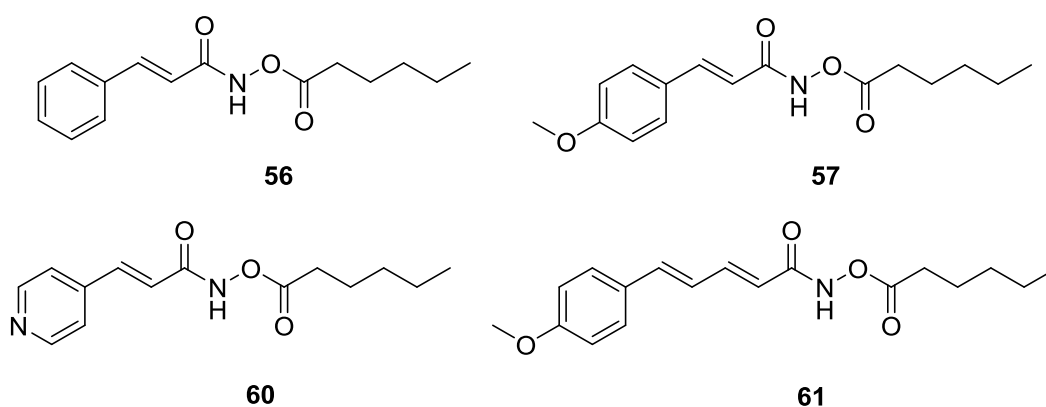


Σχήμα 85: Μηχανισμός σύζευξης υδροξαμικών οξέων με αλειφατικό οξύ

Η συγκεκριμένη αντίδραση έδωσε χαμηλές έως μέτριες αποδόσεις διότι παραγόταν και το διϋποκατεστημένο προϊόν, με υποκατάσταση και στο άζωτο του υδροξαμικού οξέος, σε ίδιο ποσοστό περίπου με το επιθυμητό μονοϋποκατεστημένο προϊόν. Ακόμη, στα φάσματα ^1H NMR των ενώσεων **(56)** και **(57)** δεν διακρίνονταν οι πολλαπλότητες των κορυφών και φαινόταν σαν ενιαίες ευρείες απλές κορυφές, ενώ δεν εντοπιζόταν το πρωτόνιο του αζώτου. Αυτό πιθανώς να εξηγείται από την ύπαρξη μικρού ποσοστού διϋποκατεστημένου προϊόντος στο επιθυμητό προϊόν. Επομένως δοκιμάστηκε εναλλακτική αντίδραση με ενεργοποιημένο οξύ υπό τη μορφή ακυλοχλωριδίου για την σύνθεση αυτών των ενώσεων.

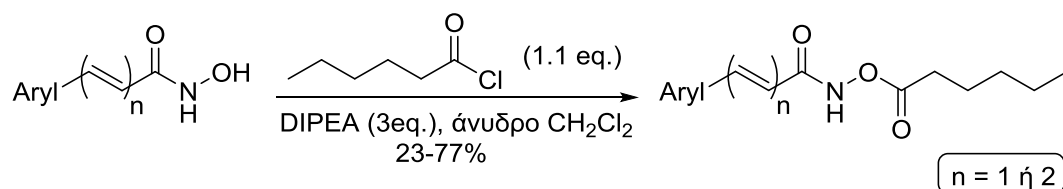
4.2.2 Σύνθεση O-ακυλοϋποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων με χρήση ακυλοχλωριδίου

Παρακάτω εμφανίζονται τα O-ακυλοϋποκατεστημένα υδροξαμικά οξέα που συντέθηκαν μέσω υποκατάστασης των αντίστοιχων υδροξαμικών οξέων με το εξανούλο χλωρίδιο (Σχήμα 86).



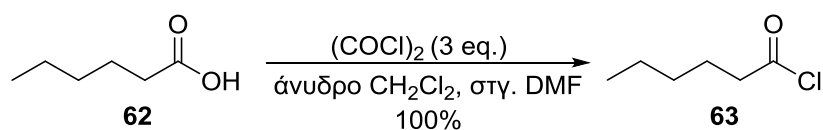
Σχήμα 86: O-ακυλοϋποκατεστημένα υδροξαμικά οξέα που συντέθηκαν

Σε αυτή την αντίδραση το οξύ είναι ήδη ενεργοποιημένο υπό τη μορφή ακυλοχλωριδίου. Τα υδροξαμικά οξέα αντιδρούν με το ακυλοχλωρίδιο παρουσία της βάσης DIPEA και δίνουν τα επιθυμητά προϊόντα (Σχήμα 87).



Σχήμα 87: Αντίδραση σύνθεσης O-ακυλοϋποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων από υδροξαμικά οξέα και εξανοϋλο χλωρίδιο

Το εξανοϋλο χλωρίδιο (**63**) που χρησιμοποιήθηκε συντέθηκε στο εργαστήριο από το εμπορικά διαθέσιμο εξανοϊκό οξύ (**62**) και οξαλυλο χλωρίδιο σε άνυδρο CH_2Cl_2 (Σχήμα 88). Με βάση τη βιβλιογραφία, η αντίδραση θεωρήθηκε ότι έδινε ποσοτικά το ακυλοχλωρίδιο και την ίδια μέρα γινόταν η προσθήκη του υδροξαμικού σε αυτό.

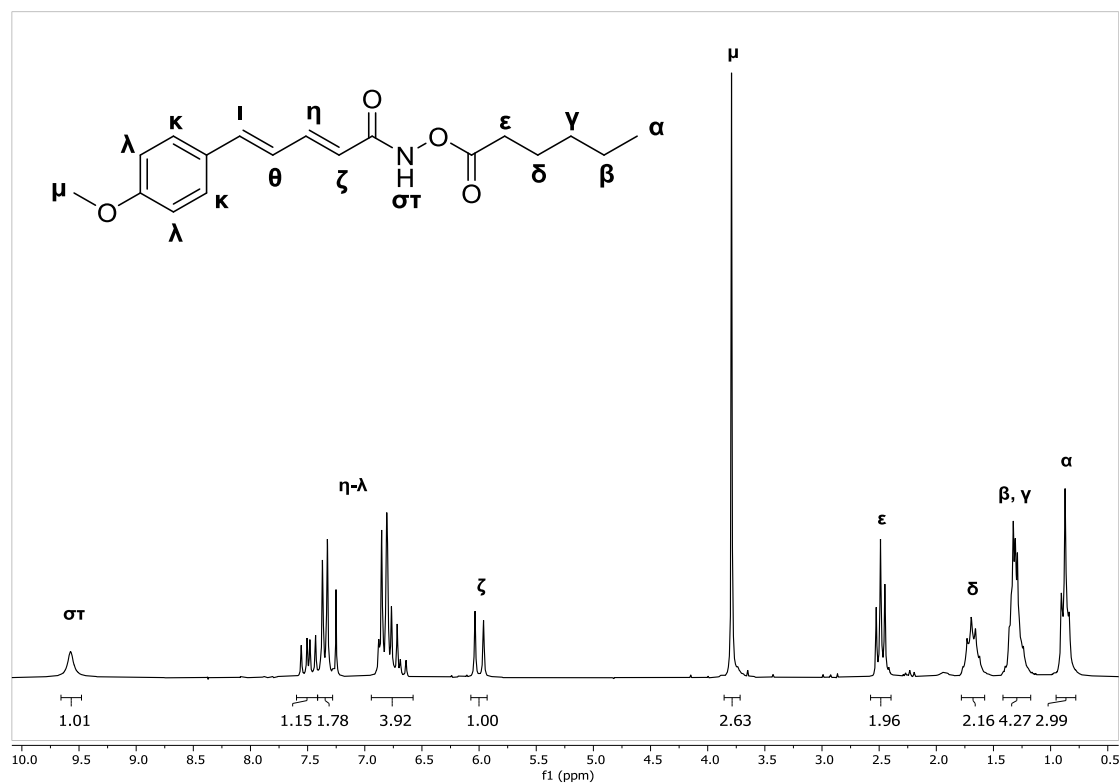


Σχήμα 88: Αντίδραση σύνθεσης εξανοϋλο χλωριδίου

Από την πρώτη αντίδραση σύζευξης οι αποδόσεις για τα προϊόντα (**56**) και (**57**) ήταν 26 και 46% αντίστοιχα, ενώ με τη δεύτερη αντίδραση συντέθηκαν τα ίδια προϊόντα σε αποδόσεις 77 και 46%, αντίστοιχα, ενώ παρουσίαζαν καλύτερα φυσικά χαρακτηριστικά. Διαπιστώθηκε ότι και στη δεύτερη αντίδραση σύζευξης παραγόταν το ίδιο παραπροϊόν σε παρόμοια ποσοστά με το επιθυμητό προϊόν. Το μεγάλο πλεονέκτημα της δεύτερης αντίδρασης ήταν ότι έδινε πιο καθαρά φάσματα, στα οποία διακρίνονταν οι πολλαπλότητες των κορυφών του διπλού δεσμού, όπως και η απλή κορυφή του πρωτονίου του αζώτου.

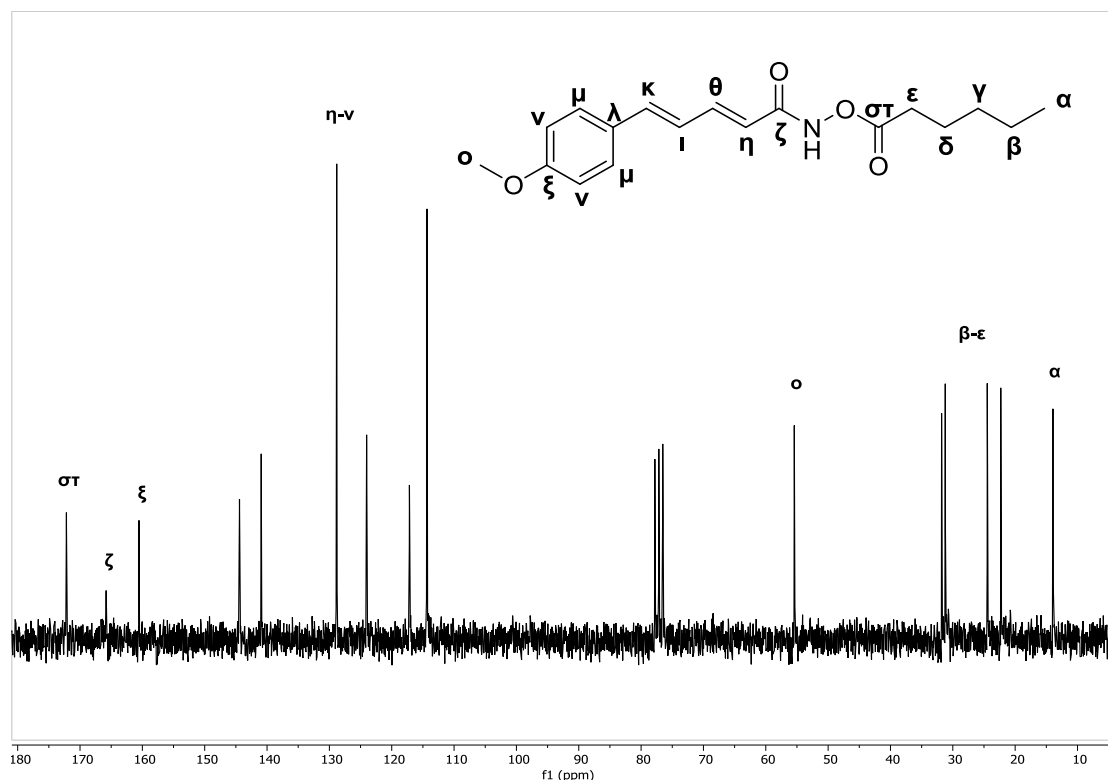
Παρακάτω παρατίθενται τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR του (2*E*, 4*E*)-*N*-(εξανοϋλοξυ)-5-(4-μεθοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διεναμιδίου. Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης διακρίνεται η χαρακτηριστική ευρεία κορυφή του πρωτονίου του αζώτου στα 9.58 ppm, ενώ στα 6.00 ppm εντοπίζεται η χαρακτηριστική κορυφή του πρωτονίου ζ. Στα 3.79 διακρίνεται η απλή κορυφή των πρωτονίων της μεθόξυ ομάδας και στα 2.49 συντονίζονται τα μεθυλενικά πρωτόνια που βρίσκονται δίπλα στο καρβονύλιο της υποκατάστασης ως μία τριπλή κορυφή με $J = 8$ Hz. Τα υπόλοιπα αλειφατικά πρωτόνια διακρίνονται

στη περιοχή 0.7-1.8 ppm, ενώ τα αρωματικά πρωτόνια και τα υπόλοιπα πρωτόνια των διπλών δεσμών εντοπίζονται στη περιοχή 6.5-7.5 ppm (Σχήμα 89).



Σχήμα 89: Φάσμα ^1H NMR του (2E, 4E)-N-(εξανούλοξυ)-5-(4-μεθοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διεναμιδίου

Στο φάσμα ^{13}C NMR της ίδιας ένωσης φαίνονται οι χαρακτηριστικές χημικές μετατοπίσεις στα 172.2, 165.8 και στα 160.5 ppm των ανθράκων του καρβονυλίου της υποκατάστασης, του καρβονυλίου δίπλα στο άζωτο και του τεταρτοταγούς αρωματικού άνθρακα που φέρει τη μεθύξυ υποκατάσταση, αντίστοιχα. Στη περιοχή 114-145 ppm συντονίζονται οι υπόλοιποι αρωματικοί άνθρακες και οι άνθρακες των διπλών δεσμών, ενώ ο μεθυλικός άνθρακας μ διακρίνεται στα 55.4 ppm. Τέλος, οι αλειφατικοί άνθρακες εντοπίζονται στη περιοχή 13-32 ppm (Σχήμα 90).



Σχήμα 90: Φάσμα ^{13}C NMR του *(2E, 4E)-N*-(εξανουόλοξυ)-5-(4-μεθοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διεναμιδίου

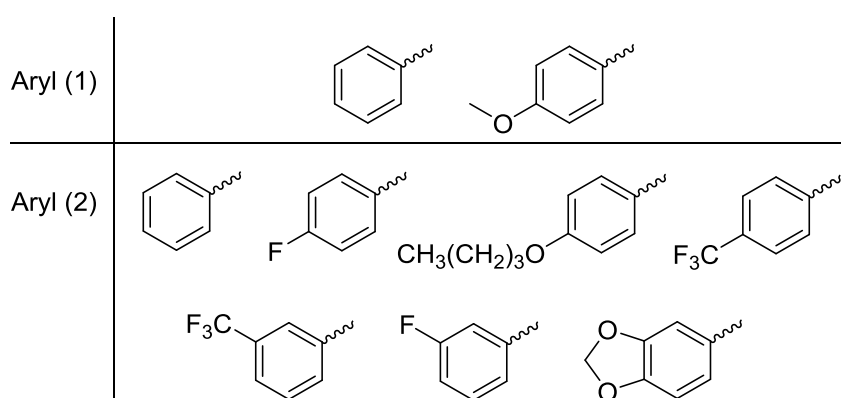
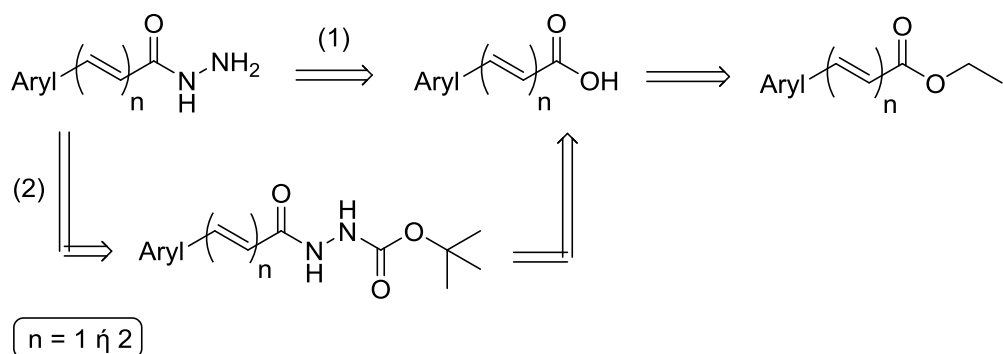
4.3 Σχεδιασμός ακόρεστων υδραζιδίων

Η τρίτη κατηγορία ενώσεων που μελετήθηκε ήταν ακόρεστα υδραζίδια με έναν ή δύο διπλούς δεσμούς στην ανθρακική αλυσίδα ως ανάλογα της ισονιαζίδης. Ο αρωματικός δακτύλιος ήταν είτε υποκατεστημένος είτε όχι, με τις περισσότερες υποκαταστάσεις που αναφέρθηκαν στα υδροξαμικά οξέα, ενώ σχεδιάστηκαν και πιο περίπλοκα συστήματα.

4.3.1 Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης

Με βάση τη ρετροσυνθετική ανάλυση, τα ακόρεστα υδραζίδια μπορούν να προέλθουν από δύο πορείες. Σύμφωνα με τη πρώτη πορεία, μπορούν να συντεθούν απευθείας από τα αντίστοιχα κινναμωμικά οξέα μέσω μιας αντίδρασης σύζευξης. Όπως φαίνεται από τη δεύτερη πορεία, τα υδραζίδια μπορούν να προέλθουν με αποπροστασία από τα προστατευμένα με τη Boc-NHNH₂ υδραζίδια, τα οποία μπορούν να συντεθούν από τα αντίστοιχα κινναμωμικά οξέα μέσω αντίδρασης σύζευξης. Τα κινναμωμικά οξέα μπορούν

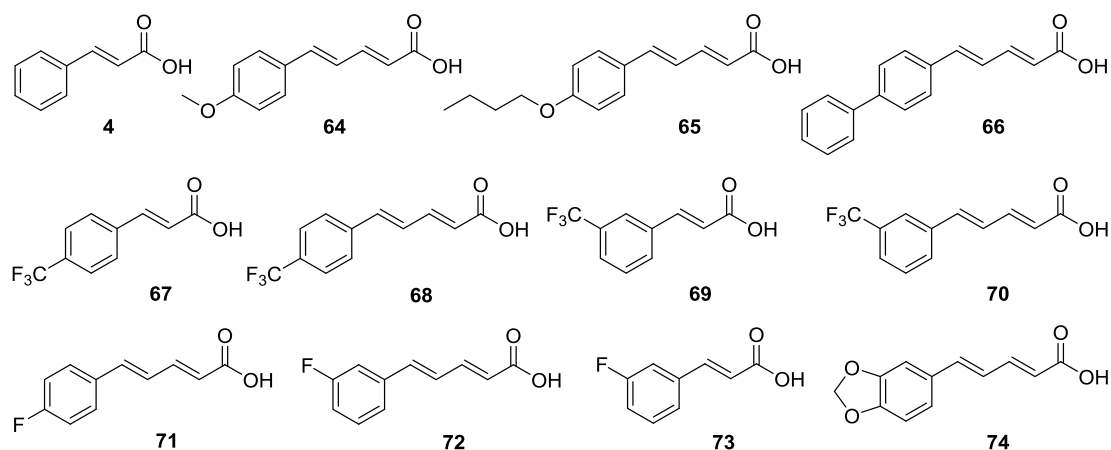
να συντεθούν με σαπωννοποίηση από τους αντίστοιχους αιθυλεστέρες (Σχήμα 91).



Σχήμα 91: Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης ακόρεστων υδραζιδίων

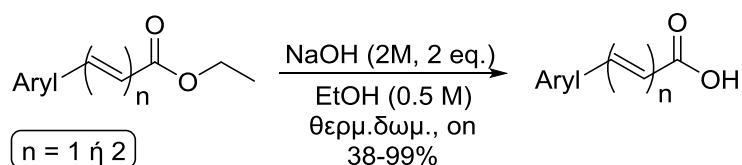
4.3.2 Σύνθεση ακόρεστων καρβοξυλικών οξέων με ένα ή δύο διπλούς δεσμούς

Τα ακόρεστα καρβοξυλικά οξέα που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση των υδραζιδίων φαίνονται στο Σχήμα 92.



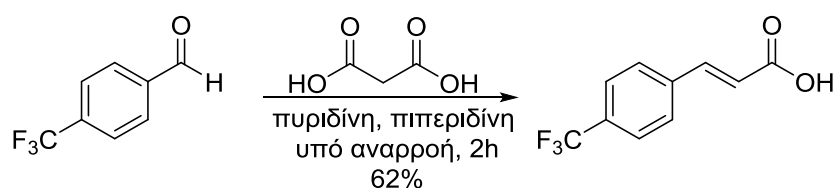
Σχήμα 92: Ακόρεστα καρβοξυλικά οξέα που χρησιμοποιήθηκαν για την σύνθεση των υδραζιδίων

Από αυτά, το πρώτο ήταν εμπορικά διαθέσιμο, ενώ τα υπόλοιπα συντέθηκαν μέσω σαπωνοποίησης από τους αντίστοιχους αιθυλεστέρες. Χρησιμοποιήθηκαν ως διαλύτες 1,4-διοξάνη, THF και EtOH σε διαφορετικές συγκεντρώσεις και διαλύματα των βάσεων LiOH και NaOH με αλλαγές στα ισοδύναμα και τις συγκεντρώσεις. Οι συνθήκες που έδωσαν τις καλύτερες αποδόσεις απομονωμένου προϊόντος φαίνονται στο Σχήμα 93.



Σχήμα 93: Αντίδραση σαπωνοποίησης για τη σύνθεση των καρβοξυλικών οξέων

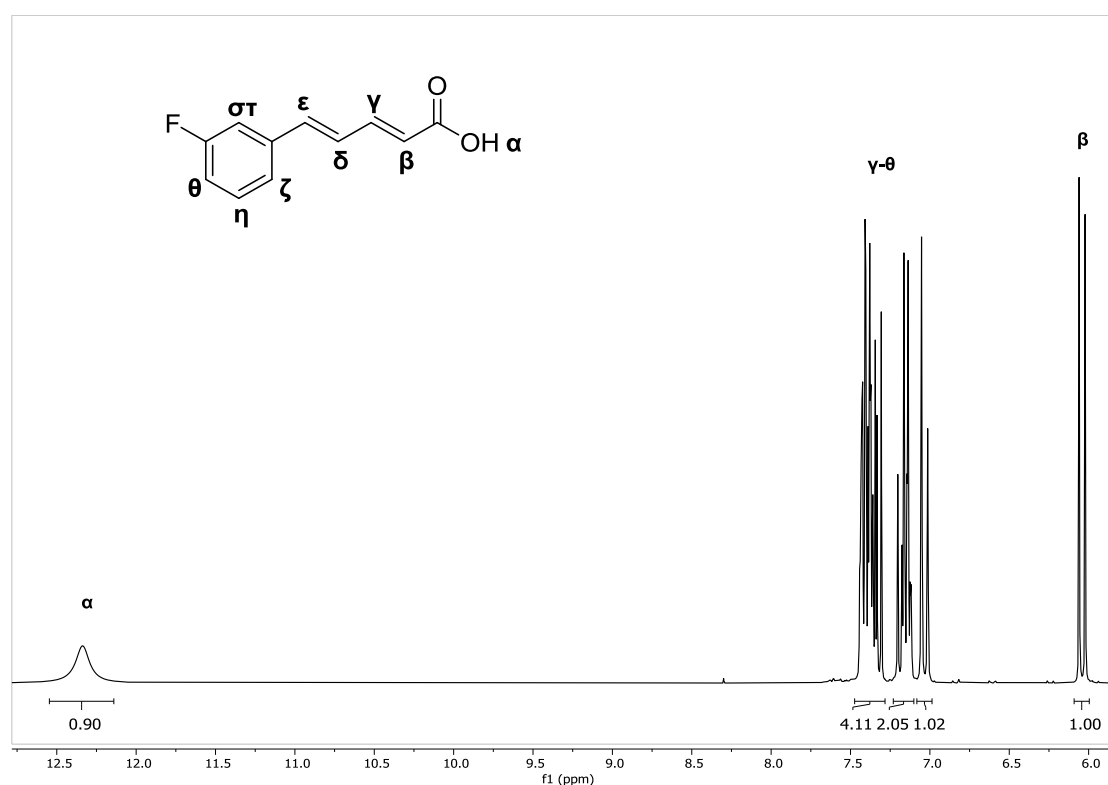
Εξαιρεση αποτέλεσε το **(67)**, το οποίο συντέθηκε μέσω της τροποποιημένης από τους Verley-Doebner συμπύκνωσης Knoevenagel από την εμπορικά διαθέσιμη αλδεΐδη και το μηλονικό οξύ, παρουσία πυριδίνης και καταλυτικής ποσότητας πιπεριδίνης (Σχήμα 94).



Σχήμα 94: Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel για τη σύνθεση του (E)-3-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλικού οξέος

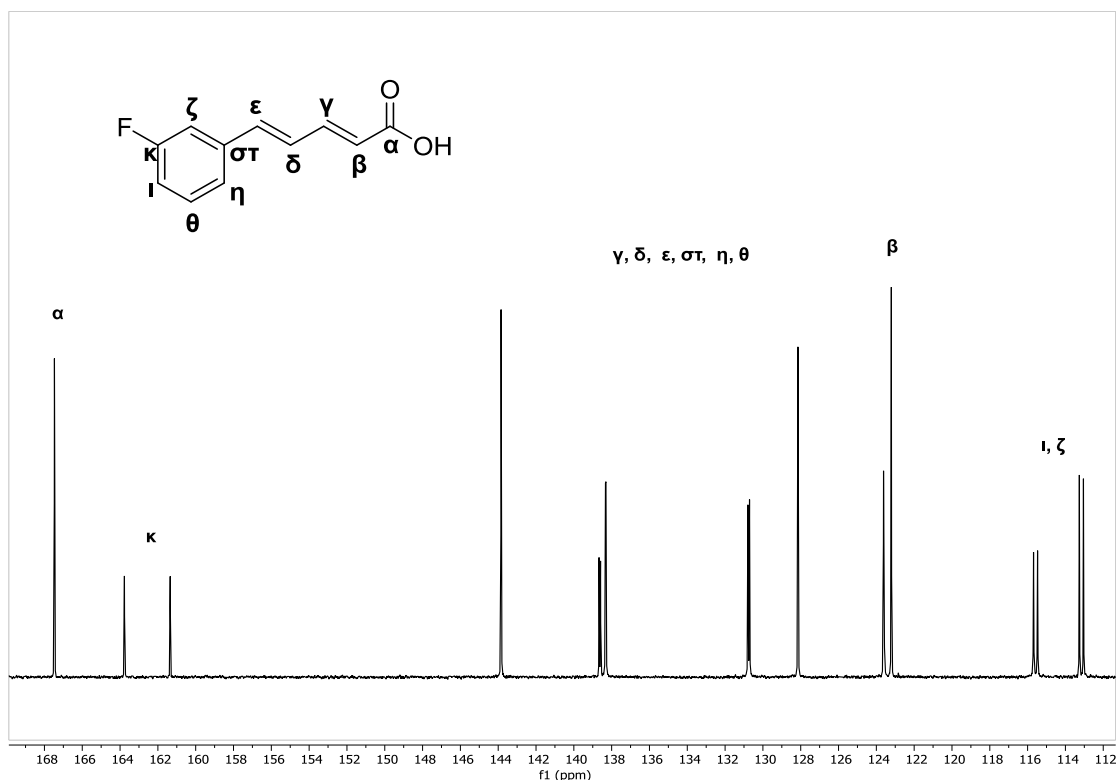
Στα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR των ενώσεων αυτών ισχύει ότι έχει αναφερθεί για τα πρωτόνια και τους άνθρακες των διπλών δεσμών. Στα φάσματα ^1H NMR χαρακτηριστική είναι και η απλή κορυφή στα 12.4 ppm περίπου που οφείλεται στο πρωτόνιο της υδροξυλομάδας του οξέος. Στα φάσματα ^{13}C NMR των ενώσεων αυτών ο καρβονυλικός άνθρακας εντοπίζεται στα 167 ppm περίπου. Παρακάτω παρατίθενται τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR του (2*E*, 4*E*)-5-(3-φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού οξέος.

Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης διακρίνεται η χαρακτηριστική ευρεία κορυφή στα 12.34 ppm, ενώ στα 6.04 ppm εντοπίζεται η χαρακτηριστική κορυφή του πρωτονίου β που βρίσκεται δίπλα στο καρβονύλιο. Τα υπόλοιπα πρωτόνια της ένωσης συντονίζονται στη περιοχή 7.0-7.5 ppm (Σχήμα 95).



Σχήμα 95: Φάσμα ^1H NMR του (2*E*, 4*E*)-5-(3-φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού οξέος

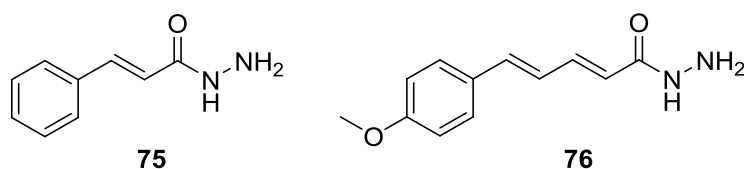
Στο φάσμα ^{13}C NMR της ίδιας ένωσης ο καρβονυλικός άνθρακας συντονίζεται στα 167.5 ppm, ενώ παρατηρούνται οι χαρακτηριστικές σχάσεις στους άνθρακες λόγω του φθορίου. Στα 162.6 ppm βρίσκεται το κέντρο της διπλής κορυφής του τεταρτοταγούς άνθρακα που φέρει το φθόριο με $J = 244$ Hz και στη περιοχή 113-144 ppm διακρίνονται οι υπόλοιποι άνθρακες του μορίου (Σχήμα 96).



Σχήμα 96: Φάσμα ^{13}C NMR του (2*E*, 4*E*)-5-(3-φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκού οξέος

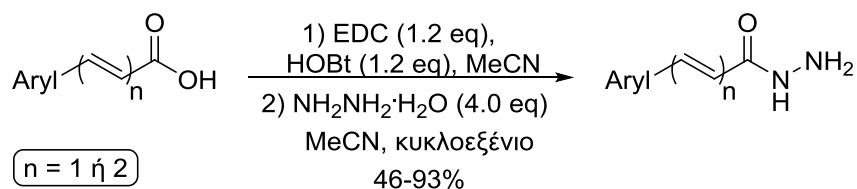
4.3.3 Σύνθεση ακόρεστων υδραζιδίων από τα αντίστοιχα κινναμωμικά οξέα

Τα ακόρεστα υδραζίδια που συντέθηκαν με τη πρώτη μέθοδο απευθείας από κινναμωμικά οξέα ήταν το κινναμωμικό υδραζίδιο (**75**) και το (2*E*, 4*E*)-5-(4-μεθοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϋδραζίδιο (**76**) (Σχήμα 97).



Σχήμα 97: Ακόρεστα υδραζίδια που συντέθηκαν μέσω αντίδρασης σύζευξης

Τα κινναμωμικά οξέα ενεργοποιούνται με τη βοήθεια του EDC, παρουσία HOBt και στη συνέχεια με επίδραση της υδραζίνης παράγεται το επιθυμητό προϊόν (Σχήμα 98).



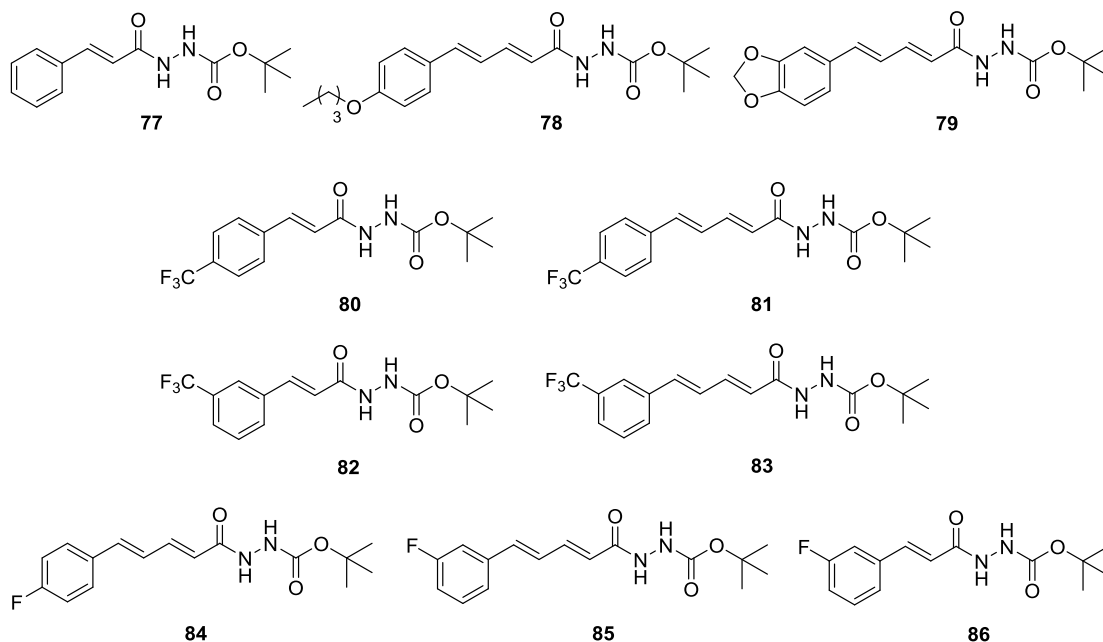
Σχήμα 98: Αντίδραση σύζευξης για την σύνθεση ακόρεστων υδραζιδίων

Ο μηχανισμός της αντίδρασης είναι όμοιος με αυτόν που έχει αναφερθεί στο υποκεφάλαιο 4.2.1., στο Σχήμα 85. Η μόνη διαφορά είναι ότι αντί για το άζωτο του υδροξαμικού αντιδρά το άζωτο της υδραζίνης με το ενεργοποιημένο καρβοξυλικό οξύ.

Η συγκεκριμένη αντίδραση δοκιμάστηκε σε άλλα τρία υποστρώματα χωρίς επιτυχία και επομένως αναζητήθηκε νέα πορεία σύνθεσης ακόρεστων υδραζιδίων.

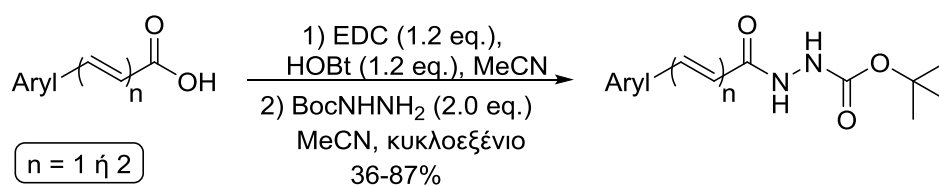
4.3.4 Σύνθεση προστατευμένων με τη BocNHNH₂ υδραζιδίων από τα αντίστοιχα κινναμωμικά οξέα

Η εναλλακτική πορεία που δοκιμάστηκε [πορεία (2) της ρετροσυνθετικής ανάλυσης] περιλάμβανε ένα ενδιάμεσο βήμα, τη σύνθεση των προστατευμένων υδραζιδίων με εμπορικά διαθέσιμη *tert*-βουτυλο καρβοξυλική υδραζίνη (BocNHNH₂). Τα προστατευμένα υδραζίδια που συντέθηκαν φαίνονται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 99).



Σχήμα 99: Προστατευμένα υδραζίδια με τη BocNHNH₂ που συντέθηκαν

Το άζωτο της BocNHNH₂ αντιδρά με τα ενεργοποιημένα από το EDC ακόρεστα καρβοξυλικά οξέα μέσω μίας αντίδρασης σύζευξης και συντίθενται τα επιθυμητά προϊόντα (Σχήμα 100). Με αυτή τη μέθοδο το (2*E*, 4*E*)-5-([1,1'-διφαινυλο]-4-υλο)πεντα-2,4-διενοϊκό οξύ (**66**) δεν έδωσε προϊόν.



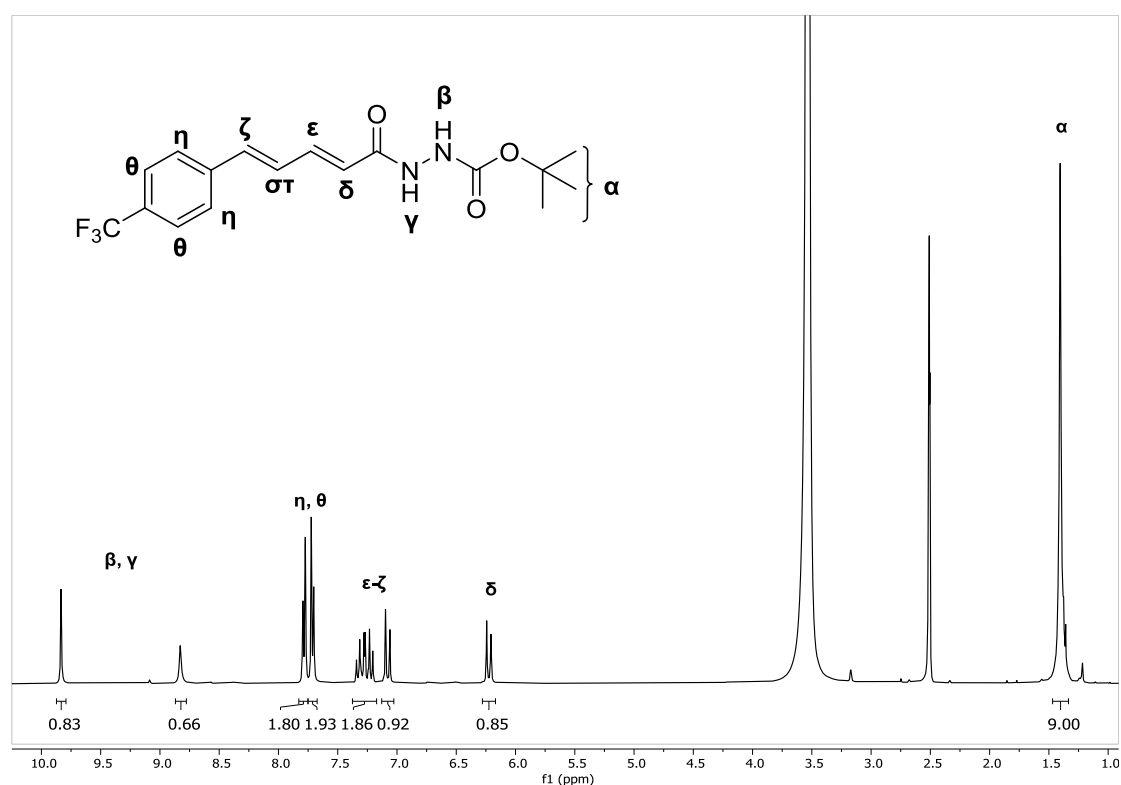
Σχήμα 100: Αντίδραση σύνθεσης των προστατευμένων υδραζιδίων

Ο μηχανισμός της αντίδρασης είναι όμοιος με της σύνθεσης υδραζιδίων μέσω σύζευξης με τη διαφορά ότι η υδραζίνη είναι προστατευμένη με τη Boc ομάδα.

Στα φάσματα ¹H και ¹³C NMR των ενώσεων αυτών ισχύει ότι έχει αναφερθεί για τα πρωτόνια και τους άνθρακες των διπλών δεσμών. Στο φάσμα ¹H NMR εντοπίζονται δυο επιπλέον χαρακτηριστικές κορυφές που οφείλονται στα πρωτόνια των αζώτων και δίνουν απλές κορυφές στα 8.8 και 9.8 ppm περίπου. Ακόμη μία χαρακτηριστική απλή κορυφή είναι στα 1.5 ppm περίπου των πρωτονίων των ισοδύναμων μεθυλομάδων της Boc ομάδας. Στο φάσμα ¹³C NMR χαρακτηριστικές είναι οι κορυφές των ανθράκων της Boc ομάδας. Στα 155 ppm περίπου συντονίζεται ο καρβονυλικός άνθρακας, στα 80 ppm

περίπου διακρίνεται ο τεταρτοταγής άνθρακας που φέρει τα τρία μεθύλια και στα 28 ppm περίπου εντοπίζονται οι μεθυλικοί άνθρακες. Παρακάτω παρατίθενται τα φάσματα του *N'*-Boc προστατευμένου 2-((2*E*, 4*E*)-5-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενούλο)υδραζιδίου.

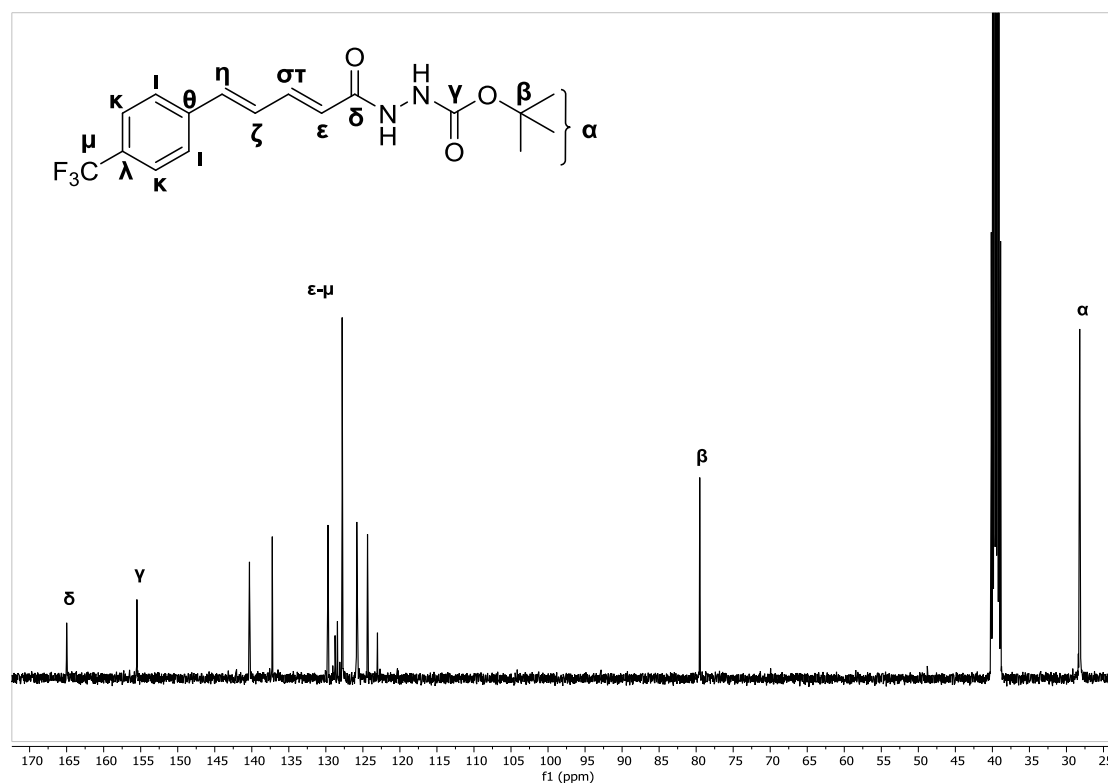
Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης εντοπίζονται οι κορυφές των αζώτων που αναφέρθηκαν στα 9.83 και 8.83 ppm, ενώ στα 7.78 και 7.71 ppm φαίνονται οι χαρακτηριστικές διπλές κορυφές των αρωματικών πρωτονίων λόγω της παρα-υποκατάστασης. Στα 6.23 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο διπλά στο καρβονύλιο και στη περιοχή 7.0-7.4 ppm τα υπόλοιπα πρωτόνια των ακόρεστων δεσμών. Τέλος, η χαρακτηριστική κορυφή των μεθυλικών πρωτονίων διακρίνεται στα 1.40 ppm (Σχήμα 101).



Σχήμα 101: Φάσμα ^1H NMR του *N'*-Boc προστατευμένου υδραζιδίου (81)

Στο φάσμα ^{13}C NMR της ίδιας ένωσης διακρίνεται ο καρβονυλικός άνθρακας που προέρχεται από το καρβοξυλικό οξύ στα 165 ppm, ενώ στα 155.5 ppm εντοπίζεται ο άνθρακας του καρβονυλίου που προέρχεται από τη BocNHNH₂. Οι άλλες δύο χαρακτηριστικές κορυφές της Boc ομάδας που αναφέρθηκαν εντοπίζονται στα 79.5 και 28.2 ppm. Τέλος οι άνθρακες του αρωματικού δακτυλίου και των διπλών δεσμών διακρίνονται στη περιοχή 124-141 ppm

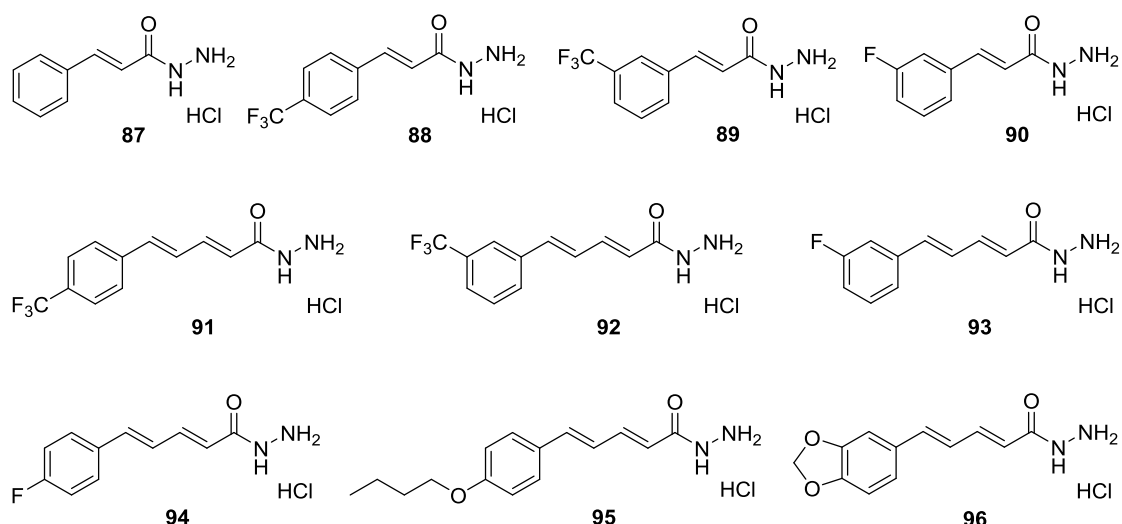
όπου φαίνονται και οι χαρακτηριστικές σχέσεις από τα φθόρια που έχουν αναφερθεί (Σχήμα 102).



Σχήμα 102: Φάσμα ¹³C NMR του N'-Boc προστατευμένου υδραζιδίου (81)

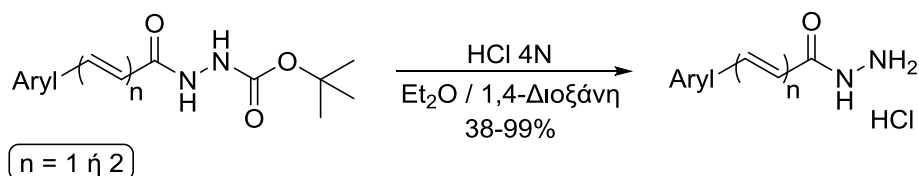
4.3.5 Σύνθεση ακόρεστων υδραζιδίων μέσω αποπροστασίας

Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζονται τα ακόρεστα υδραζίδια που συντέθηκαν με τη δεύτερη μέθοδο μέσω αποπροστασίας από τα αντίστοιχα προστατευμένα υδραζίδια.



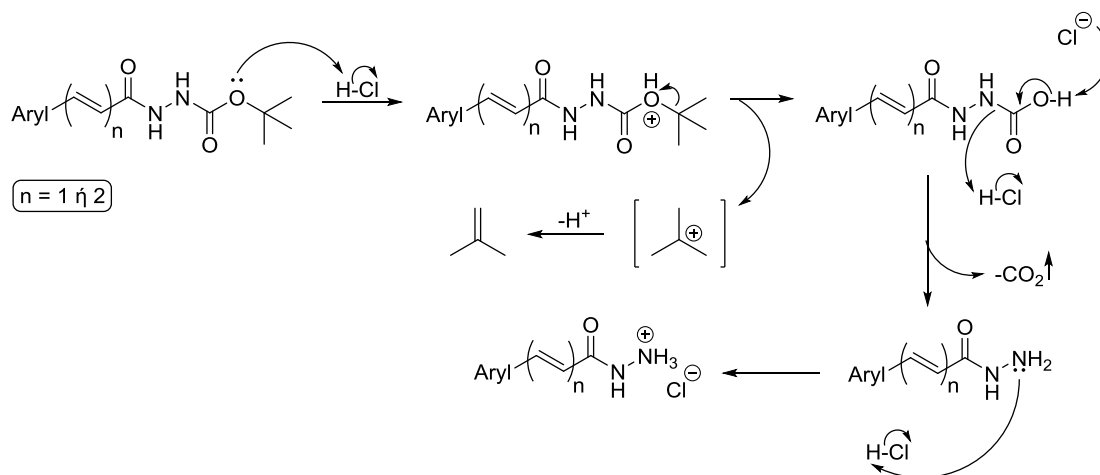
Σχήμα 103: Ακόρεστα υδραζίδια υπό τη μορφή υδροχλωρικού άλατος που συντέθηκαν με αποπροστασία

Τα προστατευμένα υδραζίδια με τη BocNHNH₂ αντιδρούν με υδροχλώριο 4N σε άνυδρο αιθέρα ή 1,4-διοξάνη, όπου σπάει ο δεσμός με την προστατευτική ομάδα στο άζωτο και ελευθερώνεται το υδραζίδιο υπό τη μορφή υδροχλωρικού άλατος (Σχήμα 104).



Σχήμα 104: Αντίδραση όξινης αποπροστασίας για τη σύνθεση υδραζιδίων

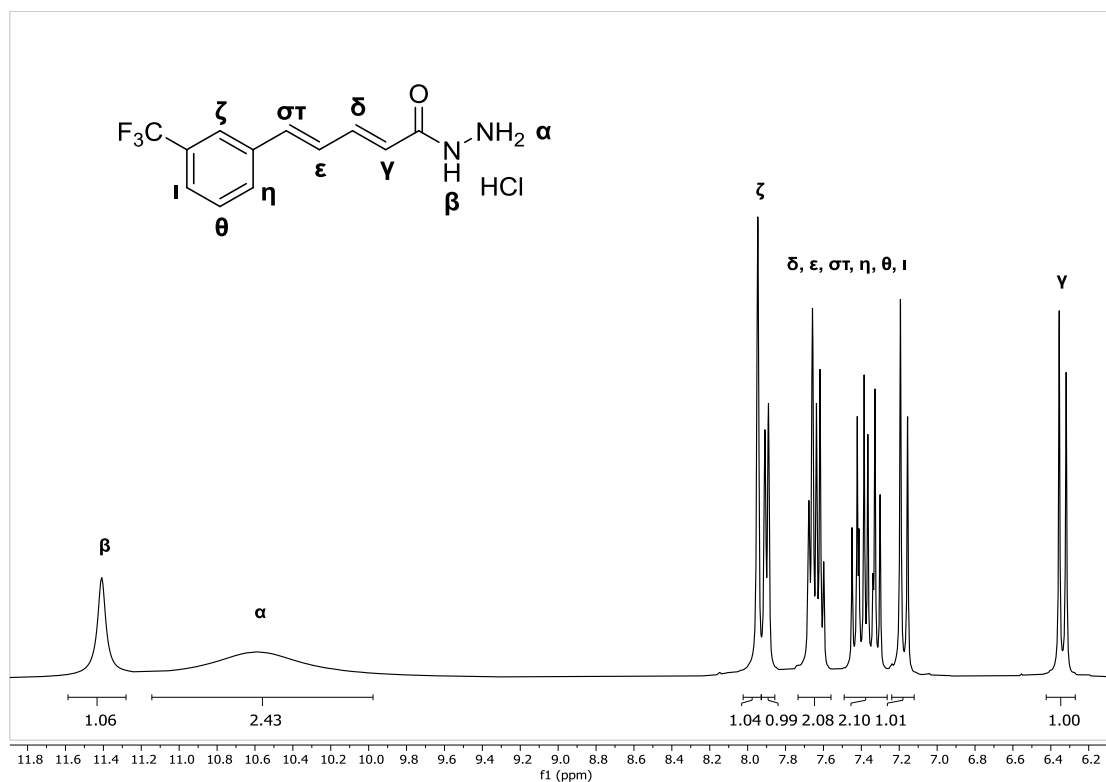
Σύμφωνα με τον μηχανισμό της αντίδρασης, το οξυγόνο της Boc-ομάδας πρωτονιώνεται και απομακρύνεται το τριτοταγές καρβοκατιόν το οποίο ισομερειώνεται προς το αέριο ισοβουτένιο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενός καρβαμικού οξέος το οποίο με αποκαρβοξυλίωση δίνει το ελεύθερο υδραζίδιο. Το άζωτο της ελεύθερης αμινομάδας πρωτονιώνεται από το HCl της αντίδρασης και προκύπτει το υδροχλωρικό άλας του υδραζιδίου (Σχήμα 105).



Σχήμα 105: Μηχανισμός όξινης αποπροστασίας της Boc-ομάδας

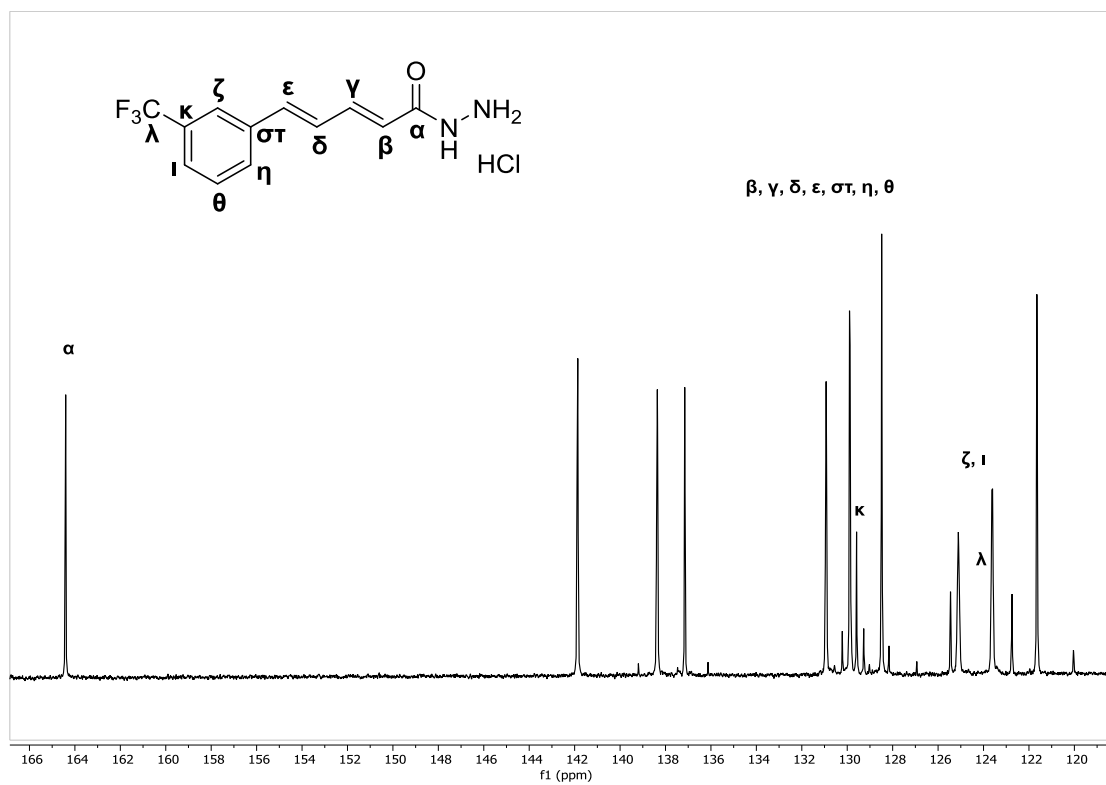
Στα φάσματα ¹H NMR των υδραζιδίων, πέρα από τις χαρακτηριστικές κορυφές των ακόρεστων δεσμών εμφανίζεται μία απλή κορυφή στα 11.4 ppm περίπου που οφείλεται στο πρωτόνιο του αζώτου που βρίσκεται δίπλα στο καρβονύλιο. Χαρακτηριστική είναι και μία ευρεία κορυφή με εύρος 10-11 ppm των πρωτονίων του ακραίου αζώτου. Το συγκεκριμένο άζωτο πρωτονιώνεται από το HCl που υπάρχει στην αντίδραση και σχηματίζει άλας με το ανιόν του χλωρίου, με αποτέλεσμα η κορυφή των πρωτονίων αυτών να εμφανίζεται σαν ώμος με ολοκλήρωση 3. Στο φάσμα ¹³C NMR των ενώσεων αυτών ισχύει ότι έχει αναφερθεί για τις χαρακτηριστικές μετατοπίσεις των ακόρεστων δεσμών και του καρβονυλίου. Παρακάτω παρατίθενται τα φάσματα ¹H και ¹³C NMR του υδροχλωρικού (2*E*, 4*E*)-5-(3-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενο-ϋδραζιδίου.

Στο φάσμα ¹H NMR της ένωσης εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των πρωτονίων των αζώτων που αναφέρθηκαν στα 11.41 ppm και στη περιοχή 11.14-9.98 ppm. Στα 6.34 ppm διακρίνεται η χαρακτηριστική κορυφή του πρωτονίου γ. Τέλος, τα υπόλοιπα πρωτόνια του μορίου συντονίζονται στη περιοχή 7.1-8.0 ppm (Σχήμα 106).



Σχήμα 106: Φάσμα ¹H NMR του υδροχλωρικού (2E, 4E)-5-(3-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϋδραζιδίου

Στο φάσμα ¹³C NMR της ίδιας ένωσης ο καρβονυλικός άνθρακας εντοπίζεται στα 164.4 ppm, ενώ ο άνθρακας που φέρει τα φθόρια στα 124.1 ppm με τη γνωστή σχάση. Ο τεταρτοταγής αρωματικός άνθρακας κ διακρίνεται στη χαρακτηριστική μετατόπιση 129.8 ppm ενώ οι γειτονικοί του άνθρακες ζ και ι στα 125.1 και 123.6 ppm. Τέλος, οι υπόλοιποι άνθρακες της ένωσης συντονίζονται στη περιοχή 121-142 ppm (Σχήμα 107).



Σχήμα 107: Φάσμα ¹³C NMR του υδροχλωρικού (2E, 4E)-5-(3-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϋδραζιδίου

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ-ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΙ ΕΝΩΣΕΩΝ

5.1 Γενικό Πειραματικό Μέρος

5.1.1 Αντιδραστήρια

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των ενώσεων ήταν εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα των εταιριών Sigma-Aldrich, Fluka, Merck, Alfa και Acros. Η καθαρότητα των αντιδραστηρίων ήταν 99% και άνω και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

5.1.2 Χρωματογραφικός Έλεγχος Αντιδράσεων

Για να ελέγξουμε την πορεία μιας αντίδρασης και την καθαρότητα του τελικού προϊόντος χρησιμοποιούμε τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC, Thin Layer Chromatography). Οι χρωματογραφικές αναλύσεις έγιναν σε πλάκες αλουμινίου πάχους 0.25 mm επιστρωμένες με silica gel και φθορίζον υλικό που απορροφά στα 254 nm της εταιρίας Merck.

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

1. Πετρελαϊκός αιθυλεστέρας/οξικός αιθυλεστέρας (PE/AcOEt) 95:5
2. Πετρελαϊκός αιθυλεστέρας/οξικός αιθυλεστέρας (PE/AcOEt) 9:1
3. Πετρελαϊκός αιθυλεστέρας/οξικός αιθυλεστέρας (PE/AcOEt) 8:2
4. Πετρελαϊκός αιθυλεστέρας/οξικός αιθυλεστέρας (PE/AcOEt) 7:3
5. Εξάνιο/ οξικός αιθυλεστέρας (Hexane/AcOEt) 9:1
6. Εξάνιο/ οξικός αιθυλεστέρας (Hexane/AcOEt) 8:2
7. Χλωροφόρμιο/Μεθανόλη ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) 95:5
8. Χλωροφόρμιο/Μεθανόλη ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) 93:7
9. Χλωροφόρμιο/Μεθανόλη ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) 9:1
10. Χλωροφόρμιο/Μεθανόλη ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) 8:2

Για την εμφάνιση των TLC χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω μέθοδοι:

- A. Λάμπα Υπεριώδους ακτινοβολίας (254 nm)
- B. PMA (διάλυμα 7.5% φωσφομολυβδαινικού οξέος σε αιθανόλη), για ενώσεις που περιέχουν οξυγόνο.
- C. Νινυδρίνη (διάλυμα 0.5% νινυδρίνης σε αιθανόλη), για ενώσεις που περιέχουν άζωτο

5.1.3 Χρωματογραφικός καθαρισμός ενώσεων

Για τον καθαρισμό του προϊόντος μιας αντίδρασης χρησιμοποιήσαμε χρωματογραφία στήλης και ως υλικό πληρώσεως silica gel 60 (στατική φάση) συνήθως σε αναλογία 1:20. Για κάθε ένωση χρησιμοποιήθηκαν και διαφορετικά συστήματα έκλουσης, ανάλογα με την πολικότητα της ουσίας μας, τα οποία αναφέρονται στις πειραματικές μεθόδους για κάθε ένωση ξεχωριστά.

5.1.4 Χαρακτηρισμός ενώσεων

Για τον χαρακτηρισμό και την ταυτοποίηση των ενώσεων χρησιμοποιήθηκε η Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR) και η Φασματομετρία μάζας.

Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR):

Οι ενώσεις που συνετέθησαν χαρακτηρίστηκαν και ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία ^1H και ^{13}C NMR σε όργανο 200 MHz Varian τύπου Mercury και σε όργανο 400 MHz Bruker. Τα φάσματα ^{13}C είναι αποσυσζευγμένα (proton decoupled). Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των δειγμάτων ήταν κυρίως CDCl_3 και DMSO. Η κλίμακα των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα ^1H NMR είναι βαθμονομημένη σύμφωνα με τη χημική μετατόπιση του πρωτονιωμένου συστατικού, που βρίσκεται ως πρόσμιξη στους δευτεριωμένους διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν. Οι τιμές αυτές ορίστηκαν βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων και είναι 7.27 ppm η χημική μετατόπιση πρόσμιξης για το CHCl_3 στο ^1H NMR και 77.0 ppm στον ^{13}C NMR. Η βαθμονόμηση της κλίμακας στα φάσματα ^{19}F έγινε βάσει εξωτερικού προτύπου που περιέχει CHF_3 σε διαλύτη CDCl_3 , όπου η χημική μετατόπιση του CHF_3 ορίζεται, κατά σύμβαση, να βρίσκεται στην αρχή της

κλίμακας ($\delta = 0$ ppm). Οι αποδόσεις των κορυφών δίνονται με επιφύλαξη βάσει θεωρητικών γνώσεων και υπολογιστικών μεθόδων.

Φασματομετρία μάζας:

Τα φάσματα μάζας ελήφθησαν σε όργανο φασματομετρίας μαζών Finnigan, Surveyor MSQ Plus με την τεχνική του ιονισμού μέσω ηλεκτροψεκασμού (electron spray ionization, ESI-MS), στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τα φάσματα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS) ελήφθησαν σε Bruker Maxis Impact QTOF, με πηγή ιοντισμού ηλεκτροψεκασμού (ESI) και δίδονται ως: προσδιορισθείσα τιμή, (θεωρητική τιμή).

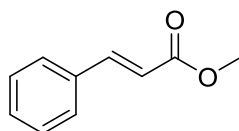
Επιπλέον, μετρήθηκαν τα σημεία τήξης των στερεών ενώσεων σε συσκευή Buchi 530 και δεν δίνονται διορθωμένα.

5.2 Συνθετικές μέθοδοι – Χαρακτηρισμοί ενώσεων

5.2.1 Γενική μέθοδος σύνθεσης μεθυλεστέρων από καρβοξυλικά οξέα

Σε μεθανόλη (1.4 ml, 0.7M) και σε θερμοκρασία -10 °C (πάγος και αλάτι) προστίθεται στάγδην και υπό ανάδευση το θειονυλοχλωρίδιο (0.1 ml, 1.4 mmol). Μετά από 10 λεπτά προστίθεται και το καρβοξυλικό οξύ (1 mmol) και το μίγμα αφήνεται με σωλήνα χλωριούχου ασβεστίου υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Μετά από αρκετές συμπυκνώσεις παραλαμβάνεται το προϊόν.

Κινναμωμικός μεθυλεστέρας (2)¹⁰⁰



$C_{10}H_{10}O_2$
E.M.: 162.0681
M.W.: 162.19

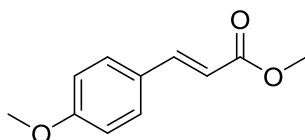
Υποκίτρινο έλαιο. Απόδοση: 99% (2.3 g). $R_f(9) = 0.63$.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHCHC(=O)), 7.56–7.43 (m, 2H, Ar), 7.41–7.28 (m, 3H, Ar), 6.43 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O)), 3.78 (s, 3H, OCH_3)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 167.4 (C=O), 144.9 (CHCHC(=O)), 134.4 (Ar), 130.3 (Ar), 128.9 (Ar), 128.1 (Ar), 117.8 (CHC(=O)), 51.7 (CH_3)

(E)-3-(4-Μεθοξυφαινυλο)ακρυλικός μεθυλεστέρας (3)¹⁰¹



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$
E.M.: 192.0786
M.W.: 192.21

Λευκό στερεό. Απόδοση: 85% (1.4 g). $R_f(9) = 0.55$.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHCHC(=O)), 7.45 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 6.88 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 6.29 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O)), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3)

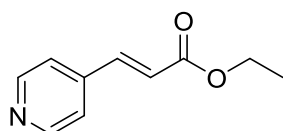
^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 167.9 (C=O), 161.5 (Ar), 144.6 (CHCHC(=O)), 129.8 (Ar), 127.2 (Ar), 115.3 (CHC(=O)), 114.4 (Ar), 55.4 (OCH_3), 51.7 (OCH_3)

5.2.2 Γενική μέθοδος σύνθεσης αιθυλεστέρων από αλδεΐδες με ολεφινοποίηση Wittig

Σε flame dried σφαιρική φιάλη προστίθεται η αλδεΐδη (1 mmol), άνυδρο τετραϋδροφουράνιο ή διχλωρομεθάνιο (2.5 ml, 0.4 M) και το υλίδιο $\text{RH}_3\text{P}=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$ (383 mg, 1.1 mmol) και τίθεται σε θέρμανση υπό αναρροή ή σε θερμοκρασία δωματίου και αφήνεται υπό ανάδευση για 16 ώρες. Ελέγχεται η πορεία της αντίδρασης με TLC και ^1H NMR για την απουσία αλδεΐδης και ακολουθεί συμπύκνωση του διαλύτη της αντίδρασης. Στη συνέχεια πραγματοποιείται διήθηση από Celite με προσθήκη Et_2O ή

γρήγορη χρωματογραφία στήλης για την απομάκρυνση του $\text{PH}_3\text{P}(=\text{O})$ και τέλος καθαρισμός του εστέρα από τα παραπροϊόντα με αργή χρωματογραφία στήλης.

(E)-3-(Πυριδιν-4-υλο)ακρυλικός αιθυλεστέρας (6)¹⁰²



$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$
E.M.: 177.0790
M.W.: 177.20

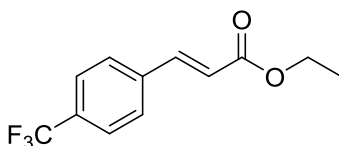
Λευκό στερεό. Απόδοση: 75% (620 mg). $R_f(4) = 0.21$.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt 7/3

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.57–8.43 (m, 2H, Ar), 7.46 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{CHCHC}(=\text{O})$), 7.29–7.15 (m, 2H, Ar), 6.47 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{CHC}(=\text{O})$), 4.14 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2), 1.20 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 165.8 (C=O), 150.4 (Ar), 141.5 ($\text{CHCHC}(=\text{O})$), 122.8 ($\text{CHC}(=\text{O})$), 121.7 (Ar), 60.8 (OCH_2), 14.1 (CH_3)

(E)-3-(4-(Τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλικός αιθυλεστέρας (7)¹⁰³



$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$
E.M.: 244.0711
M.W.: 244.21

Άχρωμο στερεό. Απόδοση: 92% (1.3 g). $R_f(2) = 0.45$.

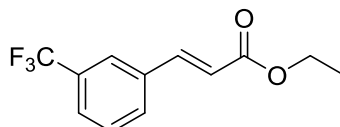
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt 9/1

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.51 (m, 5H, Ar, $\text{CHCHC}(=\text{O})$), 6.48 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{CHC}(=\text{O})$), 4.26 (q, $J = 8$ Hz, 2H, OCH_2), 1.32 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 166.3 (C=O), 142.6 (CHCHC(=O)), 137.9 (Ar), 131.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 33$ Hz, C-CF₃), 128.2 (Ar), 125.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 123.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 271$ Hz, C-F₃), 120.9 (CHC(=O)), 60.8 (OCH₂), 14.2 (CH₃)

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62.91

(E)-3-(3-(Τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλικός αιθυλεστέρας (8)¹⁰⁴



$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$
E.M.: 244.0711
M.W.: 244.21

Άχρωμο στερεό. Απόδοση: 81% (1.0 g). $R_f(2) = 0.49$.

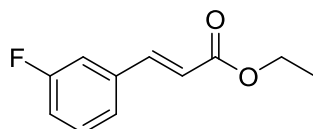
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία σήλης: PE/AcOEt 92/8 έως 8/2

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.39 (m, 5H, Ar, CHCHC(=O)), 6.49 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O)), 4.27 (q, $J = 8$ Hz, 2H, OCH₂), 1.33 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH₃)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 165.9 (C=O), 142.2, 135.1, 131.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-CF₃), 130.7, 129.1, 126.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 124.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 123.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 271$ Hz, C-F₃), 120.0 (CHC(=O)), 60.2 (OCH₂), 13.7 (CH₃)

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -63.00

(E)-3-(3-Φθοροφαινυλο)ακρυλικός αιθυλεστέρας (9)



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_2$
E.M.: 194.0743
M.W.: 194.21

Άχρωμο έλαιο. Απόδοση: 95% (1.3 g). $R_f(2) = 0.49$.

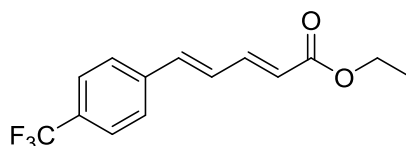
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt 9/1 (Και οι δύο στήλες)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHCHC(=O)), 7.33-7.20 (m, 2H, Ar), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.05-6.97 (m, 1H, Ar), 6.38 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O)), 4.23 (q, $J = 8$ Hz, 2H, OCH_2), 1.30 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.4 (C=O), 162.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 249$ Hz, C-F), 143.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, CHCHC(=O)), 136.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 7$ Hz, Ar), 130.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz, Ar), 124.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, Ar), 119.7 (CHC(=O)), 116.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, Ar), 114.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, Ar), 60.5 (OCH_2), 14.2 (CH_3)

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -112.54

**(2E, 4E)-5-(4-(Τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκός
αιθυλεστέρας (33)¹⁰⁵**



$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$
E.M.: 270.0868
M.W.: 270.25

Λευκό στερεό. Απόδοση: 77% (880 mg). $R_f(2) = 0.25$.

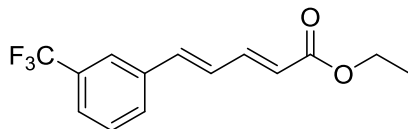
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt 92/8 έως 8/2 (Και οι δύο στήλες)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.33 (m, 5H, Ar, CH), 6.98-6.84 (m, 2H, Ar, CH), 6.04 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O)), 4.23 (q, $J = 8$ Hz, 2H, OCH_2), 1.31 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 166.8 (C=O), 143.7, 139.5, 138.3, 130.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C- CF_3), 128.6, 127.3 (Ar), 125.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 124.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 271$ Hz, C- F_3), 123.1 (CHC(=O)), 60.5 (OCH_2), 14.3 (CH_3)

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -63.10

**(2E, 4E)-5-(3-(Τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκός αιθυλεστέρας
(34)**



C₁₄H₁₃F₃O₂
E.M.: 270.0868
M.W.: 270.25

Λευκό στερεό. Απόδοση: 59% (285 mg). R_f(6) = 0.47. σ.τ.: 51-56 °C.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με PE/AcOEt 92/8 έως 9/1 και η δεύτερη με PE/AcOEt 97/3.

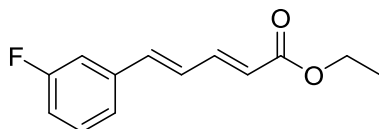
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.33 (m, 5H, Ar, CH), 6.97-6.86 (m, 2H, Ar, CH), 6.04 (d, J = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 4.23 (q, J = 8 Hz, 2H, OCH₂), 1.31 (t, J = 8 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 166.7 (C=O), 143.6, 138.2, 136.8, 131.2 (q, J_{C-F} = 32 Hz, C-CF₃), 130.1, 129.2, 127.9, 125.2 (q, J_{C-F} = 4 Hz, Ar), 123.6 (q, J_{C-F} = 4 Hz, Ar), 124.0 (q, J_{C-F} = 271 Hz, C-F₃), 122.7 (CHC(=O)), 60.4 (OCH₂), 14.1 (CH₃)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.90

HRMS: 293.0761 (M+Na)⁺, (Calc. 293.0760)

(2E, 4E)-5-(3-Φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκός αιθυλεστέρας (35)



C₁₃H₁₃FO₂
E.M.: 220.0900
M.W.: 220.24

Άχρωμο έλαιο. Απόδοση: 73% (1.1 g). R_f(3) = 0.57.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με PE/AcOEt 92/8 έως 9/1 και η δεύτερη με PE/AcOEt 97/3 έως 96/4

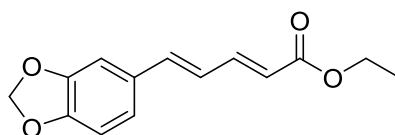
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.37 (m, 1H, Ar, CH), 7.35-7.26 (m, 1H, Ar, CH), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar, CH), 7.15 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar, CH), 7.03-6.95 (m, 1H, Ar, CH), 6.87-6.81 (m, 2H, Ar, CH), 6.02 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{CHC}(=\text{O})$), 4.24 (q, $J = 8$ Hz, 2H, OCH_2), 1.32 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.8 ($\text{C}=\text{O}$), 163.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 248$ Hz, C-F), 143.9, 138.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz), 138.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 7$ Hz, Ar) 130.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz, Ar), 127.5, 123.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 2$ Hz), 122.4 ($\text{CHC}(=\text{O})$), 115.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz, Ar), 113.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, Ar), 60.4 (OCH_2), 14.3 (CH_3)

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -112.87

HRMS: 243.0798 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, (Calc. 243.0792)

(2E, 4E)-5-(Βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)πεντα-2,4-διενοϊκός αιθυλεστέρας
(36)¹⁰⁶



$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$
E.M.: 246.0892
M.W.: 246.26

Υποκίτρινο στερεό. Απόδοση: 83% (640 mg). $R_f(6) = 0.46$.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με Hexane/AcOEt 9/1 έως 8/2 και η δεύτερη με Hexane/AcOEt 95/5 έως 92/8

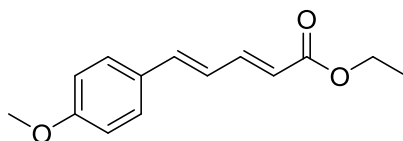
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, 1H, $J = 16$ Hz, 6 Hz, CH), 7.02-6.59 (m, 5H, Ar, CH), 5.98 (s, 2H, OCH_2O), 5.93 (d, 1H, $J = 16$ Hz, $\text{CHC}(=\text{O})$), 4.22 (q, $J = 8$ Hz, 2H, OCH_2), 1.30 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.2 ($\text{C}=\text{O}$), 148.6 (Ar) 148.4 (Ar), 144.8, 140.2, 130.7, 124.7, 123.0, 120.6, 108.6, 106.0, 101.5 (OCH_2O), 60.3 (OCH_2), 14.4 (CH_3)

5.2.3 Γενική μέθοδος ολεφινοποίησης Horner-Wadsworth-Emmons

Σε αναδευόμενο διάλυμα της αλδεΐδης (1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 ml, 0.1 M) προστίθενται 4-φωσφονοκροτονικός τριαιθυλεστέρας (300-375 mg, 1.2-1.5 mmol), κονιορτοποιημένα μοριακά κόσκινα (300 mg) και LiOH·H₂O (50-63 mg, 1.2-1.5 mmol). Το μίγμα αναδεύεται και τίθεται σε θέρμανση υπό αναρροή, τοποθετείται σωλήνας χλωριούχου ασβεστίου στον ψυκτήρα και αφήνεται υπό ανάδευση 16 ώρες. Ελέγχεται η πορεία της αντίδρασης με TLC και εφόσον υπάρχει ακόμα αλδεΐδη (πρώτη ύλη) προστίθεται επιπλέον 4-φωσφονοκροτονικός τριαιθυλεστέρας (75 mg, 0.3-mmol) και LiOH·H₂O (13 mg, 0.3 mmol) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση και αναρροή άλλες 16 ώρες. Ακολουθεί διήθηση υπό κενό από Celite για να απομακρυνθούν τα μοριακά κόσκινα και συμπύκνωση για να απομακρυνθεί ο διαλύτης. Στη συνέχεια προστίθεται Et₂O για να καταβυθιστεί το Ph₃P(=O), ακολουθεί διήθηση από Celite και συμπύκνωση του διηθήματος. Τέλος, γίνεται καθαρισμός του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης.

(2E, 4E)-5-(4-Μεθοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκός αιθυλεστέρας (22)¹⁰⁵



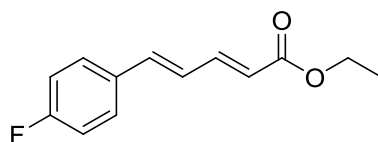
C₁₄H₁₆O₃
E.M.: 232.1099
M.W.: 232.28

Κίτρινο στερεό. Απόδοση: 35% (Από ¹H NMR). R_f(3) = 0.43.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt 8/2

Παρατήρηση: Δεν καθαρίστηκε πλήρως, είχε μείνει πρώτη ύλη.

(2E, 4E)-5-(4-Φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκός αιθυλεστέρας (23)¹⁰⁵



C₁₃H₁₃FO₂
 E.M.: 220.0900
 M.W.: 220.24

Κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 87% (1.3 g). R_f(3) = 0.55.

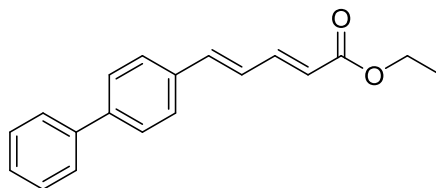
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt 9/1

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.30 (m, 3H, Ar, CH), 7.05-6.90 (m, 2H, Ar, CH), 6.79-6.67 (m, 2H, Ar, CH), 5.90 (d, J = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 4.14 (q, J = 8 Hz, 2H, OCH₂), 1.23 (t, J = 8 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 166.8, 163.0 (d, J_{C-F} = 248 Hz, C-F), 144.2 (CH), 138.8 (d, J_{C-F} = 1 Hz, CH), 132.2 (d, J_{C-F} = 4 Hz, Ar), 128.8 (d, J_{C-F} = 8 Hz, Ar), 125.9 (d, J_{C-F} = 3 Hz, CH), 121.3 (CHC(=O)), 115.7 (d, J_{C-F} = 22 Hz, Ar), 60.2 (OCH₂), 14.2 (CH₃)

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -111.84

**(2E, 4E)-5-([1,1'-Διφαινυλ]-4-υλο)πεντα-2,4-διενοϊκός αιθυλεστέρας
 (24)¹⁰⁵**



C₁₉H₁₈O₂
 E.M.: 278.1307
 M.W.: 278.35

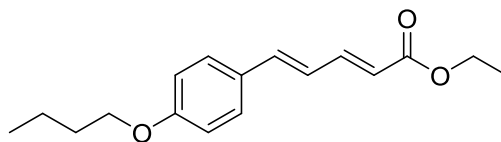
Λευκό στερεό. Απόδοση: 57% (750 mg). R_f(3) = 0.63.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt 8/2

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.30 (m, 10H, Ar, CH), 6.97-6.86 (m, 2H, Ar, CH), 6.01 (d, J = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 4.25 (q, J = 8 Hz, 2H, OCH₂), 1.33 (t, J = 8 Hz, 3H, CH₃)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 167.2 (C=O), 144.7, 141.8, 141.0, 140.0, 135.1, 129.0, 127.8, 127.5, 127.0, 126.3, 121.4 (CHC(=O)), 60.5 (OCH_2), 14.4 (CH_3)

(2E, 4E)-5-(4-Βουτοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκός αιθυλεστέρας (25)³³



$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$
E.M.: 274.1569
M.W.: 274.36

Λευκό στερεό. Απόδοση: 35% (Από ^1H NMR). $R_f(2) = 0.26$.

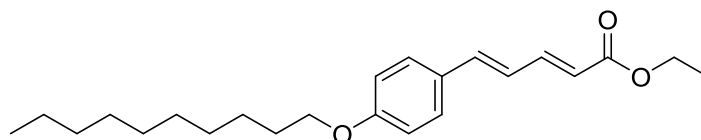
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με PE/AcOEt 9/1 και η δεύτερη στήλη με PE/AcOEt 92/8

Παρατήρηση: Καθαρίστηκε πολύ μικρή ποσότητα.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.19 (m, 3H, Ar, CH), 6.96-6.60 (m, 4H, Ar, CH), 5.91 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O)), 4.21 (q, $J = 8$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 3.95 (t, $J = 8$ Hz, 2H, OCH_2), 1.85-1.64 (m, 2H, CH_2), 1.59-1.37 (m, 2H, CH_2), 1.36-1.18 (m, 3H, CH_3), 0.96 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 167.3 (C=O), 160.1 (C-O), 145.1 (CH), 140.3 (CH), 130.8 (Ar), 128.7 (Ar), 124.0 (CH), 120.0 (CHC(=O)), 114.8 (Ar), 67.8 (OCH_2), 60.3 (OCH_2), 31.3 (CH_2), 19.3 (CH_2), 14.4 (CH_3), 13.9 (CH_3)

(2E, 4E)-5-(4-Δεκυλοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκός αιθυλεστέρας (26)¹⁰⁷



$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$
E.M.: 358.2508
M.W.: 358.52

Λευκό στερεό. Απόδοση: 42% (Από ^1H NMR). $R_f(3) = 0.42$.

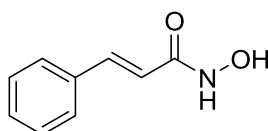
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/ CH_2Cl_2 4/6

Παρατήρηση: Δεν καθαρίστηκε πλήρως, είχε μείνει πρώτη ύλη.

5.2.4 Γενική μέθοδος σύνθεσης υδροξαμικών οξέων από εστέρες

Σε αναδευόμενο διάλυμα του εστέρα (1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 ml, 0.2 M), προστίθεται η 50% υδατική υδροξυλαμίνη (0.5 ml, 9 mmol) και στους 0 °C γίνεται αργή στάγδην προσθήκη του διαλύματος υδροξειδίου του καλίου (90 mg, 1.6 mmol) σε μεθανόλη (1.6 ml, 1 M). Το μίγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για ακόμα 1 ώρα, ύστερα προστίθεται νερό, γίνεται ρύθμιση του pH να είναι περίπου 6 με υδατικό διάλυμα HCl 1M και πραγματοποιούνται εκχυλίσεις με οξικό αιθυλεστέρα. Μετά από ξήρανση και συμπύκνωση της οργανικής στοιβάδας παραλαμβάνεται το στερεό υδροξαμικό οξύ.

***N*-Υδροξυκινναμίδιο (16)⁶⁰**



C₉H₉NO₂
E.M.: 163.0633
M.W.: 163.18

Σομόν στερεό. Απόδοση: 77% (780 mg). R_f(8) = 0.13. σ.τ.: 109-111 °C, σ.τ. της βιβλιογραφίας: 109-112 °C⁶⁰.

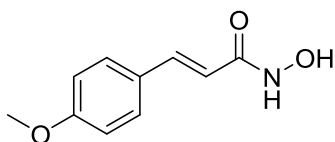
Παρατήρηση: Ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα σε διχλωρομεθάνιο.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.67 (brs, 1H, OH), 9.05 (brs, 1H, NH), 7.67-7.15 (m, 6H, Ar, CH), 6.43 (d, 1H, *J* = 16 Hz, CHC=O)

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.7 (C=O), 138.1 (CHCHC(=O)), 134.9 (Ar), 129.5 (Ar), 129.0 (Ar), 127.6 (Ar), 119.2 (CHC(=O))

***(E)*-*N*-Υδροξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλαμίδιο (17)¹⁰⁸**



C₁₀H₁₁NO₃
E.M.: 193.0739
M.W.: 193.20

Μπεζ-σομόν στερεό. Απόδοση: 95% (965 mg). R_f(8) = 0.14. σ.τ.: 136-138 °C, σ.τ. της βιβλιογραφίας: 141-142 °C¹⁰⁸.

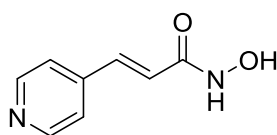
Παρατήρηση: Ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα σε διχλωρομεθάνιο.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.63 (brs, 1H, OH), 8.75 (brs, 1H, NH), 7.60-7.35 (m, 3H, Ar, CH), 7.02-6.79 (m, 2H, Ar, CH), 6.28 (d, 1H, *J* = 16 Hz, CH), 3.74 (s, 3H, OCH₃)

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.2 (C=O), 160.3 (Ar C-O), 138.0 (CHCHC(=O)), 129.0 (Ar), 127.4 (Ar), 116.6 (CHC(=O)), 114.4 (Ar), 55.3 (CH₃)

(E)-N-Υδροξυ-3-(πυριδιν-4-υλο)ακρυλαμίδιο (18)¹⁰⁹



C₈H₈N₂O₂
E.M.: 164.0586
M.W.: 164.16

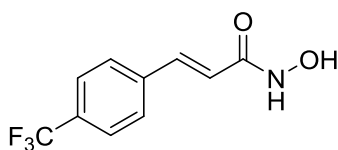
Κίτρινο στερεό. Απόδοση: 23% (130 mg). R_f(9) = 0.16.

Παρατήρηση: Καταβυθίστηκε στον οξικό αιθυλεστέρα. Έγινε λάθος στα mmols της βάσης και ίσως σε αυτό οφείλεται η χαμηλή απόδοση. Έμεινε πολύ μικρή ποσότητα για να ληφθεί φάσμα ¹³C NMR και σημείο τήξεως.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (brs, 1H, OH), 9.18 (brs, 1H, NH), 8.66-8.45 (m, 2H, Ar), 7.54-7.47 (m, 2H, Ar), 7.41 (d, 1H, *J* = 16 Hz, CHCHC(=O)), 6.65 (d, 1H, *J* = 16 Hz, CHC=O).

(E)-N-Υδροξυ-3-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλαμίδιο (19)



C₁₀H₈F₃NO₂
E.M.: 231.0507
M.W.: 231.17

Σομόν στερεό. Απόδοση: 76% (440 mg). R_f(9) = 0.32. σ.τ.: 120 °C
(Αποσύνθεση).

Παρατήρηση: Ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

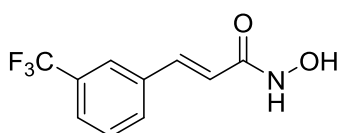
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.87 (brs, 1H, OH), 9.19 (brs, 1H, NH), 7.95–7.68 (m, 4H, Ar), 7.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHCHC(=O)), 6.61 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.2 (C=O), 138.9 (CHCHC(=O)), 136.7 (Ar), 129.2 (q, *J*_{C-F} = 31 Hz, C-CF₃), 128.1 (Ar), 125.8 (q, *J*_{C-F} = 4 Hz, Ar), 124.1 (q, *J*_{C-F} = 273 Hz, C-F₃), 122.0 (CHC(=O))

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -61.22

HRMS: 254.0396 (M+Na)⁺, (Calc. 254.0399)

(E)-N-Υδροξυ-3-(3-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλαμίδιο (20)



C₁₀H₈F₃NO₂
E.M.: 231.0507
M.W.: 231.17

Λευκό στερεό. Απόδοση: 51% (128 mg). R_f(9) = 0.36. σ.τ.: 122-126 °C.

Παρατήρηση: Ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

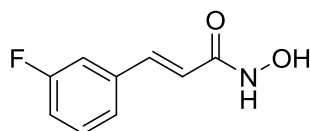
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (brs, 1H, OH), 9.13 (brs, 1H, NH), 8.05–7.81 (m, 2H, Ar, CHCHC(=O)), 7.81–7.46 (m, 3H, Ar, CHCHC(=O)), 6.62 (d, J = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 162.3 (C=O), 136.7, 136.1, 131.2, 130.0, 129.8 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 32 Hz, C-CF₃), 125.7 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 4 Hz, Ar), 124.1 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 274 Hz, C-F₃), 123.9 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 4 Hz, Ar), 121.4 (CHC(=O))

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -61.29

HRMS: 254.0402 (M+Na)⁺, (Calc. 254.0399)

(E)-3-(3-Φθοροφαινυλο)-N-υδροξυακρυλαμίδιο (21)



C₉H₈FNO₂
E.M.: 181.0539
M.W.: 181.17

Σομόν στερεό. Απόδοση: 88% (205 mg). R_f(9) = 0.37. σ.τ.: 116-122 °C.

Παρατήρηση: Ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα και πετρελαϊκό αιθέρα.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

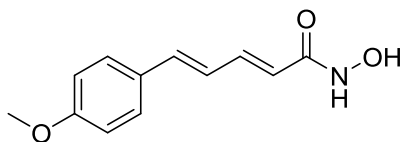
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (brs, 1H, OH), 9.11 (brs, 1H, NH), 7.56–7.35 (m, 4H, Ar, CHCHC(=O)), 7.27–7.15 (m, 1H, Ar), 6.51 (d, J = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 162.5 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 245 Hz, C-F), 162.4 (C=O), 137.5 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 8 Hz, Ar), 137.1 (CHCHC(=O)), 130.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 8 Hz, Ar), 123.6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3 Hz, Ar), 120.7 (CHC(=O)), 116.1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 21 Hz, Ar), 113.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 22 Hz, Ar)

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -112.94

HRMS: 204.0432 (M+Na)⁺, (Calc. 204.0431)

(2E, 4E)-N-Υδροξυ-5-(4-μεθοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διεναμίδιο (44)



C₁₂H₁₃NO₃
E.M.: 219.0895
M.W.t: 219.24

Σομόν στερεό. Απόδοση: 35% (130 mg). R_f(9) = 0.33. σ.τ.: 142-144 °C.

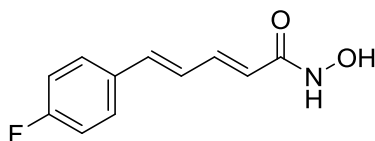
Παρατήρηση: Ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα και πετρελαϊκό αιθέρα.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.74 (brs, 1H, OH), 8.86 (brs, 1H, NH), 7.46 (d, 2H, *J* = 8 Hz, Ar), 7.29-7.05 (m, 1H, CH), 7.02-.6.70 (m, 4H, Ar, CH), 5.91 (d, 1H, *J* = 16 Hz, CHC=O), 3.73 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.0 (C=O), 159.6 (Ar), 138.9 (CH), 137.7 (CH), 129.0 (Ar), 128.4 (Ar), 124.8 (CH), 120.8 (CHC(=O)), 114.3 (Ar), 55.2 (CH₃)

(2E, 4E)-5-(4-Φθοροφαινυλο)-N-υδροξυπεντα-2,4-διεναμίδιο (45)



C₁₁H₁₀FNO₂
E.M.: 207.0696
M.W.: 207.20

Μπεζ στερεό. Απόδοση: 99% (500 mg). R_f(9) = 0.23. σ.τ.: 124-126 °C.

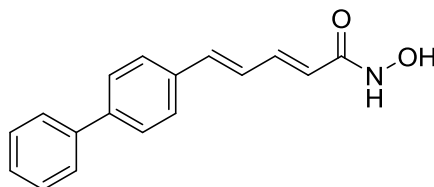
Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (brs, 1H, OH), 7.68-7.47 (m, 2H, Ar, CH), 7.27-7.09 (m, 3H, Ar, CH), 7.02-6.87 (m, 2H, Ar, CH), 5.97 (d, 1H, *J* = 16 Hz, CHC=O)

^{13}C NMR (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162.8 (C=O), 162.2 (d, $J_{\text{CF}} = 245$ Hz, Ar C-F), 138.7 (CH), 136.7 (CH), 133.0 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz, Ar), 129.1 (d, $J_{\text{CF}} = 8$ Hz, Ar), 127.0 (CH), 122.3 (CHC(=O)), 115.8 (d, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz, Ar)

^{19}F NMR (188 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 108.5

(2E, 4E)-5-([1,1'-Διφαινυλ]-4-υλο)-N-υδροξυπεντα-2,4-διεναμίδιο (46)



$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$
E.M.: 265.1103
M.W.: 265.31

Καφέ στερεό. Απόδοση: 49% (116 mg). $R_f(10) = 0.56$. σ.τ.: 145 °C
(Αποσύνθεση).

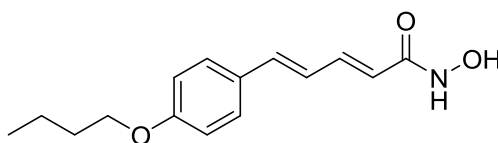
Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.75 (brs, 1H, OH), 8.96 (brs, 1H, NH), 7.90–6.87 (m, 12H, Ar, CH), 6.21–5.86 (m, 1H, CHC(=O))

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 163.0 (C=O), 140.1, 139.5, 138.9, 137.5, 135.5, 129.0, 127.7, 127.6, 127.1, 127.0, 126.5, 122.4 (CHC(=O))

HRMS: 288.0993 ($\text{M}+\text{Na}^+$), (Calc. 288.0995)

(2E, 4E)-5-(4-(Βουτυλοξυμεθυλο)φαινυλο)-N-υδροξυπεντα-2,4-διεναμίδιο (47)



$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$
E.M.: 261.1365
M.W.: 261.32

Σομόν στερεό. Απόδοση: 91% (200 mg). $R_f(10) = 0.54$. σ.τ.: 117-120 °C.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

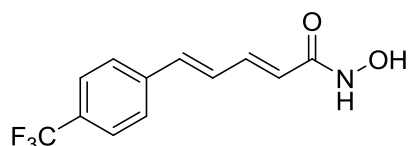
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (brs, 1H, OH), 8.92 (brs, 1H, NH), 7.48 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 7.25–7.13 (m, 1H, CH), 7.00–6.82 (m, 4H, Ar, CH), 5.95 (d, J = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 3.99 (t, J = 8 Hz, 2H, OCH $_2$), 1.69 (quintet, J = 8 Hz, 2H, CH $_2$), 1.43 (sextet, J = 8 Hz, 2H, CH $_2$), 0.93 (t, J = 8 Hz, 3H, CH $_3$)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 163.0 (C=O), 159.1 (C-O), 139.0, 137.7, 128.8, 128.4, 124.7, 120.8, 114.7, 67.2 (OCH $_2$), 30.7 (CH $_2$), 18.7 (CH $_2$), 13.7 (CH $_3$)

HRMS: 284.1258 (M+Na) $^+$, (Calc. 284.1257)

(2E, 4E)-N-Υδροξυ-5-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διεναμίδιο

(49)



$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$
E.M.: 257.0664
M.W.: 257.21

Μπεζ-λευκό στερεό. Απόδοση: 54% (140 mg). $R_f(9)$ = 0.31. σ.τ.: 116 °C (Αποσύνθεση).

Παρατήρηση: Ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

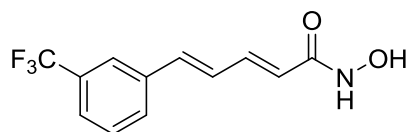
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (brs, 1H, OH), 9.11 (brs, 1H, NH), 7.76 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 7.70 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 7.32–7.13 (m, 2H, CH), 7.03 (d, J = 16 Hz, 1H, CH), 6.10 (d, J = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 163.0 (C=O), 140.5, 138.7, 136.4, 129.9, 128.5 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 32 Hz, C-CF $_3$), 127.7 (Ar), 125.9 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 4 Hz, Ar) 124.4 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 273 Hz, C-F $_3$), 124.0 (CH)

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -61.03

HRMS: 280.0555 (M+Na) $^+$, (Calc. 280.0556)

**(2E, 4E)-N-Υδροξυ-5-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διεναμίδιο
(50)**



C₁₂H₁₀F₃NO₂
E.M.: 257.0664
M.W.: 257.21

Λευκό στερεό. Απόδοση: 35% (30 mg). R_f(9) = 0.27. σ.τ.: 112-116 °C.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: CHCl₃/MeOH 9/1

Παρατήρηση: Μετά τη χρωματογραφία στήλης έγιναν εκπλύσεις με Et₂O στα πιο καθαρά κλάσματα.

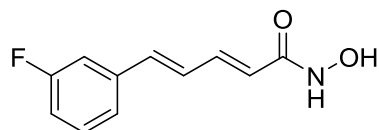
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.79 (brs, 1H, OH), 9.02 (brs, 1H, NH), 7.91 (s, 1H, Ar), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.68-7.56 (m, 2H, Ar, CH), 7.32-7.17 (m, 2H, Ar, CH), 7.05 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CH), 6.08 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.6 (C=O), 138.3, 137.5, 136.0, 130.6, 129.7 (q, *J*_{C-F} = 32 Hz, C-CF₃), 129.8, 129.1, 124.7 (q, *J*_{C-F} = 4 Hz, Ar), 124.2 (q, *J*_{C-F} = 274 Hz, C-F₃), 123.6 (CHC(=O)), 123.4 (q, *J*_{C-F} = 4 Hz, Ar)

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61.19

HRMS: 280.0559 (M+Na)⁺, (Calc. 280.0556)

(2E, 4E)-5-(3-Φθοροφαινυλο)-N-υδροξυπεντα-2,4-διεναμίδιο (51)



C₁₁H₁₀FNO₂
E.M.: 207.0696
M.W.: 207.20

Σομόν στερεό. Απόδοση: 93% (220 mg). R_f(9) = 0.30. σ.τ.: 113-116 °C.

Παρατήρηση: Ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα και εξάνιο.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

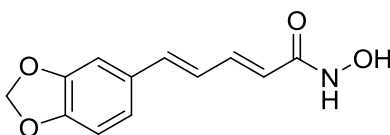
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78 (brs, 1H, OH), 9.00 (brs, 1H, NH), 7.50-7.33 (m, 3H, Ar, CH), 7.29-7.08 (m, 3H, Ar, CH), 6.95 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CH), 6.05 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{CHC}(=\text{O})$)

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 162.9 (C=O), 162.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 243$ Hz, C-F), 139.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 7$ Hz, Ar), 138.6, 136.6, 130.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz, Ar), 128.6, 123.5, 123.3, 115.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz, Ar), 113.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, Ar)

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -113.21

HRMS: 230.0587 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, (Calc. 230.0588)

(2E, 4E)-5-(Βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)-N-υδροξυπεντα-2,4-διεναμίδιο (52)



$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$
E.M.: 233.0688
M.W.: 233.22

Μπεζ στερεό. Απόδοση: 85% (120 mg). $R_f(9) = 0.36$. σ.τ.: 136 °C (Αποσύνθεση).

Παρατήρηση: Έγιναν εκπλύσεις με θερμό CHCl_3

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.69 (brs, 1H, OH), 8.93 (brs, 1H, NH), 7.25 (s, 1H, Ar), 7.18 (dd, $J = 16$ Hz, 8 Hz, 1H, CH), 7.03-6.81 (m, 4H, Ar, CH), 6.04 (s, 1H, O- CH_2 -O), 5.95 (d, $J = 16$ Hz, $\text{CHC}(=\text{O})$)

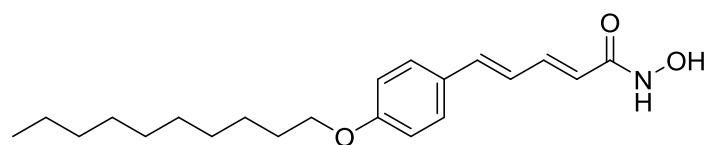
^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.1 (C=O), 147.9 (Ar), 147.7 (Ar), 139.0, 137.9, 130.8, 125.3, 122.6, 121.3, 108.4, 105.6, 101.3 (O- CH_2 -O)

HRMS: 256.0578 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, (Calc. 256.0580)

5.2.5 Σύνθεση του (2*E*, 4*E*)-5-(4-(δεκυλοξυμεθυλο)φαινυλο)-*N*-υδροξυπεντα-2,4-διεναμιδίου

Σε αναδευόμενο διάλυμα του εστέρα (1 mmol) σε μεθανόλη (5.9 ml, 0.17 M) προστίθεται η βάση DBU (0.5 ml, 3 mmol) και η 50% υδατική υδροξυλαμίνη (0.6 ml, 10 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση του διαλύτη της αντίδρασης, προσθήκη νερού, ρύθμιση του pH να είναι περίπου 6 με υδατικό διάλυμα HCl 1M και στη συνέχεια πραγματοποιούνται εκχυλίσεις με οξικό αιθυλεστέρα. Μετά από ξήρανση και συμπύκνωση της οργανικής στοιβάδας παραλαμβάνεται το crude προϊόν. Πραγματοποιείται καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης.

(2*E*, 4*E*)-5-(4-(Δεκυλοξυμεθυλο)φαινυλο)-*N*-υδροξυπεντα-2,4-διεναμιδίο (48)



C₂₁H₃₁NO₃
E.M.: 345.2304
M.W.: 345.48

Καφεκόκκινο στερεό. Απόδοση: 17% (30 mg). R_f(9) = 0.31. σ.τ.: 118 °C (Αποσύνθεση).

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: CHCl₃/MeOH 9/1 έως 8/2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.65 (brs, 1H, OH), 8.91 (brs, 1H, NH), 7.35-7.14 (m, 2H, Ar, CH), 7.48 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.07-6.81 (m, 4H, CH), 5.94 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 3.98 (t, *J* = 8 Hz, 2H, OCH₂), 1.70 (quintet, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 1.46-1.36 (m, 2H, CH₂), 1.36-1.18 (m, 12H, CH₂), 0.86 (t, *J* = 8 Hz, 3H, CH₃)

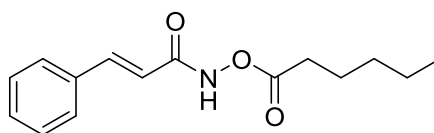
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.3 (C=O), 159.1 (C-O), 139.3, 137.9, 128.8, 128.4, 124.6, 121.0, 114.7, 67.5 (OCH₂), 31.3 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.6 (CH₂), 25.5 (CH₂), 22.06 (CH₂), 13.9 (CH₃)

HRMS: 346.2378 (M+H)⁺, (Calc. 346.2377), 368.2200 (M+Na)⁺, (Calc. 368.2196)

5.2.6 Γενική μέθοδος σύνθεσης Ο-ακυλοϋποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων με χρήση ακυλοχλωριδίου

Σε αναδευόμενο διάλυμα του εξανόυλο χλωριδίου (148 mg, 1.1 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (2 ml) προστίθεται το υδροξαμικό οξύ (1 mmol) και η υπόλοιπη ποσότητα του διαλύτη (18 ml) και αφήνεται για 5 λεπτά στους 0 °C. Στη συνέχεια προστίθεται η βάση DIPEA (0.5 ml, 3 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24-48 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη του μίγματος της αντίδρασης σε παγωμένο νερό και εκχυλίσσεις με διχλωρομεθάνιο. Μετά από ξήρανση και συμπύκνωση της οργανικής στοιβάδας παραλαμβάνεται το crude προϊόν. Πραγματοποιείται καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης όσες φορές χρειαστεί.

N-(Εξανούλοξυ)κινναμίδιο (56)



C₁₅H₁₉NO₃
E.M.: 261,1365
M.W.: 261,32

Υποκίτρινο στερεό. Απόδοση: 77% (240 mg). R_f(9) = 0.72. σ.τ.: 55-60 °C.

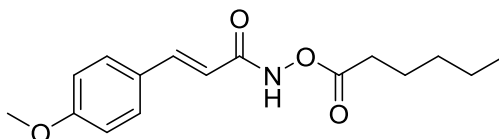
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με C/M 9/1 και η δεύτερη με C/M 97/3

¹H-NMR (200 MHz, CHCl₃) δ 9.59 (brs, 1H, NH), 7.74 (d, J = 16 Hz, 1H, CHCHC(=O)), 7.55-7.41 (m, 2H, Ar), 7.41-7.27 (m, 3H, Ar), 6.50 (d, J = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 2.50 (t, J = 8 Hz, 2H, C(=O)CH₂), 1.81-1.56 (m, 2H, CH₂), 1.41-1.18 (m, 4H, CH₂), 0.97-0.75 (m, 3H, CH₃)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 171.9 (OC(=O)), 165.1 (C(=O)NH), 143.6, 134.3, 130.3, 128.9 (Ar), 128.1 (Ar), 115.7 (CHC(=O)), 31.7 (C(=O)CH₂), 31.1 (CH₂), 24.4 (CH₂), 22.2 (CH₂), 13.9 (CH₃)

HRMS: 284.1246 (M+Na)⁺, (Calc. 284.1257)

(E)-N-(Εξανούλοξυ)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλαμίδιο (57)



C₁₆H₂₁NO₄
E.M.: 291,1471
M.W.: 291,35

Υποκίτρινο στερεό. Απόδοση: 46% (160 mg). R_f(9) = 0.75. σ.τ.: 75-80 °C.

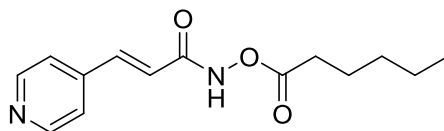
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με C/M 9/1 και η δεύτερη με C/M 97/3

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.37 (brs, 1H, NH), 7.69 (d, J = 16 Hz, 1H, CHCHC(=O)), 7.43 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 6.86 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 6.34 (d, J = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 3.80 (s, 3H, OCH₃) 2.49 (t, J = 8 Hz, 2H, C(=O)CH₂), 1.80-1.59 (m, 2H, CH₂), 1.40-1.21 (m, 4H, CH₂), 0.96-0.78 (m, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 171.9 (OC(=O)), 165.6 (C(=O)NH), 161.3 (C-O), 143.1, 129.8 (Ar), 127.1, 114.2 (Ar), 113.2 (CHC(=O)), 55.3 (OCH₃), 31.6 (C(=O)CH₂), 31.1 (CH₂), 24.4 (CH₂), 22.2 (CH₂), 13.8 (CH₃)

HRMS: 314.1355 (M+Na)⁺, (Calc. 314.1363)

(E)-N-(Εξανούλοξυ)-3-(πυριδιν-4-υλο)ακρυλαμίδιο (60)



C₁₄H₁₈N₂O₃
E.M.: 262,1317
M.W.: 262,31

Κίτρινο στερεό. Απόδοση: 23% (30 mg). R_f(9) = 0.44. σ.τ.: 60-65 °C.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με C/M 9/1 και η δεύτερη με C/M 9/1 έως 85/15

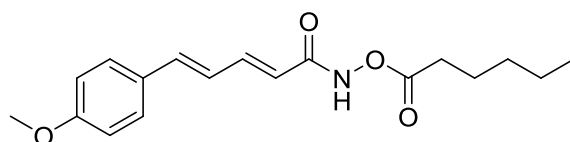
Παρατήρηση: Έγινε λάθος επιλογή κλασμάτων στη πρώτη στήλη και χάθηκε αρκετή ποσότητα προϊόντος και ίσως σε αυτό οφείλεται η χαμηλή απόδοση.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.68-8.42 (m, 2H, Ar), 7.63 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHCHC(=O)), 7.42-7.26 (m, 2H, Ar), 6.68 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O)), 2.47 (t, $J = 8$ Hz, 2H, C(=O)CH_2), 1.76- 1.50 (m, 2H, CH_2), 1.42-1.10 (m, 4H, CH_2), 0.94-0.68 (m, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 171.9 (OC(=O)), 163.2 (C(=O)NH), 150.1 (Ar), 142.3, 139.9, 122.1 (Ar), 121.2 (CHC(=O)), 31.8 (C(=O)CH_2), 31.2 (CH_2), 24.5 (CH_2), 22.3 (CH_2), 13.9 (CH_3)

HRMS: 263.1383 (M+H^+), (Calc. 263.1390)

(2E, 4E)-N-(Εξανοϋλοξυ)-5-(4-μεθοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διεναμίδιο (61)



$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$
E.M.: 317,1627
M.W.: 317,39

Κίτρινο στερεό. Απόδοση: 43% (30 mg). $R_f(9) = 0.70$. σ.τ.: 102-108 °C.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με C/M 9/1, η δεύτερη με C/M 97/3 και η τρίτη με C/M 98/2

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 9.58 (brs, 1H, NH), 7.49 (dd, $J = 16$ Hz, 6 Hz, Hz, 1H, CH), 7.41-7.28 (m, 2H, Ar, CH), 6.94-6.58 (m, 4H, Ar, CH), 6.00 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O)), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.49 (t, $J = 8$ Hz, 2H, C(=O)CH_2), 1.78-1.58 (m, 2H, CH_2), 1.42-1.17 (m, 4H, CH_2), 0.95-0.78 (m, 3H, CH_3)

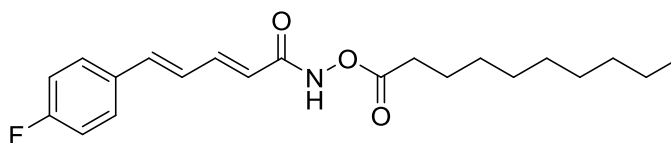
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 172.2 (OC(=O)), 165.8 (C(=O)NH), 160.5 (C-O), 144.4, 140.9, 128.8 (Ar), 124.0, 117.2 (CHC(=O)), 114.3 (Ar), 55.4 (OCH_3), 31.8 (CH_2), 31.2 (CH_2), 24.5 (CH_2), 22.3 (CH_2), 14.0 (CH_3)

HRMS: 340.1509 (M+Na^+), (Calc. 340.1519)

5.2.7 Γενική μέθοδος σύνθεσης Ο-ακυλοϋποκατεστημένων υδροξαμικών οξέων με αλειφατικό οξύ

Το οξύ (1 mmol) διαλύεται μερικώς ή πλήρως σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο ή διχλωρομεθάνιο (2.8 ml) και στους 0 °C προστίθεται το EDC (171 mg, 1.1 mmol), το HOBt (149 mg, 1.1 mmol) και η τριαιθυλαμίνη (111 mg, 1.1 mmol) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Στη συνέχεια, στους 0 °C γίνεται η προσθήκη του υδροξαμικού οξέος (1 mmol) σε τετραϋδροφουράνιο ή διχλωρομεθάνιο (4.2 ml) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 48-72 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση του διαλύτη της αντίδρασης και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης όσες φορές χρειαστεί.

(2E, 4E)-N-(Δεκανοϋλοξυ)-5-(4-φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διεναμίδιο (54)



C₂₁H₂₈FNO₃
E.M.: 361,2053
M.W.: 361,46

Κίτρινο στερεό. Απόδοση: 46% (120 mg). R_f(9) = 0.80. σ.τ.: 70-75 °C.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με C/M 9/1 και η δεύτερη με C/M 97/3

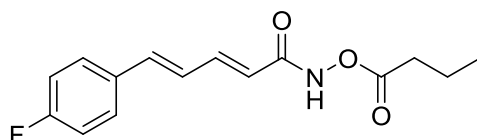
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, *J* = 16, 4 Hz, 1H, CH), 7.48-7.42 (m, 2H, Ar), 7.10-7.03 (m, 2H, Ar), 6.91 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CH), 6.81 (dd, *J* = 16, 4 Hz, 1H, CH), 6.06 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 2.54 (t, *J* = 8 Hz, 2H, C(=O)CH₂), 1.74 (quintet, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 1.43-1.25 (m, 12H, CH₂), 0.90 (t, *J* = 8 Hz, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 172.1 (OC(=O)), 165.2 (C(=O)NH), 163.1 (d, *J*_{C-F} = 253 Hz, C-F), 143.6, 139.7, 132.3 (d, *J*_{C-F} = 3 Hz), 129.0 (d, *J*_{C-F} = 8 Hz, Ar), 125.9 (d, *J*_{C-F} = 3 Hz), 118.6 (CHC(=O)), 115.9 (d, *J*_{C-F} = 22 Hz, Ar), 31.9 (C(=O)CH₂), 31.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.1 (CH₂), 24.8 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃)

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -111.74

HRMS: 384.1954 ($\text{M}+\text{Na}^+$), (Calc. 384.1945)

(2E, 4E)-N-(Βουτυρυλοξυ)-5-(4-φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διεναμίδιο (55)



$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$
E.M.: 277,1114
M.W.: 277,30

Κίτρινο στερεό. Απόδοση: 38% (80 mg). $R_f(9) = 0.78$. σ.τ.: 83-87 °C.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με C/M 9/1, η δεύτερη με C/M 97/3 και η τρίτη με C/M 98/2

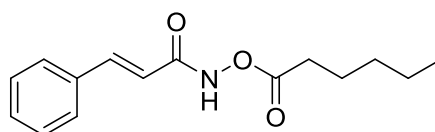
^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (brs, 1H, NH), 7.61-7.45 (m, 1H, CH), 7.08-6.92 (m, 3H, Ar, CH), 6.83-6.66 (m, 3H, Ar, CH), 6.05 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{CHC}(\text{=O})$), 2.48 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $\text{C}(\text{=O})\text{CH}_2$), 1.73 (sextet, $J = 8$ Hz, 2H, CH_2), 0.98 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 172.0 ($\text{OC}(\text{=O})$), 165.4 ($\text{C}(\text{=O})\text{NH}$), 163.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 249$ Hz, C-F), 143.8 (CH), 139.8 (CH) 132.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 129.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz, Ar), 125.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, CH), 118.5 ($\text{CHC}(\text{=O})$), 116.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, Ar), 33.6 ($\text{C}(\text{=O})\text{CH}_2$), 18.4 (CH_2), 13.6 (CH_3)

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -111.73

HRMS: 300.1014 ($\text{M}+\text{Na}^+$), (Calc. 300.1006)

N-(Εξανοϋλοξυ)κινναμαμίδιο (56)



$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$
E.M.: 261,1365
M.W.: 261,32

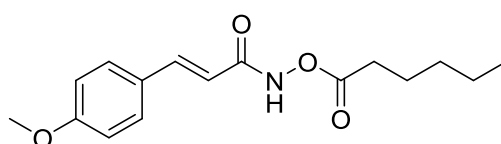
Σκούρο κόκκινο στερεό. Απόδοση: 26% (80 mg). $R_f(9) = 0.74$.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με C/M 9/1 και η δεύτερη με C/M 97/3

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα του ^1H και ^{13}C NMR ταυτίζονται με αυτά της προηγούμενης μεθόδου.

HRMS: 284.1264 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, (Calc. 284.1257)

(E)-N-(Εξανοϋλοξυ)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλαμίδιο (57)



$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$
E.M.: 291,1471
M.W.: 291,35

Σκούρο κόκκινο στερεό. Απόδοση: 46% (135 mg). $R_f(9) = 0.74$.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με C/M 9/1 και η δεύτερη με C/M 97/3

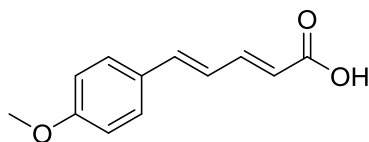
Τα φασματοσκοπικά δεδομένα του ^1H και ^{13}C NMR ταυτίζονται με αυτά της προηγούμενης μεθόδου.

HRMS: 314.1372 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, (Calc. 314.1363)

5.2.8 Γενική μέθοδος σαπωνοποίησης

Σε αναδευόμενο διάλυμα του εστέρα (1 mmol) σε αιθανόλη (2 ml, 0.5 M) προστίθεται στάγδην υδατικό διάλυμα NaOH 2M (80 mg, 2 mmol σε 1 ml νερού) και αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση του διαλύτη, οξίνιση σε pH = 1 με υδατικό διάλυμα HCl 1M και εκχυλίσες με διχλωρομεθάνιο. Αν η οργανική στοιβάδα έχει δυσδιάλυτο στερεό προστίθεται λίγη μεθανόλη. Μετά από ξήρανση και συμπύκνωση της οργανικής στοιβάδας παραλαμβάνεται το στερεό οξύ.

(2E, 4E)-5-(4-Μεθοξυφαινουλο)πεντα-2,4-διενοϊκό οξύ (64)¹¹⁰



C₁₂H₁₂O₃
E.M.: 204.0786
M.W.: 204.23

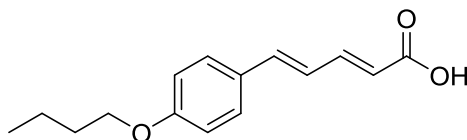
Υποκίτρινο στερεό. Απόδοση: 40% (180 mg). R_f(9) = 046.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.42–7.16 (m, 3H, Ar, CH), 6.88–6.58 (m, 4H, Ar, CH), 5.82 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 3.74 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (C=O), 160.3 (C-O), 146.7 (CH), 140.0 (CH), 131.0 (Ar), 128.6 (Ar), 123.9 (CH), 119.6 (CHC(=O)), 114.1 (Ar), 54.6 (CH₃)

(2E, 4E)-5-(4-Βουτοξυφαινουλο)πεντα-2,4-διενοϊκό οξύ (65)



C₁₅H₁₈O₃
E.M.: 246.1256
M.W.: 246.31

Κίτρινο στερεό. Απόδοση: 76% (370 mg). R_f(9) = 0.56. σ.τ.: 205-210 °C.

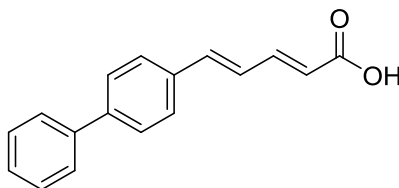
Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.58-7.33 (m, 2H, Ar, CH), 7.29-7.04 (m, 1H, Ar, CH), 7.00-6.74 (m, 3H, Ar, CH), 5.89 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 4.03-3.88 (m, 2H, OCH₂), 1.74-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.49-1.28 (m, 2H, CH₂), 0.99-0.73 (m, 3H, CH₃)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.8 (C=O), 159.6 (C-O), 144.9, 139.8, 128.8 (Ar), 128.6, 124.3, 120.8 (CHC(=O)), 114.9 (Ar), 67.4 (OCH₂), 30.8 (CH₂), 18.8 (CH₂), 13.7 (CH₃)

HRMS: 269.1139 (M+Na)⁺, (Calc. 269.1148)

(2E, 4E)-5-([1,1'-Διφαινυλο]-4-υλο)πεντα-2,4-διενοϊκό οξύ (66)



C₁₇H₁₄O₂
E.M.: 250.0994
M.W.: 250.30

Λευκό στερεό. Απόδοση: 38% (190 mg). R_f(9) = 0.34. σ.τ.: 160 °C (Αποσύνθεση).

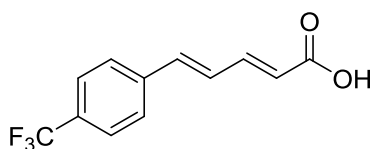
Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84-7.58 (m, 6H, Ar, CH), 7.54-7.45 (m, 2H, Ar, CH), 7.42-7.31 (m, 2H, Ar, CH), 7.23-7.05 (m, 2H, Ar, CH) 6.04 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.6 (C=O), 144.2, 140.4, 139.4, 139.3, 135.2, 129.0, 127.8, 127.0, 126.7, 126.5, 122.4 (CHC(=O))

HRMS: 273.0873 (M+Na)⁺, (Calc. 273.0886)

(2E, 4E)-5-(4-(Τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκό οξύ (68)



C₁₂H₉F₃O₂
E.M.: 242.0555
M.W.: 242.20

Υποκίτρινο στερεό. Απόδοση: 99% (870 mg). R_f(9) = 0.51. σ.τ.: 219-225 °C.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

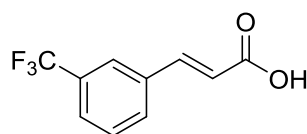
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.42 (brs, 1H, OH), 7.78 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 7.73 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 7.42–7.22 (m, 2H, CH), 7.14 (d, J = 16 Hz, 1H, CH), 6.11 (d, J = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 163.4 (C=O), 143.6 (CH), 140.1 (Ar), 137.9 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 32 Hz, C-CF₃), 127.7 (Ar), 125.7 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 4 Hz, Ar) 124.2 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 273 Hz, C-F₃), 124.0 (CHC(=O))

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -61.03

HRMS: 265.0449 (M+Na)⁺, (Calc. 265.0447)

(E)-3-(3-(Τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλικό οξύ (69)¹¹¹



C₁₀H₇F₃O₂
E.M.: 216.0398
M.W.: 216.16

Λευκό στερεό. Απόδοση: 99% (580 mg). R_f(9) = 0.45.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

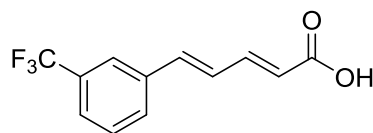
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.55 (brs, 1H, OH), 8.07 (s, 1H, Ar), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.72-7.58 (m, 2H, Ar, CH), 6.71 (d, J = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 162.3 (C=O), 142.2, 135.5, 131.8, 129.9, 129.8 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 32 Hz, C-CF₃), 126.4 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 4 Hz, Ar), 124.9 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 4 Hz, Ar), 124.0 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 274 Hz, C-F₃), 121.5 (CHC(=O))

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -61.24

HRMS: 239.0288 (M+Na)⁺, (Calc. 239.0290)

(2E, 4E)-5-(3-(Τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκό οξύ (70)



C₁₂H₉F₃O₂
 E.M.: 242.0555
 M.W.: 242.20

Λευκό στερεό. Απόδοση: 98% (155 mg). R_f(9) = 0.44. σ.τ.: 160-165 °C.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

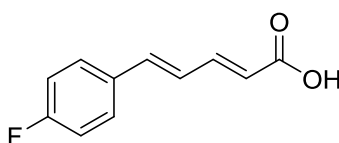
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (brs, 1H, OH), 7.92 (s, 1H, Ar), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.72-7.58 (m, 2H, Ar, CH), 7.41-7.24 (m, 2H, Ar, CH), 7.15 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CH), 6.08 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.4 (C=O), 143.7, 137.8, 137.2, 130.8, 129.7 (q, *J*_{C-F} = 32 Hz, C-CF₃), 129.9, 128.6, 125.1 (q, *J*_{C-F} = 4 Hz, Ar), 124.1 (q, *J*_{C-F} = 274 Hz, C-F₃), 123.5 (CHC(=O)), 123.5 (q, *J*_{C-F} = 4 Hz, Ar)

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61.26

HRMS: 265.0451 (M+Na)⁺, (Calc. 265.0447)

(2E, 4E)-5-(4-Φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκό οξύ (71)



C₁₁H₉FO₂
 E.M.: 192.0587
 M.W.: 192.19

Λευκό στερεό. Απόδοση: 95% (420 mg). R_f(9) = 0.48. σ.τ.: 165-170 °C.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

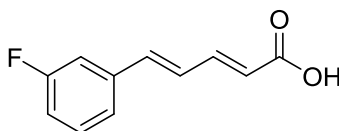
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66-7.57 (m, 2H, Ar, CH), 7.33-7.26 (m, 1H, Ar, CH), 7.25-7.18 (m, 2H, Ar, CH), 7.09-6.96 (m, 2H, Ar, CH), 6.02 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 168.2 (C=O), 162.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 248$ Hz, C-F), 143.1, 137.8, 132.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz), 129.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz, Ar), 126.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 2$ Hz), 124.0 (CHC(=O)), 115.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, Ar)

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -112.41

HRMS: 215.0489 (M+Na) $^+$, (Calc. 215.0479)

(2E, 4E)-5-(3-Φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϊκό οξύ (72)¹¹²



$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FO}_2$
E.M.: 192.0587
M.W.: 192.19

Κίτρινο στερεό. Απόδοση: 94% (575 mg). $R_f(9) = 0.47$.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

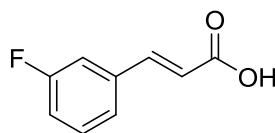
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (brs, 1H, OH), 7.47-7.28 (m, 4H, Ar, CH), 7.23-7.10 (m, 2H, Ar, CH), 7.03 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CH), 6.04 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O))

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 167.5 (C=O), 162.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 244$ Hz, C-F), 143.9 (CH), 138.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz, Ar), 138.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz), 130.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz, Ar), 128.2 (CH), 123.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz), 123.2 (CHC(=O)), 115.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, Ar), 113.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz, Ar)

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -113.04

HRMS: 215.0478 (M+Na) $^+$, (Calc. 215.0479)

(E)-3-(3-Φθοροφαινυλο)ακρυλικό οξύ (73)¹¹³



C₉H₇FO₂
E.M.: 166.0430
M.W.: 166.15

Λευκό στερεό. Απόδοση: 92% (550 mg). R_f(9) = 0.41.

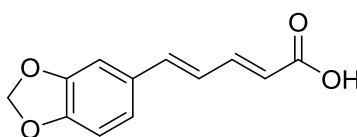
Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.52 (bs, 1H, OH), 7.61 (s, 1H, Ar), 7.60-7.56 (m, 1H, Ar, CH), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.49-7.42 (m, 1H, Ar, CH), 7.29-7.20 (m, 1H, Ar, CH), 6.61 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.4 (C=O), 162.5 (d, *J*_{C-F} = 244 Hz, C-F), 142.6 (d, *J*_{C-F} = 3 Hz), 136.8 (d, *J*_{C-F} = 8 Hz, Ar), 130.8 (d, *J*_{C-F} = 8 Hz, Ar), 124.6 (d, *J*_{C-F} = 3 Hz), 120.9 (CHC(=O)), 116.9 (d, *J*_{C-F} = 21 Hz, Ar), 114.4 (d, *J*_{C-F} = 22 Hz, Ar)

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -112.84

(2*E*, 4*E*)-5-(Βενζο[*d*][1,3]διοξολ-5-υλο)πεντα-2,4-διενοϊκό οξύ (74)¹¹⁴



C₁₂H₁₀O₄
E.M.: 218.0579
M.W.: 218.21

Κίτρινο στερεό. Απόδοση: 96% (425 mg). R_f(9) = 0.47.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

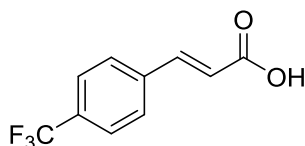
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (brs, 1H, OH), 7.36-7.26 (m, 1H, CH), 7.23 (s, 1H, Ar), 7.01 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 6.99-6.95 (m, 2H, CH), 6.92 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 6.05 (s, 2H, O-CH₂-O), 5.93 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.6 (C=O), 148.1 (Ar), 148.0 (Ar), 144.6, 139.8, 130.5, 124.9, 123.1, 121.1, 108.5, 105.7, 101.4 (O-CH₂-O)

5.2.9 Σύνθεση του (*E*)-3-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλικού οξέος με συμπύκνωση Knoevenagel τροποποιημένη από τους Verley-Doebner

Σε αναδευόμενο διάλυμα της αλδεΐδης (1 mmol) σε πυριδίνη (0.1 ml, 10 M) και πιπεριδίνη (1-2 σταγόνες) προστίθεται το μηλονικό οξύ (104 mg, 1 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης τίθεται υπό αναρροή (130 °C). Σε μία ώρα το μίγμα αποχύνεται σε παγωμένο νερό, γίνεται ρύθμιση του pH να είναι περίπου 1 με υδατικό διάλυμα HCl 1M και καταβυθίζεται λευκό στερεό. Πραγματοποιούνται εκπλύσεις του στερεού με παγωμένο νερό και εκχυλίσσεις με διχλωρομεθάνιο και λίγη μεθανόλη. Μετά από ξήρανση και συμπύκνωση της οργανικής στοιβάδας παραλαμβάνεται το στερεό οξύ.

(*E*)-3-(4-(Τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλικό οξύ (67)¹¹⁵



C₁₀H₇F₃O₂
E.M.: 216.0398
M.W.: 216.16

Λευκό στερεό. Απόδοση: 62% (770 mg). R_f(9) = 0.38.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.59 (brs, 1H, OH), 7.98–7.86 (m, 2H, Ar), 7.81–7.71 (m, 2H, Ar), 7.66 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHCHC(=O)), 6.67 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

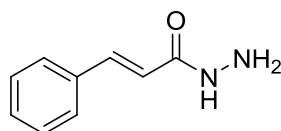
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.2 (C=O), 142.0 (CHCHC(=O)), 138.3 (Ar), 129.9 (q, *J*_{C-F} = 32 Hz, C-CF₃), 128.8 (Ar), 125.6 (q, *J*_{C-F} = 4 Hz, Ar), 124.0 (q, *J*_{C-F} = 273 Hz, Ar), 122.2 (CHC(=O))

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -61.36

5.2.10 Γενική μέθοδος σύνθεσης υδραζιδίων από καρβοξυλικά οξέα

Το οξύ (1 mmol) διαλύεται μερικώς ή πλήρως σε ακετονιτρίλιο (2 ml), προστίθεται το EDC (186 mg, 1.2 mmol) και το HOBt (162 mg, 1.2 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Σε ξεχωριστή φιάλη προστίθεται η υδατική υδραζίνη (200 mg, 4 mmol), η υπόλοιπη ποσότητα του διαλύτη (1 ml) και κυκλοεξάνιο (2-3 σταγόνες) και το διάλυμα τίθεται στους 0 °C (πάγος και αλάτι). Ακολουθεί στάγδην προσθήκη του πρώτου μίγματος με το ενεργοποιημένο οξύ και αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Στη συνέχεια γίνεται συμπύκνωση του διαλύτη, προσθήκη νερού και εκχυλίσσεις με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική στοιβάδα εκπλένεται με υδατικό διάλυμα NaHCO₃ 10%, ξηραίνεται και συμπυκνώνεται.

Κινναμωμικό υδραζίδιο (75)¹⁰⁰



C₉H₁₀N₂O
E.M.: 162.0793
M.W.: 162.19

Υποκίτρινο στερεό. Απόδοση: 93% (120 mg). R_f(9) = 0.38.

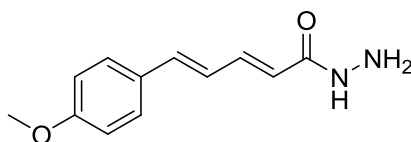
Παρατήρηση: Ανακρυστάλλωση από διχλωρομεθάνιο.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.32 (brs, 1H, NH), 7.59-7.24 (m, 6H, Ar, CH), 6.51 (d, 1H, *J* = 16 Hz, CHC=O), 4.47 (s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.4 (C=O), 138.1 (CHCHC(=O)), 134.9 (Ar), 129.4 (Ar), 129.0 (Ar), 127.5 (Ar), 120.3 (CHC=O)

(2*E*, 4*E*)-5-(4-Μεθοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϋδραζίδιο (76)



C₁₂H₁₄N₂O₂
 E.M.: 218,1055
 M.W.: 218,26

Λευκό στερεό. Απόδοση: 46% (50 mg). R_f(9) = 0.32. σ.τ.: 148 °C (Αποσύνθεση).

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (brs, 1H, NH), 7.45 (d, *J* = 8 Hz, 2H, CH, Ar), 7.31-6.97 (m, 1H, Ar, CH), 6.95-6.78 (m, 4H, Ar, CH), 5.96 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 4.34 (s, 2H, NH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃)

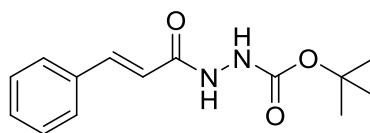
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.9 (C=O), 159.7 (C-O), 139.1, 137.8, 129.0, 128.7 (Ar), 124.8, 122.2 (CHC(=O)), 114.3 (Ar), 55.3 (OCH₃)

HRMS: 241.0958 (M+Na)⁺, (Calc. 241.0947)

5.2.11 Γενική μέθοδος σύνθεσης προστατευμένων υδραζιδίων- Αντίδραση σύζευξης

Το οξύ (1 mmol) διαλύεται μερικώς ή πλήρως σε ακετονιτρίλιο (2 ml), προστίθεται το EDC (186 mg, 1.2 mmol) και το HOBt (159 mg, 1.2 mmol) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1-2 ώρες. Σε ξεχωριστή φιάλη προστίθεται η BocNHNH₂ (264 mg, 2 mmol), κυκλοεξένιο (2-3 σταγόνες) και ακετονιτρίλιο (1 ml) και το μίγμα τίθεται στους 0 °C (πάγος και αλάτι). Ακολουθεί στάγδην ποσοτική προσθήκη του πρώτου μίγματος με τη βοήθεια επιπλέον διαλύτη (5 ml) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Στη συνέχεια γίνεται συμπύκνωση του διαλύτη και πραγματοποιείται ουδέτερη, όξινη και αλκαλική εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο. Μετά από ξήρανση και συμπύκνωση της οργανικής στοιβάδας παραλαμβάνεται το στερεό προστατευμένο υδραζίδιο.

N'-Boc προστατευμένο 2-κινναμωμικό υδραζίδιο (77)



C₁₄H₁₈N₂O₃
 E.M.: 262.1317
 M.W.: 262.31

Λευκό στερεό. Απόδοση: 70% (140). R_f(9) = 0.59. σ.τ.: 123-127 °C.

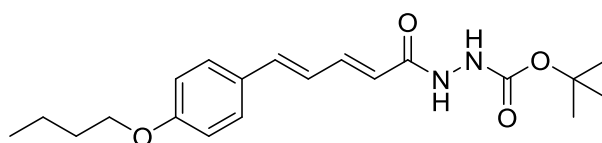
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: C/M 97/3

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (brs, 1H, NH), 7.63 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHCHC(=O)), 7.43-7.32 (m, 2H, Ar), 7.32-7.19 (m, 3H, Ar), 6.52 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 1.47 (s, 9H, CH₃)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 165.8 (C(=O)NH), 156.3 (C(=O)O), 142.7, 134.6, 130.0, 128.8 (Ar), 128.1 (Ar), 117.6 (CHC(=O)), 82.1 (OC(CH₃)₃), 28.3 (CH₃)

HRMS: 285.1214 (M+Na)⁺, (Calc. 285.1209)

***N'*-Boc προστατευμένο 2-((2*E*, 4*E*)-5-(4-βουτοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϋλο)υδραζίδιο (78)**



C₂₀H₂₈N₂O₄
 E.M.: 360.2049
 M.W.: 360.45

Λευκό στερεό. Απόδοση: 36% (170). R_f(9) = 0.66. σ.τ.: 132-137 °C.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: C/M 97/3

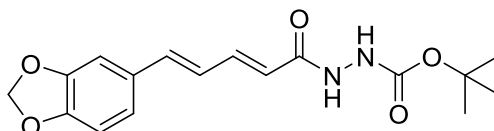
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (brs, 1H, NH), 7.60-7.34 (m, 1H, CH), 7.27 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.14-6.97 (m, 1H, CH), 6.92-6.60 (m, 3H, Ar, CH), 5.98 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 3.92 (t, *J* = 8 Hz, 2H, OCH₂), 1.86-1.66 (m, 2H, CH₂), 1.64-1.37 (m, 11H, CH₂, OC(CH₃)₃), 1.06-0.87 (m, 3H, CH₃)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 166.5 (C(=O)NH), 159.9 (C-O), 156.2 (C(=O)O), 143.3, 140.1, 128.7, 128.6 (Ar), 124.1, 119.3 (CH), 114.7 (Ar), 81.8

(OC(CH₃)₃), 67.8 (OCH₂), 31.3 (CH₂), 28.2 (OC(CH₃)₃), 19.2 (CH₂), 13.9 (CH₃)

HRMS: 383.1935 (M+Na)⁺, (Calc. 383.1941)

***N'*-Boc προστατευμένο 2-((2*E*, 4*E*)-5-(βεζνο[*d*][1,3]διοξολ-5-υλο)πεντα-2,4-διενούλο)υδραζίδιο (79)**



C₁₇H₂₀N₂O₅
E.M.: 332.1372
M.W.: 332.36

Υποκίτρινο στερεό. Απόδοση: 64% (380 mg). R_f(9) = 0.65. σ.τ.: 178-184 °C.

Παρατήρηση: Ανακρυστάλλωση από μεθανόλη.

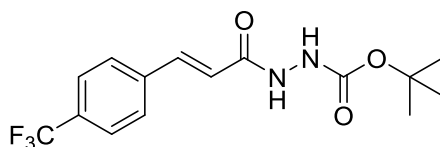
Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.71 (s, 1H, NH), 8.78 (s, 1H, NH), 7.30-7.19 (m, 2H, Ar, CH), 7.01 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 6.99-6.87 (m, 3H, Ar, CH), 6.08 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 6.05 (s, 2H, O-CH₂-O), 1.41 (s, 9H, CH₃)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.0 (C(=O)NH), 155.3 (C(=O)O), 147.9 (Ar), 147.9 (Ar), 140.8, 138.8, 130.7, 125.1, 122.9, 121.6, 108.4, 105.7, 101.3 (O-CH₂-O), 79.1 (C(CH₃)₃), 28.0 (CH₃)

HRMS: 355.1266 (M+Na)⁺, (Calc. 355.1264)

***N'*-Boc προστατευμένο (*E*)-2-(3-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλοϋλο)υδραζίδιο (80)**



C₁₅H₁₇F₃N₂O₃
E.M.: 330.1191
M.W.: 330.31

Λευκό στερεό. Απόδοση: 74% (250 mg). $R_f(9) = 0.57$. σ.τ.: 160-165 °C.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: C/M 97/3 έως 95/5

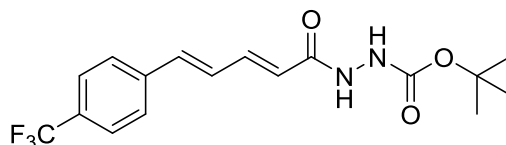
^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.81–7.75 (m, 2H, Ar), 7.74–7.65 (m, 3H, Ar, CH), 6.75 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O)), 1.51 (s, 9H, CH₃)

^{13}C NMR (101 MHz, Methanol- d_4) δ 167.6 (C(=O)NH), 157.7 (C(=O)O), 141.3 (CHCHC(=O)), 139.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 1$ Hz, Ar), 132.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-CF₃), 129.4 (Ar), 126.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 125.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 273$ Hz, C-F₃), 122.2 (CHC(=O)), 82.0 (C(CH₃)₃), 28.5 (CH₃)

^{19}F NMR (376 MHz, Methanol- d_4) δ -64.33

HRMS: 353.1081 (M+Na)⁺, (Calc. 353.1083)

***N'*-Boc προστατευμένο 2-((2*E*, 4*E*)-5-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενούλο)υδραζίδιο (81)**



C₁₇H₁₉F₃N₂O₃

E.M.: 356.1348

M.W.: 356.35

Λευκό στερεό. Απόδοση: 63% (370 mg). $R_f(9) = 0.59$. σ.τ.: 181-186 °C.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

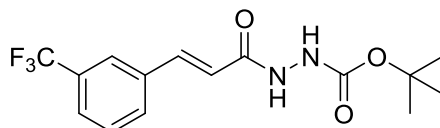
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H, NH), 8.83 (s, 1H, NH), 7.78 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.71 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.38–7.17 (m, 2H, CH), 7.08 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CH), 6.23 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O)), 1.41 (s, 9H, CH₃)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 165.0 (C(=O)NH), 155.5 (C(=O)O), 140.4, 140.3, 137.2, 129.7, 128.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-CF₃), 127.8 (Ar), 125.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 124.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 273$ Hz, C-F₃), 124.4 (CHC(=O)), 79.5 (OC(CH₃)₃), 28.2 (CH₃)

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -61.04

HRMS: 379.1243 (M+Na)⁺, (Calc. 379.1240)

***N'*-Boc προστατευμένο (*E*)-2-(3-(3-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλοϋλο)υδραζίδιο (82)**



C₁₅H₁₇F₃N₂O₃
E.M.: 330.1191
M.W.: 330.31

Λευκό στερεό. Απόδοση: 72% (440 mg). R_f(9) = 0.55. σ.τ.: 155-159 °C.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία σήλης: C/M 97/3 έως 9/1

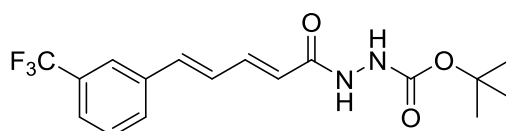
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.83 (s, 1H, NH), 8.91 (s, 1H, NH), 7.95 (s, 1H, Ar), 7.92 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.79-7.57 (m, 3H, Ar, CH), 7.68 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.63 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHCHC(=O)), 6.75 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 1.42 (s, 9H, CH₃)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.4 (C(=O)NH), 155.3 (C(=O)O), 138.5, 135.8, 131.3, 130.1, 129.8 (q, *J*_{C-F} = 31 Hz, C-CF₃), 126.0 (q, *J*_{C-F} = 4 Hz, Ar), 124.2 (q, *J*_{C-F} = 4 Hz, Ar), 124.0 (q, *J*_{C-F} = 273 Hz, C-F₃), 121.7 (CHC(=O)), 79.3 (OC(CH₃)), 28.0 (CH₃)

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61.32

HRMS: 353.1084 (M+Na)⁺, (Calc. 353.1083)

***N'*-Boc προστατευμένο 2-((*2E*, *4E*)-5-(3-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενούλο)υδραζίδιο (83)**



C₁₇H₁₉F₃N₂O₃
E.M.: 356.1348
M.W.: 356.35

Λευκό στερεό. Απόδοση: 87% (170 mg). R_f(9) = 0.55. σ.τ.: 195-200 °C.

Παρατήρηση: Εκπλύσεις με χλωροφόρμιο.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

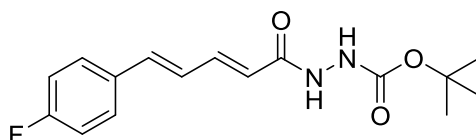
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.83 (s, 1H, NH), 8.84 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, Ar), 7.89 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.72–7.55 (m, 2H, Ar, CH), 7.40–7.22 (m, 2H, Ar, CH), 7.17–7.04 (m, 1H, CH), 6.29–6.14 (m, 1H, CHC(=O)), 1.42 (s, 9H, CH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.7 (C(=O)NH), 155.3 (C(=O)O), 140.1, 137.3, 136.9, 130.7, 129.8, 129.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C- CF_3), 128.9, 124.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 124.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 274$ Hz, C- F_3), 123.9 (CHC(=O)), 123.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 79.1 ($\text{OC(CH}_3)_3$), 28.0 (CH_3)

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -61.19

HRMS: 379.1238 (M+Na^+), (Calc. 379.1240)

***N'*-Boc προστατευμένο 2-((2*E*, 4*E*)-5-(4-φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϋλο)υδραζίδιο (84)**



$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$
E.M.: 306.1380
M.W.: 306.34

Λευκό στερεό. Απόδοση: 37% (70 mg). $R_f(9) = 0.55$.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: C/M 96/4

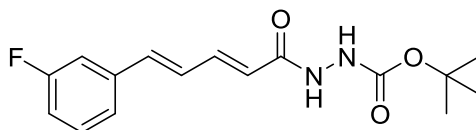
Παρατήρηση: Έμεινε πολύ μικρή ποσότητα για να ληφθεί φάσμα ^{13}C NMR και σημείο τήξεως.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 9.09-8.32 (m, 1H, NH), 7.58-7.12 (m, 4H, CH, Ar, NH), 7.12-6.86 (m, 2H, CH), 6.85-6.47 (m, 2H, Ar), 6.02 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O)), 1.44 (s, 9H, CH_3)

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -111.65

HRMS: 329.1280 (M+Na^+), (Calc. 329.1272)

***N'*-Boc προστατευμένο 2-((2*E*, 4*E*)-5-(3-φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϋλο)υδραζίδιο (85)**

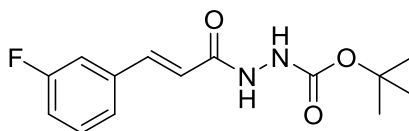


C₁₆H₁₉FN₂O₃
E.M.: 306.1380
M.W.: 306.34

R_f(7) = 0.39.

Παρατήρηση: Δεν καθαρίστηκε τελείως. Μπήκε στην επόμενη αντίδραση ως μίγμα δύο ενώσεων.

***N'*-Boc προστατευμένο (*E*)-2-(3-(3-φθοροφαινυλο)ακρυλοϋλο)υδραζίδιο (86)**



C₁₄H₁₇FN₂O₃
E.M.: 280.1223
M.W.: 280.30

Λευκό στερεό. Απόδοση: 69% (355 mg). R_f(9) = 0.57. σ.τ.: 112-115 °C.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/ AcOEt 7/3 έως 5/5

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (brs, 1H, NH), 7.71 (brs, 1H, NH), 7.57 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHCHC(=O)), 7.24-7.09 (m, 2H, Ar, CH), 7.04 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 6.99-6.89 (m, 1H, Ar), 6.61 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O)), 1.46 (s, 9H, CH₃)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.6 (C=O), 162.9 (d, *J*_{C-F} = 248 Hz, C-F), 156.5 (C(=O)O), 141.0 (CHCHC(=O)), 136.8 (d, *J*_{C-F} = 7 Hz, Ar), 130.2 (d, *J*_{C-F} = 8 Hz), 123.9 (d, *J*_{C-F} = 3 Hz, Ar), 119.2 (CHC(=O)), 116.6 (d, *J*_{C-F} = 21 Hz, Ar), 114.2 (d, *J*_{C-F} = 22 Hz, Ar), 82.0 (OC(CH₃)₃), 28.2 (CH₃)

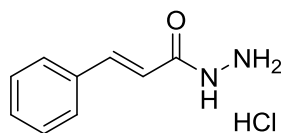
¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -112.72

HRMS: 303.1116 (M+Na)⁺, (Calc. 303.1115)

5.2.12 Γενική μέθοδος αποπροστασίας Boc-προστατευμένων υδραζιδίων

Στο Boc-προστατευμένο υδραζίδιο (1 mmol) προστίθεται διάλυμα HCl 4N σε αιθέρα ή διοξάνη (6.3 ml, 25 mmol) και αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου υπό αργό για 30 λεπτά έως 1 ώρα. Ακολουθεί συμπύκνωση του μίγματος της αντίδρασης, έκπλυση του στερεού με άνυδρο αιθέρα και παραλαβή του στερεού υδραζιδίου υπό τη μορφή υδροχλωρικού άλατος.

Υδροχλωρικό κινναμωμικό υδραζίδιο (87)



C₉H₁₁ClN₂O
E.M.: 198.0560
M.W.: 198.65

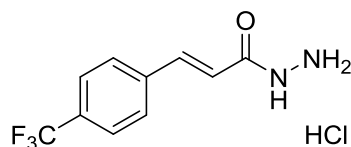
Λευκό στερεό. Απόδοση: 65% (25 mg). R_f(9) = 0.22.

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

Παρατήρηση: Έμεινε πολύ μικρή ποσότητα για να ληφθεί φάσμα ¹³C NMR και σημείο τήξεως.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.33 (brs, 1H, NH), 11.08-9.68 (br, 3H, NH₃), 7.70-7.51 (m, 3H, Ar, CH), 7.50-7.28 (m, 3H, Ar, CH), 6.74 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

Υδροχλωρικό (*E*)-3-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλοϋδραζίδιο (88)



C₁₀H₁₀ClF₃N₂O
 E.M.: 266.0434
 M.W.: 266.65

Λευκό στερεό. Απόδοση: 76% (90 mg). R_f(8) = 0.07. σ.τ.: Πάνω από 220 °C (Αποσύνθεση).

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

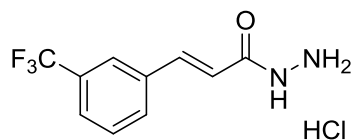
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.54 (brs, 1H, NH), 11.32-9.42 (br, 3H, NH₃), 7.85 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.79 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.72 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CH), 6.92 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

¹³C NMR (101 MHz, DMSO- *d*₆) δ 162.6 (C=O), 140.6 (CHCHC(=O)), 138.2 (Ar), 129.9 (q, *J* = 32 Hz, C-CF₃), 128.6 (Ar), 125.9 (q, *J* = 4 Hz, Ar), 124.0 (q, *J* = 274 Hz, C-F₃), 120.5 (CHC(=O))

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61.31

HRMS: 253.0555 (M+Na)⁺, (Calc. 253.0559)

Υδροχλωρικό (E)-3-(3-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλοϋδραζίδιο (89)



C₁₀H₁₀ClF₃N₂O
 E.M.: 266.0434
 M.W.: 266.65

Λευκό στερεό. Απόδοση: 80% (130 mg). R_f(9) = 0.12. σ.τ.: 165 °C (Αποσύνθεση).

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

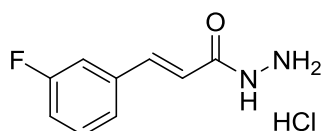
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.49 (brs, 1H, NH), 11.33-9.36 (br, 3H, NH₃), 7.99 (s, 1H, Ar), 7.95 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.83-7.63 (m, 3H, Ar, CH), 6.94 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164.1 (C=O), 140.1, 135.4, 131.6, 130.2, 129.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-CF₃), 126.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 124.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 124.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 274$ Hz, C-F₃), 119.8 (CHC(=O))

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -61.34

HRMS: 253.0561 (M+Na)⁺, (Calc. 253.0559)

Υδροχλωρικό (E)-3-(3-φθοροφαινυλο)ακρυλοϋδραζίδιο (90)



C₉H₁₀ClFN₂O

E.M.: 216.0466

M.W.: 216.64

Λευκό στερεό. Απόδοση: 82% (95 mg). R_f(9) = 0.11. σ.τ.: 185 °C (Αποσύνθεση).

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

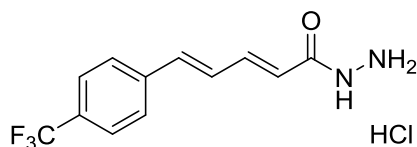
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (brs, 1H, NH), 11.08-9.94 (br, 3H, NH₃), 7.65 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHCHC(=O)), 7.55-7.45 (m, 3H, Ar), 7.34-7.23 (m, 1H, Ar), 6.81 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O))

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164.2 (C=O), 162.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 245$ Hz, C-F), 140.4, 136.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz, Ar), 131.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 9$ Hz, Ar), 124.2, 119.3 (CHC(=O)), 117.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz, Ar), 114.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, Ar)

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -112.70

HRMS: 203.0584 (M+Na)⁺, (Calc. 203.0591)

Υδροχλωρικό (2E, 4E)-5-(4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϋδραζίδιο (91)



C₁₂H₁₂ClF₃N₂O
 E.M.: 292.0590
 M.W.: 292.69

Υποκίτρινο στερεό. Απόδοση: 87% (67 mg). R_f(9) = 0.15. σ.τ.: 160 °C (Αποσύνθεση).

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

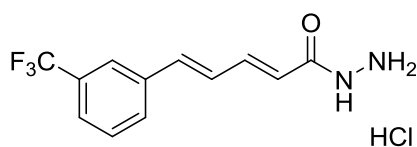
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.30 (brs, 1H, NH), 11.00-8.93 (br, 3H, NH₃), 7.81 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.50-7.37 (m, 1H, CH), 7.36-7.23 (m, 1H, CH), 7.17 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CH), 6.35 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

¹³C NMR (101 MHz, DMSO- *d*₆) δ 164.9 (C=O), 142.2, 140.2, 138.8, 129.4, 129.0 (q, *J*_{C-F} = 32 Hz, C-CF₃), 128.1, 126.0 (q, *J*_{C-F} = 4 Hz, Ar), 124.5 (q, *J*_{C-F} = 273 Hz, C-F₃), 122.2

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61.07

HRMS: 279.0716 (M+Na)⁺, (Calc. 279.0715)

Υδροχλωρικό (2E, 4E)-5-(3-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)πεντα-2,4-διενοϋδραζίδιο (92)



C₁₂H₁₂ClF₃N₂O
 E.M.: 292.0590
 M.W.: 292.69

Υποκίτρινο στερεό. Απόδοση: 88% (108 mg). R_f(9) = 0.17. σ.τ.: Πάνω από 165 °C (Αποσύνθεση).

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

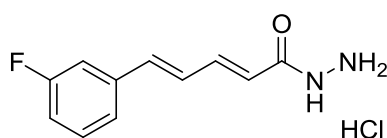
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.41 (brs, 1H, NH), 11.14-9.98 (br, 3H, NH_3), 7.95 (s, 1H, Ar), 7.90 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.73-7.56 (m, 2H, Ar, CH), 7.49-7.26 (m, 2H, Ar, CH), 7.18 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CH), 6.34 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O))

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.4 (C=O), 141.9, 138.4, 137.2, 130.9, 129.9, 129.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C- CF_3), 124.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 274$ Hz, C- F_3), 128.5, 125.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 123.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 121.7 (CHC(=O))

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -61.22

HRMS: 279.0728 (M+Na^+), (Calc. 279.0715)

Υδροχλωρικό (2*E*, 4*E*)-5-(3-φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϋδραζίδιο (93)



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{O}$
E.M.: 242.0622
M.W.: 242.68

Κίτρινο στερεό. Απόδοση: 56% (155 mg). $R_f(9) = 0.15$. $\sigma.τ.$: 168 °C (Αποσύνθεση).

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

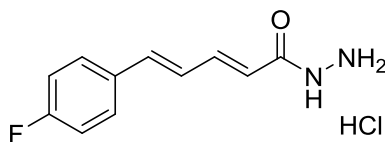
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.44 (brs, 1H, NH), 11.27-9.84 (br, 3H, NH_3), 7.48 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.45-7.33 (m, 3H, Ar, CH), 7.29-7.12 (m, 2H, Ar, CH), 7.08 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CH), 6.31 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O))

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.4 (C=O), 162.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 244$ Hz, C-F), 142.0 (CH), 138.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 2$ Hz), 138.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz, Ar), 130.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz, Ar), 128.0 (CH), 123.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 2$ Hz), 121.3 (CHC(=O)), 115.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz, Ar), 113.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz, Ar)

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -113.06

HRMS: 229.0748 (M+Na^+), (Calc. 229.0747)

Υδροχλωρικό (2E, 4E)-5-(4-φθοροφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϋδραζίδιο (94)



C₁₁H₁₂ClFN₂O
E.M.: 242.0622
M.W.: 242.68

Λευκό στερεό. Απόδοση: 38% (20 mg). R_f(9) = 0.09. σ.τ.: Πάνω από 220 °C (Αποσύνθεση).

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

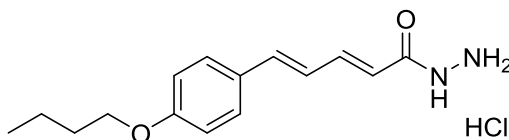
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.29 (brs, 1H, NH), 11.12-9.53 (br, 3H, NH₃), 7.72-7.61 (m, 2H, Ar, CH), 7.46-7.34 (m, 1H, Ar, CH), 7.29-7.17 (m, 2H, Ar, CH), 7.09 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 6.26 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHC(=O))

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.6 (C=O), 162.4 (d, *J*_{C-F} = 248 Hz, C-F), 142.3 (CH), 139.1 (CH), 132.6 (d, *J*_{C-F} = 3 Hz), 129.3 (d, *J*_{C-F} = 9 Hz, Ar), 126.3 (d, *J*_{C-F} = 2 Hz), 120.3 (CHC(=O)), 115.8 (d, *J*_{C-F} = 22 Hz, Ar)

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -112.06

HRMS: 229.0753 (M+Na)⁺, (Calc. 229.0747)

Υδροχλωρικό (2E, 4E)-5-(4-βουτοξυφαινυλο)πεντα-2,4-διενοϋδραζίδιο (95)



C₁₅H₂₁ClN₂O₂
E.M.: 296.1292
M.W.t: 296.80

Κίτρινο στερεό. Απόδοση: 81% (85 mg). R_f(9) = 0.14. σ.τ.: 190 °C (Αποσύνθεση).

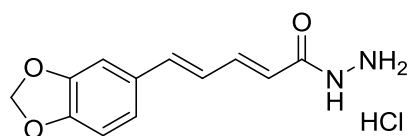
Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.27 (brs, 1H, NH), 11.18-9.93 (br, 3H, NH_3), 7.52 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.39 (dd, $J = 16, 4$ Hz, 1H, CH), 7.08-6.96 (m, 2H, CH), 6.94 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 6.20 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O)), 4.00 (t, $J = 8$ Hz, 2H, OCH_2), 1.69 (quintet, $J = 8$ Hz, 2H, CH_2), 1.43 (sextet, $J = 8$ Hz, 2H, CH_2), 0.93 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.8 (C=O), 159.5 (C-O), 142.9 (CH), 140.3 (CH), 128.8 (Ar), 128.5 (Ar), 124.0 (CH), 118.8 (CHC(=O)), 114.8 (Ar), 67.3 (OCH_2), 30.7 (CH_2), 18.7 (CH_2), 13.6 (CH_3)

HRMS: 283.1409 (M+Na^+), (Calc. 283.1417)

Υδροχλωρικό (2*E*, 4*E*)-5-(βενζο[*d*][1,3]διοξολ-5-υλο)πεντα-2,4-διενοϋδραζίδιο (96)



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$
E.M.: 268.0615
M.W.: 268.70

Κίτρινο στερεό. Απόδοση: 99% (140 mg). $R_f(9) = 0.13$. $\sigma.t.$: 215 °C (Αποσύνθεση).

Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.29 (brs, 1H, NH), 11.12-9.98 (br, 3H, NH_3), 7.42-7.32 (m, 1H, CH), 7.29 (s, 1H, Ar), 7.06-6.97 (m, 3H, Ar, CH), 6.92 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 6.20 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHC(=O)), 6.05 (s, 2H, O- CH_2 -O),

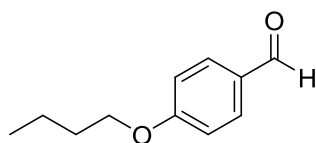
^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.7 (C=O), 148.2 (Ar), 148.0 (Ar), 142.7, 140.4, 130.5, 124.7, 123.3, 119.2, 108.5, 105.8, 101.4 (O- CH_2 -O)

HRMS: 255.0739 (M+Na^+), (Calc. 255.0740)

5.2.13 Γενική μέθοδος σύνθεσης αλκοξυ-αλδεϋδών από τη παρα-υδροξυβενζαλδεΐδη

Σε pressure vessel προστίθεται η παρα-υδροξυβενζαλδεΐδη (122 mg, 1 mmol), ανθρακικό κάλιο (166 mg, 1.2 mmol) και ακετονιτρίλιο (2 ml, 0.5 M) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Ύστερα γίνεται προσθήκη του αντίστοιχου αλκυλαλογονιδίου (1 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης τίθεται υπό αναρροή και αφήνεται υπό ανάδευση για 16 ώρες. Αν έχει μείνει πρώτη ύλη γίνεται προσθήκη αλκυλαλογονιδίου (0.15 mmol) και ανθρακικού καλίου (42 mg, 0.3 mmol) και αφήνεται για άλλες 16 ώρες υπό αναρροή. Ακολουθεί διήθηση από Celite και συμπύκνωση του διηθήματος για παραλαβή της επιθυμητής αλδεΐδης.

4-(Βουτυλοξυ)βενζαλδεΐδη (30)¹¹⁶



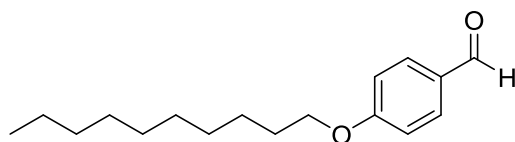
C₁₁H₁₄O₂
E.M.: 178.0994
M.W.: 178.23

Πορτοκαλοκίτρινο έλαιο. Απόδοση: 98% (1.7 g). R_f(3) = 0.60.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.84 (s, 1H, C(=O)H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 6.96 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 4.01 (t, J = 6 Hz, 2H, OCH₂), 1.77 (quintet, J = 6 Hz, 2H, CH₂), 1.48 (sextet, J = 6 Hz, 2H, CH₂CH₃), 0.95 (d, J = 6 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 190.9 (C=O), 164.4 (C-O), 132.1 (Ar), 129.8 (Ar), 114.8 (Ar), 68.2 (OCH₂), 31.2 (CH₂), 19.3 (CH₂), 13.9 (CH₃)

4-(Δεκυλοξυ)βενζαλδεΐδη (31)¹¹⁷



C₁₇H₂₆O₂
E.M.: 262.1933
M.W.: 262.39

Άχρωμο έλαιο. Απόδοση: 99% (2.1 g). R_f(2) = 0.56.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: PE/AcOEt 95/5

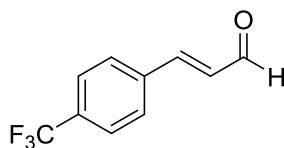
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (s, 1H, C(=O)H), 7.75 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 6.92 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 3.96 (t, *J* = 6 Hz, 2H, OCH₂), 1.72 (quintet, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂), 1.47–1.06 (m, 14H), 0.83 (d, *J* = 6 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 190.6 (C=O), 164.2 (C-O), 131.9 (Ar), 129.7 (Ar), 114.7 (Ar), 68.4 (OCH₂), 31.9 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.0 (CH₂), 25.9 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃)

5.2.14 Γενική μέθοδος σύνθεσης κινναμωμικών αλδεϋδών

Σε flame dried σφαιρική φιάλη προστίθεται η αλδεϋδη (1 mmol), άνυδρο διχλωρομεθάνιο (2.5 ml, 0.4 M) και το υλίδιο PH₃P=CHCH(=O) (335-396 mg, 1.1-1.3 mmol) και αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου υπό ανάδευση για 16 ώρες. Ελέγχεται η πορεία της αντίδρασης με TLC και ¹H NMR για την απουσία αλδεϋδης και ακολουθεί συμπύκνωση του διαλύτη της αντίδρασης. Στη συνέχεια πραγματοποιείται γρήγορη χρωματογραφία στήλης για την απομάκρυνση του PH₃P(=O) και τέλος καθαρισμός της αλδεϋδης από τα παραπροϊόντα με αργή χρωματογραφία στήλης όσες φορές χρειαστεί.

(*E*)-3-(4-(Τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλαλδεϋδη (37)¹¹⁸



C₁₀H₇F₃O
E.M.: 200.0449
M.W.: 200.16

Λευκό στερεό. Απόδοση: 62% (858 mg). $R_f(2) = 0.28$.

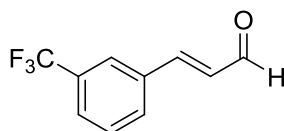
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με PE/AcOEt 9/1 έως 7/3 και η δεύτερη 92/8 έως 85/15.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (d, $J = 8$ Hz, 1H, C(=O)H), 7.76-7.58 (m, 4H, Ar), 7.49 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHCHC(=O)), 6.76 (dd, $J = 16$ Hz, 8 Hz, 1H, CHC(=O))

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 193.3 (C=O), 150.4 (CHCHC(=O)), 137.5 (Ar), 132.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, C-CF₃), 130.7 (CHC(=O)), 128.7 (Ar), 123.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 274$ Hz, C-F₃), 126.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar)

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -63.42

(E)-3-(3-(Τριφθορομεθυλο)φαινυλο)ακρυλαλδεΐδη (38)¹¹⁹



$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}$
E.M.: 200.0449
M.W.: 200.16

Κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 52% (365 mg). $R_f(6) = 0.46$.

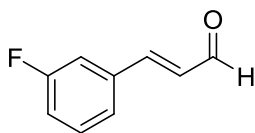
Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με PE/AcOEt 92/8 έως 8/2 και η δεύτερη με 98/2 έως 95/5.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (d, $J = 8$ Hz, 1H, C(=O)H), 7.83 (s, 1H, Ar), 7.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.60 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.53 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHCHC(=O)), 6.80 (dd, $J = 16$ Hz, 8 Hz, 1H, CHC(=O))

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 193.7 (C=O), 150.8 (CHCHC(=O)), 134.7, 131.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 33$ Hz, C-CF₃), 131.3, 129.8, 129.7, 127.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 125.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz, Ar), 123.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 271$ Hz, C-F₃)

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62.97

(E)-3-(3-(Φθοροφαινυλο)ακρυλαλδεΐδη (39)¹²⁰



C₉H₇FO

E.M.: 150.0481

M.W.: 150.15

Κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 57% (1.0 g). R_f(2) = 0.32.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Η πρώτη στήλη με PE/AcOEt 92/8, η δεύτερη και η τρίτη με 97/3 έως 95/5.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (d, *J* = 8 Hz, 1H, C(=O)H), 7.50-7.39 (m, 2H, Ar, CH), 7.36 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.27 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.16 (t, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 6.71 (dd, *J* = 16 Hz, 8 Hz, 1H, CHC(=O))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.5 (C=O), 163.1 (d, *J*_{C-F} = 249 Hz, C-F), 151.2 (d, *J*_{C-F} = 2 Hz, CHCHC(=O)), 136.3 (d, *J*_{C-F} = 7 Hz, Ar), 130.8 (d, *J*_{C-F} = 8 Hz, Ar), 129.7 (CHC(=O)), 124.5 (d, *J*_{C-F} = 2 Hz, Ar), 118.2 (d, *J*_{C-F} = 22 Hz, Ar), 114.8 (d, *J*_{C-F} = 21 Hz, Ar)

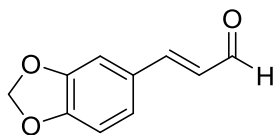
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -111.98

5.2.15 Σύνθεση της (E)-3-(βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)ακρυλαλδεΐδης

Σε pressure vessel προστίθεται το υλίδιο (1,3-διοξολαν-2-υλο)μεθυλτριφαινυλφωσφονιακό βρωμίδιο (1.1 g, 2.5 mmol), το υδρίδιο του νατρίου (96 mg, 4 mmol) υπό πάγο, το 18-crown-6 (2 mg, 0.008 mmol) και άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5.3 ml) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται η αλδεΐδη (1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (3 ml) και το μίγμα τίθεται υπό αναρροή για 1.5 ώρα. Ακολουθεί προσθήκη υδατικού διαλύματος HCl 10% (15 ml) και αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ύστερα προστίθεται νερό και πραγματοποιούνται εκχυλίσσεις με διχλωρομεθάνιο. Μετά από ξήρανση και συμπύκνωση της οργανικής στοιβάδας παραλαμβάνεται το

crude προϊόν. Τέλος, γίνεται καθαρισμός της αλδεΐδης με χρωματογραφία στήλης.

(E)-3-(Βενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλο)ακρυλαλδεΐδη (40)¹²¹



C₁₀H₈O₃
E.M.: 176.0473
M.W.: 176.17

Κίτρινο στερεό. Απόδοση: 55% (65 mg). R_f(6) = 0.27.

Σύστημα έκλουσης κατά τη χρωματογραφία στήλης: Hexane/AcOEt 9/1 έως 8/2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (d, *J* = 8 Hz, 1H, C(=O)H), 7.39 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CHCHC(=O)), 7.11-7.06 (m, 2H, Ar), 6.88 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 6.58 (dd, *J* = 16 Hz, 8 Hz, 1H, CHC(=O)), 6.06 (O-CH₂-O)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.5 (C=O), 152.5 (CHCHC(=O)), 150.5 (Ar), 148.6 (Ar), 128.6, 126.9, 125.3, 108.8, 106.8, 101.9 (O-CH₂-O)

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

Ακρωνύμια και ανάπτυξή τους

AcOEt	Οξικός Αιθυλεστέρας
Ar	Αρωματικό
CDI	Καρβονυλδιιμιδαζόλιο
CSA	Καμφοροσουλφονικό οξύ
DBU	1,8-Διαζοδικυκλο[5.4.0]εντεκ-7-ένιο
DCC	<i>N,N'</i> -Δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμίδιο
DCM	Διχλωρομεθάνιο
DIC	<i>N,N'</i> -Δισοπροπυλκαρβοδιιμίδιο
DIPEA	<i>N,N'</i> -Δισοπροπυλαιθυλαμίνη
DMAP	4-Διμεθυλαμινοπυριδίνη
DMF	<i>N,N'</i> -διμεθυλοφορμαμίδιο
DMSO	Διμεθυλοσουλφοξείδιο
E.M.	Ακριβής μάζα
EDC	Υδροχλωρικό 1-αιθυλ-3-(3-διμεθυλαμινοπυρρολο)καρβοδιιμίδιο
HIV	Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
HOBt	Υδροξυβενζοτρίαζόλιο
M.W.	Μοριακό βάρος
MIC	Ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση
MTB	Μυκοβακτήριο της φυματίωσης

NH ₂ OTHP	O-(τετραϋδρο-2H-πυραν-2-υλο)υδροξυλαμίνη
PE	Πετρελαϊκός Αιθυλεστέρας
TB	Φυματίωση
TFA	Τριφθοροξικό οξύ
THF	Τετραϋδροφουράνιο
WSC / EDCI	Υδροχλωρικό αιθυλκαρβοδιιμίδιο <i>N</i> -(3-Διμεθυλαμινοπροπυλο)- <i>N'</i>

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Dheda, K.; Barry, C. E.; Maartens, G., Tuberculosis. *The Lancet* **2016**, 387 (10024), 1211-1226.
2. Khatua, S.; Geltemeyer, A. M.; Gourishankar, A., Tuberculosis: Is the landscape changing? *Pediatr Res* **2017**, 81 (1), 265-270.
3. Salgame, P.; Geadas, C.; Collins, L.; Jones-López, E.; Ellner, J. J., Latent tuberculosis infection – Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis* **2015**, 95 (4), 373-384.
4. Furin, J.; Cox, H.; Pai, M., Tuberculosis. *The Lancet* **2019**, 393 (10181), 1642-1656.
5. Cole, S. T.; Brosch, R.; Parkhill, J.; Garnier, T.; Churcher, C.; Harris, D.; Gordon, S. V.; Eiglmeier, K.; Gas, S.; Barry, C. E.; Tekaiia, F.; Badcock, K.; Basham, D.; Brown, D.; Chillingworth, T.; Connor, R.; Davies, R.; Devlin, K.; Feltwell, T.; Gentles, S.; Hamlin, N.; Holroyd, S.; Hornsby, T.; Jagels, K.; Krogh, A.; McLean, J.; Moule, S.; Murphy, L.; Oliver, K.; Osborne, J.; Quail, M. A.; Rajandream, M. A.; Rogers, J.; Rutter, S.; Seeger, K.; Skelton, J.; Squares, R.; Squares, S.; Sulston, J. E.; Taylor, K.; Whitehead, S.; Barrell, B. G., Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature* **1998**, 393 (6685), 537-544.
6. Barberis, I.; Bragazzi, N. L.; Galluzzo, L.; Martini, M., The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J. Prev. Med. Hyg.* **2017**, 58 (1), E9-E12.
7. Bhat, Z. S.; Rather, M. A.; Maqbool, M.; Lah, H. U. L.; Yousuf, S. K.; Ahmad, Z., Cell wall: A versatile fountain of drug targets in Mycobacterium tuberculosis. *Biomed Pharmacother* **2017**, 95, 1520-1534.
8. Jankute, M.; Cox, J. A. G.; Harrison, J.; Besra, G. S., Assembly of the Mycobacterial Cell Wall. *Annu Rev Microbiol* **2015**, 69 (1), 405-423.
9. Bahuguna, A.; Rawat, D. S., An overview of new antitubercular drugs, drug candidates, and their targets. *Med Res Rev* **2020**, 40 (1), 263-292.
10. Zumla, A.; Raviglione, M.; Hafner, R.; Fordham von Reyn, C., Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* **2013**, 368 (8), 745-755.
11. Koch, A.; Mizrahi, V., Mycobacterium tuberculosis. *Trends Microbiol* **2018**, 26 (6), 555-556.
12. Ranju, B.; Deepika, S.; Ranjit, S., Tuberculosis and its Treatment: An Overview. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, 18 (1), 58-71.
13. Halliday, A.; Masonou, T.; Tolosa-Wright, M.; Mandagere, V.; Lalvani, A., Immunodiagnosis of active tuberculosis. *Expert Rev. Respir. Med.* **2019**, 13 (6), 521-532.
14. Rode, H. B.; Lade, D. M.; Grée, R.; Mainkar, P. S.; Chandrasekhar, S., Strategies towards the synthesis of anti-tuberculosis drugs. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17 (22), 5428-5459.

15. Zumla, A.; Nahid, P.; Cole, S. T., Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, *12* (5), 388-404.
16. Timmins, G. S.; Deretic, V., Mechanisms of action of isoniazid. *Mol Microbiol* **2006**, *62* (5), 1220-1227.
17. Wehrli, W., Rifampin: Mechanisms of Action and Resistance. *Rev. Infect. Dis.* **1983**, *5* (Supplement_3), S407-S411.
18. Howard, P.; Twycross, R.; Grove, G.; Charlesworth, S.; Mihalyo, M.; Wilcock, A., Rifampin (INN Rifampicin). *J. Pain Symptom Manag.* **2015**, *50* (6), 891-895.
19. Njire, M.; Tan, Y.; Mugweru, J.; Wang, C.; Guo, J.; Yew, W.; Tan, S.; Zhang, T., Pyrazinamide resistance in Mycobacterium tuberculosis: Review and update. *Adv. Med. Sci.* **2016**, *61* (1), 63-71.
20. Sinha, S.; Du, Q.; Jovanović, S.; Sukhodub, A.; Jovanović, A., Pyrazinamide may possess cardioprotective properties. *J. Antibiot.* **2019**, *72* (9), 714-717.
21. Seaworth, B. J.; Griffith, D. E., Therapy of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Microbiol. Spectr.* **2017**, *5* (2).
22. Schito, M.; Migliori, G. B.; Fletcher, H. A.; McNerney, R.; Centis, R.; D'Ambrosio, L.; Bates, M.; Kibiki, G.; Kapata, N.; Corrah, T.; Bomanji, J.; Vilaplana, C.; Johnson, D.; Mwaba, P.; Maeurer, M.; Zumla, A., Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines. *Clin. Infect. Dis.* **2015**, *61* (suppl_3), S102-S118.
23. Hameed, H. M. A.; Islam, M. M.; Chhotaray, C.; Wang, C.; Liu, Y.; Tan, Y.; Li, X.; Tan, S.; Delorme, V.; Yew, W. W.; Liu, J.; Zhang, T., Molecular Targets Related Drug Resistance Mechanisms in MDR-, XDR-, and TDR-Mycobacterium tuberculosis Strains. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2018**, *8* (114).
24. Koch, A.; Cox, H.; Mizrahi, V., Drug-resistant tuberculosis: challenges and opportunities for diagnosis and treatment. *Curr Opin Pharmacol* **2018**, *42*, 7-15.
25. Gandhi, N. R.; Nunn, P.; Dheda, K.; Schaaf, H. S.; Zignol, M.; van Soolingen, D.; Jensen, P.; Bayona, J., Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *The Lancet* **2010**, *375* (9728), 1830-1843.
26. Dheda, K.; Gumbo, T.; Maartens, G.; Dooley, K. E.; McNerney, R.; Murray, M.; Furin, J.; Nardell, E. A.; London, L.; Lessem, E.; Theron, G.; van Helden, P.; Niemann, S.; Merker, M.; Dowdy, D.; Van Rie, A.; Siu, G. K. H.; Pasipanodya, J. G.; Rodrigues, C.; Clark, T. G.; Sirgel, F. A.; Esmail, A.; Lin, H.-H.; Atre, S. R.; Schaaf, H. S.; Chang, K. C.; Lange, C.; Nahid, P.; Udwadia, Z. F.; Horsburgh, C. R.; Churchyard, G. J.; Menzies, D.; Hesselning, A. C.; Nueremberger, E.; McIlleron, H.; Fennelly, K. P.; Goemaere, E.; Jaramillo, E.; Low, M.; Jara, C. M.; Padayatchi, N.; Warren, R. M., The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-

resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir. Med.* **2017**, 5 (4), 291-360.

27. Bauer, L.; Exner, O., The Chemistry of Hydroxamic Acids and N-Hydroxyimides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, 13 (6), 376-384.

28. Gupta, S. P.; Sharma, A., The Chemistry of Hydroxamic Acids. In *Hydroxamic Acids: A Unique Family of Chemicals with Multiple Biological Activities*, Gupta, S. P., Ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2013; pp 1-17.

29. Marmion, Celine J.; Griffith, D.; Nolan, Kevin B., Hydroxamic Acids – An Intriguing Family of Enzyme Inhibitors and Biomedical Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2004 (15), 3003-3016.

30. Kakkar, R., Theoretical Studies on Hydroxamic Acids. In *Hydroxamic Acids: A Unique Family of Chemicals with Multiple Biological Activities*, Gupta, S. P., Ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2013; pp 19-53.

31. Codd, R., Traversing the coordination chemistry and chemical biology of hydroxamic acids. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252 (12), 1387-1408.

32. Neilands, J. B., Hydroxamic Acids in Nature. *Science* **1967**, 156 (3781), 1443.

33. Nikolaou, A.; Ninou, I.; Kokotou, M. G.; Kaffe, E.; Afantitis, A.; Aidinis, V.; Kokotos, G., Hydroxamic Acids Constitute a Novel Class of Autotaxin Inhibitors that Exhibit in Vivo Efficacy in a Pulmonary Fibrosis Model. *J Med Chem* **2018**, 61 (8), 3697-3711.

34. Ai, T.; Xu, Y.; Qiu, L.; Geraghty, R. J.; Chen, L., Hydroxamic Acids Block Replication of Hepatitis C Virus. *J Med Chem* **2015**, 58 (2), 785-800.

35. (a) Yang, W.; Li, L.; Ji, X.; Wu, X.; Su, M.; Sheng, I.; Zang, Y.; Li, J.; Liu, H., Design, synthesis and biological evaluation of 4-anilinothieno[2,3-d]pyrimidine-based hydroxamic acid derivatives as novel histone deacetylase inhibitors. *Bioorg Med Chem* **2014**, 22; (b) Aboeldahab, A. M. A.; Beshr, E. A. M.; Shoman, M. E.; Rabea, S. M.; Aly, O. M., Spirohydantoins and 1,2,4-triazole-3-carboxamide derivatives as inhibitors of histone deacetylase: Design, synthesis, and biological evaluation. *Eur J Med Chem* **2018**, 146, 79-92.

36. Marson, C., Histone Deacetylase Inhibitors: Design, Structure-Activity Relationships and Therapeutic Implications for Cancer. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2009**, 9, 661-92.

37. Hieu, D. T.; Anh, D. T.; Hai, P.-T.; Huong, L.-T.-T.; Park, E. J.; Choi, J. E.; Kang, J. S.; Dung, P. T. P.; Han, S.-B.; Nam, N.-H., Quinazoline-Based Hydroxamic Acids: Design, Synthesis, and Evaluation of Histone Deacetylase Inhibitory Effects and Cytotoxicity. *Chem. Biodivers.* **2018**, 15 (6), e1800027.

38. Jones, L. W.; Mason, J. P., The Rearrangement of Acid Azides and Hydroxamic Acids of Geometrical Isomers *J Am Chem Soc* **1927**, 49 (10), 2528-2536.

39. Tanaka, K. M., K.; Nakanishi, A. I.; Hatano, T.; Izeki, H.; Ishida, Y.; Mori, W., Syntheses and Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of

Hydroxamic Acids and Acid Hydrazides. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31* (8), 2810-2819.

40. Summers, J. B.; Mazdiyasi, H.; Holms, J. H.; Ratajczyk, J. D.; Dyer, R. D.; Carter, G. W., Hydroxamic acid inhibitors of 5-lipoxygenase. *J Med Chem* **1987**, *30* (3), 574-580.

41. Finn, P. W.; Bandara, M.; Butcher, C.; Finn, A.; Hollinshead, R.; Khan, N.; Law, N.; Murthy, S.; Romero, R.; Watkins, C.; Andrianov, V.; Bokaldere, R. M.; Dikovska, K.; Gailite, V.; Loza, E.; Piskunova, I.; Starchenkov, I.; Vorona, M.; Kalvinsh, I., Novel Sulfonamide Derivatives as Inhibitors of Histone Deacetylase. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88* (7), 1630-1657.

42. Reddy, A. S.; Kumar, M. S.; Reddy, G. R., A convenient method for the preparation of hydroxamic acids. *Tetrahedron Lett* **2000**, *41* (33), 6285-6288.

43. Nam, N.-H.; You, Y.-J.; Kim, Y.; Hong, D.-H.; Kim, H.-M.; Ahn, B. Z., Syntheses of Certain 3-Aryl-2-propenoates and Evaluation of their Cytotoxicity. *Bioorg Med Chem Lett* **2001**, *11* (9), 1173-1176.

44. Rajan, P.; Vedernikova, I.; Cos, P.; Vanden Berghe, D.; Augustyns, K.; Haemers, A., Synthesis and evaluation of caffeic acid amides as antioxidants. *Bioorg Med Chem Lett* **2001**, *11* (2), 215-217.

45. Kozlov, M. V.; Kleymenova, A. A.; Konduktorov, K. A.; Malikova, A. Z.; Kamarova, K. A.; Novikov, R. A.; Kochetkov, S. N., Synthesis of (Z)-N-hydroxy-3-methoxy-3-phenylacrylamide as new selective inhibitor of hepatitis C virus replication. *Russ. J. Bioorganic Chem.* **2016**, *42* (2), 191-197.

46. Buu-Hoi, N. P.; Gillet, C. L.; Lambelin, G. E.; Roba, J. L.; Thiriaux, J. E., Synthesis and pharmacological properties of substituted cinnamohydroxamic acids. *J Med Chem* **1970**, *13* (2), 211-213.

47. Remiszewski, S. W.; Sambucetti, L. C.; Bair, K. W.; Bontempo, J.; Cesarz, D.; Chandramouli, N.; Chen, R.; Cheung, M.; Cornell-Kennon, S.; Dean, K.; Diamantidis, G.; France, D.; Green, M. A.; Howell, K. L.; Kashi, R.; Kwon, P.; Lassota, P.; Martin, M. S.; Mou, Y.; Perez, L. B.; Sharma, S.; Smith, T.; Sorensen, E.; Taplin, F.; Trogani, N.; Versace, R.; Walker, H.; Weltchek-Engler, S.; Wood, A.; Wu, A.; Atadja, P., N-Hydroxy-3-phenyl-2-propenamides as Novel Inhibitors of Human Histone Deacetylase with in Vivo Antitumor Activity: Discovery of (2E)-N-Hydroxy-3-[4-[(2-hydroxyethyl)[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2-propenamide (NVP-LAQ824). *J Med Chem* **2003**, *46* (21), 4609-4624.

48. Dallavalle, S.; Cincinelli, R.; Nannei, R.; Merlini, L.; Morini, G.; Penco, S.; Pisano, C.; Vesce, L.; Barbarino, M.; Zuco, V.; De Cesare, M.; Zunino, F., Design, synthesis, and evaluation of biphenyl-4-yl-acrylohydroxamic acid derivatives as histone deacetylase (HDAC) inhibitors. *Eur J Med Chem* **2009**, *44* (5), 1900-1912.

49. Beillard, A.; Bhurruth-Alcor, Y.; Bouix-Peter, C.; Bouquet, K.; Chambon, S.; Clary, L.; Harris, C. S.; Millois, C.; Mouis, G.; Ouvry, G.; Pierre, R.; Reitz, A.; Tomas, L., A facile and rapid preparation of hydroxamic acids by hydroxylaminolysis using DBU as base. *Tetrahedron Lett* **2016**, *57* (20), 2165-2170.

50. Li, J.; Li, X.; Wang, X.; Hou, J.; Zang, J.; Gao, S.; Xu, W.; Zhang, Y., PXD101 analogs with L-phenylglycine-containing branched cap as histone deacetylase inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des.* **2016**, *88* (4), 574-584.
51. Park, J.; Imamura, L.; Kobashi, K.; Itoh, H.; Miyazaki, T.; Horisaki, T., Inhibitory Effect of β -Glucosyl-phenolic Hydroxamic Acids against Urease in the Presence of Microfloral β -Glucosidase. *Biol Pharm Bull* **1995**, *18* (2), 208-213.
52. Lavoie, R.; Bouchain, G.; Frechette, S.; Woo, S. H.; Khalil, E. A.; Leit, S.; Fournel, M.; Yan, P. T.; Trachy-Bourget, M.-C.; Beaulieu, C.; Li, Z.; Besterman, J.; Delorme, D., Design and synthesis of a novel class of histone deacetylase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* **2001**, *11* (21), 2847-2850.
53. Dawson, M. I.; Xia, Z.; Liu, G.; Fontana, J. A.; Farhana, L.; Patel, B. B.; Arumugarajah, S.; Bhuiyan, M.; Zhang, X.-K.; Han, Y.-H.; Stallcup, W. B.; Fukushi, J.-i.; Mustelin, T.; Tautz, L.; Su, Y.; Harris, D. L.; Waleh, N.; Hobbs, P. D.; Jong, L.; Chao, W.-r.; Schiff, L. J.; Sani, B. P., An Adamantyl-Substituted Retinoid-Derived Molecule That Inhibits Cancer Cell Growth and Angiogenesis by Inducing Apoptosis and Binds to Small Heterodimer Partner Nuclear Receptor: Effects of Modifying Its Carboxylate Group on Apoptosis, Proliferation, and Protein-Tyrosine Phosphatase Activity. *J Med Chem* **2007**, *50* (11), 2622-2639.
54. Mahboobi, S.; Sellmer, A.; Höcher, H.; Garhammer, C.; Pongratz, H.; Maier, T.; Ciossek, T.; Beckers, T., 2-Aroylindoles and 2-Aroylbenzofurans with N-Hydroxyacrylamide Substructures as a Novel Series of Rationally Designed Histone Deacetylase Inhibitors. *J Med Chem* **2007**, *50* (18), 4405-4418.
55. Lee, H.-Y.; Tsai, A.-C.; Chen, M.-C.; Shen, P.-J.; Cheng, Y.-C.; Kuo, C.-C.; Pan, S.-L.; Liu, Y.-M.; Liu, J.-F.; Yeh, T.-K.; Wang, J.-C.; Chang, C.-Y.; Chang, J.-Y.; Liou, J.-P., Azaindolylsulfonamides, with a More Selective Inhibitory Effect on Histone Deacetylase 6 Activity, Exhibit Antitumor Activity in Colorectal Cancer HCT116 Cells. *J Med Chem* **2014**, *57* (10), 4009-4022.
56. Giannini, G.; Marzi, M.; Pezzi, R.; Brunetti, T.; Battistuzzi, G.; Marzo, M. D.; Cabri, W.; Vesce, L.; Pisano, C., N-Hydroxy-(4-oxime)-cinnamide: A versatile scaffold for the synthesis of novel histone deacetylase (HDAC) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* **2009**, *19* (8), 2346-2349.
57. Mai, A.; Massa, S.; Rotili, D.; Simeoni, S.; Ragno, R.; Botta, G.; Nebbioso, A.; Miceli, M.; Altucci, L.; Brosch, G., Synthesis and Biological Properties of Novel, Uracil-Containing Histone Deacetylase Inhibitors. *J Med Chem* **2006**, *49* (20), 6046-6056.
58. Nikitjuka, A.; Jirgensons, A., Synthesis of Hydroxamic Acids by Using the Acid Labile O-2-Methylprenyl Protecting Group. *Synlett* **2012**, *23* (20), 2972-2974.
59. Hassner, A.; Wiederkehr, E.; Kascheres, A. J., Reaction of aldehydes with N-hydroxybenzenesulfonamide. Acetal formation catalyzed by nucleophiles. *J Org Chem* **1970**, *35* (6), 1962-1964.

60. Dettori, G.; Gaspa, S.; Porcheddu, A.; De Luca, L., One-Pot Synthesis of Hydroxamic Acids from Aldehydes and Hydroxylamine. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356* (11-12), 2709-2713.
61. Papadopoulos, G. N.; Kokotos, C. G., Photoorganocatalytic One-Pot Synthesis of Hydroxamic Acids from Aldehydes. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (20), 6964-6967.
62. Mohamed, Y. M. A.; Attia, Y. A.; Solum, E. J., Photoinduced one-pot synthesis of hydroxamic acids from aldehydes through in-situ generated silver nanoclusters. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, *44* (12), 7173-7186.
63. Liu, L.; Hudgins, W. R.; Shack, S.; Yin, M. Q.; Samid, D., Cinnamic acid: A natural product with potential use in cancer intervention. *Int J Cancer* **1995**, *62* (3), 345-350.
64. De, P.; Baltas, M.; Bedos-Belval, F., Cinnamic Acid Derivatives as Anticancer Agents-A Review. *Curr Med Chem* **2011**, *18* (11), 1672-1703.
65. Yen, G.-C.; Chen, Y.-L.; Sun, F.-M.; Chiang, Y.-L.; Lu, S.-H.; Weng, C.-J., A comparative study on the effectiveness of cis- and trans-form of cinnamic acid treatments for inhibiting invasive activity of human lung adenocarcinoma cells. *Eur. J. Pharm. Sci* **2011**, *44* (3), 281-287.
66. Mnafigui, K.; Derbali, A.; Sayadi, S.; Gharsallah, N.; Elfeki, A.; Allouche, N., Anti-obesity and cardioprotective effects of cinnamic acid in high fat diet-induced obese rats. *J. Food Sci. Technol.* **2015**, *52* (7), 4369-4377.
67. Pontiki, E. H.-L., D.; Litinas, K.; Geromichalos, G., Novel Cinnamic Acid Derivatives as Antioxidant and Anticancer Agents: Design, Synthesis and Modeling Studies. *Molecules* **2014**, *19* (7), 9655-9674.
68. Sova, M., Antioxidant and Antimicrobial Activities of Cinnamic Acid Derivatives. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, *12* (8), 749-767.
69. De, P.; Koumba Yoya, G.; Constant, P.; Bedos-Belval, F.; Duran, H.; Saffon, N.; Daffé, M.; Baltas, M., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New Cinnamic Derivatives as Antituberculosis Agents. *J Med Chem* **2011**, *54* (5), 1449-1461.
70. Carvalho, S. A.; da Silva, E. F.; de Souza, M. V. N.; Lourenço, M. C. S.; Vicente, F. R., Synthesis and antimycobacterial evaluation of new trans-cinnamic acid hydrazide derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* **2008**, *18* (2), 538-541.
71. Prithwiraj, D.; Florence, B.-B.; Corinne, V.-B.; Michel, B., Cinnamic Acid Derivatives in Tuberculosis, Malaria and Cardiovascular Diseases - A Review. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16* (6), 747-768.
72. Gaikwad, N.; Nanduri, S.; Madhavi, Y. V., Cinnamamide: An insight into the pharmacological advances and structure–activity relationships. *Eur J Med Chem* **2019**, *181*, 111561.
73. (a) M. SawpathKumar, H.; Subbareddy, B. V.; Anjaneyulu, S.; Yadav, J. S., Non Solvent Reaction: Ammonium Acetate Catalyzed Highly Convenient Preparation of Trans-Cinnamic Acids. *Synth. Commun.* **1998**, *28* (20), 3811-3815; (b) Mitra, A. K.; De, A.; Karchaudhuri, N., Application of

- Microwave Irradiation Techniques for the Syntheses of Cinnamic Acids by Doebner Condensation. *Synth. Commun.* **1999**, 29 (4), 573-581; (c) Head, F. S. H.; Robertson, A., Natural glucosides. Part II. The constitution of aesculin. *J. Am. Chem. Soc. (Resumed)* **1930**, (0), 2434-2444; (d) Koelsch, C. F.; Stephens, C. R., The Internal Michael Reaction. II. Formation of Arylated Coumarans, of an Indoline, a Dihydrothionaphthene and a Hydrocarbostyryl. *J Am Chem Soc* **1950**, 72 (5), 2209-2212.
74. McNulty, J.; Steere, J. A.; Wolf, S., The ultrasound promoted Knoevenagel condensation of aromatic aldehydes. *Tetrahedron Lett* **1998**, 39 (44), 8013-8016.
75. (a) Maxwell, R. W.; Adams, R., Study of The Possible Isomerism of Certain Analogs of Resolvable Diphenyl Compounds *J Am Chem Soc* **1930**, 52 (7), 2959-2972; (b) Johnson, J. R., The Perkin Reaction and Related Reactions. *Org. React.* **2011**, 210-265.
76. Edwards, M.; Rourke, P. M.; Riby, P. G.; Mendham, A. P., Not quite the last word on the Perkin reaction. *Tetrahedron* **2014**, 70 (40), 7245-7252.
77. Metternich, J. B.; Gilmour, R., One Photocatalyst, n Activation Modes Strategy for Cascade Catalysis: Emulating Coumarin Biosynthesis with (-)-Riboflavin. *J Am Chem Soc* **2016**, 138 (3), 1040-1045.
78. Reimer, M.; Tobin, E., The bromination of 2,4-dimethoxycinnamic acid. *J Am Chem Soc* **1930**, 52 (1), 341-347.
79. Smith, L. I.; Tawney, P. O., Studies on the Polymethylbenzenes. IX. Addition of Ethyl Diazoacetate to Durene_{1,2}. *J Am Chem Soc* **1934**, 56 (10), 2167-2169.
80. Peschke, B.; Bak, S.; Hohlweg, R.; Pettersson, I.; Refsgaard, H. H. F.; Viuff, D.; Rinvall, K., Cinnamic amides of (S)-2-(aminomethyl)pyrrolidines are potent H₃ antagonists. *Bioorg Med Chem* **2004**, 12 (10), 2603-2616.
81. Mimori, S.; Okuma, Y.; Kaneko, M.; Kawada, K.; Nomura, Y.; Murakami, Y.; Hamana, H., Discovery of Synthetic Methoxy-substituted 4-Phenylbutyric Acid Derivatives as Chemical Chaperones. *Chem. Lett.* **2013**, 42 (9), 1051-1052.
82. Haning, H.; Woltering, M.; Mueller, U.; Schmidt, G.; Schmeck, C.; Voehringer, V.; Kretschmer, A.; Pernerstorfer, J., Novel heterocyclic thymomimetics. *Bioorg Med Chem Lett* **2005**, 15 (7), 1835-1840.
83. Gorvin, J. H., Sulphonamides. Part III. Sulphanilamidocarboxyamides as intestinal antiseptics; the influence of pK_a and hydrogen-bonding capacity. *J. Chem. Soc.* **1949**, (0), 3304-3311.
84. Ullah, S.; Park, C.; Ikram, M.; Kang, D.; Lee, S.; Yang, J.; Park, Y.; Yoon, S.; Chun, P.; Moon, H. R., Tyrosinase inhibition and anti-melanin generation effect of cinnamamide analogues. *Bioorg Chem* **2019**, 87, 43-55.
85. (a) Mondal, J.; Modak, A.; Bhaumik, A., One-pot efficient Heck coupling in water catalyzed by palladium nanoparticles tethered into mesoporous organic polymer. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2011**, 350 (1), 40-48; (b) Hajipour, A. R.; Azizi, G., The [RPPH₃]₂[Pd₂X₆] as a Catalyst Precursor for the Heck

Cross-Coupling Reaction by in situ Formation of Stabilized Pd(0) Nanoparticles. *Synlett* **2013**, 24 (02), 254-258.

86. (a) Evdokimov, D. V.; Bumagin, N. A., 4-dimethylaminopyridine, an efficient ligand for the Heck reaction in aqueous media. *Russ. Chem. Bull.* **2007**, 56 (5), 1093-1094; (b) Tang, Y.-Q.; Chu, C.-Y.; Zhu, L.; Qian, B.; Shao, L.-X., N-Heterocyclic carbene–Pd(II) complex derived from proline for the Mizoroki–Heck reaction in water. *Tetrahedron* **2011**, 67 (49), 9479-9483.

87. Rao, G. K.; Kumar, A.; Singh, M. P.; Kumar, A.; Biradar, A. M.; Singh, A. K., Influence of pendent alkyl chains on Heck and Sonogashira C–C coupling catalyzed with palladium(II) complexes of selenated Schiff bases having liquid crystalline properties. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 753, 42-47.

88. Bumagin, N. A.; Bykov, V. V.; Sukhomlinova, L. I.; Tolstaya, T. P.; Beletskaya, I. P., Palladium-catalyzed arylation of styrene and acrylic acid in water. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 486 (1), 259-262.

89. Majumdar, P.; Pati, A.; Patra, M.; Behera, R. K.; Behera, A. K., Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings. *Chem Rev* **2014**, 114 (5), 2942-2977.

90. Backes, G. L.; Neumann, D. M.; Jursic, B. S., Synthesis and antifungal activity of substituted salicylaldehyde hydrazones, hydrazides and sulfohydrazides. *Bioorg Med Chem* **2014**, 22 (17), 4629-4636.

91. Harada, R.; Kondo, H., Synthesis of α,β -Unsaturated Carboxylic Hydrazides. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41 (10), 2521-2523.

92. Lifka, T.; Meier, H., 3,6-Bis(2-arylethenyl)-1,2,4,5-tetrazine – Synthese, Flüssigkristallinität und Photochemie. *J. Prakt. Chem.* **1995**, 337 (1), 641-646.

93. Zhang, X.; Breslav, M.; Grimm, J.; Guan, K.; Huang, A.; Liu, F.; Maryanoff, C. A.; Palmer, D.; Patel, M.; Qian, Y.; Shaw, C.; Sorgi, K.; Stefanick, S.; Xu, D., A New Procedure for Preparation of Carboxylic Acid Hydrazides. *J Org Chem* **2002**, 67 (26), 9471-9474.

94. Kozlov, M. V.; Konduktorov, K. A.; Shcherbakova, A. S.; Kochetkov, S. N., Synthesis of N'-propylhydrazide analogs of hydroxamic inhibitors of histone deacetylases (HDACs) and evaluation of their impact on activities of HDACs and replication of hepatitis C virus (HCV). *Bioorg Med Chem Lett* **2019**, 29 (16), 2369-2374.

95. Plehnert, R.; Andreas Schröter, J.; Tschierske, C., Synthesis and thermotropic liquid crystalline properties of calamitic molecules with laterally attached hydrophilic groups: Y-shaped three-block molecules which can form smectic and columnar mesophases. *J. Mater. Chem.* **1998**, 8 (12), 2611-2626.

96. Fregnan, A. M.; Brancaglion, G. A.; Galvão, A. F. C.; D'Sousa Costa, C. O.; Moreira, D. R. M.; Soares, M. B. P.; Bezerra, D. P.; Silva, N. C.; de Souza Moraes, S. M.; Oliver, J. C.; Dias, A. L. T.; Coelho, L. F. L.; Carvalho, D. T.; Dias, D. F.; de Souza, T. B., Synthesis of piplartine analogs and preliminary findings on structure–antimicrobial activity relationship. *Med Chem Res* **2017**, 26 (3), 603-614.

97. Carter, D. S.; Van Vranken, D. L., Synthesis of Homofascaplysin C and Indolo[2,3-a]carbazole from Dityryptophans. *J Org Chem* **1999**, *64* (23), 8537-8545.
98. Peng, Y.; Song, G., An Efficient Microwave-Assisted One-Pot Conversion of Carboxylic Acids into Hydrazides. *J. Chem. Res.* **2003**, *2003* (12), 768-769.
99. Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D., The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis. *J Am Chem Soc* **1961**, *83* (7), 1733-1738.
100. Narasimhan, B.; Belsare, D.; Pharande, D.; Mourya, V.; Dhake, A., Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. *Eur J Med Chem* **2004**, *39* (10), 827-834.
101. Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C., Catalytic Asymmetric Cyclopropanation of Allylic Alcohols with Titanium-TADDOLate: Scope of the Cyclopropanation Reaction. *J Am Chem Soc* **2001**, *123* (49), 12168-12175.
102. Ishihara, Y.; Miyamoto, M.; Nakayama, T.; Goto, G., Central Cholinergic Agents. IV. Synthesis and Acetylcholinesterase Inhibitory Activities of ω -[N-Ethyl-N-(phenylmethyl)amino]-1-phenyl-1-alkanones and Their Analogues with Partial Conformational Restriction. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41* (3), 529-538.
103. Spoehrle, S. S. M.; West, T. H.; Taylor, J. E.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D., Tandem Palladium and Isothiourea Relay Catalysis: Enantioselective Synthesis of α -Amino Acid Derivatives via Allylic Amination and [2,3]-Sigmatropic Rearrangement. *J Am Chem Soc* **2017**, *139* (34), 11895-11902.
104. Zhou, L.; Wang, L., Functionalized Ionic Liquid as an Efficient and Recyclable Reaction Medium for Phosphine-Free Palladium-Catalyzed Heck Reaction. *Synthesis* **2006**, *2006* (16), 2653-2658.
105. Magrioti, V.; Nikolaou, A.; Smyrniotou, A.; Shah, I.; Constantinou-Kokotou, V.; Dennis, E. A.; Kokotos, G., New potent and selective polyfluoroalkyl ketone inhibitors of GVIA calcium-independent phospholipase A2. *Bioorg Med Chem* **2013**, *21* (18), 5823-5829.
106. Subramani, M.; Rajendran, S. K., Mild, Metal-Free and Protection-Free Transamidation of N-Acyl-2-piperidones to Amino Acids, Amino Alcohols and Aliphatic Amines and Esterification of N-Acyl-2-piperidones. *Eur J Med Chem* **2019**, *2019* (22), 3677-3686.
107. Baskakis, C.; Magrioti, V.; Cotton, N.; Stephens, D.; Constantinou-Kokotou, V.; Dennis, E. A.; Kokotos, G., Synthesis of Polyfluoro Ketones for Selective Inhibition of Human Phospholipase A2 Enzymes. *J Med Chem* **2008**, *51* (24), 8027-8037.
108. Sainsbury, P. D.; Mineyeva, Y.; Mycroft, Z.; Bugg, T. D. H., Chemical intervention in bacterial lignin degradation pathways: Development of selective inhibitors for intradiol and extradiol catechol dioxygenases. *Bioorg Chem* **2015**, *60*, 102-109.
109. Shukla, A. K.; Hamidullah; Shrivash, M. K.; Tripathi, V. D.; Konwar, R.; Pandey, J., Identification of N-Hydroxycinnamamide analogues and their bio-

evaluation against breast cancer cell lines. *Biomed Pharmacother* **2018**, *107*, 475-483.

110. Naskar, D.; Roy, S., Catalytic Hunsdiecker Reaction and One-Pot Catalytic Hunsdiecker–Heck Strategy: Synthesis of α,β -Unsaturated Aromatic Halides, α -(Dihalomethyl)benzenemethanols, 5-Aryl-2,4-pentadienoic acids, Dienoates and Dienamides. *Tetrahedron* **2000**, *56* (10), 1369-1377.

111. Bijukumar, G.; Maloyesh, B.; Bhaskar, B. S.; Rajendra, A., Efficient Synthesis of Cinacalcet Hydrochloride. *Synth. Commun.* **2008**, *38* (10), 1512-1517.

112. Pretorius, J.; Malan, S. F.; Castagnoli, N.; Bergh, J. J.; Petzer, J. P., Dual inhibition of monoamine oxidase B and antagonism of the adenosine A2A receptor by (E,E)-8-(4-phenylbutadien-1-yl)caffeine analogues. *Bioorg Med Chem* **2008**, *16* (18), 8676-8684.

113. Szymanski, W.; Wu, B.; Weiner, B.; de Wildeman, S.; Feringa, B. L.; Janssen, D. B., Phenylalanine Aminomutase-Catalyzed Addition of Ammonia to Substituted Cinnamic Acids: a Route to Enantiopure α - and β -Amino Acids. *J Org Chem* **2009**, *74* (23), 9152-9157.

114. Venkatasamy, R.; Faas, L.; Young, A. R.; Raman, A.; Hider, R. C., Effects of piperine analogues on stimulation of melanocyte proliferation and melanocyte differentiation. *Bioorg Med Chem* **2004**, *12* (8), 1905-1920.

115. Shil, A. K.; Kumar, S.; Reddy, C. B.; Dadhwal, S.; Thakur, V.; Das, P., Supported Palladium Nanoparticle-Catalyzed Carboxylation of Aryl Halides, Alkenylsilanes, and Organoboronic Acids Employing Oxalic Acid as the C1 Source. *Org Lett* **2015**, *17* (21), 5352-5355.

116. Gowrisankar, S.; Sergeev, A. G.; Anbarasan, P.; Spannenberg, A.; Neumann, H.; Beller, M., A General and Efficient Catalyst for Palladium-Catalyzed C–O Coupling Reactions of Aryl Halides with Primary Alcohols. *J Am Chem Soc* **2010**, *132* (33), 11592-11598.

117. Gao, J.; Zhao, B.; Wang, M.; Serrano, M. A. C.; Zhuang, J.; Ray, M.; Rotello, V. M.; Vachet, R. W.; Thayumanavan, S., Supramolecular Assemblies for Transporting Proteins Across an Immiscible Solvent Interface. *J Am Chem Soc* **2018**, *140* (7), 2421-2425.

118. Morack, T.; Mück-Lichtenfeld, C.; Gilmour, R., Bioinspired Radical Stetter Reaction: Radical Umpolung Enabled by Ion-Pair Photocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (4), 1208-1212.

119. Mazzarella, D.; Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P., Asymmetric Photocatalytic C–H Functionalization of Toluene and Derivatives. *J Am Chem Soc* **2018**, *140* (27), 8439-8443.

120. Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G., An Efficient Palladium-Catalyzed Synthesis of Cinnamaldehydes from Acrolein Diethyl Acetal and Aryl Iodides and Bromides. *Org Lett* **2003**, *5* (5), 777-780.

121. Chavarria, D.; Fernandes, C.; Silva, V.; Silva, C.; Gil-Martins, E.; Soares, P.; Silva, T.; Silva, R.; Remião, F.; Oliveira, P. J.; Borges, F., Design of novel monoamine oxidase-B inhibitors based on piperine scaffold:

Structure-activity-toxicity, drug-likeness and efflux transport studies. *Eur J Med Chem* **2020**, *185*, 111770.