

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

**ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ»**

**ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**

**Σύνθεση λιπαρών οξέων του βασιλικού πολτού και  
δευτεριωμένων αναλόγων**

**ΜΠΑΜΠΑΪΤΗ ΡΟΔΑΛΙΑ-ΒΑΡΒΑΡΑ**

**ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΙΟΥΛΙΟΣ 2019**



## **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**

Σύνθεση λιπαρών οξέων του βασιλικού πολτού και δευτεριωμένων αναλόγων

**ΜΠΑΜΠΑΪΤΗ ΡΟΔΑΛΙΑ-ΒΑΡΒΑΡΑ**

**A.M.: 171509**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:**

**Γεώργιος Κόκοτος, Καθηγητής ΕΚΠΑ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Γεώργιος Κόκοτος, Καθηγητής ΕΚΠΑ**

**Σταματία Βασιλείου, Επίκουρος Καθηγήτρια ΕΚΠΑ**

**Γεώργιος Βουγιουκαλάκης, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ**

**22/7/2019**



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο βασιλικός πολτός είναι μια έκκριση από τους υποφαρυγγικούς αδένες και την κάτω γνάθο των εργατριών μελισσών (*Apis mellifera* L.). Είναι ένα λευκό-κιτρινωπό, ζελατινώδες, όξινο κολλοειδές, που περιέχει περίπου 5% λίπος. Σε αντίθεση με τα λιπαρά οξέα των περισσότερων ζωικών και φυτικών υλών, τα οποία αποτελούνται κυρίως από εστεροποιημένα λιπαρά οξέα, υπό τη μορφή τριγλυκεριδίων, καθένα από τα οποία έχει 14-20 άτομα άνθρακα, τα λιπαρά οξέα του βασιλικού πολτού είναι ελεύθερα, μεσαίας αλυσίδας (8-10 άτομα άνθρακα), ακραία ή/και εσωτερικά υδροξυλιωμένα, με ακραίες μονο- ή δι-καρβοξυλικές ομάδες, κορεσμένα ή μονοακόρεστα στη 2-θέση.

Το κυρίαρχο λιπαρό οξύ στον βασιλικό πολτό είναι το *trans*-10-υδροξυ-2-δεκενοϊκό οξύ (10-HDA) και η ποσότητά του ποικίλλει ανάλογα με την προέλευση και τα χαρακτηριστικά της μέλισσας. Εκτός από αυτό, τα πλέον άφθονα λιπαρά οξέα είναι: το σεβακικό οξύ (δεκανοδιοϊκό οξύ), το 2-δωδεκενοδιοϊκό οξύ, το 10-υδροξυδεκανοϊκό οξύ και το 3-υδροξυδεκανοϊκό οξύ (3-HDA).

Στην παρούσα διατριβή, παρουσιάζονται καινοτόμες και εύχρηστες πορείες για τη σύνθεση του *trans*-10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος και του 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος. Αυτές οι συνθέσεις στηρίζονται σε εκλεκτική διασταυρούμενη μετάθεση, με τη χρήση καταλύτη Hoveyda-Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς. Επίσης, μελετήθηκε μέθοδος για τη σύνθεση του *trans*-10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος, που στηρίζεται σε αντίδραση Wittig.

Τέλος, κρίθηκε σημαντική η σύνθεση δευτεριωμένων λιπαρών οξέων, που φέρουν δύο άτομα δευτερίου, καθώς τέτοια προϊόντα έχουν ποικίλες εφαρμογές, τόσο σε μελέτες των πορειών βιοσύνθεσης και αποικοδόμησης, όσο και σε μελέτες με φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS), ως πρότυπες ενώσεις.

**ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ:** Σύνθεση βιοδραστικών λιπαρών οξέων, σύνθεση δευτεριωμένων αναλόγων.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** βασιλικός πολτός, λιπαρά οξέα, καταλύτης Hoveyda-Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς, δευτερίωση.



## ABSTRACT

Royal jelly is a secretion from the hypopharyngeal and mandibular glands of worker bees (*Apis mellifera* L.). It is a white-yellowish, gelatinous, acidic colloid, containing about 5% fat. Unlike fatty acids of most animal and plant materials, which consist mainly of triglyceride fatty acids each one having 14–20 carbon atoms, royal jelly fatty acids are medium-chained (8–10 carbon atoms) free fatty acids, terminally and/or internally hydroxylated, with terminal mono- or dicarboxylic acid functions, either saturated or monounsaturated at the 2-position.

The predominant fatty acid in royal jelly is *trans*-10-hydroxy-2-decenoic acid (10-HDA). Apart from this acid, the most abundant fatty acids in royal jelly are: sebacic acid (decanedioic acid), 2-dodecenedioic acid, 10-hydroxydecanoic acid and 3-hydroxy-decanoic acid (3-HDA).

In this thesis, convenient and useful synthetic routes to *trans*-10-hydroxy-2-decenoic acid and 2-dodecenedioic acid are presented. These routes are based on selective cross-metathesis, using the second generation Hoveyda-Grubbs catalyst. Also, a method for the synthesis of *trans*-10-hydroxy-2-decenoic acid, based on a Wittig reaction was studied.

Finally, it was important to synthesize deuterated fatty acids containing two deuterium atoms, as such those products may have a variety of applications, both in biosynthesis and degradation studies, and in high resolution mass spectrometry (HRMS) studies as reference compounds.

**SUBJECT AREA:** Synthesis of bioactive fatty acids of royal jelly, synthesis of deuterium analogs.

**KEYWORDS:** Royal Jelly, fatty acids, second generation Hoveyda-Grubbs catalyst, deuteration.





## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι το αποτέλεσμα μιας σειράς αλληλεπιδράσεων με διάφορα άτομα, καθένα από τα οποία έπαιξε ένα σημαντικό ρόλο στην εξέλιξή της. Αξίζει λοιπόν, να αφιερώσω την παρούσα σελίδα για να ευχαριστήσω ειλικρινά τα άτομα αυτά για τη βοήθεια που μου προσέφεραν.

Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλλαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας:

Και πρώτα απ' όλα, στον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας, κύριο Γεώργιο Κόκοτο, για τη συνεχή καθοδήγηση, την αμέριστη υποστήριξη, τις παραγωγικές υποδείξεις του και το πολύ καλό κλίμα συνεργασίας που διαμόρφωσε συμβάλλοντας τα μέγιστα για την κατάρτιση της διπλωματικής μου εργασίας.

Επίσης, θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τα μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της μεταπτυχιακής μου εργασίας, Επικ. Καθηγήτρια Σταματία Βασιλείου και Επικ. Καθηγητή Γεώργιο Βουγιουκαλάκη, για τις χρήσιμες υποδείξεις τους, ώστε να ολοκληρώσω με επιτυχία την διατριβή μου. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να απευθύνω στην Δρ. Μαρούλα Κόκοτου για την πολύτιμη βοήθειά της, σε ότι αφορά τη φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τους υποψήφιους διδάκτορες Γεώργιο Κουτουλογένη, Μίνα Μπούρμπουλα, Όλγα Μουντανέα και Χριστιάνα Μαντζουράνη, οι οποίοι με τα πλούσια πνευματικά προσόντα και το ήθος τους συνέβαλαν ουσιαστικά στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, καθώς και όλους τους συναδέλφους μου μεταπτυχιακούς φοιτητές για τις ανταλλαγές απόψεων, το ειλικρινές ενδιαφέρον τους και τη σημαντική βοήθειά τους σε όλα τα στάδια των σπουδών μου.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ στα αγαπημένα μου πρόσωπα, φίλους και γονείς, που μου παρείχαν στήριξη όλο αυτό το διάστημα, χωρίς την οποία τίποτα από όσα έχω καταφέρει μέχρι σήμερα δε θα ήταν πραγματικότητα.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....</b>	<b>21</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....</b>	<b>23</b>
<b>1.1 Εισαγωγή στον βασιλικό πολτό.....</b>	<b>23</b>
<b>1.2 Σύσταση του βασιλικού πολτού .....</b>	<b>24</b>
1.2.1 Λιπαρά οξέα.....	24
1.2.2 Πρωτεΐνες .....	27
1.2.3 Υδατάνθρακες.....	30
1.2.4 Στερόλες .....	30
1.2.5 Βιταμίνες και μεταλλικά στοιχεία.....	30
<b>1.3 Τα οφέλη του βασιλικού πολτού στην υγεία .....</b>	<b>31</b>
1.3.1 Αντιμικροβιακή δράση.....	31
1.3.2 Αντικαρκινική δράση .....	33
1.3.3 Αντιοξειδωτική δράση .....	34
1.3.4 Επούλωση πληγών.....	35
1.3.5 Αντιδιαβητική δράση .....	36
1.3.6 Αντιυπερτασική δράση.....	36
1.3.7 Αντιυπερλιπιδαιμική δράση.....	36
1.3.8 Ανοσορυθμιστική δράση .....	37
1.3.9 Αντιφλεγμονώδης δράση .....	38
1.3.10 Εναλλακτική θεραπεία για την εμμηνόπαυση – οιστρογονικές επιδράσεις .....	39
1.3.11 Επιδράσεις στη γονιμότητα.....	39
1.3.12 Προστασία για τη γήρανση του δέρματος .....	41
1.3.13 Επαγωγείς νευρογένεσης .....	42
<b>1.4 Ανεπιθύμητες δράσεις.....</b>	<b>42</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....</b>	<b>45</b>

<b>2.1 Εισαγωγή στο οξύ του βασιλικού πολτού</b> .....	<b>45</b>
<b>2.2 Συνθέσεις 10-HDA</b> .....	<b>45</b>
2.2.1 Σύνθεση 10-HDA από 10-ακετοξυ-δεκανοϊκό οξύ .....	46
2.2.2 Σύνθεση 10-HDA από 8-ακετοξυ-οκτανάλη .....	46
2.2.3 Σύνθεση 10-HDA από 8-εννεανοϊκό οξύ .....	47
2.2.4 Σύνθεση 10-HDA από κυκλοαλκανόνη .....	47
2.2.5 Σύνθεση 10-HDA με τη χρήση βουταδιενίου .....	49
2.2.6 Σύνθεση 10-HDA διαμέσω β-βυνιλο-β-προπιολακτόνης.....	50
2.2.7 Σύνθεση 10-HDA με τη χρήση 8-βρωμο-1-οκτανόλης .....	50
2.2.8 Σύνθεση 10-HDA από ελαϊκό οξύ .....	52
2.2.9 Σύνθεση 10-HDA διαμέσου 7-οκτενυλ-οξικού εστέρα .....	53
2.2.10 Σύνθεση 10-HDA από αλκένυλο πενταμέθυλο φωσφορικά τριαμίδια .	54
2.2.11 Σύνθεση 10-HDA μέσω αντίδρασης Wittig-Horner.....	55
2.2.12 Σύνθεση 10-HDA μέσω εναλλακτικής αντίδρασης Wittig .....	56
<b>2.3 Εισαγωγή στο τραυματικό οξύ</b> .....	<b>57</b>
<b>2.4 Συνθέσεις 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος</b> .....	<b>57</b>
2.4.1 Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 2-ενδεκενοϊκό οξύ .....	57
2.4.2 Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 10-ενδεκενοϊκό οξύ .....	58
2.4.3 Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 1,12-δωδεκανοδιοϊκό οξύ.....	58
2.4.4 Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 10-ενδεκενοϊκό οξύ διαμέσου N-βρωμοσουκινιμιδίου .....	59
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ</b> .....	<b>61</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4</b> .....	<b>62</b>
<b>4.1 Εισαγωγή στα κύρια λιπαρά οξέα του βασιλικού πολτού</b> .....	<b>63</b>
4.1.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση σύνθεσης 10-υδροξυ-δεκενοϊκού οξέος μέσω αντίδρασης Wittig.....	63
4.1.2 Συνθετική πορεία 10-υδροξυ-δεκενοϊκού οξέος μέσω αντίδρασης Wittig.....	64
4.1.3 Μηχανισμός της αντίδρασης Wittig .....	65

4.1.4 Αποτίμηση φασμάτων του 10-υδροξυ-δεκενοϊκού οξέος .....	66
4.1.5 Ρετροσυνθετική πορεία σύνθεσης 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος μέσω διασταυρούμενης μετάθεσης με τη χρήση καταλύτη Hoveyda-Grubbs .....	68
4.1.6 Συνθετική πορεία 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος μέσω διαστραυρούμενης μετάθεσης με τη χρήση καταλύτη Hoveyda-Grubbs .....	68
4.1.7 Ολεφινική Μετάθεση .....	69
4.1.8 Εκλεκτική διασταυρούμενη μετάθεση.....	71
4.1.9 Μηχανισμός εκκίνησης του καταλύτη Hoveyda-Grubbs 2 <sup>ης</sup> γενιάς.....	73
4.1.10 Η στερεοεκλεκτικότητα της αντίδρασης διασταυρούμενης μετάθεσης.	74
4.1.11 Ρετροσυνθετική πορεία για το 2-δωδεκενοδιοϊκό οξύ .....	75
4.1.12 Συνθετική πορεία 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος μέσω διασταυρούμενης μετάθεσης .....	75
4.1.13 Αποτίμηση φασματοσκοπικών δεδομένων .....	76
<b>4.2 Σύνθεση δευτεριωμένων προϊόντων .....</b>	<b>78</b>
4.2.1 Ρετροσυνθετική πορεία του 8-νονενοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος.....	78
4.2.2 Συνθετική πορεία του 8-νονενοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος.....	79
4.2.3 Μηχανισμός δευτερίωσης .....	79
4.2.4 Αποτίμηση φασματοσκοπικών δεδομένων .....	80
4.2.5 Υπολογισμός ποσοστού δευτερίωσης με χρήση φασματομετρίας μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας.....	82
4.2.6 Ρετροσυνθετική πορεία του δεκανοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος .....	83
4.2.7 Συνθετική πορεία του δεκανοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος.....	84
4.2.8 Αποτίμηση φασματοσκοπικών δεδομένων .....	84
4.2.9 Υπολογισμός ποσοστού δευτερίωσης με χρήση φασματομετρίας μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας.....	86
4.2.10 Ρετροσυνθετική πορεία του (E)-12-μεθοξυ-12-οξοδωδεκ-10-ενοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος .....	88
4.2.11 Συνθετική πορεία του (E)-12-μεθοξυ-12-οξοδωδεκ-10-ενοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος.....	88
4.2.12 Αποτίμηση φασματοσκοπικών δεδομένων .....	89
4.2.13 Ρετροσυνθετική ανάλυση του 10-μεθοξυ-10-οξοδεκανοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος.....	90
4.2.14 Συνθετική πορεία του 10-μεθοξυ-10-οξοδεκανοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος.....	91

4.2.15 Ρετροσυνθετική πορεία του 10-υδροξυδεκανοϊκού-9,9- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος.....	91
4.2.16 Συνθετική πορεία του 10-υδροξυδεκανοϊκού-9,9- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος .....	92
4.2.17 Αποτίμηση φασματοσκοπικών δεδομένων .....	92
<b>4.3 Σύνθεση αμιδίων λιπαρών οξέων με N,N-διμεθυλαιθανο-1,2- διαμίνη .....</b>	<b>94</b>
4.3.1 Συνθετική πορεία του N-(2-(διμεθυλαμινο)αιθυλ)δεκαναμίδιου .....	97
4.3.2 Μηχανισμός σύζευξης οξέος με αμίνη (EDCI και HOBt) .....	97
4.3.3 Αποτίμηση φασματοσκοπικών δεδομένων του N-(2- (διμεθυλαμινο)αιθυλ)τετραδεκαναμίδιου .....	98
4.3.4 Συνθετική πορεία του 9-υδροξυ-N-(2-υδροξυαιθυλ)δεκαεξαναμίδιου..	100
4.3.5 Μηχανισμός σύζευξης οξέος με αμίνη (EDCI και DMAP).....	100
4.3.6 Αποτίμηση φασματοσκοπικών δεδομένων .....	101
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....</b>	<b>103</b>
<b>5.1 Γενικό πειραματικό μέρος.....</b>	<b>103</b>
5.1.1 Αντιδραστήρια και διαλύτες.....	103
5.1.2 Όργανα και διατάξεις.....	103
5.1.3 Χρωματογραφία στήλης .....	103
5.1.4 Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας.....	104
5.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί των προϊόντων των αντιδράσεων .....	105
<b>ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....</b>	<b>127</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>129</b>

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.1: Βιοσύνθεση των $\omega$ και $\omega-1$ λιπαρών οξέων από το στεατικό οξύ ανάλογα με την κάστα της μέλισσας. ....	25
Σχήμα 1.2: Παραδείγματα λιπαρών οξέων που ανιχνεύτηκαν στα εκχυλίσματα βασιλικού πολτού.....	27
Σχήμα 2.1: Οξύ βασιλικού πολτού (10-HDA). ....	45
Σχήμα 2.2 : Σύνθεση 10-HDA από 10-ακετοξυ-δεκανοϊκό οξύ.....	46
Σχήμα 2.3: Σύνθεση 10-HDA από 8-ακετοξυ-οκτανάλη. ....	47
Σχήμα 2.4:Σύνθεση 10-HDA από 8-εννεανοϊκό οξύ.....	47
Σχήμα 2.5: Σύνθεση 10-HDA από κυκλοαλκανόνη. ....	49
Σχήμα 2.6: Σύνθεση 10-HDA από βουταδιένιο. ....	50
Σχήμα 2.7: Σύνθεση 10-HDA διαμέσω $\beta$ -βινυλο- $\beta$ -προπιολακτόνης. ....	50
Σχήμα 2.8: Σύνθεση 10-HDA από 8-βρωμο-1-οκτανόλη (Μέθοδος Α). ....	51
Σχήμα 2.9: Σύνθεση 10-HDA από 8-βρωμο-1-οκτανόλη (Μέθοδος Β). ....	52
Σχήμα 2.10: Σύνθεση 10-HDA από ολεϊκό οξύ. ....	53
Σχήμα 2.11:Σύνθεση 10-HDA διαμέσου 7-οκτενυλ-οξικού εστέρα.....	54
Σχήμα2.12: Σύνθεση 10-HDA από αλκένυλο πενταμέθυλο φωσφορικά τριαμίδια.....	55
Σχήμα 2.13:Σύνθεση 10-HDA μέσω αντίδρασης Wittig-Horner.....	56
Σχήμα 2.14: Σύνθεση 10-HDA μέσω εναλλακτικής αντίδρασης Wittig. ....	56
Σχήμα 2.15: Τραυματικό οξύ.....	57
Σχήμα 2.16: Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 2-ενδεκενοϊκό οξύ. ....	58
Σχήμα 2.17: Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 10-ενδεκενοϊκό οξύ. ....	58
Σχήμα 2.18: Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 1,12-δωδεκανοδιοϊκό οξύ. ....	59
Σχήμα 2.19: Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 10-ενδεκενοϊκό οξύ διαμέσου <i>N</i> -βρωμοσουκινιμιδίου.....	60
Σχήμα 4.1: Λιπαρά οξέα του βασιλικού πολτού προς σύνθεση και μελέτη. ...	63
Σχήμα 4.2: Ρετροσυνθετική ανάλυση 10-υδροξυ-δεκενοϊκού οξέος μέσω αντίδρασης Wittig.....	64
Σχήμα 4.3: Συνθετική πορεία 10-υδροξυ-δεκενοϊκού οξέος μέσω αντίδρασης Wittig.....	65

Σχήμα 4.4: Μηχανισμός της αντίδρασης Wittig μεταξύ σταθεροποιημένου υλιδίου του φωσφόρου και αλδεΐδης.....	65
Σχήμα 4.5: Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR του 10-υδροξυ-δεκενοϊκού οξέος 5 (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz). .....	66
Σχήμα 4.6: Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR του 10-υδροξυ-δεκενοϊκού οξέος 5 (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz). .....	67
Σχήμα 4.7: Φάσμα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας της ένωσης 5.....	67
Σχήμα 4.8: Ρετροσυνθετική ανάλυση του 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος μέσω διασταυρούμενης μετάθεσης με τη χρήση καταλύτη Hoveyda-Grubbs. ....	68
Σχήμα 4.9: Συνθετική πορεία 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος μέσω διασταυρούμενης μετάθεσης με τη χρήση καταλύτη Hoveyda-Grubbs .....	69
Σχήμα 4.10: Καταλύτες ολεφινικής μετάθεσης ρουθηνίου τύπου Grubbs. ....	70
Σχήμα 4.11: Καταλύτης ρουθηνίου τύπου Hoveyda-Grubbs 2 <sup>ης</sup> γενιάς. ....	71
Σχήμα 4.12: Αντίδραση διασταυρούμενης μετάθεσης.....	71
Σχήμα 4.13: Μηχανισμός εκλεκτικής διασταυρούμενης μετάθεσης.....	72
Σχήμα 4.14: Σχηματισμός μεταλλοκυκλοβουτανικού ενδιαμέσου .....	73
Σχήμα 4.15: Μηχανισμός εκκίνησης.....	74
Σχήμα 4.16: Ρετροσυνθετική πορεία για το 2-δωδεκενοδιοϊκό οξύ. ....	75
Σχήμα 4.17: Συνθετική πορεία 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος .....	76
Σχήμα 4.18: Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR του 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος 66 (CD <sub>3</sub> OD, 200 MHz). .....	76
Σχήμα 4.19: Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR του 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος 66 (CD <sub>3</sub> OD, 50 MHz). .....	77
Σχήμα 4.20: Φάσμα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας της ένωσης 66....	77
Σχήμα 4.21: Δευτεριωμένα προϊόντα προς σύνθεση και μελέτη. ....	78
Σχήμα 4.22: Ρετροσυνθετική πορεία του 8-νονενοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος. ....	79
Σχήμα 4.23: Συνθετική πορεία του 8-νονενοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος.....	79
Σχήμα 4.24: Μηχανισμός δευτερίωσης. ....	80
Σχήμα 4.25: Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR του 8-νονενοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος 89 (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz). .....	81
Σχήμα 4.26: Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR του 8-νονενοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος 89 (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz). .....	82
Σχήμα 4.27: Χρωματογραφήματα εξαγόμενου ιόντος HRMS του 8-νονενοϊκού οξέος.....	83



Σχήμα 4.28: Ρετροσυνθετική πορεία του δεκανοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος. ....	84
Σχήμα 4.29: Συνθετική πορεία του δεκανοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος.....	84
Σχήμα 4.30: Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR του δεκανοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος 90 (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz). ....	85
Σχήμα 4.31: Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR του δεκανοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος 90 (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz). ....	85
Σχήμα 4.32: Πενταπλή κορυφή δευτεριωμένου άνθρακα.....	86
Σχήμα 4.33: Χρωματογραφήματα εξαγόμενου ιόντος HRMS του δεκανοϊκού οξέος.....	87
Σχήμα 4.34: Ρετροσυνθετική ανάλυση του ( <i>E</i> )-12-μεθοξυ-12-οξοδωδεκ-10-ενοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος. ....	88
Σχήμα 4.35: Συνθετική πορεία του ( <i>E</i> )-12-μεθοξυ-12-οξοδωδεκ-10-ενοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος.....	89
Σχήμα 4.36: Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR του ( <i>E</i> )-12-μεθοξυ-12-οξοδωδεκ-10-ενοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος 91 (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz). ....	89
Σχήμα 4.37: Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR του ( <i>E</i> )-12-μεθοξυ-12-οξοδωδεκ-10-ενοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος 91 (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz). ....	90
Σχήμα 4.38: Ρετροσυνθετική ανάλυση του 10-μεθοξυ-10-οξοδεκανοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος.....	91
Σχήμα 4.39: Συνθετική πορεία του 10-μεθοξυ-10-οξοδεκανοϊκού-2,2- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος .....	91
Σχήμα 4.40: Ρετροσυνθετική ανάλυση του 10-υδροξυδεκανοϊκού-9,9- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος. ....	92
Σχήμα 4.41: Συνθετική πορεία του 10-υδροξυδεκανοϊκού-9,9- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος.....	92
Σχήμα 4.42: Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR του 10-οξοδεκανοϊκού αιθυλεστέρα 104 (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz). ....	93
Σχήμα 4.43: Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR του 10-οξοδεκανοϊκού-9,9- <i>d</i> <sub>2</sub> αιθυλεστέρα 103 (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) .....	94
Σχήμα 4.44: Παράδειγμα σύγκρισης κορυφών πρωτονίων της δευτεριωμένης αλδεΐδης 103 σε σχέση με τη μη δευτεριωμένη 104. ....	94
Σχήμα 4.45: Χρωματογραφήματα εξαγόμενου ιόντος HRMS του 10-υδροξυδεκανοϊκού-9,9- <i>d</i> <sub>2</sub> οξέος 101. ....	96
Σχήμα 4.46: Αμίδια προς σύνθεση και μελέτη.....	97

Σχήμα 4.47: Συνθετική πορεία του N-(2-(διμεθυλαμινο)αιθυλ)τετραδεκαναμίδιου .....	97
Σχήμα 4.48: Μηχανισμός σύζευξης οξέος με αμίνη (EDCI και HOBt) .....	98
Σχήμα 4.49: Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR του N-(2-(διμεθυλαμινο)αιθυλ)τετραδεκαναμίδιου 109 (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz). .....	99
Σχήμα 4.50: Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR του N-(2-(διμεθυλαμινο)αιθυλ)τετραδεκαναμίδιου 109 (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz). .....	99
Σχήμα 4.51: Συνθετική πορεία του 9-υδροξυ-N-(2-υδροξυαιθυλ)δεκαεξαναμίδιου .....	100
Σχήμα 4.52: Μηχανισμός σύζευξης οξέος με αμίνη (EDCI και DMAP).....	101
Σχήμα 4.53: Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR του 9-υδροξυ-N-(2-υδροξυαιθυλ)δεκαεξαναμίδιου 110 (CD <sub>3</sub> OD, 200 MHz). .....	102
Σχήμα 4.54: Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR του 9-υδροξυ-N-(2-υδροξυαιθυλ)δεκαεξαναμίδιου 110 (CD <sub>3</sub> OD, 50 MHz). .....	102

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1: Ανοιχτά κελία (shakhoon) με προνύμφες μέλισσες που περιβάλλονται από βασιλικό πολτό.....	24
Εικόνα 1.2: Μέση σύσταση του βασιλικού πολτού.....	31
Εικόνα 1.3: Μοριακός μηχανισμός υπεύθυνος για την αντιγηραντική δραστηριότητα του βασιλικού πολτού.....	41



## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών κατά την περίοδο Οκτωβρίου 2018 - Ιουλίου 2019, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Γεωργίου Κόκοτου.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### ΒΑΣΙΛΙΚΟΣ ΠΟΛΤΟΣ (ROYAL JELLY)

#### 1.1 Εισαγωγή στον βασιλικό πολτό

Η μελισσοκομία είναι η επιστήμη της παραγωγής προϊόντων προερχόμενων από μέλισσες, όπως κυψέλες μελισσών, μέλι, κερί, γύρη, πρόπολη και βασιλικό πολτό, που αποσκοπούν κυρίως στην κατανάλωση από τον άνθρωπο. Στην Ελλάδα υπάρχουν οι ιδανικές κλιματολογικές συνθήκες για την απόκτηση των παραπάνω προϊόντων και παράγονται ετησίως ικανοποιητικές ποσότητες σε αρκετά γεωγραφικά διαμερίσματα.

Οι μέλισσες χαρακτηρίζονται για την παραγωγή και αποθήκευση των προϊόντων τους. Μέχρι τώρα δύο είναι τα πιο γνωστά εξημερωμένα είδη: η δυτική *Apis Malifera* που προέρχεται από την Ευρώπη, την Ασία και την Αφρική και η ανατολική *Apis Cerana* από την νότια και νοτιοανατολική Ασία.<sup>[1]</sup> Όσον αφορά τον βασιλικό πολτό (Royal Jelly), που ονομάζεται και γάλα μελισσών, είναι μια ουσία που εκκρίνεται από τους υποφαρυγγικούς αδένες και την κάτω γνάθο εργατριών μελλισών. Η ουσία αυτή είναι ένα κιτρινωπό-λευκό, κρεμώδες και όξινο κολλοειδές, με ελαφρώς πικάντικη γεύση και οσμή.<sup>[2]</sup>

Αξίζει να σημειωθεί πως ο βασιλικός πολτός δεν είναι ευεργετικός μόνο ως προς τον άνθρωπο, αλλά παίζει βασικό ρόλο στη διατροφή και ανάπτυξη των προνυμφών μελισσών, καθώς και την εκτροφή ολόκληρου του γένους. Οι προνύμφες γεννιούνται σε ένα πλαίσιο από κερί μέλισσας, ή αλλιώς *shakhoon*, γεμάτο με βασιλικό πολτό, αποτελώντας ένα πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά γεύμα.<sup>[3]</sup> Ειδικότερα, οι προνύμφες που προορίζονται να γίνουν βασίλισσες καταναλώνουν αποκλειστικά ποσότητες βασιλικού πολτού καθόλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους.



**Εικόνα 1.1: Ανοιχτά κελία (shakhoon) με προνύμφες μέλισσες που περιβάλλονται από βασιλικό πολτό.**

## **1.2 Σύσταση του βασιλικού πολτού**

Το κύριο συστατικό του βασιλικού πολτού είναι το νερό που αποτελεί το 65% της σύστασής του. Περιέχει όμως μία ποικιλία βιοδραστικών ενώσεων με πλήθος ευεργετικών ιδιοτήτων ως προς τον άνθρωπο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον χημικά παρουσιάζουν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, ενώ σπανίζουν οι εστέρες. Οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες και τα άλλα λιπίδια έχουν κι αυτά με τη σειρά τους αρκετές βιοδραστικές ιδιότητες. Τα δύο πρώτα συντίθενται στον υποφάρυγγα, ενώ τα λιπίδια συντίθενται στους αδένες των κάτω γνάθων.<sup>[4].<sup>[5]</sup></sup> Επιπλέον βιταμίνες, μεταλλικά στοιχεία, ελεύθερα αμινοξέα, στερόλες, ένζυμα και φαινόλες αποτελούν κι αυτά με τη σειρά τους σημαντικές ενώσεις με πλήθος βιολογικών δράσεων.

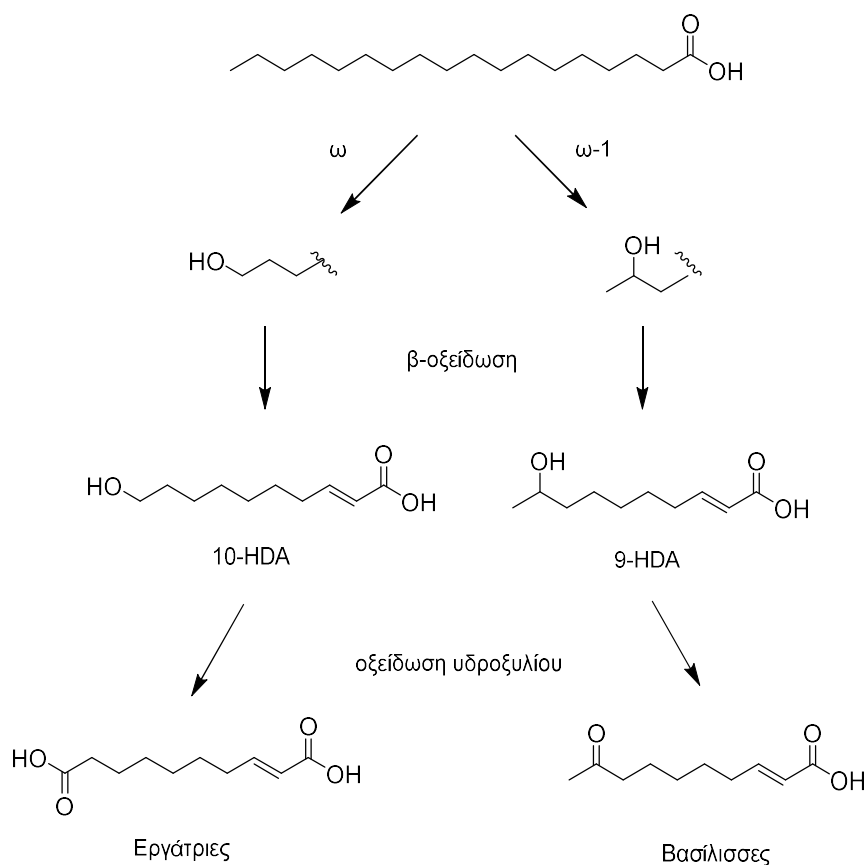
### **1.2.1 Λιπαρά οξέα**

Η πλειοψηφία των λιπαρών οξέων στις φυτικές και ζωικές ύλες είναι κυρίως μονο-, δι- και τρι-γλυκεριδικές δομές μαζί με μικρές ποσότητες ελεύθερων λιπαρών οξέων. Στον βασιλικό πολτό τα ελεύθερα λιπαρά οξέα είναι μεσαίας αλυσίδας, υδροξυλιωμένα σε ακραίες ή / και εσωτερικές θέσεις, με ακραίες ομάδες καρβοξυλίου (μονο- ή δικαρβοξυλικά οξέα), κορεσμένα ή μονοακόρεστα στη 2-θέση. Πιο συγκεκριμένα, ανάλογα την κάστα της μέλισσας, βασίλισσα ή εργάτρια, παράγονται διαφορετικά μείγματα 8- και 10- λειτουργικών λιπαρών οξέων. Οι βασίλισσες κατά κύριο λόγο παράγουν 9-υδροξυ-(*E*)-δεκενοϊκό οξύ (9-HDA) καθώς και άλλα οξέα όπως το 9-κετο-(*E*)-δεκενοϊκό οξύ (ODA). Οι εργάτριες μέλισσες παράγουν 10-υδροξυ-δεκενοϊκό



οξύ (10-HDA), 10-υδροξυ-δεκανοϊκό οξύ (10-HDAA) και τα αντίστοιχα διοξέα τους.<sup>[5],[6]</sup>

Η παραγωγή των λιπαρών οξέων ακολουθεί μια βιοσυνθετική πορεία τριών σταδίων, ώστε εν τέλει να προκύψει το ανάλογο προϊόν. Το βιοσυνθετικό μονοπάτι ξεκινά με την υδροξυλίωση του  $\omega$  και  $\omega-1$  ανθρακοατόμου του στεατικού οξέος. Ακολουθεί μείωση της ανθρακικής αλυσίδας μέσω  $\beta$ -οξειδωσης και τελικά οξειδωση των υδροξυλομάδων. Οι εργάτριες μέλισσες μειώνουν την ανθρακική αλυσίδα του στεατικού οξέος (18 C) στους 10 άνθρακες και τέλος οξειδώνεται το  $\omega$ -υδροξύλιο, σχηματίζοντας διοξύ. Οι βασίλισσες συσσωρεύουν πολλά μόρια 10 άτομων άνθρακα, όπου ορισμένα καταλήγουν μέσω της παραπάνω πορείας σε ODA, οξειδώνοντας το υδροξύλιο της θέσης  $\omega-1$ , και άλλα διαμέσου  $\beta$ -οξειδωσης παράγουν μόρια με 8 άτομα άνθρακα.<sup>[5]</sup>



**Σχήμα 1:1: Βιοσύνθεση των  $\omega$  και  $\omega-1$  λιπαρών οξέων από το στεατικό οξύ ανάλογα με την κάστα της μέλισσας.**

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που έχουν ανιχνευθεί στον βασιλικό πολτό είναι αρκετά και πιστεύεται ότι ορισμένα οξέα αποτελούν πιθανά ενδιάμεσα από

τη βιοσύνθεση άλλων. Τα υδροξύ οξέα μπορεί να αποτελούν μεταβολικά προϊόντα δικαρβοξυλικών οξέων. Τα δικαρβοξυλικά οξέα μπορεί να θεωρηθούν προϊόντα οξειδωσης και τέλος οι 3-υδροξυ-διόλες μπορεί να είναι πρόδρομα των ακόρεστων υδροξύ οξέων στη 2-θέση.<sup>[7]</sup> Συνεπώς σύμφωνα με τις μοριακές τους δομές μπορούν να ταξινομηθούν ως εξής:

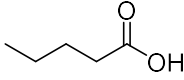
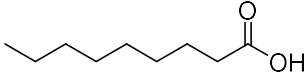
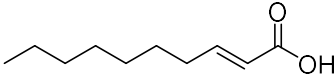
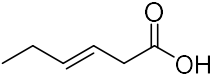
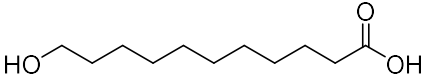
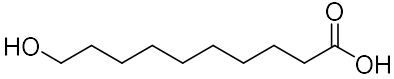
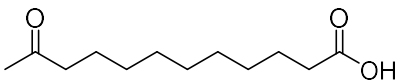
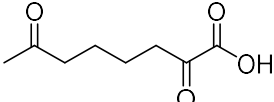
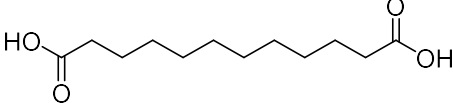
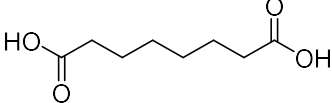
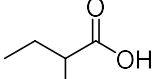
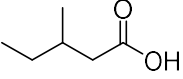
- Λιπαρά οξέα ευθείας αλυσίδας
- Ακόρεστα λιπαρά οξέα
- Υδροξύ λιπαρά οξέα
- Όξο λιπαρά οξέα
- Δικαρβοξυλικά λιπαρά οξέα
- Μέθυλο-διακλαδισμένα λιπαρά οξέα

Αρκετά οξέα βέβαια μπορούν να κατανεμηθούν σε περισσότερες από μία κατηγορίες, όμως οι προτεινόμενες είναι κοινά αποδεκτές. Το 10-υδροξυ-δεκανοϊκό οξύ (10-HDA) αποτελεί το 70% των λιπιδικών εκχυλισμάτων και το περισσότερο του 50% των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Επιπλέον, αποτελεί δείκτη για την εκτίμηση της ποιότητας του αντίστοιχου βασιλικού πολτού. Το 10-υδροξυ-δεκανοϊκό οξύ (10-HDAA) αποτελεί πρόδρομο μόριο του 10-HAD και βρίσκεται σε ποσοστό 15.9%.<sup>[8]</sup> Γενικά τα 10-HAD και 10-HDAA αντιπροσωπεύουν τουλάχιστον το 60-80% των ολικών λιπαρών οξέων στον βασιλικό πολτό.<sup>[9]</sup> Στον βασιλικό πολτό επίσης μπορούν να καταγραφούν έξι ακόμα λιπαρά οξέα σε ικανοποιητικό ποσοστό. Αυτά είναι: 3-υδροξυδεκανοϊκό οξύ (1,2%), 3,10-διυδροξυδεκανοϊκό οξύ (5,9%), 9-υδροξυ-2-δεκανοϊκό οξύ (1,7%), 1,10-δεκανοδιοϊκό οξύ (3,3%) και 2-δεκεν-1,10-διοϊκό οξύ (4,1%).<sup>[8]</sup>

Όσον αφορά τα εστεροποιημένα λιπαρά οξέα που ανιχνεύτηκαν στα εκχυλίσματα λιπιδίων, μπορούν να κατανεμηθούν σύμφωνα με χαρακτηριστικές ομάδες ως εξής:

- Δύο κυκλικοί εστέρες (δ-οκταλακτόνη και δ-δεκαλακτόνη)<sup>[2]</sup>
- Ένας εστέρας φωσφορικού οξέος (10-HDA φωσφορικό)<sup>[10]</sup>
- Δύο γλυκοσιδικό εστέρες (μονογλυκοζίτες των 10-HDA και 10-HDAA)<sup>[11]</sup>
- Έξι τυχαία ετεροδιμερή και ετεροπολυμερή, συνήθως διαμέσου εστερικών δεσμών, μονο- και διεστέρων του 10-HDA, όπου η υδροξυλομάδα είναι εστεροποιημένη με ένα εκ των τεσσάρων λιπαρών οξέων (10-HDAA, 8-

υδροξυ-οκτανοϊκό οξύ, 3,10-διυδροξυ-δεκανοϊκό οξύ και 2-δεκαδιενικό οξύ).<sup>[10]</sup>

Δομές και όνοματα	
 <p>πεντανοϊκό οξύ</p>	 <p>εννεανοϊκό οξύ</p>
 <p>2-δεκενοϊκό οξύ</p>	 <p>3-ξενοϊκό οξύ</p>
 <p>11-υδροξυ-ενδεκενοϊκό οξύ</p>	 <p>10-υδροξυ-δεκανοϊκό οξύ</p>
 <p>11-οξο-δωδεκανοϊκό οξύ</p>	 <p>7-οξο-οκτανοϊκό οξύ</p>
 <p>δωδεκανε-1-12-διοϊκό οξύ</p>	 <p>οκτανε-1,8-διοϊκό οξύ</p>
 <p>2-μεθυλ-βουτανοϊκό οξύ</p>	 <p>3-μεθυλ-πεντανοϊκό οξύ</p>

**Σχήμα 1:2: Παραδείγματα λιπαρών οξέων που ανιχνεύτηκαν στα εκχυλίσματα βασιλικού πολτού.**

### 1.2.2 Πρωτεΐνες

Οι πρωτεΐνες στον βασιλικό πολτό μπορούν να φθάσουν το 50% της ξηράς ουσίας του. Οι βασικότερες πρωτεΐνες είναι εκείνες που ανήκουν στην οικογένεια Major Royal Jelly Proteins (MRJPs) και αντιπροσωπεύουν το 83-90% των συνολικών πρωτεϊνών.<sup>[12]</sup> Έχουν ταυτοποιηθεί εννέα πρωτεΐνες της

οικογενείας. Ακόμη αξίζει να σημειωθεί ότι οι MRJPs αποτελούν βασική θρεπτική αξία για τη βασίλισσα μέλισσα και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίησή της από τις εργάτριες μέλισσες. Οι MRJP 1, MRJP 4 και MRJP 5 αντιπροσωπεύουν τις κύριες πηγές βασικών αμινοξέων, ενώ οι MRJP 2 και MRJP 5 αποτελούν τις κύριες πηγές αζώτου. Όσον αφορά την MRJP 3 είναι μια πολυμορφική πρωτεΐνη και αποτελεί πηγή αζώτου.<sup>[13]</sup> Ειδικά οι MRJP 1 και MRJP 2 έχουν χαρακτηριστεί ως κύρια αλλεργιογόνα στον βασιλικό πολτό, καθώς έχει μελετηθεί *in vivo* ότι η παραγωγή TNF-α διεγείρει τα μακροφάγα ποντικών.<sup>[14]</sup>

Στον βασιλικό πολτό υπάρχουν και άλλες πρωτεΐνες σε χαμηλότερη ποσότητα, όπως οι Royalisin, Jelleines, Aspimin και Royalactin. Η Royalisin είναι μια αμφιπαθική πρωτεΐνη 51 αμινοξέων. Λόγω της εμφάνισης αντιμικροβιακών ιδιοτήτων μπορεί να αποτελέσει αντιμικροβιακό φυσικό πεπτίδιο. Η ιδιαίτερη δομή της οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητά της σε κυστεΐνη και στις τρεις ενδομοριακές δισουλφιδικές γέφυρες. Τα παραπάνω συμβάλλουν σε μια συμπαγή δομή που παρουσιάζει υψηλή σταθερότητα σε χαμηλό pH και σε υψηλή θερμοκρασία.<sup>[15]</sup>

Οι Jelleines παρουσιάζουν επίσης αντιμικροβιακές ιδιότητες και ο σχηματισμός τους είναι αποτέλεσμα διάσπασης της MRJP 1 από συγκεκριμένες πρωτεάσες. Επιπλέον περιέχουν αλληλουχίες αμινοξέων που σχηματίζουν αντιμικροβιακά πεπτίδια. Τα πεπτίδια αυτά χαρακτηρίζονται από υδρόφοβα αμινοξέα και συμμετέχουν σε αλληλεπιδράσεις με βακτηριακές μεμβράνες. Βέβαια τα πεπτίδια αυτά δεν παρουσιάζουν ομοιότητες με ήδη γνωστά αντιμικροβιακά πεπτίδια (apidaeine, abaecine, hymenoptaecine) που παράγουν οι μέλισσες ύστερα από πιθανή μόλυνση. Συγκεκριμένα, η Jelleine I διαφέρει από τη Jelleine II κατά ένα αμινοξύ, την Thr, που υπάρχει στον C-τελικό άκρο της δεύτερης. Αυτή η τροποποίηση της αλληλουχίας μεταβάλλει τις αντιβακτηριακές δράσεις των δύο πεπτιδίων έχοντας η Jelleine I την υψηλότερη δραστηριότητα. Ο σχηματισμός της Jelleine IV πραγματοποιείται με την απομάκρυνση του αμινοξέος Leu από το N-τελικό άκρο της Jelleine II, με αποτέλεσμα την πλήρη απώλεια της αντιμικροβιακής δραστηριότητας. Σημαντική μείωση της δραστηριότητας της Jelleine II παρουσιάστηκε όταν το αμινοξύ Thr αντικαταστάθηκε με Glu στο C-τελικό άκρο. Αυτή η διαφορετική αλληλουχία είναι και η διαφορά της Jelleine II με τη Jelleine III. Εξαιτίας της παρουσίας μιας

Arg στη θέση 373 και μιας Thr στη θέση 374 της πρωτοταγούς αλληλουχίας της MRJP-1, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η Jelleine II αποτελεί προϊόν διάσπασης της MRJP-1 με τη βοήθεια θρυψίνης. Επίσης με δράση εξωπρωτεάσης τόσο στο C-τελικό όσο και στο N-τελικό άκρο μπορούν επίσης να σχηματιστούν οι Jelleines I και IV, ομοίως με βοήθεια θρυψίνης.<sup>[16],[17]</sup>

Η Apismín με τη σειρά της εκφράζεται σε ικανοποιητική ποσότητα στην κεφαλή μελισσών. Μελέτες έδειξαν ότι περιέχει μία αλληλουχία αμινοξέων στο N-τελικό άκρο όπου φαίνεται πως το πεπτίδιο αυτό αντιστοιχεί στην αλληλουχία ενός κλώνου cDNA που απομονώθηκε από μια βιβλιοθήκη cDNA που παρασκευάστηκε από κεφαλή μελισσών. Αποτελείται από 54 αμινοξέα, τα οποία όμως δεν περιλαμβάνουν Cys, Met, Pro, Arg, His, Tyr και Trp. Το πεπτίδιο παρουσιάζει μια δευτεροταγή δομή, έχει την τάση να σχηματίζει ολιγομερή και αποτελεί ένα όξινο πεπτίδιο.<sup>[18]</sup>

Η Royalactin ή αλλιώς πρωτεΐνη 57 kDa είναι υπεύθυνη για την διαφοροποίηση της προνούμφης μέλισσας σε βασίλισσα και ενεργοποιείται από την κινάση p70 S6, η οποία είναι υπεύθυνη για την αύξηση του μεγέθους του σώματος. Η καταστροφή της έκφρασης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα στο σώμα λίπους των μελισσών είχε ως αποτέλεσμα αρνητικές επιπτώσεις στις κανονικές λειτουργίες της Royalactin, υποδεικνύοντας ότι ο υποδοχέας μεσολαβεί στις ενέργειες αυτές. Άρα η πρωτεΐνη αποτελεί βασικό συστατικό του βασιλικού πολτού καθώς συμμετέχει στην ανάπτυξη της βασίλισσας μέσω μιας διαδρομής βιοσηματοδότησης.<sup>[19]</sup>

Εκτός από τις παραπάνω πρωτεΐνες, στον βασιλικό πολτό πρόσφατα αναγνωρίστηκε άλλη μια που μοιάζει με την απολιποφορίνη III. Είναι μια πρωτεΐνη που δεσμεύει τα λιπίδια και μπορεί να σχηματίσει σύμπλοκα πρωτεΐνης-λιπιδίου με σκοπό τη μεταφορά λιπιδίων σε υδατικά περιβάλλοντα. Επίσης συμμετέχει στις αντιβακτηριακές ιδιότητες του βασιλικού πολτού και αποτελεί σημαντικό μέρος για την ανάπτυξη ανοσολογικής απόκρισης των προνυμφών μελισσών.<sup>[20]</sup>

Στον βασιλικό πολτό ανιχνεύθηκε το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης (GOx) που καταλύει την οξειδωση της γλυκόζης στο υπεροξείδιο του υδρογόνου και παρουσίασε υψηλή αντιβακτηριακή δράση.<sup>[21]</sup> Συμπερασματικά η συνδυαστική λειτουργία των MRJPs, Royalisin, Jelleines, Apismín, Royalactin, πρωτεΐνη τύπου απολιποφορίνη III και οξειδάση της γλυκόζης

μπορεί να συνεισφέρει στην ανάπτυξη της βασίλισσας μέλισσας καθώς και σε μία αποτελεσματικότερη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

### 1.2.3 Υδατάνθρακες

Οι υδατάνθρακες αντιπροσωπεύουν περίπου το 30% της ξηρής ύλης του βασιλικού πολτού και αποτελούν σημαντικούς δείκτες για την ποιότητά του. Όσον αφορά τη σύσταση των υδατανθράκων σε κάθε δείγμα βασιλικού πολτού, από πλευρά ποσότητας, υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα. Οι κύριοι μονοσακχαρίτες είναι η φρουκτόζη και η γλυκόζη αποτελώντας το 90% των ολικών σακχάρων. Ανάλογα με την ηλικία και τις τροφές των μελισσών, η γλυκόζη αποτελεί το 50-70% των ολικών σακχάρων. Επίσης υπάρχουν και ποσοστά σακχαρόζης, αλλά οι συγκεντρώσεις είναι μεταβλητές. Τέλος δεν λείπουν ολισακχαρίτες όπως τρεαλόζη, μαλτόζη, γεντιοβαϊόζη, ισομαλτόζη, ραφινόζη, ερλόζη και μελεζιτόζη, αλλά σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις.<sup>[22]</sup>

### 1.2.4 Στερόλες

Τα λιπίδια του βασιλικού πολτού περιέχουν ακόμη μικρές ποσότητες στερολών και μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες ως εξής<sup>[23]</sup>:

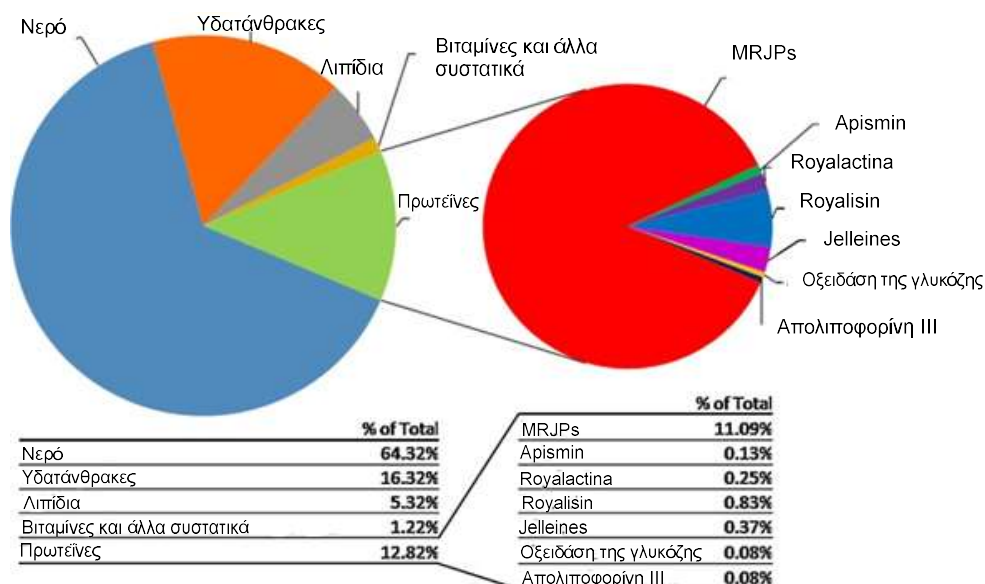
- Χοληστερόλη και παράγωγα
- Χοληστερουλεστέρες, όπως η 24-μεθυλενο χοληστερόλη (24MET)
- Φυτοστερόλες και παράγωγα, όπως η ισοφυστοστερόλη

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η 24MET που αποτελεί το 49-58% των ολικών στερολών στον βασιλικό πολτό.

### 1.2.5 Βιταμίνες και μεταλλικά στοιχεία

Ο βασιλικός πολτός είναι πλούσιος σε βιταμίνες της ομάδας B και κυρίως στην βιταμίνη B5. Ακολουθούν οι βιταμίνες B1, B2, B6, B8, B9 και B12,<sup>[24]</sup> ενώ η βιταμίνη PP και η C υπάρχουν μόνο σε μικρές ποσότητες.<sup>[2]</sup> Η περιεκτικότητα σε βιταμίνες σχετίζεται με τις μεταβολές τόσο των εποχών όσο και με την ποσότητα της γύρης στα λουλούδια που συλλέγονται κάθε φορά από τις εργάτριες μέλισσες καθώς αυτή αποτελεί κύρια πηγή βιταμινών.

Όσον αφορά τα κύρια στοιχεία που περιέχονται στον βασιλικό πολτό είναι τα K, P, S, Na, Ca, Al, Mg, Zn, Fe, Cu και Mn, αλλά υπάρχουν και ίχνη Ni, Cr, Sn, W, Sb, Bi και Ti.



Εικόνα 1.2: Μέση σύσταση του βασιλικού πολτού.

### 1.3 Τα οφέλη του βασιλικού πολτού στην υγεία

Ο βασιλικός πολτός αποτελεί ένα από τα φυσικά προϊόντα των μελισσών. Χρησιμοποιείται ευρέως σε καλλυντικά, αλλά και σε συμπληρώματα διατροφής, με την πεποίθηση ότι προκαλεί παρόμοια θετικά αποτελέσματα στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως και στις ίδιες τις μέλισσες. Η ανάλυση της χημικής του σύστασης, υποδηλώνει την παρουσία διάφορων βιοδραστικών ουσιών. Πολλές φαρμακολογικές του ιδιότητες έχουν ελεγχθεί με πειραματόζωα και συμπεριλαμβάνουν αντιυπερλιπιδαιμικές και αντιυπερτασικές, αντιδιαβητικές, αντιγηραντικές και αντικαρκινικές ιδιότητες. Ακόμη, η επούλωση πληγών, η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, οι επιδράσεις στη γονιμότητα, η ηπατονεφρική προστασία και πολλές άλλες αποτελούν σημαντικά οφέλη για την υγεία του ανθρώπου.

#### 1.3.1 Αντιμικροβιακή δράση

Μελέτες του βασιλικού πολτού απέδειξαν την αντιβακτηριακή του ιδιότητα που αποδίδεται στο βασικότερο λιπαρό του οξύ, το 10-HDA. Ωστόσο

σημαντική αντιβακτηριακή δράση παρουσιάζουν και τα πεπτίδια Jelleines I, II, III, Royalactin, Royalisin και μια παραλλαγή του MRJP 2, γνωστή ως απαλβουμίνη 2α.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί σε σχετικό υποκεφάλαιο οι Jelleines είναι πεπτίδια 8-9 αμινοξέων και οι I, II, IV αποτελούν προϊόντα διάσπασης της MRJP 1. Αντιμικροβιακές δοκιμασίες έδειξαν πως έχουν την ικανότητα να αναστέλουν τη δράση των θετικών κατά Gram *S. Aureus*, *S. Saprophyticus*, *B. Subtilis*, των αρνητικών κατά Gram *E. Coli*, *E. Cloacae*, *K. Pneumoniae*, *P. Aeruginosa* και του ζυμομύκητα *C. Albicans*. Επίσης τα αποτελέσματα κατέληξαν στο συμπέρασμα πως οι Jelleines I και II έχουν ευρεία δραστικότητα, η Jelleines III είναι λιγότερο δραστική, ενώ η IV δεν παρουσιάζει αντιμικροβιακή δράση.<sup>[25]</sup>

Όσον αφορά τη Royalisin είναι ένα πεπτίδιο 51 αμινοξέων με αντιβακτηριακή δράση έναντι διαφόρων θετικών κατά Gram στελεχών, όπως των *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *B. Subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Sarcina lutea*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus Helveticus*, *Paenibacillus Larvae* και *Leuconostoc*. Ωστόσο έχουν παρατηρηθεί και ανασταλτικές δράσεις έναντι αρνητικών κατά Gram βακτηρίων όπως του *E. Coli* και *Serratia Marcescens*. Επιπρόσθετα δεν λείπει και η αντιμυκητιασική δράση έναντι των *Botrytis Cinerea*.<sup>[26]</sup>

Η Royalactin επίσης παρουσιάζει αποτελέσματα έναντι των θετικών κατά Gram και αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, όπως του *Staphylococcus Aureus* που είναι ανθεκτικό στη μεθικιλίνη.<sup>[27]</sup> Επιπλέον η απαλβουμίνη 2α έχει βρεθεί ότι αναστέλλει με τη σειρά της την ανάπτυξη των *P. larvae*, *B. subtilis* και *E. coli*.<sup>[28]</sup>

Αντιβακτηριακές ιδιότητες παρουσιάζουν συλλογικά και τα καρβοξυλικά οξέα του βασιλικού πολτού έναντι θετικών κατά Gram και αρνητικών κατά Gram βακτηριδίων και μυκήτων. Το 10-HDA έχει αναγνωριστεί ως ισχυρό αντιβακτηριακό, ιδιαίτερα έναντι των *B. Subtilis*, *S. Aureus* και *E. Coli*.<sup>[29]</sup> Επιπλέον, έχει την ικανότητα να παρεμποδίζει την προσκόλληση του στοματικού παθογόνου *S. Mutans* στις κυτταρικές επιφάνειες, παρεμποδίζοντας την έκφραση των γλυκοσυλοτρανσφερασών *gtfB* και *gtfC*.<sup>[30]</sup> Τέλος, όσον αφορά το σεβακικό οξύ έχει ισχυρή αντιμυκητιασική δράση έναντι των *C. Albicans*, *C. Tropicalis* και *C. Glabrata*.<sup>[2]</sup>



### 1.3.2 Αντικαρκινική δράση

Μελέτες σε καρκινογόνα αρυλαμίνης έδειξαν ότι μπορούν να προκαλέσουν μερικούς όγκους στον ανθρώπινο οργανισμό, αλλά απαιτούν περαιτέρω μεταβολική ενεργοποίηση για να μπορέσουν να ασκήσουν γονιδιοτοξικότητα εντός των οργάνων στόχων. Η *N*-ακετυλίωση, αν και αποτελεί σημαντικό βήμα για το μεταβολισμό της αρυλαμίνης, είναι μία από αυτές τις μεταβολικές οδούς που ενεργοποιούν αρυλαμινικά καρκινογόνα. Το ένζυμο *N*-ακετυλοτρανσφεράση (NAT) σε συνεργασία με ακετυλο-συνένζυμο Α καταλύουν την *N*-ακετυλίωση. Επίσης το NAT αποτελεί ένα σημαντικό ένζυμο στον βιομετασχηματισμό και μεταβολισμό διαφόρων φαρμάκων και ενώσεων που παίζουν σημαντικό ρόλο στους καρκίνους της ουροδόχου κύστης, του μαστού και του παχέος εντέρου. Πράγματι τα γονίδια που κωδικοποιούν το NAT (NAT1 και NAT2) είναι πολυμορφικά και οι συγκεκριμένες παραλλαγές μπορεί να σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου σε άτομα. Η σχέση του βασιλικού πολτού και της *N*-ακετυλίωσης στον μεταβολισμό του 2-αμινοφλουορενίου (2-AF) αξιολογήθηκε σε κύτταρα όγκου ανθρώπινου ήπατος, όπου το κυτόχρωμα P450 βρέθηκε να έχει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό του *N*-ακετυλιωμένου AF (2-AAF) με μετατροπή του *N*-υδροξυ-2-AAP στο μεταλλαξιγόνο και δυνητικά καρκινογόνο προϊόν R16. Βέβαια το αν ο βασιλικός πολτός μπορεί να αναστέλλει τη δράση του κυτοχρώματος P450 στην κυτταρική σειρά J5 που προέρχεται από καρκινικά κύτταρα του ήπατος στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή, αλλά μειώνει τη δράση του NAT και της *N*-ακετυλίωση των κυττάρων 2-AF.<sup>[31]</sup>

Η δισφαινόλη Α (BPA) είναι ένα περιβαλλοντικό οιστρογόνο που χρησιμοποιείται για την παραγωγή πολυκαρβονικών πλαστικών και συνθετικών ρητινών. Έρευνες έδειξαν πως η BPA διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων MCF-7 του ανθρώπινου καρκίνου του μαστού. Όμως η πρωτεΐνη MRJP 3 του βασιλικού πολτού έχει την ικανότητα να αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό αυτών των καρκινικών κυττάρων.<sup>[32]</sup>

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) είναι μία από τις προ-αγγειογόνες πρωτεΐνες που χαρακτηρίζεται ως ένας επαγωγέας νεοαγγειογένεσης του καρκίνου. Η χορήγηση 10-HDA κατέστειλε την αγγειακή διαπερατότητα που προκαλεί ο VEGF σε παθολογικούς ιστούς και ανέστειλε τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα

ομφάλιας φλέβας (HUVECs). Συνεπώς το 10-HDA αναστέλλει την *in vitro* HUVECs αγγειογένεση.<sup>[33]</sup>

### 1.3.3 Αντιοξειδωτική δράση

Το οξειδωτικό στρες σε έναν ανθρώπινο οργανισμό μπορεί να παρουσιαστεί όταν υπάρχει ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species) και της ικανότητας αδρανοποίησης των τοξικών αυτών μορφών καθώς και της διόρθωσης των βλαβών που προκαλούνται. Η υπερπαραγωγή ROS μπορεί να βλάψει μεμβράνες, πρωτεΐνες, ένζυμα και DNA. Ωστόσο, τα αντιοξειδωτικά που εισέρχονται από τις τροφές μπορούν να προστατέψουν τον οργανισμό από διάφορες ασθένειες που σχετίζονται με τα ROS όπως ο καρκίνος, η αθηροσκλήρωση, η υπέρταση, η γήρανση και ο διαβήτης. Τα πεπτίδια που εισέρχονται από τις τροφές αποτελούν φυσικά αντιοξειδωτικά και δεν παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πρωτεΐνες του βασιλικού πολτού (RJPs) που υδρολύονται με πρωτεάση N δείχνουν υψηλή αντιοξειδωτική δράση έναντι της υπεροξείδωσης του ελαϊκού οξέος. Μελέτες πραγματοποιήθηκαν *in vitro* σε υδρολυμένο βασιλικό πολτό και έδειξαν τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες που είχαν μικρά πεπτίδια με 2-4 αμινοξέα. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα δι- και τρι-πεπτίδια παρουσιάζουν μεγαλύτερη δράση απ' ό,τι τα συστατικά αμινοξέα τους. Οι δομές των πεπτιδίων που απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν είναι οι εξής: Ala-Leu, Phe-Lys, Phe-Arg, Ile-Arg, Lys-Phe, Lys-Leu, Lys-Tyr, Arg-Tyr, Tyr-Asp, Tyr-Tyr, Leu-Asp-Arg και Lys-Asn-Tyr-Pro. Η ανάλυση τους αποκάλυψε την ισχυρή δραστικότητα δέσμευσης ριζών υδροξυλίου, τη δραστικότητα χηλίωσης μετάλλων καθώς και τη δραστικότητα καθαρισμού ριζών ανιόντων υπεροξειδίου. Επιπρόσθετα τρία διπεπτίδια που περιέχουν τυροσίνη στο C-τελικό άκρο τους, Lys-Tyr, Arg-Tyr και Tyr-Tyr, παρουσίασαν ιδιαίτερη δραστικότητα έναντι της δέσμευσης υπεροξειδίου του υδρογόνου, αποτελώντας τα πιο ενεργά πεπτίδια.<sup>[34]</sup>

Μεταξύ άλλων, αρκετές *in vivo* μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί και για τη μελέτη της αντιοξειδωτικής δράσης του βασιλικού πολτού. Μία από αυτές σχετίζεται με την αξιολόγηση των επιπέδων του οξειδωτικού στρες και της νεφροτοξικότητας που προκαλεί η σισπλατίνη σε ποντικούς. Η σισπλατίνη είναι

ένα αντινεοπλασματικό φάρμακο που χορηγείται για την αντιμετώπιση ποικίλων καρκίνων. Η κύρια παρενέργεια της σισπλατίνης είναι η νεφροτοξικότητα που εν τέλει μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Τα πειράματα έδειξαν ότι η χορήγηση σισπλατίνης σε ποντικούς προκάλεσε νεφρική ανεπάρκεια που χαρακτηρίστηκε από σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων αζωτοουρίας στο αίμα (BUN) και ουρικού οξέος στον ορό και ακόμα υψηλότερη συγκέντρωση μαλονιοδιαλδεΐδης (MAD) στο νεφρό. Χαμηλότερα ήταν τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών ενζύμων υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GSHPx), υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) και καταλάσης (CAT). Στα ποντίκια που χορηγήθηκε βασιλικός πολτός σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη παρατηρήθηκε βελτίωση στις παραμέτρους του οξειδωτικού στρες καθώς και σε άλλες βιοχημικές παραμέτρους. Όμως η άμεση χορήγηση βασιλικού πολτού ήταν άκρως πιο αποτελεσματική καθώς οι συγκεντρώσεις των κύριων αντιοξειδωτικών ενζύμων GSHPx, SOD και CAT αυξήθηκαν σημαντικά. Συνεπώς οι μεταβολές στους ιστούς των νεφρών αντιστράφηκαν εν μέρει με τη χορήγηση βασιλικού πολτού.<sup>[35]</sup>

#### **1.3.4 Επούλωση πληγών**

Η επούλωση τραυμάτων στο δέρμα είναι μια διαδικασία που περιλαμβάνει μια φλεγμονώδη απόκριση, νέο σχηματισμό ιστού και αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας μήτρας. Τα οφέλη του βασιλικού πολτού στην συγκεκριμένη περίπτωση μελετήθηκαν σε καλλιέργεια δερματικών υποκατάστατων. Τα αποτελέσματα, όσον αφορά τους ινοβλάστες, έδειξαν αυξημένη μετανάστευση καθώς και πολλαπλασιασμό. Επιπρόσθετα τα επίπεδα της χοληστερόλης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια της επούλωσης με εμβολιασμό. Σημαντικό ενδοκυτταρικό ρόλο έχουν και τα σφιγγολιπίδια, όπως τα κεραμίδια και τα γλυκοζυλοκεραμίδια, τα οποία παρουσίασαν ομοίως θετικά αποτελέσματα.<sup>[36]</sup>

Επιπλέον ο βασιλικός πολτός αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης των ελκών του ποδιού σε ασθενείς με διαβήτη. Αυτό οφείλεται στις διαταραχές των αγγείων γύρω από το τραύμα που μπορεί να βοηθήσει στη διαστολή των αιμοφόρων αγγείων για την ενίσχυση της αιματικής ροής. Βοηθά επίσης να αποτρέψει τις μολύνσεις, λόγω της αντιμικροβιακής του ιδιότητας.

Για παράδειγμα η αλοιφή *Pedyrhar* περιέχει βασιλικό πολτό και πανθενόλη προκαλώντας ένα αλκαλικό περιβάλλον στο τραύμα όπου εξαλείφει τη μόλυνση και βελτιώνει το διαβητικό έλκος.<sup>[37]</sup>

### **1.3.5 Αντιδιαβητική δράση**

Ο διαβήτης τύπου 2 (T2DM) είναι μια από τις πλέον διαδεδομένες χρόνιες ασθένειες και αποτελεί την τέταρτη κύρια αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως. Μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με T2DM όπου τους χορηγήθηκε συγκεκριμένη ποσότητα βασιλικού πολτού για 8 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μειώθηκαν σημαντικά, ενώ αυξήθηκαν τα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό. Αξιοσημείωτη είναι και η παρατήρηση ότι η χορήγηση βασιλικού πολτού σε υγιή άτομα μείωσε επίσης τα επίπεδα γλυκόζης στον ορό του αίματος.<sup>[38]</sup>

### **1.3.6 Αντιυπερτασική δράση**

Η υπέρταση είναι γνωστό ότι αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και διαβητική νεφροπάθεια. Ο βασιλικός πολτός έχει μελετηθεί και για τις αντιυπερτασικές του δράσεις.

Η γλυκοζυλίωση αποτελεί ένα μέσο τροποποίησης των πρωτεϊνών. Αυτή η τροποποίηση βοηθάει στη ρύθμιση βιολογικών διεργασιών όπως την κυτταρική διαφοροποίηση, την κυτταρική ανάπτυξη και την ανοσία. Έρευνες έχουν δείξει ότι η γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη MRJP 1 του βασιλικού πολτού αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως η γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη MRJP 1 των ανατολικών μελλισών *Apis Cerana* έχει υψηλότερα αποτελέσματα από των δυτικών *Apis Malifera*.<sup>[39]</sup>

### **1.3.7 Αντιυπερλιπιδαιμική δράση**

Η υπερλιπιδαιμία ευθύνεται για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων καθώς και για την εμφάνιση της αθηροσκλήρωσης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση βασιλικού πολτού μειώνει τα επίπεδα της χοληστερίνης στον ορό καθώς και τα συνολικά λιπίδια στους ανθρώπους που πάσχουν από

αθηροσκλήρωση. Η κύρια πρωτεΐνη MRJP 1 προκάλεσε μείωση της απορρόφησης χοληστερίνης από κύτταρα Caco-2 καθώς και μείωση των επιπέδων της. Ακόμη, η παραπάνω πρωτεΐνη μπορεί να αναστείλει τη μικκυλιακή διαλυτότητα της χοληστερόλης σε αυτά τα κύτταρα μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο τα επίπεδά της. Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η πρόσδεση της πρωτεΐνης σε χολικά οξέα, ενισχύοντας την απέκκριση χοληστερόλης και αυξάνοντας τον καταβολισμό της στο ήπαρ.<sup>[40]</sup>

### 1.3.8 Ανοσορυθμιστική δράση

Πολλά πειράματα έχουν αποδείξει την πολυπλοκότητα των βιοδραστικών ενώσεων του βασιλικού πολτού καθώς και την θετική τους επίδραση στην ανοσολογική απόκριση. Συγκεκριμένα έχει πραγματοποιηθεί έρευνα *in vitro* όσον αφορά τον προσδιορισμό πολλαπλασιασμού T-λεμφοκυττάρων ποντικού. Χαμηλές συγκεντρώσεις 3,10-διυδροξυδεκανοϊκού οξέος ενεργοποιούν την κονκαναβαλίνη A (Con-A) που διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων. Στη συνέχεια ακολουθεί μια αύξηση παραγωγής ιντερλευκίνης-2 (IL-2). Μεγάλες συγκεντρώσεις 10-HDA και εκχυλίσματος βασιλικού πολτού που περιέχει σάκχαρα και πρωτεΐνες ανέστειλαν τον πολλαπλασιασμό T-λεμφοκυττάρων. Η αναστολή του πολλαπλασιασμού των T-λεμφοκυττάρων, παρουσία εκχυλίσματος με σάκχαρα και πρωτεΐνες, οδήγησε σε μείωση παραγωγής IL-2, η οποία εν μέρει καταργήθηκε από την εξωγενή IL-2, σε μείωση παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO) και σε αύξηση της απόπτωσης.<sup>[41]</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι πειράματα *in vitro* έχουν υλοποιηθεί και σε κύτταρα ποντικών κατά της νόσου Graves.<sup>[42]</sup>

Η ερευνητική ομάδα του Mosmann διαχώρισε τα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα ποντικών σε 2 κατηγορίες τα Th1 και Th2 κύτταρα ανάλογα με την έκφραση των κυτοκινών. Τα Th1 κύτταρα εκκρίνουν κατά κύριο λόγο ιντερφερόνη (IFN-γ), προκαλούν νέκρωση όγκου άλφα (TNF-α), TNF-β, IL-1, IL-2, IL-8, IL-12 και IL-18 και προωθούν την κυτταρική ανοσολογική απόκριση. Αντίθετα, τα κύτταρα Th2 παράγουν κυρίως IL-4 περιλαμβάνοντας IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 και TGF-β και είναι υπεύθυνα για τη διαφοροποίηση των κυττάρων B και την παραγωγή αντισωμάτων. Η IFN-γ επάγει τη διαφοροποίηση

των Th0 σε Th1 κύτταρα και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Th. Όσον αφορά τα κύτταρα Th2, τα IL-4 και IL-10 που εκκρίνονται από αυτά, επάγουν τη διαφοροποίηση των Th0 σε κύτταρα Th2 και την αναστολή της λειτουργίας των Th1 κυττάρων. Ο βασιλικός πολτός ενισχύει τις αντιδράσεις της Th1 σε ηλικιωμένους ποντικούς. Επίσης εμφάνισε ανοσορυθμιστικές δράσεις αυξάνοντας την παραγωγή αντισωμάτων και τον πολλαπλασιασμό ανοσοκατασταλτικών κυττάρων σε ποντικούς.<sup>[43]</sup> Η ερευνητική ομάδα του Oka μελέτησε κι εκείνη με τη σειρά της τα αποτελέσματα που έχει ο βασιλικός πολτός στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι πραγματοποιήθηκε καταστολή του ειδικού για την παραγωγή αντιγόνων IgE και απελευθερώθηκε ισταμίνη από τα μαστοκύτταρα. Τέλος, ακολούθησε αποκατάσταση της λειτουργίας των μακροφάγων καθώς και βελτίωση των αποκρίσεων κυττάρων Th1 / Th2.<sup>[44]</sup>

*In vitro* πειράματα έδειξαν επίσης ότι η πρωτεΐνη MRJP 3 του βασιλικού πολτού καταστέλλει την παραγωγή IL-4 και Th2. Τα T-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται από την ανοσολογική απόκριση που προκάλεσε η έκθεση σε ωοαλβουμίνη. Επίσης η MRJP 3 αναστέλλει την παραγωγή τόσο της IL-2 όσο και της ιντερφερόνης- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ).<sup>[45]</sup> Συμπερασματικά όλες οι παραπάνω έρευνες δείχνουν ότι τα συστατικά του βασιλικού πολτού διαθέτουν ανοσορυθμιστική δράση αλλά αντιμετωπίζουν διαφορετικά τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων.

### **1.3.9 Αντιφλεγμονώδης δράση**

Η φλεγμονή είναι ένα σύνολο ανοσολογικών αποκρίσεων που μπορεί να οφείλεται στην παρουσία μιας λοίμωξης του κεντρικού λιπώδη ιστού (οξεία λοίμωξη) ή μιας πιο σοβαρής λοίμωξης, όπου η καταπολέμησή της απαιτεί μεγαλύτερο διάστημα (χρόνια λοίμωξη). Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), εκφράζονται σε υψηλές συγκεντρώσεις και έχουν σημαντικό ρόλο στις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αποκρίσεις.

Ο βασιλικός πολτός μελετήθηκε για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές του με βάση τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που αναλύθηκαν παραπάνω. Διάφορες συγκεντρώσεις βασιλικού πολτού αναμείχθηκαν με αποστειρωμένο

ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών και φυγοκεντρήθηκαν. Τα αιώρηματα προστέθηκαν σε καλλιέργεια περιτοναϊκών μακροφάγων ποντικών. Στα περιτοναϊκά μακροφάγα, κατά την ανοσολογική απόκριση προς λιποπολισακχαρίτη (LPS) και IFN- $\gamma$ , ανέστειλαν με βάση τη δοσολογία της ποσότητας βασιλικού πολτού, την παραγωγή των TNF- $\alpha$ , IL-6 και IL-1 στο υγρό της καλλιέργειας, χωρίς να υπάρξουν κυτταροτοξικές επιδράσεις στα μακροφάγα. Συνεπώς, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι ο βασιλικός πολτός είναι υπεύθυνος για την καταστολή της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτοκινών και κατ'επέκταση παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση.<sup>[46]</sup>

### **1.3.10 Εναλλακτική θεραπεία για την εμμηνόπαυση – οιστρογονικές επιδράσεις**

Η εμμηνόπαυση προκαλείται από τη φυσική απώλεια της ωοθυλακικής λειτουργίας ή από τη χειρουργική απομάκρυνση των ωοθηκών. Η χρήση οιστρογόνων για τη θεραπεία των συμπτωμάτων έχει συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως πόνο στο στήθος και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Γι'αυτό το λόγο πολλές γυναίκες επιλέγουν εναλλακτικές πηγές ορμονικής υποκατάστασης, όπως λειτουργικές τροφές, ώστε να αποφύγουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τα φυτοοιστρογόνα αποτελούν μια ξεχωριστή ομάδα φυτικών μη στεροειδών ενώσεων που έχουν οιστρογόνο δράση και παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον στη χρήση τους κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης. Ο βασιλικός πολτός έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων.<sup>[47]</sup> Τρία λιπαρά οξέα και μια στερόλη στον βασιλικό πολτό εμφανίζουν οιστρογονική δραστηριότητα μέσω μιας διαδικασίας δέσμευσης στον υποδοχέα οιστρογόνων. Αυτά είναι τα 10-HDA, 10-HDAA, 2-δεκενοϊκό οξύ και η 24μεθυλενοχοληστερόλη (24MET).<sup>[48]</sup>

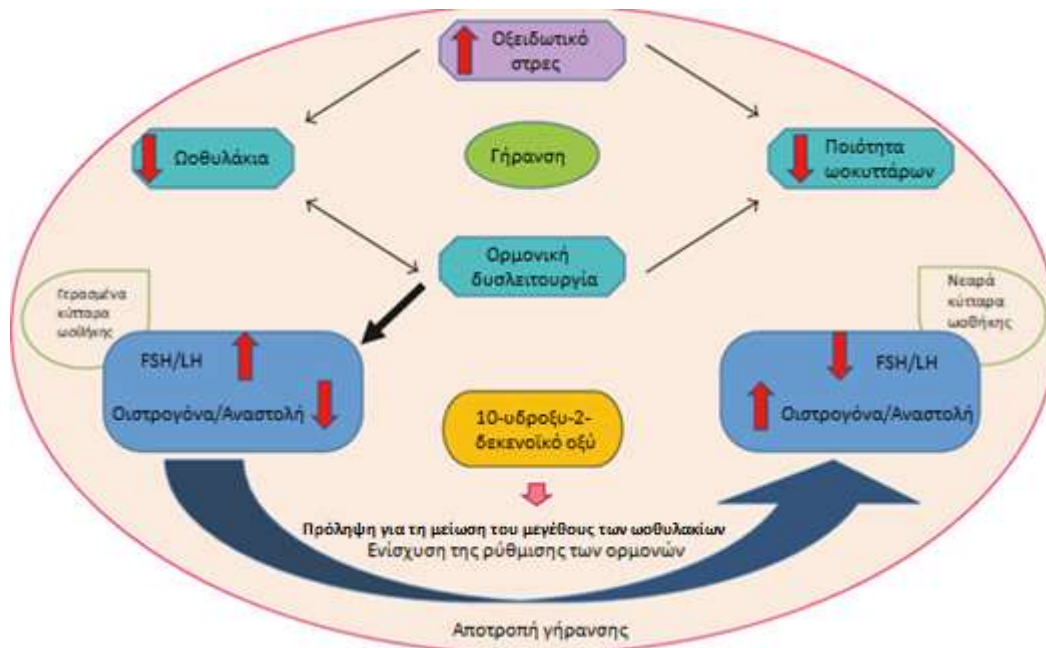
### **1.3.11 Επιδράσεις στη γονιμότητα**

Η οξυμεθολόνη (ΟΧΜ) είναι ένα ενεργό διατροφικό 17 $\alpha$ -αλκυλιωμένο αναβολικό-ανδρογόνο στεροειδές που προέρχεται από την τεστοστερόνη και έχει την ικανότητα να διεγείρει και να αυξάνει την παραγωγή ερυθροποιητίνης.<sup>[49]</sup> Όμως η ΟΧΜ μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητα αποτελέσματα όπως ηπατικές, καρδιακές βλάβες και αναπαραγωγική

τοξικότητα σε ανθρώπους και πειραματόζωα. Ακόμα διαπιστώθηκε ότι τα AAS προκαλούν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό εξαιτίας της διαταραχής του υποθαλάμου που οδηγεί σε ατροφία των όρχεων και εξασθενημένη σπερματογένεση. Θεραπεία σε ποντίκια που έγινε μόνο ΟΧΜ είχε ως αποτέλεσμα την τοξικότητα στην αναπαραγωγή. Επιπλέον ακολούθησε μείωση παραγωγής τεστοστερόνης και δραστικότητας της καταλάσης στον ιστό των όρχεων και αύξηση της μαλονοδιαδεύδης στον ίδιο ιστό. Όμως η θεραπεία με βασιλικό πολτό σε συνδυασμό με την ΟΧΜ οδήγησε σε βελτίωση των παραπάνω παραμέτρων σε σχέση με την θεραπεία μόνο με ΟΧΜ.<sup>[50]</sup>

Οι ορμόνες που διεγείρονται από τα ωοθυλάκια (FSH) και η λουτεϊνοποιητική ορμόνη (LH) εμπλέκονται επίσης στη διαδικασία της γήρανσης. Η ποσότητά τους ελέγχεται από το οιστρογόνο (E2) και η αναστολή τους από τα κύτταρα της ωοθήκης. Η μείωση του μεγέθους των ωοθυλακών οδηγεί σε αναστολή και ανεπαρκή απελευθέρωση οιστρογόνου που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων FSH και μείωση της ποιότητας του ωοκυττάρου. Στα νεαρά κύτταρα της ωοθήκης απαιτείται μεγαλύτερη ποσότητα οιστρογόνου (E2) για να μειωθούν τα επίπεδα των FSH και LH. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με θεραπείες αντιγήρανσης όπως συμπληρώματα διατροφής με βασιλικό πολτό. Το 10-HDA αποτελεί κινητήρια δύναμη για την σύνθεση των ορμονών ωορρηξίας, διατηρώντας χαμηλότερη την έκφραση των FSH και της LH σε νεαρά κύτταρα της ωοθήκης. Η παραπάνω ένωση είναι ακόμα αποτελεσματική για την πρόληψη της μείωσης των ωοθυλακίων και την ενίσχυση της ρύθμισης των ορμονών.<sup>[51]</sup> Συνεπώς, ο βασιλικός πολτός συμμετέχει ενεργά στην πρόληψη της γήρανσης, αποτελώντας ισχυρό αντιγηραντικό προϊόν.





**Εικόνα 1.3: Μοριακός μηχανισμός υπεύθυνος για την αντιγηραντική δραστηριότητα του βασιλικού πολτού.**

### 1.3.12 Προστασία για τη γήρανση του δέρματος

Υπάρχουν δυο τύποι γήρανσης του δέρματος: η ενδογενής γήρανση που καθορίζεται κυρίως από γενετικούς παράγοντες και η εξωγενής που είναι το αποτέλεσμα όλων των εξωτερικών παραγόντων από το περιβάλλον. Το κολλαγόνο αποτελεί την βασικότερη δομική πρωτεΐνη των συνδετικών ιστών του σώματος και βρίσκεται παντού όπως στα οστά, στους τένοντες, στους συνδέσμους, στο δέρμα. Η καταστροφή της στιβάδας του κολλαγόνου στο δέρμα λόγω ελεύθερων δραστικών μορφών οξυγόνου και η αποτυχία αντικατάστασης των κατεστραμμένων κολλαγόνων αποτελούν επιβλαβείς αλλαγές ώστε ένα δέρμα να οδηγηθεί εν τέλει σε γήρανση. Η ανοικοδόμηση του κολλαγόνου στο δέρμα αποτελεί μια καλή προσέγγιση για την αντιμετώπιση της γήρανσης. Συνεπώς, η βιοσύνθεση του κολλαγόνου από ινοβλάστες πιστεύεται ότι ενεργοποιεί ένα πλήθος αναστολέων για την καταστροφή του κολλαγόνου και των κυτοκινών.

Αρκετές είναι οι μελέτες που έχουν αποδείξει τη χρησιμότητα του βασιλικού πολτού και στην αντιμετώπιση για τη γήρανση του δέρματος. Συγκεκριμένα το 10-HDA έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τον παράγοντα που οφείλεται για την παραγωγή του κολλαγόνου, μετασχηματίζοντας τον αυξητικό παράγοντα β1, μια πολυλειτουργική κυτοκίνη γνωστή ως επαγωγέα σύνθεσης

κολλαγόνου, σε ινοβλάστες στο ανθρώπινο δέρμα.<sup>[52]</sup> Άλλη ιδιότητα του 10-HDA είναι η προστασία έναντι βλαβερών ριζών οξυγόνου μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν διέγερση νέων κυττάρων στο δέρμα για τη δημιουργία ελαστικών ινών, προστασία του δέρματος από την οξειδωτική βλάβη και αύξηση του υαλουρονικού οξέος στο δέρμα.<sup>[52]</sup> Τέλος, το 10-HDA έχει την ικανότητα να αναστέλλει την απελευθέρωση των MMP-1 και MMP-3 από αρθρικούς ινοβλάστες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας πιθανώς διαμέσω μίας ρύθμισης που περιλαμβάνει κινάσες JNK / p38MAP, τον παράγοντα μεταγραφής AP-1 και τον συνδετικό ρυθμιστικό παράγοντα της ανάπτυξης των ιστών, MMP.<sup>[53]</sup>

### **1.3.13 Επαγωγείς νευρογένεσης**

Οι νευροεκφυλιστικές νόσοι χαρακτηρίζονται παθολογικά από μαζική απώλεια νευρώνων και διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως οι ασθένειες του Alzheimer και του Parkinson. Ειδικότερα η νόσος του Alzheimer (AD) χαρακτηρίζεται από αυξημένο και μη αναστρέψιμο νευροεκφυλισμό διάφορων περιοχών του εγκεφάλου όπως του ιππόκαμπου που σχετίζεται με τη γνώση και τη μνήμη. Μελέτες όμως του βασιλικού πολτού που σχετίζονται με την επαγωγή της νευρογένεσης από νευρικά βλαστοκύτταρα ποντικών έδειξαν τον νευροπροστατευτικό του ρόλο και τα θετικά αποτελέσματα κατά της νόσου.<sup>[54]</sup>

### **1.4 Ανεπιθύμητες δράσεις**

Τα προϊόντα των μελισσών μπορούν να μολυνθούν, είτε φυσικά από το περιβάλλον, είτε από τους ίδιους τους μελισσοκόμους. Όσον αφορά τα περιβαλλοντικά αίτια πρόκειται για προσμίξεις με: βαρέα μέταλλα όπως μόλυβδο, κάδμιο και υδράργυρο, ραδιενεργά ισότοπα, οργανικούς ρύπους, παρασιτοκτόνα (εντομοκτόνα, μυκητοκτόνα, ζιζανιοκτόνα και βακτηριοκτόνα), παθογόνα βακτήρια καθώς και γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. Όσον αφορά τους ρύπους που οφείλονται στη μελισσοκομία τα κυριότερα σχετίζονται με: ακαριοκτόνα όπως λιποφιλικές συνθετικές ενώσεις, μη τοξικές ουσίες όπως τα οργανικά οξέα και συστατικά των αιθέριων ελαίων. Επίσης περιλαμβάνονται αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των ασθενειών των μελισσών

όπως τετρακυκλίνες, στρεπτομυκίνη, σουλφοναμίδια και χλωραμφενικόλη. Άλλη ουσία που χρησιμοποιείται στη μελισσοκομία και έχει βλαβερό δευτερεύοντα ρόλο είναι το παρα-διχλωροβενζόλιο, το οποίο χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του σκώρου και των χημικών απωθητικών. Τέλος μελέτες έδειξαν ότι οι πρωτεΐνες MRJP 1 και MRJP 2 αποτελούν κύρια αλλεργιογόνα.<sup>[55]</sup>

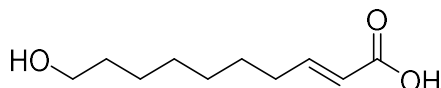


## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ ΚΥΡΙΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΤΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΟΥ ΠΟΛΤΟΥ

#### 2.1 Εισαγωγή στο οξύ του βασιλικού πολτού

Σύμφωνα με το προηγούμενο κεφάλαιο ο βασιλικός πολτός περιέχει μια αξιοσημείωτη ποικιλία βιοδραστικών ενώσεων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα α,β-ακόρεστα λιπαρά οξέα με κυρίαρχο το 10-υδροξυδεκενοϊκό οξύ ή εναλλακτικά οξύ βασιλικού πολτού (Royal Jelly Acid ή Queen Bee Acid).



Σχήμα 2.1: Οξύ βασιλικού πολτού (10-HDA).

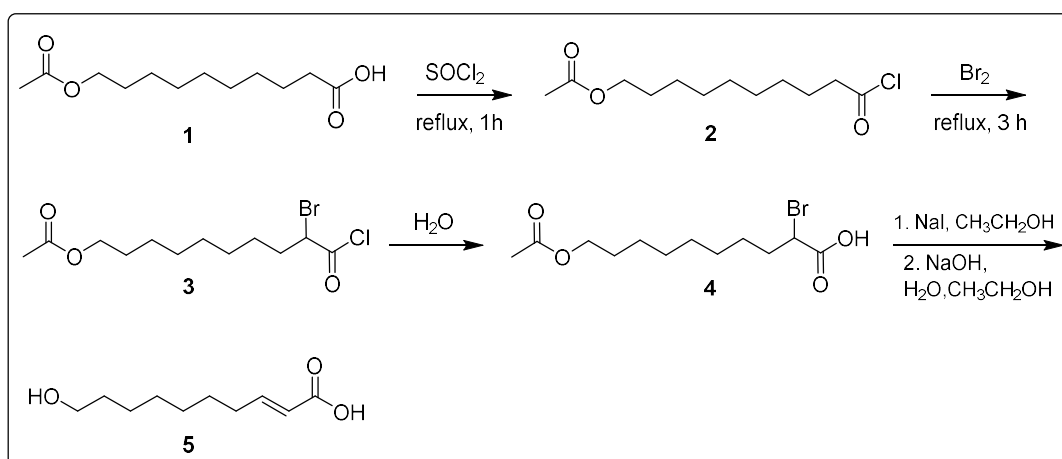
Το οξύ του βασιλικού πολτού απομονώθηκε για πρώτη φορά από τους Townsend και Lucas το 1940<sup>[56]</sup> και χαρακτηρίστηκε αργότερα ως 10-υδροξυδεκενοϊκό οξύ από τους Butenandt και Rembold το 1957.<sup>[57]</sup> Οι ποικίλες βιολογικές δράσεις του οξέος ώθησαν τον ερευνητή Fray και τους συνεργάτες του στην πρώτη σύνθεση το 1960.<sup>[58]</sup> Επειδή η ακριβής γεωμετρία του ολεφινικού δεσμού ήταν απροσδιόριστη χρειάστηκε να παρασκευαστούν και τα δύο στερεοϊσομερή. Ύστερα από τη σύνθεση και ταυτοποίηση με μεικτό σημείο τήξεος και φάσματα υπέρυθρης ακτινοβολίας αποδείχθηκε ότι το *trans*-ισομερές είναι ταυτόσημο με το κύριο λιπαρό οξύ που απομονώθηκε από το βασιλικό πολτό. Επίσης ακολούθησαν και άλλα δεδομένα που επιβεβαίωσαν ότι το φυσικό προϊόν των μελισσών είναι το *trans*-ισομερές, όπως μελέτες πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού.<sup>[59]</sup>

#### 2.2 Συνθέσεις 10-HDA

Κατά το πέρασμα των ετών έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές συνθέσεις για την επίτευξη ενός πιο σύντομου τρόπου παρασκευής καθώς και καλύτερης απόδοσης. Στο παρόν κεφάλαιο συνοψίζονται ορισμένες από τις συνθέσεις του *trans*-10-υδροξυδεκενοϊκού οξέος.

### 2.2.1 Σύνθεση 10-HDA από 10-ακετοξυ-δεκανοϊκό οξύ

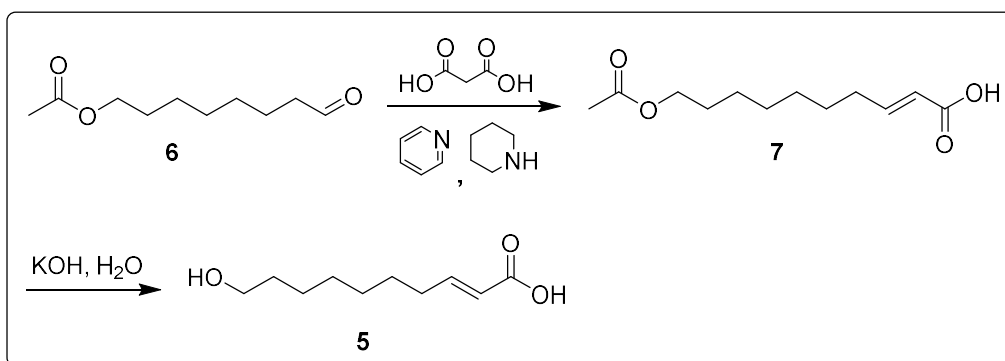
Η μέθοδος αυτή αποτελεί τη μία από τις δύο αρχικές συνθέσεις που ακολούθησε ο Fray<sup>[60]</sup> και οι συνεργάτες του και περιλαμβάνει την αντίδραση του 10-ακετοξυ-δεκανοϊκού οξέος **1** με θειονυλοχλωρίδιο ώστε να παραχθεί το χλωρίδιο **2**. Ακολουθεί βρωμίωση του χλωριδίου **2** και υδρόλυση της ένωσης **3** για τον σχηματισμό του 10-ακετοξυ-2-βρωμοδεκανοϊκού οξέος **4**. Τέλος, διαμέσου αφυδραλογόνωσης παραλαμβάνεται το τελικό προϊόν **5** σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα 2.2.



Σχήμα 2.2 : Σύνθεση 10-HDA από 10-ακετοξυ-δεκανοϊκό οξύ.

### 2.2.2 Σύνθεση 10-HDA από 8-ακετοξυ-οκτανάλη

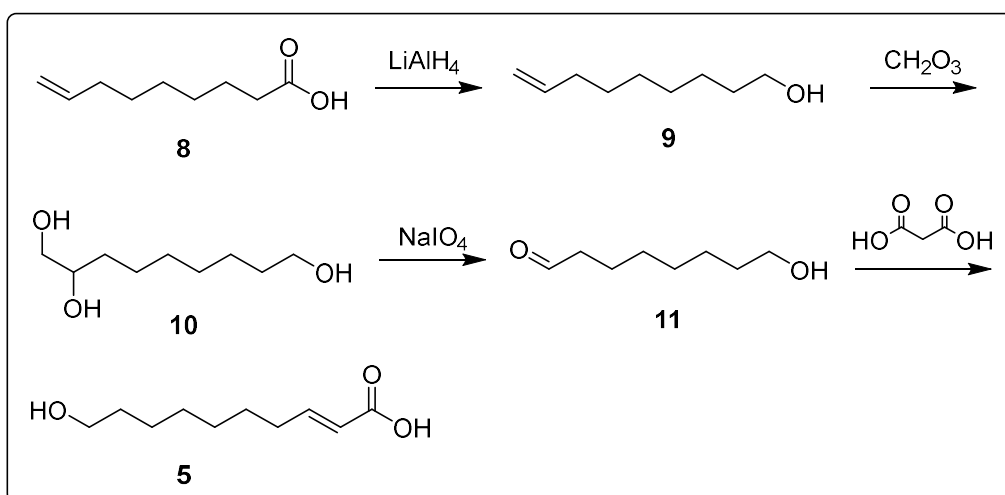
Η δεύτερη σύνθεση της ερευνητικής ομάδας του Fray<sup>[60]</sup> περιλαμβάνει τη συμπύκνωση με τη μέθοδο Knoevenagel της 8-ακετοξυ-οκτανάλης **6** με μηλονικό οξύ σε πυριδίνη καθώς και την παρουσία μικρής ποσότητας πιπεριδίνης. Ακολουθεί υδρόλυση του **7** με αιθανολικό υδροξείδιο του καλίου, όπου τελικά παράγεται το 10-υδροξυ-δεκανοϊκό οξύ **5** όπως παρουσιάζεται στο ακόλουθο σχήμα 2.3.



Σχήμα 2.3: Σύνθεση 10-HDA από 8-ακετοξυ-οκτανάλη.

### 2.2.3 Σύνθεση 10-HDA από 8-εννεανοϊκό οξύ

Το 1962 η ερευνητική ομάδα του Sisido<sup>[61]</sup> παρασκεύασε 8-εννεανοϊκό οξύ **8** με δύο Barbier-Wieland αποικοδομήσεις του 10-ενδεκενοϊκού οξέος σε απόδοση 25%. Ακολούθησε αναγωγή με υδρίδιο του λίθιου-αργιλίου όπου παρήγαγε την αλκοόλη **9**. Στη συνέχεια η διυδροξυλίωση με υπεροξικό οξύ έδωσε το DL-1,2,9-τριυδροξυ-εννεάνιο **10** σε απόδοση 80%. Η διάσπαση του δεσμού άνθρακα-άνθρακα της τριόλης **10** με υπεριοδικό άλας οδήγησε στην παραλαβή της ένωσης **11**. Τέλος η συμπύκνωση της αλδεύδης **11** με μηλονικό οξύ σχηματίζει το τελικό προϊόν **5** σύμφωνα με το σχήμα 2.4.



Σχήμα 2.4: Σύνθεση 10-HDA από 8-εννεανοϊκό οξύ.

### 2.2.4 Σύνθεση 10-HDA από κυκλοαλκανόνη

Στην παρούσα συνθετική πορεία υπήρξαν δύο οδοί για την λήψη του 10-υδροξυ-δεκενοϊκού οξέος. Ο Smissman<sup>[62]</sup> και η ερευνητική του ομάδα το 1964

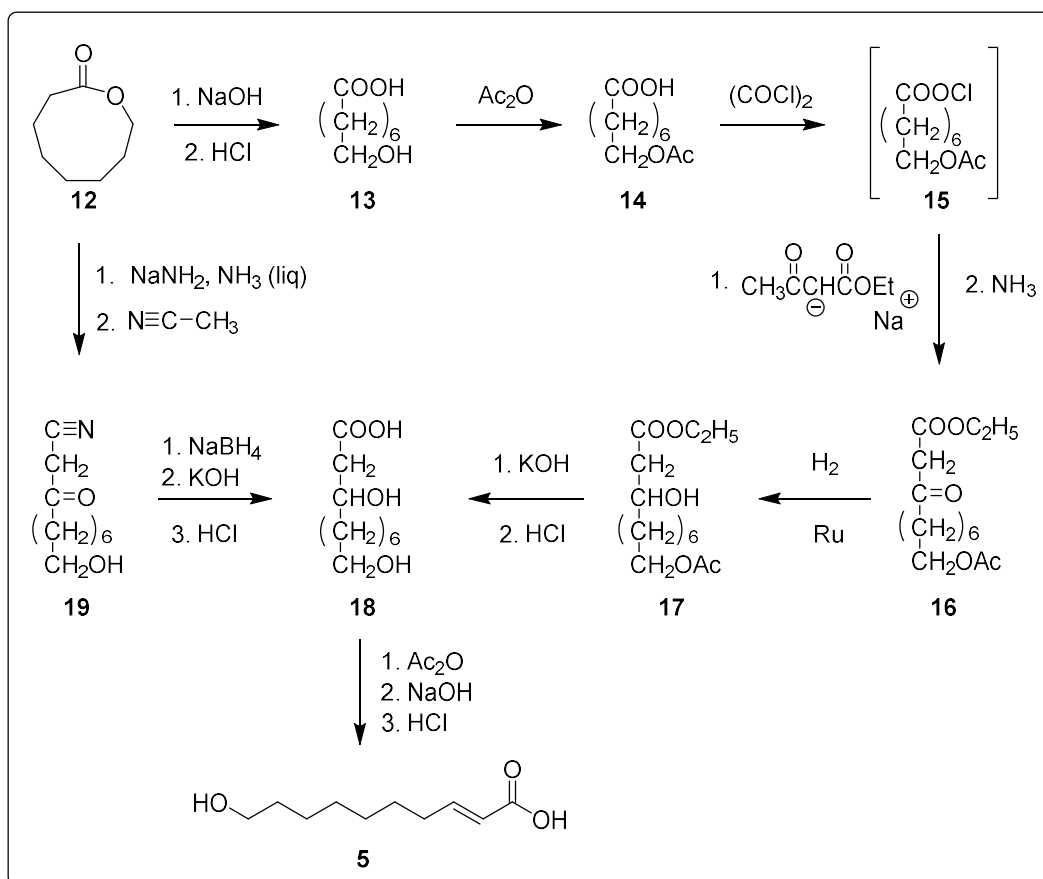
χρησιμοποίησαν ως πρώτη ύλη την κυκλοοκτανόνη όπου για τον σχηματισμό της λακτόνης συμμετείχε το υπεροξυτριφθοροξικό οξύ.

Στην πρώτη μέθοδο η λακτόνη **12** υδρολύεται και το προκύπτον 8-υδροξυ-οκτανοϊκό οξύ **13** ύστερα από προστασία της υδροξυλομάδας του μετατρέπεται στο ενδιάμεσο 8-ακετοξυ-οκτανοϋλοχλωρίδιο **15** με χρήση οξαλυλοχλωριδίου. Το χλωρίδιο του οξέος **15** αντιδρά με ακετοξικό αιθυλεστέρα του νατρίου για να παραχθεί ο 3-κετο-10-ακετοξυ-δεκανοϊκός αιθυλεστέρας **16** μετά από αποακυλίωση με αμμωνία. Ακολουθεί η καταλυόμενη από ρουθίνιο υδρογόνωση του **16** ώστε να σχηματιστεί ο 3-υδροξυ-10-ακετοξυ-δεκανοϊκός αιθυλεστέρας **17** καθώς και η υδρόλυση του **17** για να παραχθεί το 3,10-διυδροξυ-δεκανοϊκό οξύ **18**.

Μια συντομότερη σύνθεση περιλαμβάνει μια επέκταση της μεθόδου Hauser που σχετίζεται με την ακυλίωση νιτριλίων με εστέρες. Έτσι, η λακτόνη **12** αντιδράει με νατραμίδιο, υγρή αμμωνία και ακετονιτρίλιο, ώστε να παραχθεί το 3-κετο-10-υδροξυ-δεκανιτρίλιο **19**. Ακολουθεί αναγωγή με βοριοϋδρίδιο του νατρίου και υδρόλυση για τον σχηματισμό του **18**.

Το τελικό βήμα για την παραλαβή του 10-υδροξυ-δεκενοϊκού οξέος είναι όμοιο και για τις δύο πορείες. Περιλαμβάνει την αφυδάτωση του 3,10-διυδροξυδεκανοϊκού οξέος **18** με τη χρήση οξικού ανυδρίτη όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα 2.5.

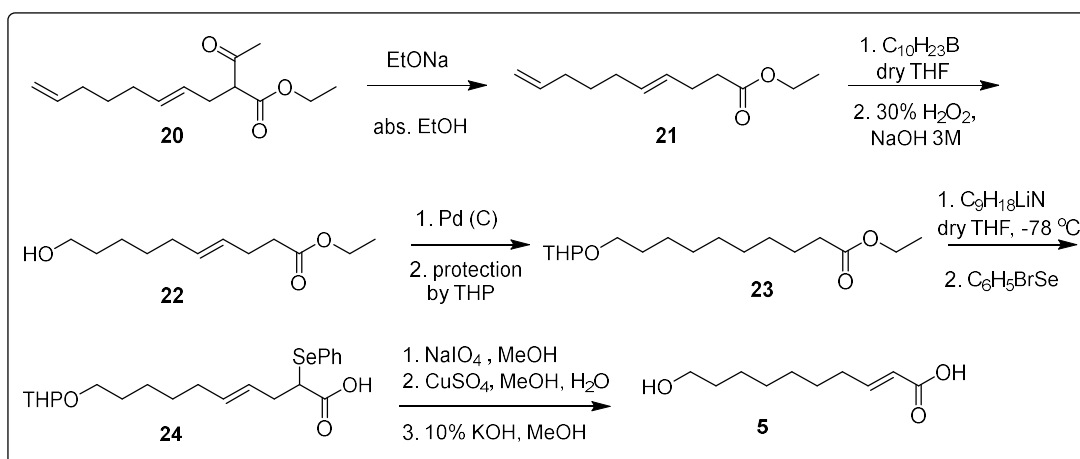




Σχήμα 2.5: Σύνθεση 10-HDA από κυκλοαλκανόνη.

### 2.2.5 Σύνθεση 10-HDA με τη χρήση βουταδιενίου

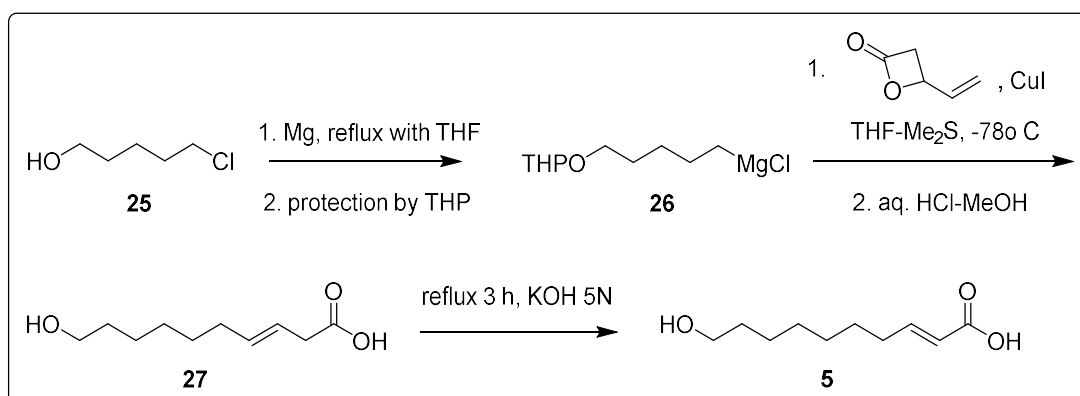
Η παρακάτω συνθετική πορεία εφαρμόστηκε το 1977<sup>[63]</sup> από την ερευνητική ομάδα του Tsuji ξεκινώντας από βουταδιένιο. Αρχικά ο 2-ακετυλο-4,9-δεκαδιενικός αιθυλεστέρας **20** λαμβάνεται με καταλύσιμη από παλλάδιο αντίδραση βουταδιενίου και ακετοξικού αιθυλεστέρα. Ακολουθεί απομάκρυνση της ακετυλο ομάδας και υδροβορίωση του τελικού ολεφινικού δεσμού ώστε να σχηματιστεί η αλκοόλη **22**. Ο διπλος δεσμός υδρογονώνεται και το ελεύθερο υδροξύλιο προστατεύεται και παράγεται ο τετραϋδροπυρανικός εστέρας **23**. Έπειτα ο σχηματισμός ανιόντος οδηγεί στην παραγωγή του **24** με τον σχηματισμό διπλού δεσμού με εισαγωγή φαινυλοσελενο ομάδας. Ο σχηματισμός του τελικού προϊόντος **5** ακολουθεί μια συνθετική πορεία οξείδωσης, απομάκρυνσης της προστατευτικής φαινυλοσελενο ομάδας και υδρόλυσης σύμφωνα με το σχήμα 2.6.



Σχήμα 2.6: Σύνθεση 10-HDA από βουταδιένιο.

### 2.2.6 Σύνθεση 10-HDA διαμέσω β-βινυλο-β-προπιολακτόνης

Η παρακάτω συνθετική πορεία παρουσιάστηκε από την ερευνητική ομάδα του Fujisawa<sup>[64]</sup> το 1982 και έχει ως αρχικό στάδιο την προστασία της υδροξυλομάδας της 5-χλωροπεντανόλης **25** και την μετατροπή της στο αντιδραστήριο Grignard **26**. Ακολουθεί η αντίδραση του αντιδραστήριου Grignard **26** με μίγμα β-βινυλο-β-προπιολακτόνης και ιωδιούχου χαλκού (I) ώστε να ληφθεί το 10-υδροξυ-3-δεκενοϊκό οξύ **27**. Τέλος η βασική κατάλυση έδωσε ένα μίγμα και από τα δύο ισομερή **27** και **5** σε αναλογία 2:3 σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα 2.7.



Σχήμα 2.7: Σύνθεση 10-HDA διαμέσω β-βινυλο-β-προπιολακτόνης.

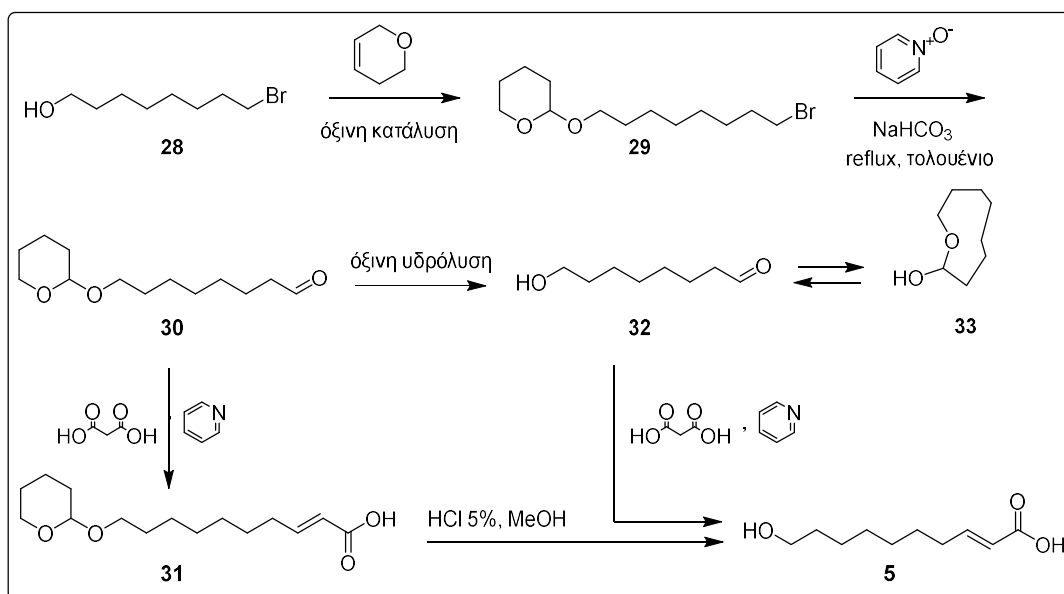
### 2.2.7 Σύνθεση 10-HDA με τη χρήση 8-βρωμο-1-οκτανόλης

Την ίδια χρονολογία, 1982, ο Chiron<sup>[65]</sup> και η ερευνητική του ομάδα δοκίμασε να συνθέσει 10-HDA έχοντας ως αρχική ύλη 8-βρωμο-1-οκτανόλη.

Υπήρξαν δύο μέθοδοι για την παραγωγή του τελικού προϊόντος, οι οποίες χωρίζονται με τη σειρά τους σε δύο υποκατηγορίες.

### Μέθοδος A

Αρχικά η 8-βρωμο-1-οκτανόλη **28** μετασχηματίστηκε στην προστατευμένη αλκοόλη **29** ύστερα από επεξεργασία με διυδροπυράνιο με όξινη κατάλυση με απόδοση 96%. Ακολουθεί η οξείδωση της ομάδας  $-CH_2Br$  και η μετατροπή της σε  $-CHO$ <sup>[66]</sup> με τη μέθοδο *N*-οξειδίου πυριδίνης σε τολουόλιο όπου λαμβάνεται η αλδεΐδη **30**. Στη συνέχεια η αλδεΐδη **30** υφίσταται μηλονική συμπύκνωση ακολουθούμενη από όξινη υδρόλυση, ώστε να ληφθεί το τελικό 10-υδροξυ-δεκενοϊκό οξύ **5** σε απόδοση 48%. Μια εναλλακτική πορεία είναι η όξινη υδρόλυση της αλδεΐδης **30** που οδηγεί στην 8-υδροξυοκτανάλη **32** και η αντίδραση με μηλονικό οξύ όπου εν τέλει παράγεται το 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκό οξύ **5** σε απόδοση 66%<sup>[61]</sup> όπως παρουσιάζεται και στο σχήμα 2.8. Αξίζει να σημειωθεί ότι η 8-υδροξυοκτανάλη **32** βρίσκεται σε συνεχή ισορροπία με τη κυκλική ημιακετάλη 2-οξακυκλονονανόλη **33**.

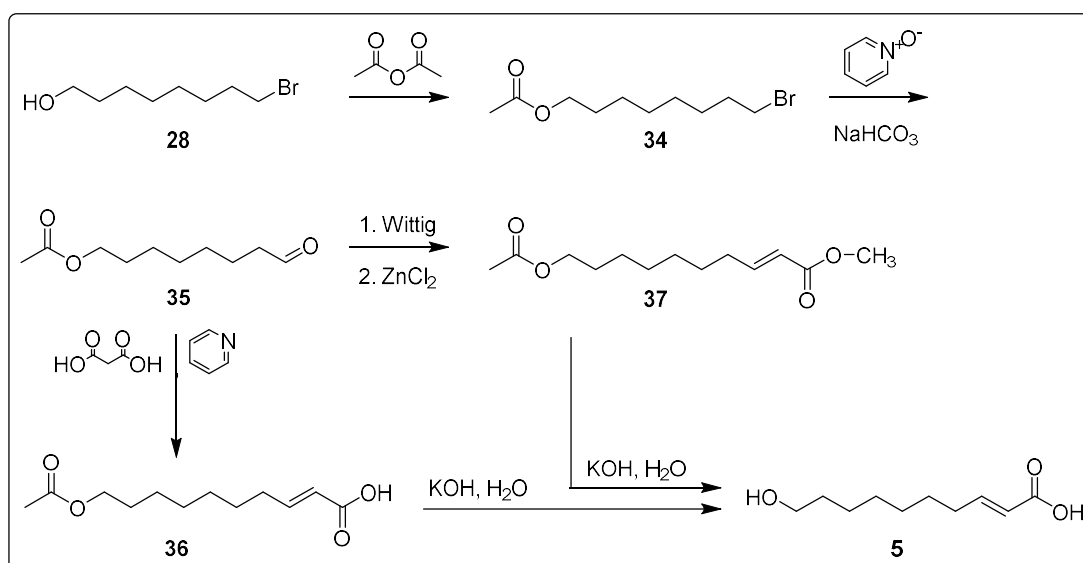


Σχήμα 2.8: Σύνθεση 10-HDA από 8-βρωμο-1-οκτανόλη (Μέθοδος A).

### Μέθοδος B

Στη μέθοδο B η 8-βρωμο-1-οκτανόλη **28** εστεροποιείται με οξικό ανυδρίτη και δίνει 8-ακετοξυ-1-βρωμοοκτάνιο **34**. Ακολουθεί η προσθήκη *N*-

οξειδίου πυριδίνης σε τολουόλιο που μετατρέπει την ένωση **34** στην 8-ακετοξυοκτανάλη **35**. Στη συνέχεια η εστεροποιημένη αλδεύδη **35** κατεργάζεται με μηλονικό οξύ σε πυριδίνη και ύστερα από αποκαρβοξυλίωση σχηματίζεται το εστεροποιημένο οξύ. Το τελικό προϊόν παραλαμβάνεται ύστερα από σαπωνοποίηση έχοντας μια συνολική απόδοση τεσσάρων βημάτων 35%. Η υποκατηγορία της μεθόδου σχετίζεται με την μετατροπή της εστεροποιημένης αλδεύδης **35** στην ολεφίνη **37** μέσω αντίδρασης Wittig<sup>[67]</sup> και απομάκρυνση του τριφαινυλοφωσφινοξειδίου με χλωριούχο ψευδάργυρο. Ομοίως, στο τέλος ο διεστέρας **37** σαπωνοποιείται και λαμβάνεται το τελικό προϊόν σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα 2.9 Η συνολική απόδοση είναι 32%.

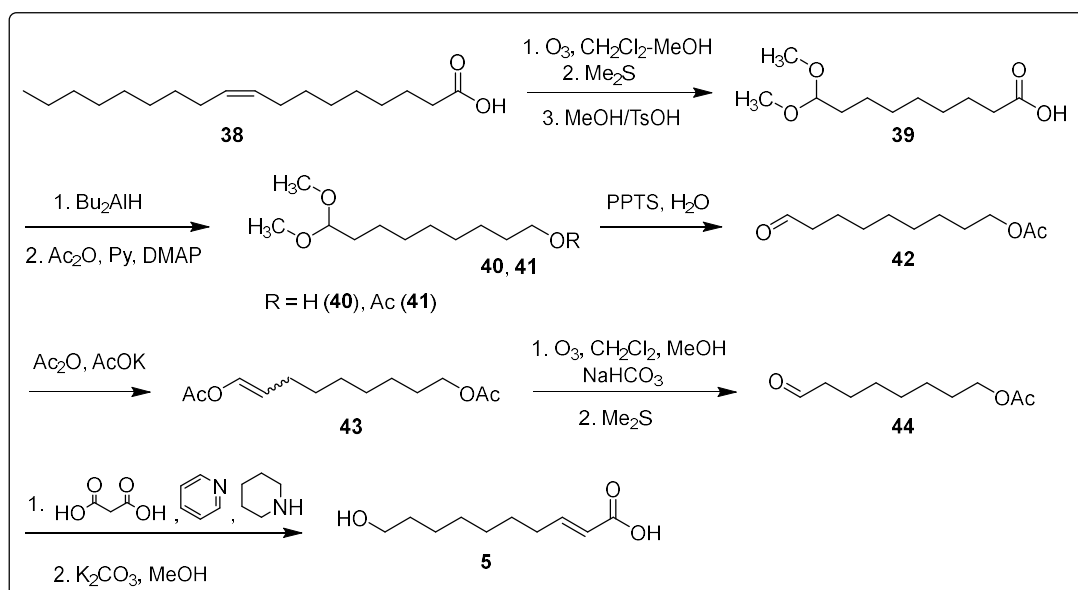


Σχήμα 2.9: Σύνθεση 10-HDA από 8-βρωμο-1-οκτανόλη (Μέθοδος Β).

### 2.2.8 Σύνθεση 10-HDA από ελαϊκό οξύ

Η παρακάτω πορεία αποτελεί μια πρακτική σύνθεση που ανέπτυξε ο Kharisov<sup>[68]</sup> και οι συνεργάτες του το 2002 και έχει ως κύρια πηγή το εύκολα διαθέσιμο ελαϊκό οξύ. Αρχικά το ελαϊκό οξύ **38** διαμέσου οζονόλυσης και κατεργασίας σε όξινες συνθήκες έδωσε το προϊόν **39**. Στη συνέχεια η καρβοξυλική ομάδα του **39** ανάγεται προς την αλκοόλη **40**, η οποία μετασχηματίζεται με προστασία της υδροξυλομάδας στην ένωση **41**. Ακολουθεί η παρασκευή της αλδεύδης **42** μέσω εκλεκτικής υδρόλυσης με *p*-τολουολοσουλφονικό πυριδίνιο του ακετοξικού άλατος **41**. Η προσθήκη του οξικού ανυδρίτη και του οξικού καλίου σχημάτισε τον εστέρα **43** ως ένα ισομοριακό μίγμα *Z* και *E* ισομερών. Ακολουθεί οζονολυτική διάσπαση του ολεφινικού δεσμού και αναγωγή των προϊόντων οζονόλυσης υπεροξειδίου με

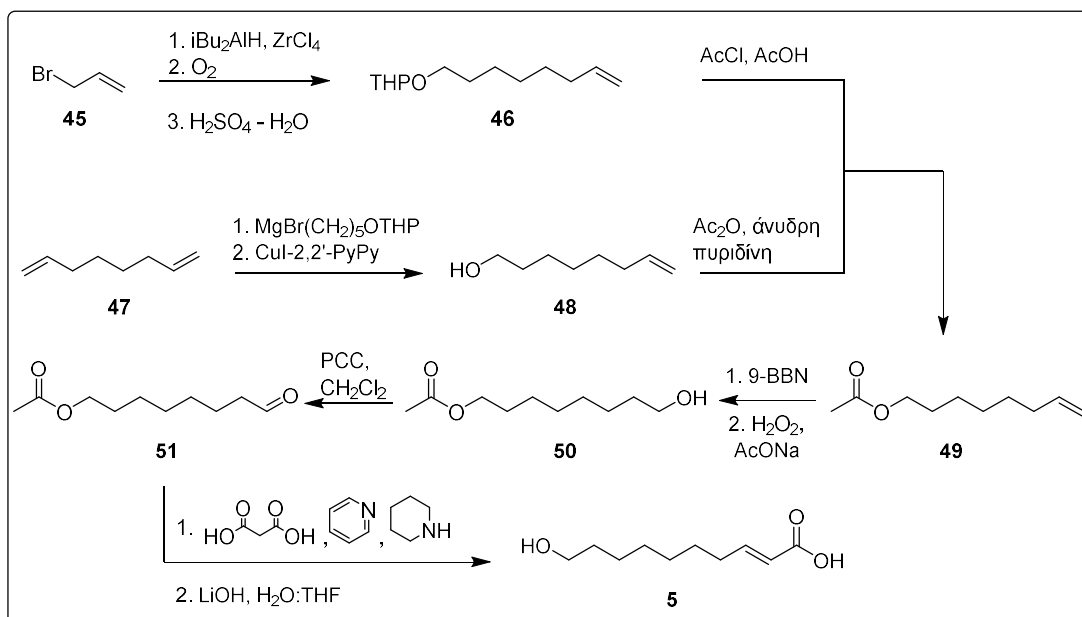
παραγωγή της αλδεΐδης **44**. Τέλος, η συμπύκνωση Doebner με μηλονικό οξύ οδήγησε στην εισαγωγή του 2*E*-διπλού δεσμού του 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος **5** σύμφωνα με το σχήμα 2.10.



Σχήμα 2.10: Σύνθεση 10-HDA από ολεϊκό οξύ.

### 2.2.9 Σύνθεση 10-HDA διαμέσου 7-οκτενυλ-οξικού εστέρα

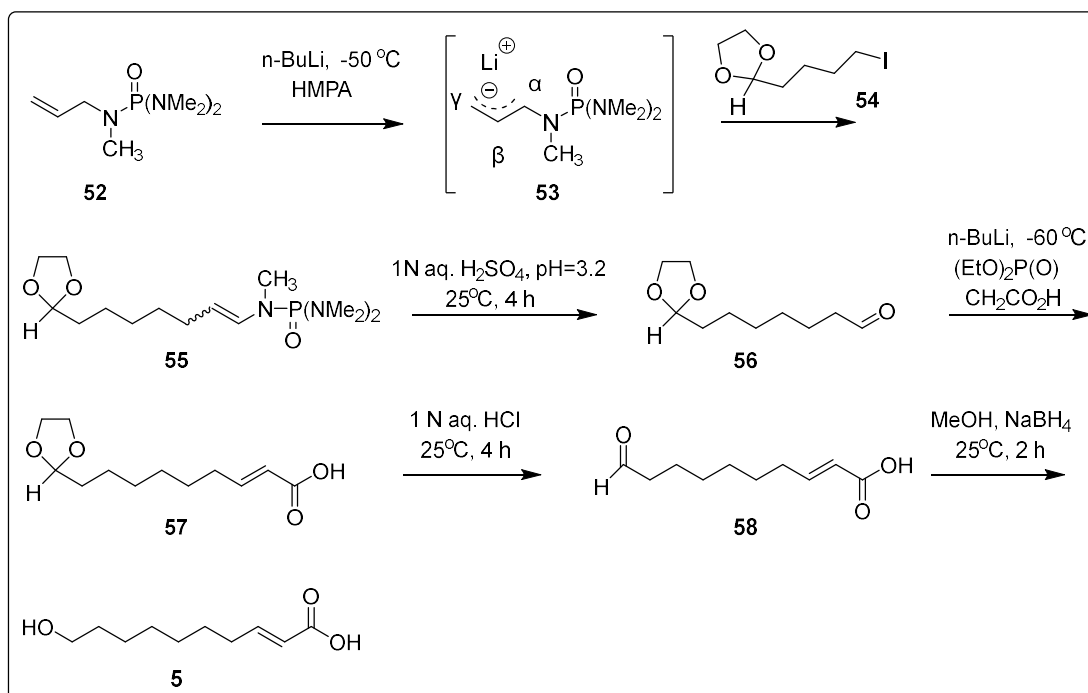
Το 2008 η ερευνητική ομάδα του Ishmuratov<sup>[69]</sup> πρότεινε δύο νέες προσεγγίσεις για τον σχηματισμό του 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος. Οι πορείες ξεκινάνε από τα διαθέσιμα άλλυλοβρωμιδίο **45** και 1,7-οκταδιένιο **47** έχοντας ως κοινό σημείο κλειδί το ενδιάμεσο του 7-οκτενυλ-οξικού εστέρα **49**. Πιο συγκεκριμένα το άλλυλοβρωμιδίο μετατράπηκε αρχικά με καταλύσιμη από χαλκό αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης στο 1-(2-τετραϋδροπυρανόξυ)-7-οκτένιο **46** και στη συνέχεια στον ενδιάμεσο εστέρα **49**. Η άλλη προσέγγιση βασίστηκε στην εκλεκτική μονουδροξυλίωση με υδρίδιο του διισοβουτυλαργιλίου σε θερμοκρασία δωματίου παρουσία καταλύτη  $\text{ZrCl}_4$ , του διενίου **47** και οξείδωση της προκύπτουσας ένωσης ώστε να παραχθεί η 7-οκτεν-1-όλη **48** και ακολούθως να μετατραπεί ομοίως στον ενδιάμεσο εστέρα **49**. Η αλδεΐδη **51** σχηματίστηκε διαμέσου δύο βημάτων υδροβορίωσης και οξείδωσης. Τέλος, για την παραγωγή του προϊόντος 10-υδροξυ-*E*-δεκενοϊκού οξέος χρειάστηκε ποσότητα μηλονικού οξέος για τη συνήθη συμπύκνωση Doebner και αποπροστασία της ακέτυλο ομάδας σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα 2.11.



Σχήμα 2.11: Σύνθεση 10-HDA διαμέσου 7-οκτενυλ-οξικού εστέρα.

### 2.2.10 Σύνθεση 10-HDA από αλκένυλο πενταμέθυλο φωσφορικά τριαμίδια

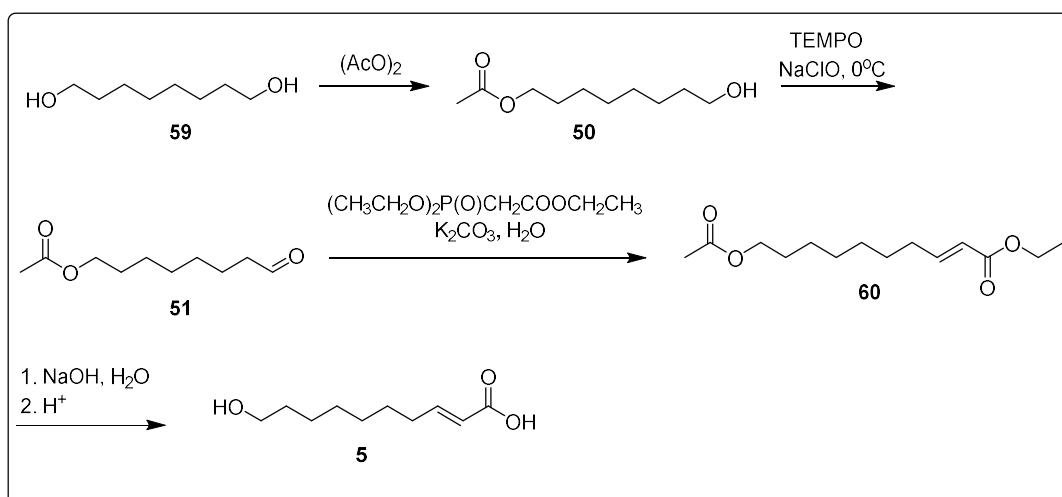
Το 2010 ο Olszewski<sup>[70]</sup> και η ερευνητική του ομάδα χρησιμοποίησε ανιόντα λιθίου που προέρχονταν από αλκένυλο πενταμέθυλο φωσφορικά τριαμίδια σε αντίδραση με αλογόνο ακετάλη δίνοντας προϊόντα προσθήκης γ-αλκυλίωσης. Συγκεκριμένα το φωσφοραμίδιο **52** αποπρωτονιώθηκε και το ανιόν λιθίου **53** αντέδρασε εναντιοεκλεκτικά στην γ-θέση με την ιωδο-ακετάλη **54** δίνοντας ένα μίγμα *E* και *Z* στερεοϊσομερών **55** σε απόδοση 74%. Ακολουθεί χημειοεκλεκτική υδρόλυση της φωσφοραμιδικής ομάδας με ήπιες όξινες συνθήκες και σχηματισμό της αλδεΐδης **56** σε απόδοση 90%. Στη συνέχεια η αλδεΐδη **56** διαμέσω αντίδρασης Wittig-Horner παρήγαγε το επιθυμητό οξύ **57** με απόδοση 92% και γεωμετρία *E*. Τέλος ο σχηματισμός του τελικού προϊόντος **5** ακολούθησε την πορεία δύο σταδίων με απομάκρυνση της ομάδας ακετάλης με ισχυρές όξινες συνθήκες και την αναγωγή της αλδεϋδομάδας σε αλκοόλη με  $\text{NaBH}_4$  διατηρώντας την γεωμετρία *E* του διπλού δεσμού, όπως φαίνεται και στο ακόλουθο σχήμα 2.12.



**Σχήμα 2.12:** Σύνθεση 10-HDA από αλκένυλο πενταμέθυλο φωσφορικά τριαμίδια.

### 2.2.11 Σύνθεση 10-HDA μέσω αντίδρασης Wittig-Horner

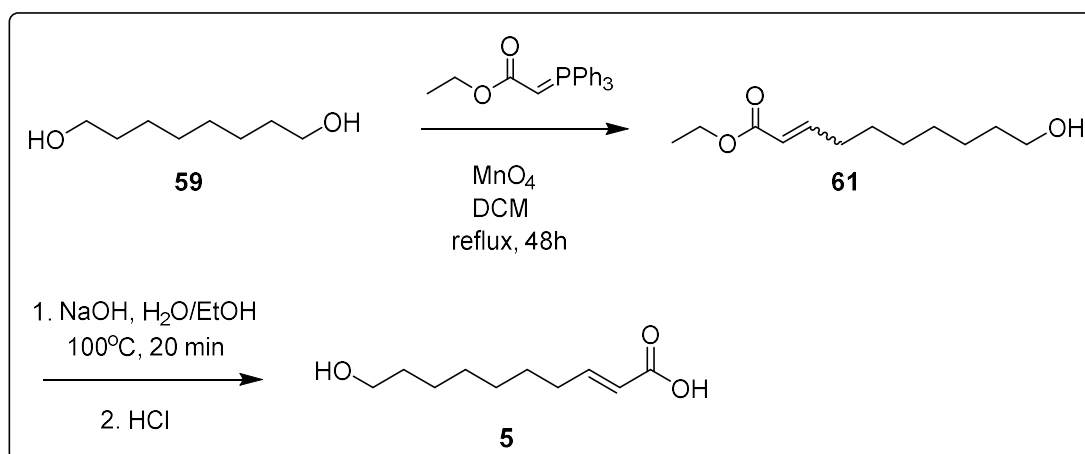
Οι περισσότερες συνθέσεις έως τώρα περιλαμβάνουν αρκετά στάδια για τη σύνθεση του 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος. Το 2014 οι Zong και Wu<sup>[71]</sup> πρότειναν μια καινούρια προσέγγιση με λιγότερα στάδια και αρκετά υψηλή απόδοση. Ειδικότερα η πορεία ξεκινάει με την εκλεκτική μονοπροστασία της 1,8-οκτανοδιόλης **59** με οξικό ανυδρίτη ώστε να παραχθεί η ένωση **50**. Ακολουθεί οξείδωση με NaClO και αντίδραση Wittig-Horner με φωσφονοξικό τριαιθυλεστέρα για την παρασκευή του εστέρα **60**. Τέλος παραλαμβάνεται 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκό οξύ **5** μέσω υδρόλυσης και οξύνισης με συνολική απόδοση 80% σύμφωνα με το σχήμα 2.13.



Σχήμα 2.13: Σύνθεση 10-HDA μέσω αντίδρασης Wittig-Horner.

### 2.2.12 Σύνθεση 10-HDA μέσω εναλλακτικής αντίδρασης Wittig

Το 2018 η ερευνητική ομάδα του Herpell<sup>[72]</sup> πρότεινε μια πιο άμεση παρασκευή του 10-υδροξυ-δεκενοϊκού οξέος μέσω δύο σταδίων. Αυτή περιλαμβάνει τη σύνθεση του (*E*)-10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού αιθυλεστέρα **61** διαμέσου μιας μεθόδου Wittig με ακόλουθη διαδοχική οξείδωση της εμπορικά διαθέσιμης 1,8-οκτανολίου **59**, αντιδραστήριου Wittig ( $\text{PPh}_3 = \text{CHCO}_2\text{Et}$ ) και ενεργοποιημένο  $\text{MnO}_2$ . Τελικό βήμα αποτελεί η βασική υδρόλυση από την οποία παραλαμβάνεται το 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκό οξύ **5** σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα 2.14.

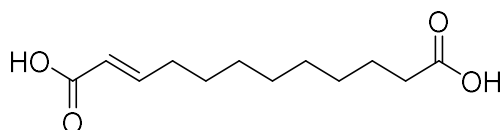


Σχήμα 2.14: Σύνθεση 10-HDA μέσω εναλλακτικής αντίδρασης Wittig.



### 2.3 Εισαγωγή στο τραυματικό οξύ

Η ύπαρξη φυτικών ορμονών για την επούλωση μιας πληγής έχει αναγνωριστεί από τον Wiesner, ο οποίος διατύπωσε και τον ορισμό της παραπάνω έννοιας, και τον Haberlandt. Αυτοί οι δύο πρώτοι ερευνητές απέδειξαν ότι υδατοδιαλυτές ουσίες σχηματίζονται ή απελευθερώνονται από τραυματισμένες επιφάνειες φυτικών ιστών και είναι ικανές να διεγείρουν την ανάπτυξη σε ώριμα μη τραυματισμένα κύτταρα ή ιστούς.<sup>[73]</sup> Το λιπαρό οξύ που είναι υπεύθυνο για την ανάπτυξη ονομάζεται 2-δωδεκενοδιοϊκό οξύ ή αλλιώς τραυματικό οξύ.



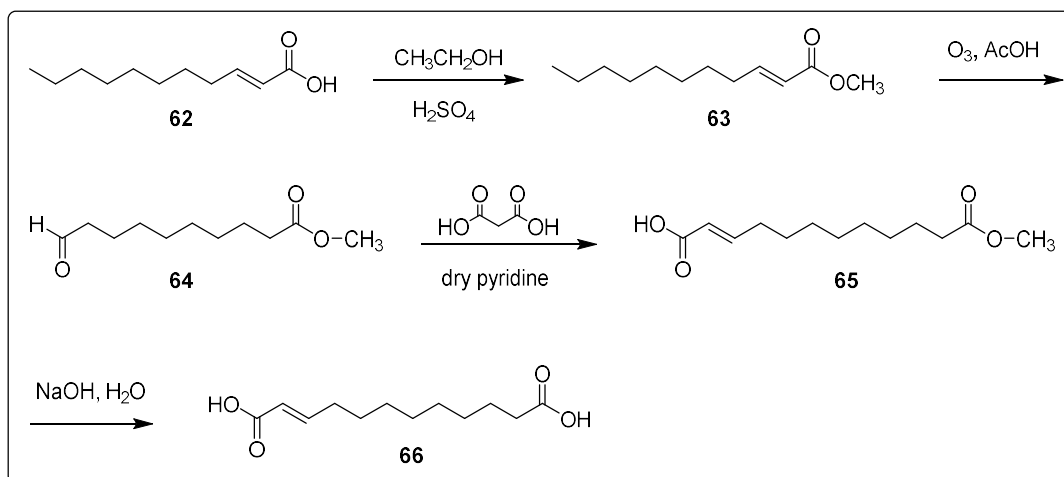
Σχήμα 2.15: Τραυματικό οξύ.

### 2.4 Συνθέσεις 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος

Παρακάτω παρατίθενται ορισμένες από τις συνθέσεις του 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος που έχουν ως στόχο την εύρεση μεθόδου με τα λιγότερα στάδια καθώς και με την υψηλότερη απόδοση.

#### 2.4.1 Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 2-ενδεκενοϊκό οξύ

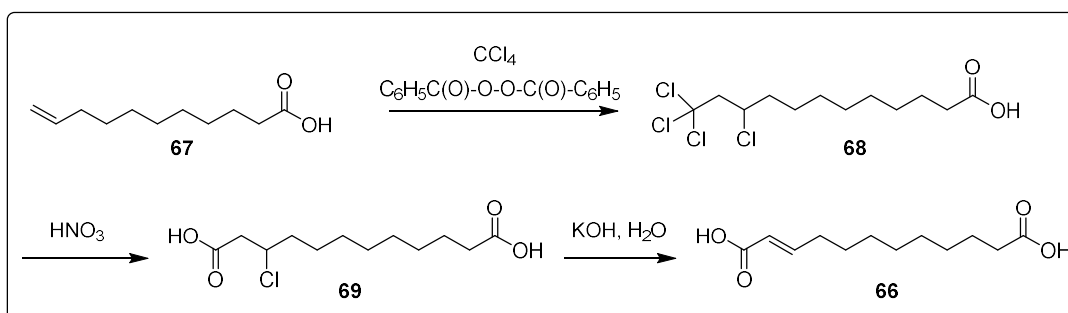
Η πρώτη σύνθεση του τραυματικού οξέος πραγματοποιήθηκε το 1939 από την ερευνητική ομάδα του J. English.<sup>[74]</sup> Αρχικά το 2-ενδεκενοϊκό οξύ **62** εστεροποιήθηκε με αιθανόλη και π.Η<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και εφαρμόστηκε η μέθοδος οζονόλυσης σύμφωνα με τη διαδικασία των Noller και Adams σε διάλυμα οξικού οξέος ώστε να σχηματιστεί η αλδεΐδη **64**. Έπειτα συμπύκνωση με μηλονικό οξύ και άνυδρη πυριδίνη παρήγαγε την ένωση **65**. Τέλος το επιθυμητό προϊόν του τραυματικού οξέος **66** σχηματίστηκε ύστερα από οξύνιση και υδρόλυση, σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα 2.16.



Σχήμα 2.16: Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 2-ενδεκενοϊκό οξύ.

#### 2.4.2 Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 10-ενδεκενοϊκό οξύ

Το 1975 οι ερευνητές Prakasa και Nayak<sup>[75]</sup> πρότειναν μία σύνθεση που στηρίχθηκε στην καταλυόμενη με υπεροξείδιο προσθήκη ριζών του τετραχλωράνθρακα στο 10-ενδεκενοϊκό οξύ **67** το οποίο σχημάτισε το προϊόν προσθήκης **68** σε σχεδόν ποσοτική απόδοση. Στη συνέχεια το ακατέργαστο προϊόν **68** αντέδρασε με αμίζον νιτρικό οξύ από το οποίο παράχθηκε το κρυσταλλικό χλώρο-διοξύ **69** σε συνολική απόδοση 61%. Τέλος η κατεργασία με ~25% υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του καλίου σχημάτισε το επιθυμητό διοξύ **66** σε απόδοση 82% σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα 2.17.

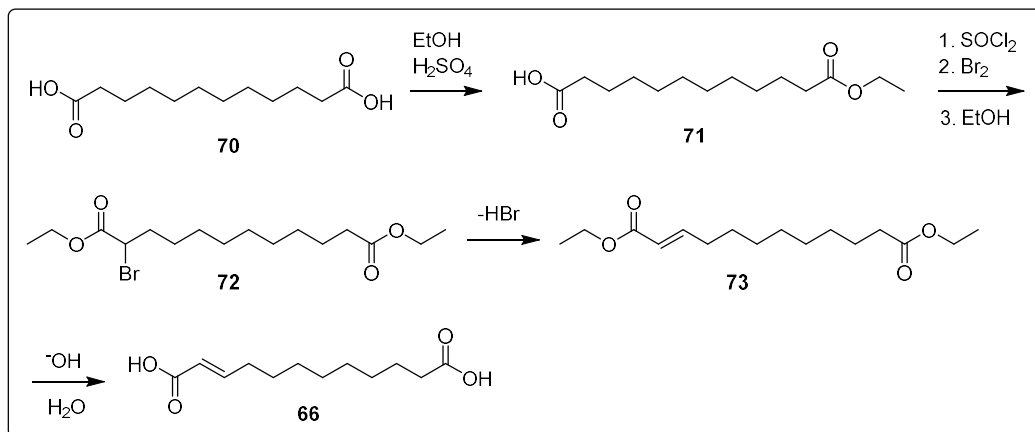


Σχήμα 2.17: Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 10-ενδεκενοϊκό οξύ.

#### 2.4.3 Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 1,12-δωδεκανοδιοϊκό οξύ

Μια εναλλακτική πορεία πρότειναν ο Zakharkin<sup>[76]</sup> και οι συνεργάτες του το 1983 όπου το 1,12-δωδεκανοδιοϊκό οξύ **70** μετατρέπεται στον μονοαιθυλεστέρα του οξέος **71** μέσω εστεροποίησης. Ακολουθεί βρωμίωση του εστέρα **71** και σχηματισμός του διαιθυλεστέρα του 2-βρωμο-δωδεκανοδιοϊκού

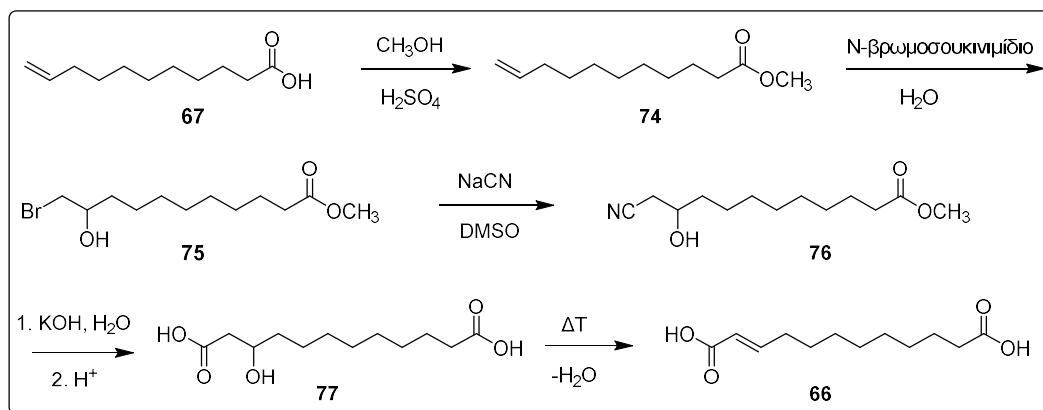
οξέος **72**. Στη συνέχεια απομακρύνεται ένα μόριο HBr με κατεργασία με άνυδρο NaHCO<sub>3</sub> σε HMPA στους 100-110 °C και λαμβάνεται η ένωση **73**. Το τελικό προϊόν **66** παράγεται μέσω υδρόλυσης όπως παρουσιάζεται και στο σχήμα 2.18.



Σχήμα 2.18: Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 1,12-δωδεκανοδιοϊκό οξύ.

#### 2.4.4 Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 10-ενδεκενοϊκό οξύ διαμέσου *N*-βρωμοσουλκινιμιδίου

Το 2010 μια πορεία σύνθεσης προτάθηκε από τους Schreurs, Montijn και Hoff<sup>[77]</sup> μετατρέποντας το 10-ενδεκενοϊκό οξύ **67** μέσω εστεροποίησης στον μεθυλεστέρα **74**. Ακολουθεί βρωμίωση με την προσθήκη *N*-βρωμοσουλκινιμιδίου της λιγότερο παρεμποδισμένης θέσης του ολεφινικού δεσμού, ενώ η άλλη θέση υδροξυλιώνεται σχηματίζοντας την ένωση **75**. Στη συνέχεια η βρώμο ένωση **75** μετατρέπεται στην κυανοένωση **76** και υδρολύεται ώστε να σχηματιστεί το υδρόξυ διοξύ **77**. Τελικά το απαιτούμενο 2-δωδεκενοδιοϊκό οξύ **66** παράχθηκε ύστερα από θέρμανση και αφυδάτωση ενός μορίου νερού σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα 2.19.



**Σχήμα 2.19:** Σύνθεση 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος από 10-ενδεκενοϊκό οξύ διαμέσου *N*-βρωμοσουκινιμιδίου.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

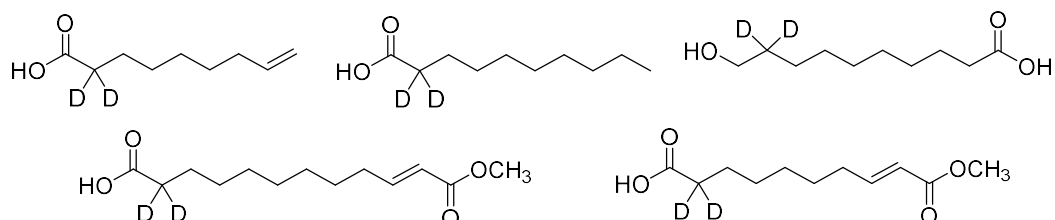
Ο βασιλικός πολτός αποτελεί ένα φυσικό προϊόν των μελισσών, που βρίσκει ευρεία χρήση λόγω των πολλαπλών ιδιοτήτων του. Η χημική του σύσταση περιλαμβάνει μια μεγάλη ποσότητα βιοδραστικών ουσιών, όπως πρωτεΐνες, λιπαρά οξέα, υδατάνθρακες, στερόλες, βιταμίνες και μεταλλικά στοιχεία. Ειδικότερα, μελέτες που αφορούσαν τα λιπαρά οξέα του βασιλικού πολτού και κυρίως το *trans*-10-υδροξυ-2-δεκενοϊκό οξύ (10-HDA), έδειξαν αντιοξειδωτικές, αντιγηραντικές, αντικαρκινικές και άλλες ακόμα δράσεις. Συνεπώς, λόγω της σπουδαιότητάς τους, πολλές ήταν οι ερευνητικές ομάδες που εργάστηκαν για τη σύνθεσή τους.

Σκοπός της παρούσας διατριβής, ήταν η εύρεση μιας καινοτόμου και εύχρηστης μεθοδολογίας για τη σύνθεση των λιπαρών οξέων του βασιλικού πολτού, που βρίσκονται σε υψηλά ποσοστά. Πιο συγκεκριμένα, οι στόχοι ήταν:

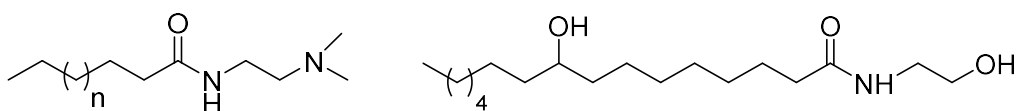
1. Η ανάπτυξη συνθετικών πορειών για τα λιπαρά οξέα *trans*-10-υδροξυ-2-δεκενοϊκό οξύ (10-HDA) και 2-δωδεκενοδιοϊκό οξύ



2. Η σύνθεση δομικά σχετικών δευτεριωμένων προϊόντων, όπως αυτά που φαίνονται στο παρακάτω σχήμα, λόγω της χρησιμότητάς τους ως ενώσεις για μελέτες πορειών βιοσύνθεσης και αποικοδόμησης, αλλά και για μελέτες με φασματομετρία μάζας, ως ενώσεις αναφοράς



3. Η σύνθεση αμιδίων λιπαρών οξέων με *N,N*-διμεθυλαιθανο-1,2-διαμίνη, που αποσκοπούν στη μελέτη των ιδιοτήτων τους. Επίσης, η σύνθεση αιθανολαμιδίου του 9-υδροξυ-παλμιτικού οξέος.



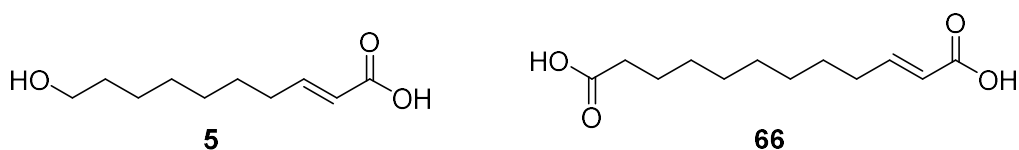


## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ - ΔΕΥΤΕΡΙΩΜΕΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ - ΑΜΙΔΙΩΝ

#### 4.1 Εισαγωγή στα κύρια λιπαρά οξέα του βασιλικού πολτού

Το 10-υδροξυ-δεκενοϊκό οξύ αποτελεί κύριο συστατικό του βασιλικού πολτού, έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον λόγω των ευεργετικών ιδιοτήτων του και πλήθος ερευνητικών ομάδων έχουν συμβάλει στην εύρεση μεθόδων σύνθεσης, με στόχο την καλύτερη απόδοση και το πιο σύντομο συνθετικό μονοπάτι. Ωστόσο, συνθέσεις έχουν επιτευχθεί και για άλλα κύρια λιπαρά οξέα του βασιλικού πολτού, όπως το 2-δωδεκενοδιοϊκό οξύ. Για την εκπλήρωση των παραπάνω στόχων, στην παρούσα διατριβή, αναπτύσσονται νέες μέθοδοι σύνθεσης 10-υδροξυ-δεκενοϊκού και 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος.



Σχήμα 4.1: Λιπαρά οξέα του βασιλικού πολτού προς σύνθεση και μελέτη.

#### 4.1.1 Πετροσυνθετική ανάλυση σύνθεσης 10-υδροξυ-δεκενοϊκού οξέος μέσω αντίδρασης Wittig

Σύμφωνα με το σχήμα 4.2, το 10-υδροξυ-δεκενοϊκό οξύ **5** θα μπορούσε να προκύψει από το προστατευμένο οξύ **78**, ύστερα από απομάκρυνση της τετραϋδροφουρανικής ομάδας από το υδροξύλιο, με ελαφρώς όξινη συνθήκες. Ακολούθως, το προστατευμένο οξύ **78**, θα μπορούσε να προέρχεται από τον εστέρα **79**, ο οποίος με τη σειρά του θα μπορούσε να είναι προϊόν αντίδρασης Wittig της αλδεΐδης **80** με το σταθεροποιημένο υλίδιο  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ . Όσον αφορά την αλδεΐδη **80**, είναι δυνατό να προκύψει από την μονοπροστατευμένη αλκοόλη **81** μέσω οξειδωσης. Τέλος, η προστατευμένη αλκοόλη **81** θα μπορούσε να είναι προϊόν αντίδρασης μια εμπορικώς διαθέσιμης 1,8-οκτανودیολης **82** με το 2-χλώρο τετραϋδροφουρανικό ενδιάμεσο, που θα μπορούσε να προκύψει φωτοκαταλυτικά.

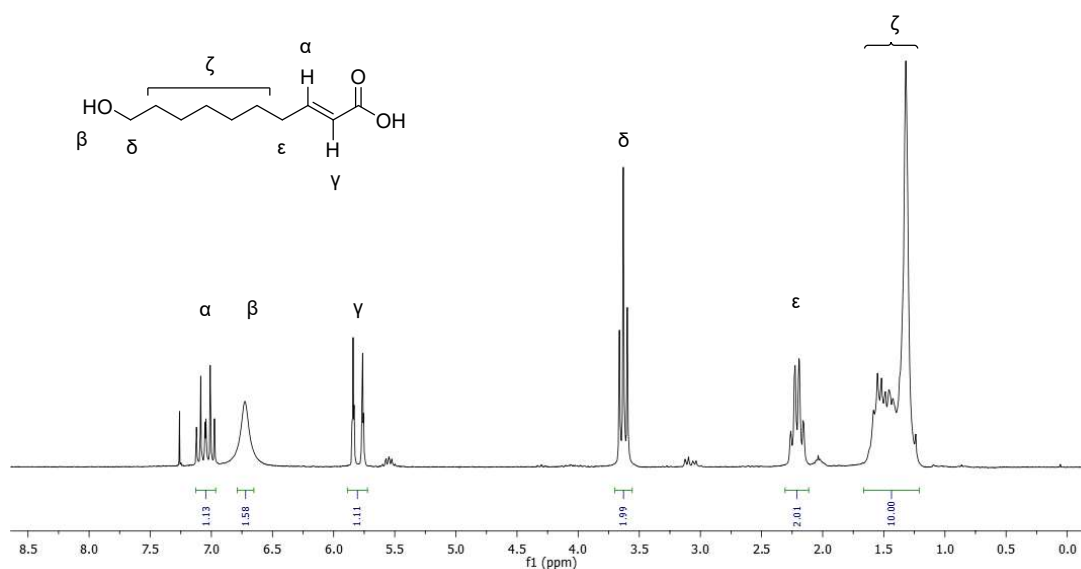






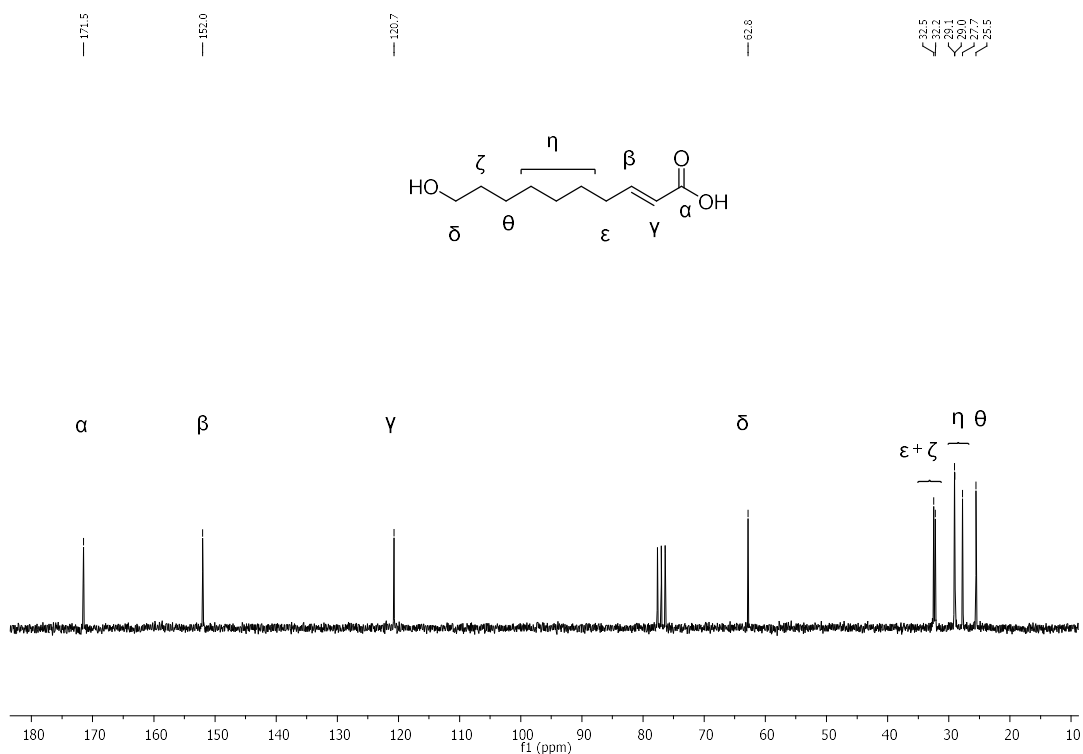
#### 4.1.4 Αποτίμηση φασμάτων του 10-υδροξυ-δεκενοϊκού οξέος

Στο σχήμα 4.5, παρουσιάζεται το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$  της ένωσης **5**. Σύμφωνα με αυτό, στα 7.15-6.95 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο του διπλού δεσμού που βρίσκεται δίπλα σε μεθυλένιο, στα 6.73 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο της υδροξυλομάδας του μορίου, ενώ στα 5.80 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο του διπλού δεσμού που βρίσκεται σε  $\alpha$  θέση ως προς την καρβοξυλική ομάδα. Ακολουθεί στα 3.63 ppm ο συντονισμός των πρωτονίων  $-\text{OCH}_2$  ως μια τριπλή κορυφή. Στη συνέχεια τα αλληλικά πρωτόνια του μεθυλενίου  $\epsilon$  συντονίζονται στα 2.20 ppm. Τέλος, τα υπόλοιπα μεθυλένια συντονίζονται στα 1.66-1.21 ppm.



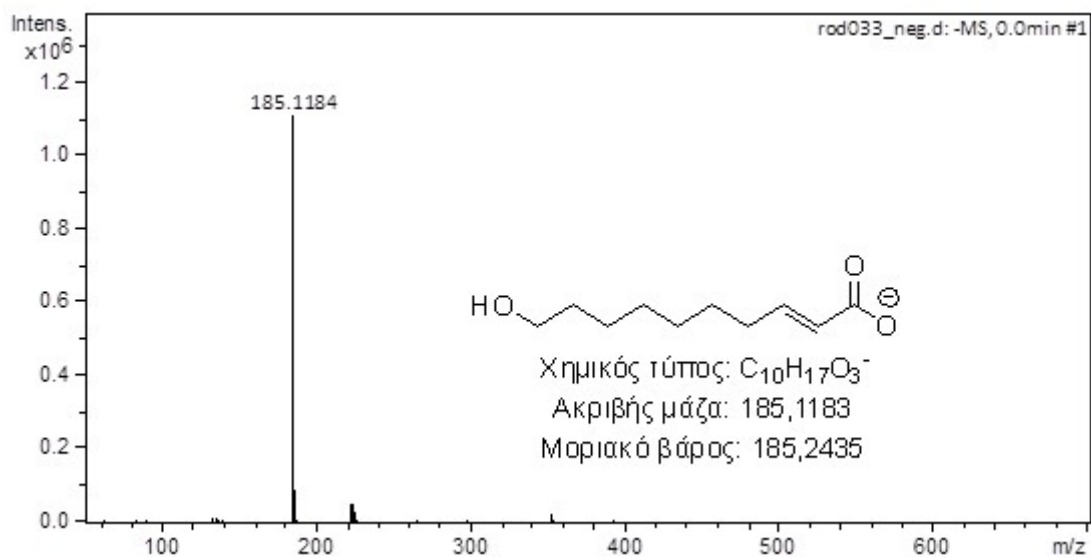
Σχήμα 4.5: Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του 10-υδροξυ-δεκενοϊκού οξέος **5** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).

Στο σχήμα 4.6, ακολουθεί το φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  της ένωσης **5** σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$ . Αρχικά, στα 171.5 ppm συντονίζεται ο άνθρακας του καρβοξυλίου, ενώ ο συντονισμός των ολεφινικών ανθράκων παρουσιάζεται στα 152.0 και 120.7 ppm. Στη συνέχεια στα 62.8 ppm συντονίζεται ο άνθρακας  $-\text{OCH}_2$ , ενώ στα 32.5 και 32.2 ppm ο αλληλικός άνθρακας  $\epsilon$  και ο άνθρακας  $\zeta$ . Τέλος, τα υπόλοιπα μεθυλένια της αλειφατικής αλυσίδας συντονίζονται στα 29.1, 29.0, 27.7 και 25.5 ppm.



Σχήμα 4.6: Φάσμα  $^{13}\text{C}$ -NMR του 10-υδροξυ-δεκενοϊκού οξέος 5 ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).

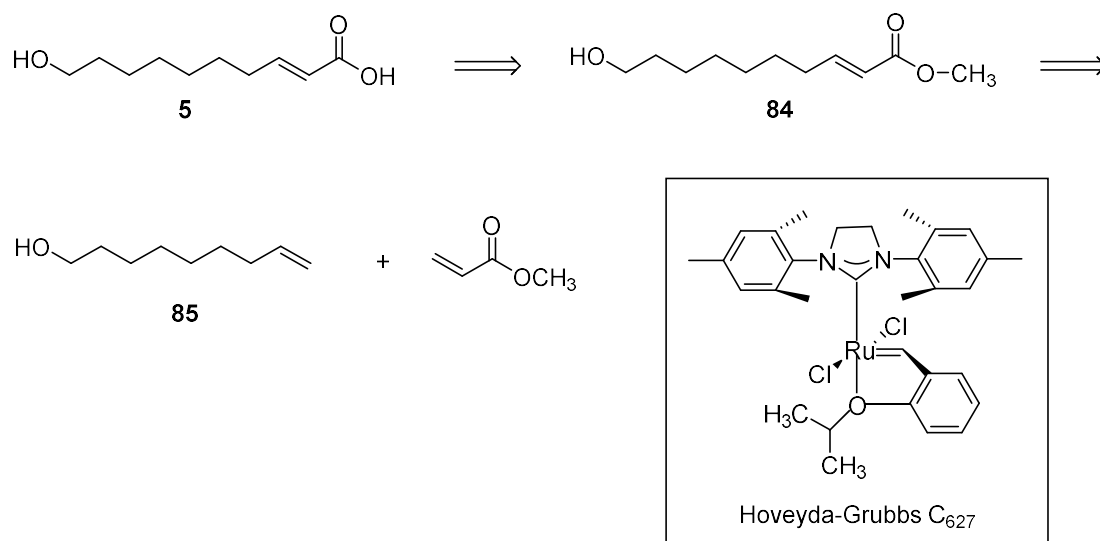
Στο παρακάτω σχήμα 4.7, παρουσιάζεται το φάσμα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας της ένωσης 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος 5 (HRMS) που ελήφθει με ηλεκτροψεκασμό (ESI) σε αρνητικό ιοντισμό.



Σχήμα 4.7: Φάσμα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας της ένωσης 5.

#### 4.1.5 Ρετροσυνθετική πορεία σύνθεσης 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος μέσω διασταυρούμενης μετάθεσης με τη χρήση καταλύτη Hoveyda-Grubbs

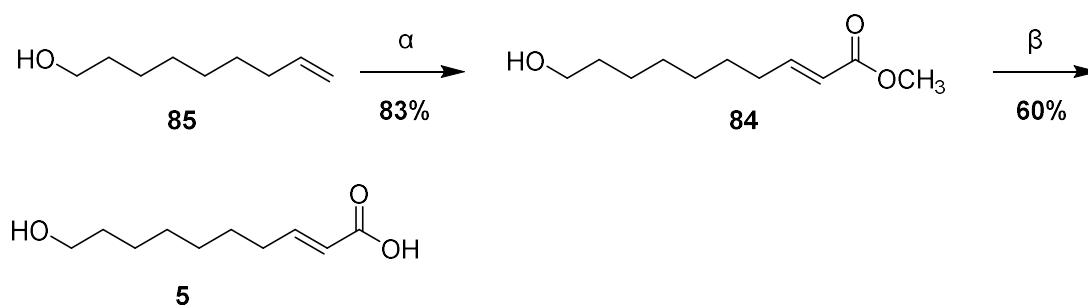
Κλειδί της σύνθεσης αποτελεί η σύνθεση του εστέρα **84**, που θα μπορούσε να είναι το προϊόν εκλεκτικής διασταυρούμενης μετάθεσης της 8-νονενόλης **85** και του ακρυλικού μεθυλεστέρα, με χρήση καταλύτη Hoveyda-Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς.



Σχήμα 4.8: Ρετροσυνθετική ανάλυση του 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος μέσω διασταυρούμενης μετάθεσης με τη χρήση καταλύτη Hoveyda-Grubbs.

#### 4.1.6 Συνθετική πορεία 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος μέσω διασταυρούμενης μετάθεσης με τη χρήση καταλύτη Hoveyda-Grubbs

Σύμφωνα με το σχήμα 4.9, η 8-νονενόλη **85** διαμέσου εκλεκτικής διασταυρούμενης μετάθεσης με τον ακρυλικό μεθυλεστέρα και χρήση καταλύτη Hoveyda-Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς, σχηματίζει ένα μεταλλοκυκλοβουτανικό ενδιάμεσο (βλ. μηχανισμό παρακάτω), μέσω κυκλοπροσθηκών [2+2]. Ύστερα από αντιστρεπτές κυκλοπροσθήκες και επαναδιευθέτηση του ενδιάμεσου σχηματίζεται η ένωση **84**. Τέλος, για την παρασκευή του τελικού 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος **5**, ο εστέρας **84** υφίσταται αλκαλική υδρόλυση και το προϊόν λαμβάνεται σε καλή απόδοση σε μια πορεία δύο βημάτων.



**Σχήμα 4.9:** Συνθετική πορεία 10-υδροξυ-2-δεκενοϊκού οξέος μέσω διασταυρούμενης μετάθεσης με τη χρήση καταλύτη Hoveyda-Grubbs. α) CH<sub>2</sub>=CHCOOCH<sub>3</sub>, καταλύτης Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς, άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t, 16 h, β) NaOH 4N, 1,4-διοξάνη, r.t, 48 h.

Στο σημείο αυτό, αξίζει να παρατεθεί μία συνοπτική ιστορική αναδρομή όσον αφορά την ολεφινική μετάθεση και την εύρεση των κατάλληλων μεταλλικών καταλυτών, την εκλεκτική διασταυρούμενη μετάθεση και τον μηχανισμό της, καθώς και τον μηχανισμό εκκίνησης του καταλύτη ώστε να επιτευχθεί η μετάθεση.

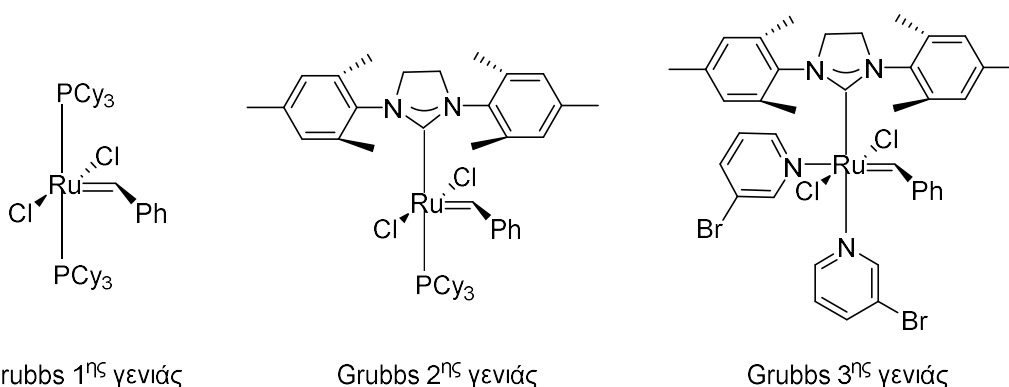
#### 4.1.7 Ολεφινική Μετάθεση

Η κατηγορία αυτή των αντιδράσεων σχετίζεται με την αναδιαμόρφωση του ανθρακικού σκελετού δύο ή περισσότερων ολεφινών μέσω σχηματισμού και διάσπασης διπλών δεσμών. Επιπλέον, η αντίδραση είναι αντιστρεπτή και βρίσκεται σε ισορροπία. Τα αντιδρώντα αλκένια, επίσης, μπορούν να είναι διαφορετικού μεγέθους ανθρακικής αλυσίδας, δίνοντας τη δυνατότητα σύνθεσης μικρών ή και μεγάλων ολεφινικών συστημάτων.

Πολλοί ήταν οι μηχανισμοί που προτάθηκαν με την πάροδο των χρόνων, όμως εκείνος που αναπτύχθηκε από τον Chauvin, το 1970<sup>[78]</sup>, αποδείχθηκε ότι είναι ο πλησιέστερος πειραματικά και παρέμεινε αποδεκτός μέχρι και σήμερα. Το χρονικό διάστημα 1970 έως 1980 αναπτύχθηκαν αποτελεσματικοί καταλύτες βολφραμίου και μολυβδαινίου που υπάκουαν στον μηχανισμό του Chauvin<sup>[79]</sup>. Οι καταλύτες αυτοί παρουσίαζαν ταχύτερη εκκίνηση και υψηλότερη δραστηριότητα, επιτρέποντάς τους να αντιδράσουν τόσο με ακραίες όσο και με εσωτερικές ολεφίνες καθώς και με ηλεκτρονιακά φτωχά υποστρώματα. Βέβαια, ο χειρισμός τους απαιτούσε μεθοδικότητα και αυστηρές άνυδρες και αναερόβιες συνθήκες διότι είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στο οξυγόνο και στην υγρασία. Επιπλέον, οι παραπάνω μεταλλικοί καταλύτες περιορίζονται και από το είδος της λειτουργικής ομάδας, πράγμα που μειώνει τον αριθμό της χρήσης υποστρωμάτων. Φυσικά αυτό το πρόβλημα μπορεί να αποφευχθεί με τη χρήση

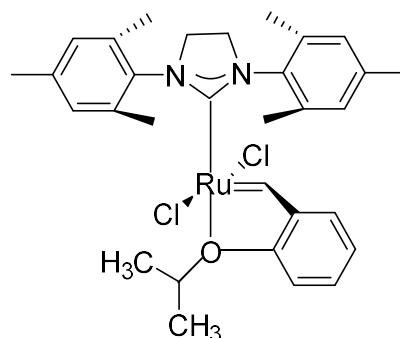
προστατευτικών ομάδων, μια διαδικασία όμως χρονοβόρα, αφού απαιτεί περισσότερα πειραματικά στάδια.

Οι προβληματισμοί για τους παραπάνω καταλύτες έφερε στο προσκήνιο μια καινοτόμα κατηγορία καταλυτών ρουθηνίου. Το 2005<sup>[80]</sup> οι Chauvin, Grubbs και Schrock βραβεύτηκαν με βραβείο Nobel χημείας για την ανάπτυξη της μεθόδου της ολεφινικής μετάθεσης. Πιο συγκεκριμένα, ο Grubbs ήταν ο πρωτοπόρος των καταλυτών ρουθηνίου, οι οποίοι αποδείχθηκαν σταθερότεροι και δεν ήταν ευαίσθητοι στο οξυγόνο και στην υγρασία. Επίσης, το μεγαλύτερο πλεονέκτημα ήταν η ικανότητα χρήσης πολλών λειτουργικών ομάδων, με αποτέλεσμα να γίνουν ευρέως διαδεδομένοι. Αυτή η σταθερότητα οφείλεται στην τάση του ρουθηνίου να προτιμά τη συναρμογή με μαλακές βάσεις Lewis (φωσφίνες) και π-οξέα Lewis (ολεφίνες). Οι καταλύτες που ανέπτυξε ο Grubbs είναι οι εξής:



**Σχήμα 4.10: Καταλύτες ολεφινικής μετάθεσης ρουθηνίου τύπου Grubbs.**

Το 2000<sup>[81]</sup>, η ερευνητική ομάδα του Hoveyda παρουσίασε τη σύνθεση ενός νέου καταλύτη, που φέρει ένα όρθο-ισοπροπόξυ βενζυλιδένιο στη θέση της φωσφίνης, στους καταλύτες Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς. Σχεδόν ταυτόχρονα, ο Blecher<sup>[82]</sup> και η ερευνητική του ομάδα δημοσίευσε τη σύνθεση του ίδιου καταλύτη. Το *N*-ετεροκυκλικό καρβένιο του καταλύτη τύπου Hoveyda-Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς έχει την ικανότητα να ενισχύει σημαντικά τη δραστηριότητα και σταθερότητά του, ενώ το ορθο-ισοπροπόξυ βενζυλιδένιο αυξάνει τη θερμική σταθερότητα, ανθεκτικότητα στο οξυγόνο και την υγρασία και χαρακτηρίζεται από αργές ταχύτητες εκκίνησης.



Hoveyda-Grubbs  
2<sup>ης</sup> γενιάς

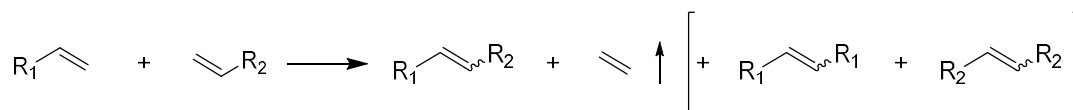
Σχήμα 4.11: Καταλύτης ρουθηνίου τύπου Hoveyda-Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς.

#### 4.1.8 Εκλεκτική διασταυρούμενη μετάθεση

Τα συχνότερα είδη ολεφινικής μετάθεσης είναι τα εξής:

- Πολυμερισμός μετάθεσης με διάνοιξη δακτυλίου
- Αντίδραση μετάθεσης κλεισίματος δακτυλίου
- Αντίδραση διασταυρούμενης μετάθεσης
- Ακυκλική διενική μετάθεση

Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκε η εκλεκτική διασταυρούμενη μετάθεση καταλυόμενη από καταλύτες ρουθηνίου, όπου δύο αλκένια μετασχηματίζονται. Με τον όρο αυτό εννοούμε ότι οι διπλοί δεσμοί δύο ολεφινών διασπώνται και αναδιατάσσονται με την ανταλλαγή αλκυλιδενίων με αποτέλεσμα τον σχηματισμό δύο νέων ολεφινικών προϊόντων. Πιο συγκεκριμένα, χρειάζονται ολεφίνες δύο διαφορετικών τύπων, ώστε να αποφευχθούν τα προϊόντα ομοδιμερισμού και να σχηματιστεί το τελικό προϊόν σε μεγάλη απόδοση.



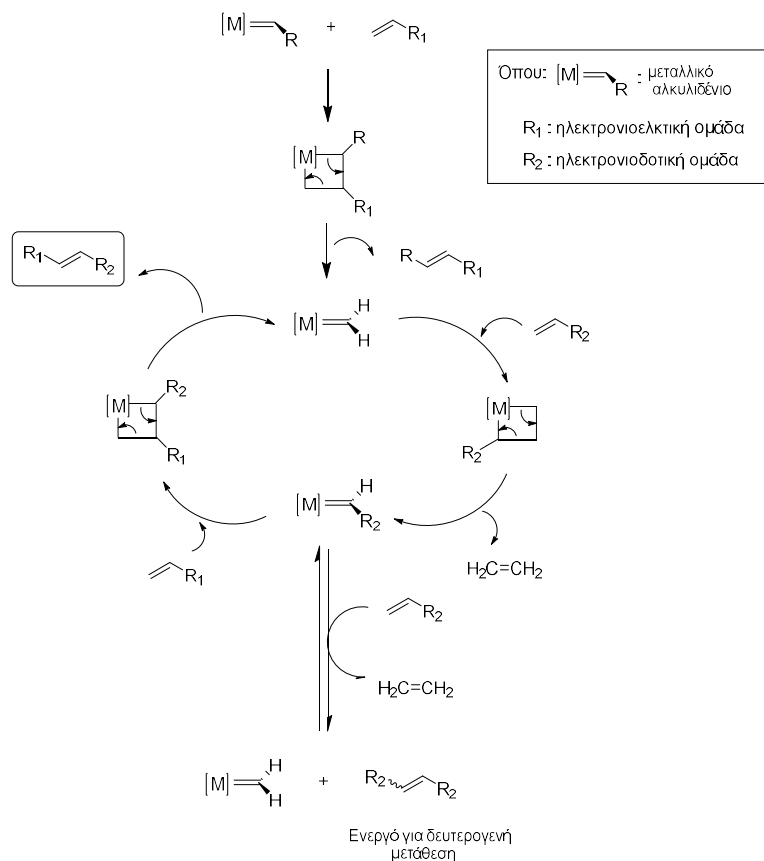
Προϊόντα διασταυρούμενης  
μετάθεσης

Προϊόντα ομοδιμερισμού  
διασταυρούμενης μετάθεσης  
(μη επιθυμητό)

Σχήμα 4.12: Αντίδραση διασταυρούμενης μετάθεσης.

Έστω ότι η μία τελική ολεφίνη έχει ηλεκτρονιοελκτικό υποκαταστάτη. Η λειτουργική αυτή ομάδα αποτρέπει τον ομοδιμερισμό της ολεφίνης ή αυτή ομοδιμερίζεται με πολύ αργή ταχύτητα. Αυτό συμβαίνει διότι ο

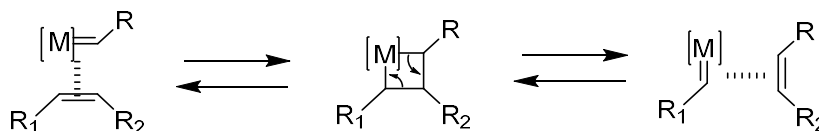
ηλεκτρονιοελκτικός υποκαταστάτης καθιστά την ένωση ηλεκτρονικά φτωχή, ώστε να μην μπορεί να προσδεθεί στο ήδη φτωχό μεταλλικό κέντρο του καταλύτη, όταν αυτός φέρει ήδη έναν ηλεκτρονιοελκτικό υποκαταστάτη στο ενδιάμεσο αλκυλιδένιο. Η ολεφίνη που φέρει ηλεκτρονιοδοτικό υποκαταστάτη και δεν είναι στερεοχημικά παρεμποδισμένη, έχει την τάση να ομοδιμερίζεται ταχύτατα. Η ισορροπία αυτή αποκαθίσταται καθώς το ομοδιμερές υφίσταται δευτερογενή μετάθεση και εισέρχεται ξανά στον καταλυτικό κύκλο. Όταν ένα ενδιάμεσο αλκυλιδένιο, που φέρει ηλεκτρονιοδοτικό υποκαταστάτη, διασταυρωθεί με ένα μόριο ηλεκτρονικά φτωχής ολεφίνης, σχηματίζει εν τέλει το επιθυμητό διασταυρωμένο προϊόν, το οποίο εξέρχεται από τον κύκλο και δεν μπαίνει ξανά σε αυτόν λόγω της ύπαρξης του ηλεκτρονικά φτωχού υποκαταστάτη που φέρει. Η ολεφινική μετάθεση αποτελεί μία αντίδραση ισορροπίας και μπορεί ανα πάσα στιγμή να συνυπάρχουν έως και τέσσερα είδη αλκυλιδενίων. Ωστόσο, με τη συνεχόμενη αποβολή αιθυλενίων και αποκατάσταση της ισορροπίας, στο τέλος δεν υπάρχουν καθόλου τελικές ολεφίνες.



Σχήμα 4.13: Μηχανισμός εκλεκτικής διασταυρούμενης μετάθεσης<sup>[83],[84]</sup>.



Ειδικότερα, η σύνδεση ενός μεταλλικού αλκυλιδενίου και μιας ολεφίνης οδηγεί στον σχηματισμό ενός μεταλλοκυκλοβουτανικού ενδιάμεσου, μέσω μιας αντίδρασης κυκλικής προσθήκης [2+2].<sup>[79]</sup> Στη συνέχεια, αυτό το ενδιάμεσο μπορεί να υποστεί αρκετές αντιστρεπτές κυκλοπροσθήκες μέχρι τον τελικό σχηματισμό των επαναδιευθετημένων προϊόντων.



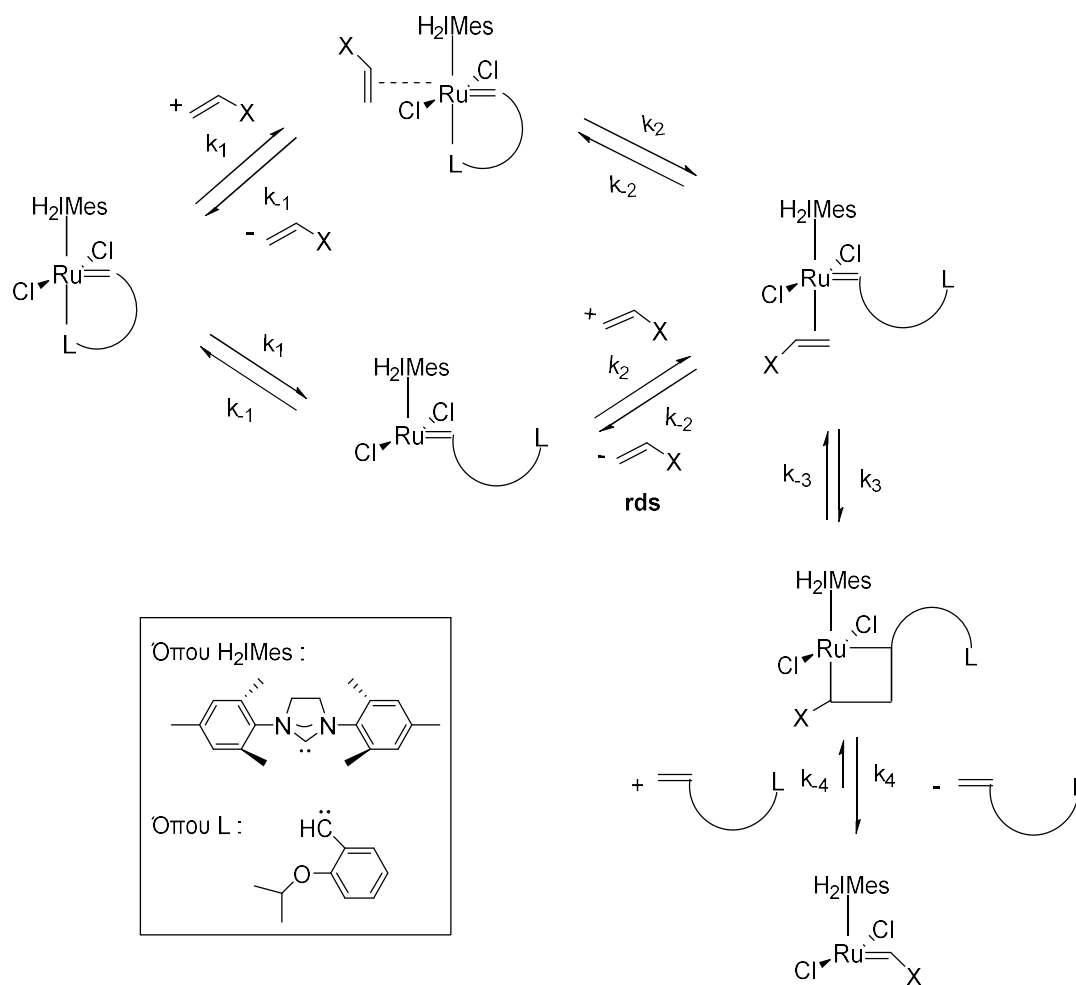
Σχήμα 4.14: Σχηματισμός μεταλλοκυκλοβουτανικού ενδιάμεσου.

#### 4.1.9 Μηχανισμός εκκίνησης του καταλύτη Hoveyda-Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς

Ο μηχανισμός έναρξης ενός καταλύτη είναι ιδιαίτερα σημαντικός, διότι αποτελεί τη βάση για την πλήρη κατανόηση της καταλυτικής του δράσης. Υπάρχουν τρεις πιθανοί μηχανισμοί εκκίνησης για τον προ-καταλύτη Hoveyda-Grubbs: ο αφαιτεριστικός, ο προσεταιριστικός και η ανταλλαγή.<sup>[85]</sup>

Ο απλούστερος μηχανισμός έναρξης (αφαιτεριστικός), που πρότεινε ο Hoveyda και η ερευνητική του ομάδα,<sup>[86]</sup> περιλαμβάνει τη διάσπαση του αλκόξυ δεσμού του βενζυλιδενιοαιθέρα (Ru-O), σχηματίζοντας μια κενή θέση δέσμευσης στο μεταλλικό κέντρο για την εισερχόμενη ολεφίνη. Ύστερα από την αντίδραση μετάθεσης του αρχικού βενζυλιδενίου, η ελεύθερη θέση του ενδιάμεσου συμπλόκου ρουθηνίου των 14-ηλεκτρονίων, μπορεί είτε να συναρμόσει ξανά τον υποκαταστάτη βενζυλιδενίου και να επιστρέψει στην αρχική του κατάσταση, είτε να δεσμεύσει ένα άλλο μόριο ολεφίνης και να συνεχίσει την ολεφινική μετάθεση. Αυτό το είδος μηχανισμού μοιάζει με τον μηχανισμό εκκίνησης των καταλυτών ρουθηνίου τύπου Grubbs.<sup>[87]</sup>

Οι άλλοι δύο μηχανισμοί περιλαμβάνουν την κατευθείαν συναρμογή της ολεφίνης στο σύμπλοκο ρουθηνίου. Στον προσεταιριστικό μηχανισμό σχηματίζεται ένα ενδιάμεσο με έξι υποκαταστάτες, που βασίζεται σε αρνητικές εντροπίες ενεργοποίησης, ο οποίος απορρίφθηκε από τους Grubbs και Βουγιουκαλάκη.<sup>[88]</sup> Τέλος, ο μηχανισμός ανταλλαγής περιλαμβάνει την ταυτόχρονη δέσμευση ολεφίνης και διάσπαση του αλκόξυ δεσμού του βενζυλιδενιοαιθέρα.



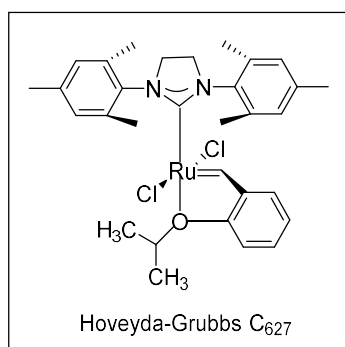
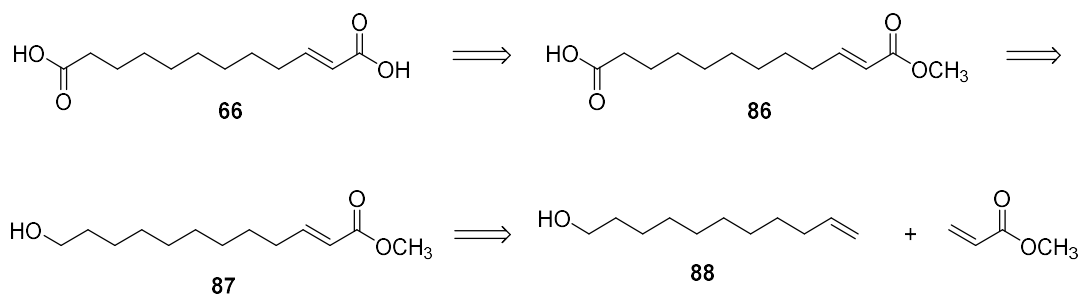
Σχήμα 4.15: Μηχανισμός εκκίνησης<sup>[88]</sup>.

#### 4.1.10 Η στερεοεκλεκτικότητα της αντίδρασης διασταυρούμενης μετάθεσης

Αρκετές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί για την *E/Z* εκλεκτικότητα<sup>[89]</sup> ενός προϊόντος, χρησιμοποιώντας ένα πλήθος καταλυτών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σημαντικό ρόλο παίζουν τόσο ο κινητικός όσο και ο θερμοδυναμικός παράγοντας. Όσον αφορά τον κινητικό, ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στον σχηματισμό του μεταλλοκυκλοβουτανικού ενδιάμεσου, όπου λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης, ευνοείται ο σχηματισμός του *E* διασταυρωμένου προϊόντος. Ωστόσο χρειάζεται να λαμβάνεται υπ' όψη και η δομή των αρχικών προϊόντων, καθώς και η θερμοδυναμική ενεργειακή διαφορά μεταξύ του *E* και του *Z* τελικού προϊόντος. Το προϊόν που μπορεί να υποστεί δευτερογενή μετάθεση έχει επίσης την ικανότητα να επηρεάζει την *E/Z* εκλεκτικότητα της αντίδρασης.

#### 4.1.11 Ρετροσυνθετική πορεία για το 2-δωδεκενοδιοϊκό οξύ

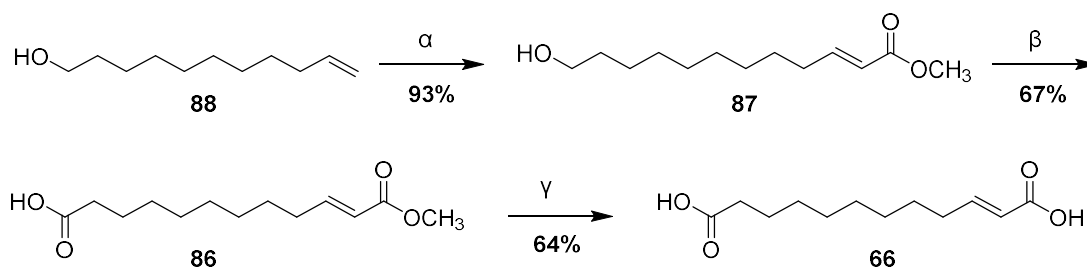
Το 2-δωδεκενοδιοϊκό οξύ **66**, θα μπορούσε να προέλθει από την αλκαλική υδρόλυση του εστέρα **86**, ο οποίος με τη σειρά του θα μπορούσε να είναι προϊόν οξείδωσης της αλκοόλης **87**, ύστερα από χρήση αντιδραστηρίου Jones. Η ένωση **87** θα μπορούσε να προκύψει από εκλεκτική διασταυρούμενη μετάθεση της εμπορικώς διαθέσιμης ενδεκενόλης **88**, με ακρυλικό μεθυλεστέρα.



Σχήμα 4.16: Ρετροσυνθετική πορεία για το 2-δωδεκενοδιοϊκό οξύ.

#### 4.1.12 Συνθετική πορεία 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος μέσω διασταυρούμενης μετάθεσης

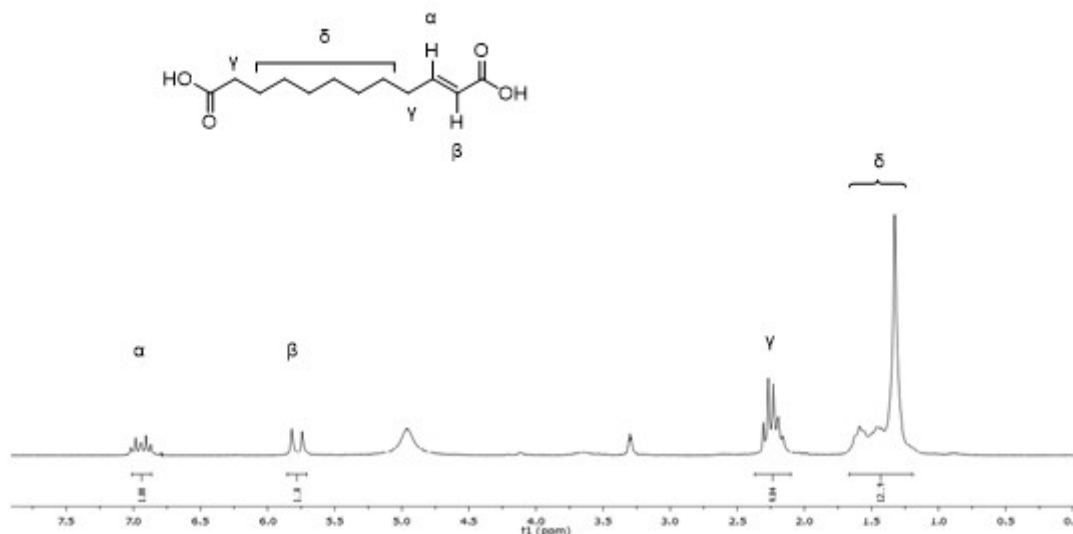
Η σύνθεση ξεκινά με την εκλεκτική διασταυρούμενη μετάθεση της 10-ενδεκενόλης **88** με τον ακρυλικό μεθυλεστέρα, χρησιμοποιώντας τον καταλύτη Hoveyda-Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς. Το συγκεκριμένο βήμα αποτελεί το στάδιο κλειδί της πειραματικής πορείας. Στη συνέχεια, διαμέσου αντίδρασης οξείδωσης με τη χρήση αντιδραστηρίου Jones, λαμβάνεται το προϊόν **86**. Τέλος, για την παραγωγή του 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος **66**, η ένωση **86** υποβάλλεται σε αντίδραση αλκαλικής υδρόλυσης.



**Σχήμα 4.17: Συνθετική πορεία 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος.** α)  $\text{CH}_2=\text{CHCOOCH}_3$ , καταλύτης Hoveyda-Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς, άνυδρο  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , r.t, 16 h β) ακετόνη, αντιδραστήριο Jones 2M, 0 ° C, 1 h, γ) NaOH 4N, 1,4-διοξάνη, r.t, 16 h.

#### 4.1.13 Αποτίμηση φασματοσκοπικών δεδομένων

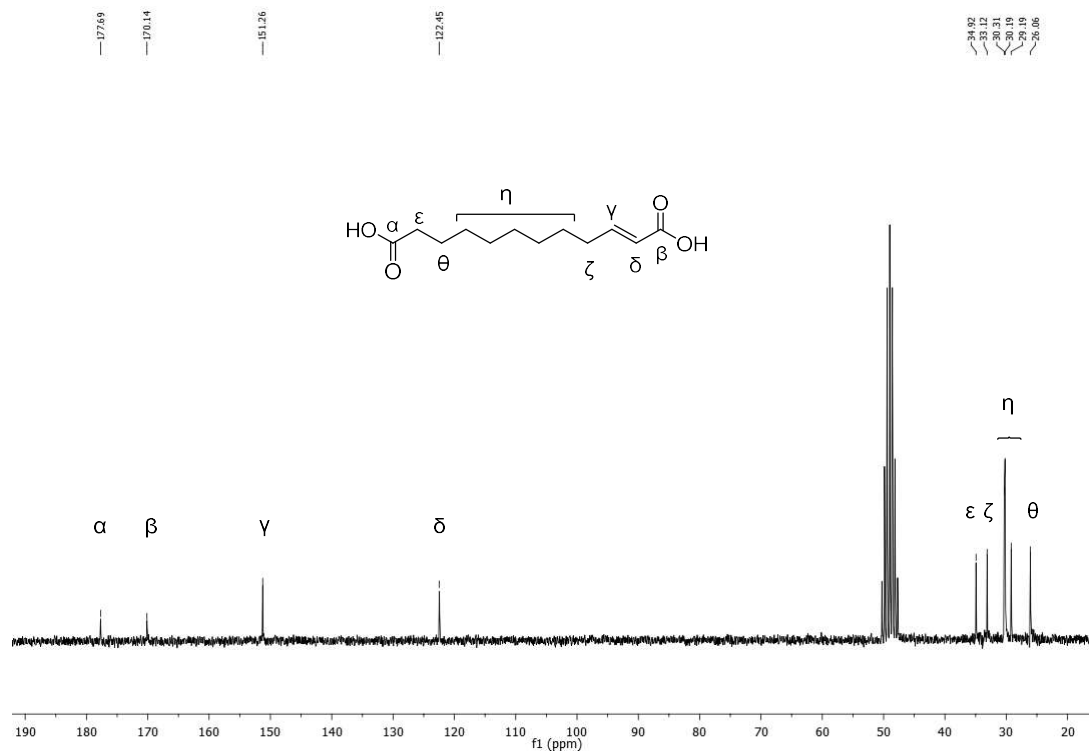
Στο παρακάτω σχήμα 4.18, παρουσιάζεται το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **66** σε διαλύτη  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Σύμφωνα με αυτό, στα 6.94-7.02 και 5.78 ppm συντονίζονται τα ολεφινικά πρωτόνια. Ακολουθεί ο συντονισμός των δύο πρωτονίων σε α θέση ως προς το καρβοξύλιο και των δύο αλλυλικών πρωτονίων στα 2.34-2.11 ppm. Τέλος, συντονίζονται τα υπόλοιπα μεθυλενικά πρωτόνια της αλυσίδας, τα οποία είναι περισσότερο προστατευμένα στα 1.68-1.15 ppm.



**Σχήμα 4.18: Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος **66** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz).**

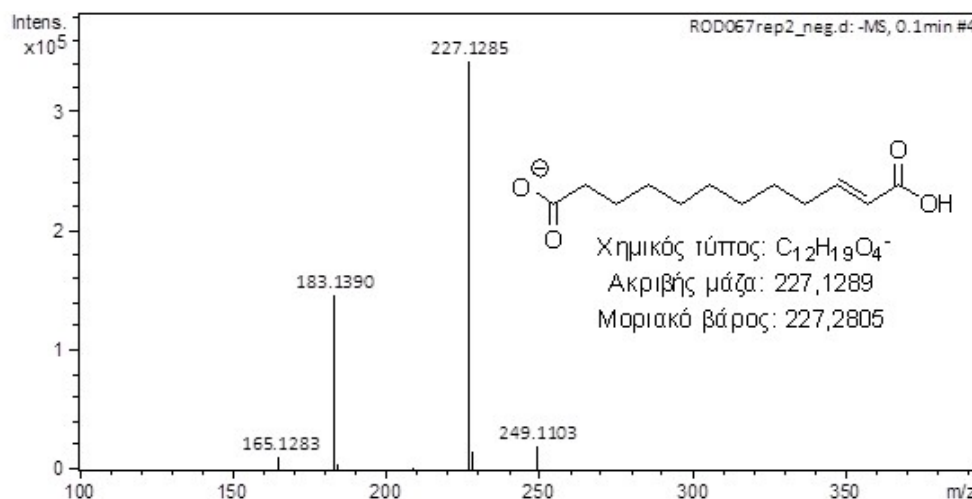
Στο ακόλουθο σχήμα 4.19, παρουσιάζεται το φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  της ένωσης **66** σε διαλύτη  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Αρχικά στα 177.6 ppm συντονίζεται ο άνθρακας του καρβοξυλίου  $-\text{COCH}_2$ , ενώ στα 170.1 ppm συντονίζεται ο καρβοξυλικός άνθρακας  $-\text{COCH}=\text{}$ . Στη συνέχεια, συντονίζονται οι ολεφινικοί άνθρακες στα 151.2 ppm και 122.4 ppm. Ο άνθρακας που βρίσκεται σε α θέση ως προς τον καρβοξυλικό άνθρακα συντονίζεται στα 34.9 ppm. Ακολουθεί ο συντονισμός του

αλλυλικού άνθρακα στα 33.1 ppm. Τέλος, οι υπόλοιποι μεθυlenικοί άνθρακες συντονίζονται στα 30.3, 30.1, 29.1 και 26.0 ppm.



Σχήμα 4.19: Φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  του 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος **66** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 50 MHz).

Στο σχήμα 4.20, παρατίθεται το φάσμα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας του 2-δωδεκενοδιοϊκού οξέος **66** (HRMS) που ελήφθη με ηλεκτροψεκασμό (ESI) σε αρνητικό ιοντισμό.

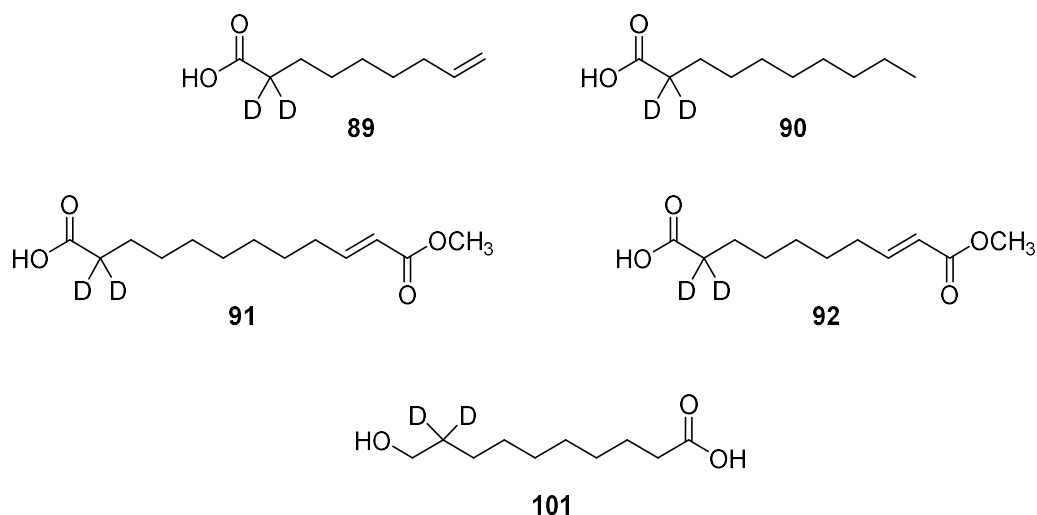


Σχήμα 4.20: Φάσμα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας της ένωσης **66**.

## 4.2 Σύνθεση δευτεριωμένων προϊόντων

Γενικά η δευτερίωση είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο καθώς έχει ποικίλες εφαρμογές, μεταξύ άλλων στη μελέτη μηχανισμών αντιδράσεων, στην διερεύνηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων μιας ήδη γνωστής ένωσης, καθώς και σε μελέτες φασματομετρίας μάζας, όπου οι δευτεριωμένες ενώσεις χρησιμοποιούνται ως ενώσεις αναφοράς. Η σύνθεση δευτεριωμένων αναλόγων μπορεί να πραγματοποιηθεί διαμέσου μιας αλδεΐδης, όπου τα δευτέρια εισέρχονται σε α θέση, ως προς την καρβονυλική ομάδα της ένωσης. Στην παρούσα διατριβή, συντέθηκαν διδευτεριωμένα λιπαρά οξέα, όπου για την εισαγωγή των δευτερίων στις αντίστοιχες αλδεΐδες, χρειάστηκε η πραγματοποίηση δύο κύκλων δευτερίωσης. Τέλος, χαρακτηριστικό των ενώσεων κατά την ταυτοποίησή τους με  $^{13}\text{C}$ -NMR είναι η εμφάνιση μιας 5πλής κορυφής του άνθρακα που φέρει τα δευτέρια, καθώς το δευτέριο έχει πυρηνικό spin  $\pm 1$ .

Λαμβάνοντας υπ' όψη την ιδιαιτερότητα των δευτεριωμένων προϊόντων, στην παρούσα εργασία συντέθηκαν οι εξής ενώσεις:

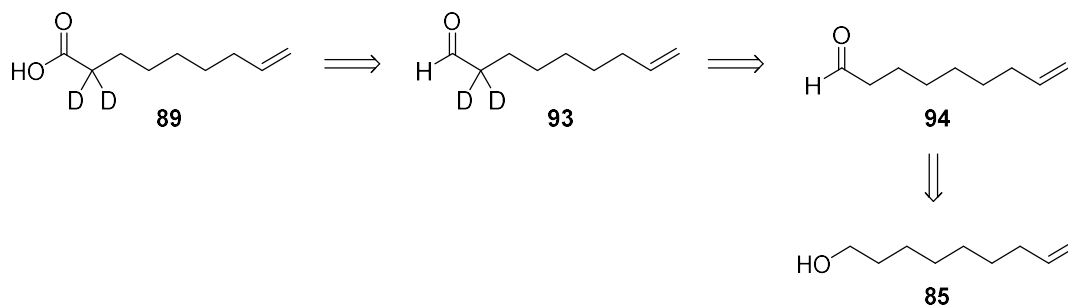


Σχήμα 4.21: Δευτεριωμένα προϊόντα προς σύνθεση και μελέτη.

### 4.2.1 Ρετροσυνθετική πορεία του 8-νονενοϊκού-2,2- $d_2$ οξέος

Σύμφωνα με το σχήμα 4.22, το δευτεριωμένο οξύ **89** θα μπορούσε να έχει προέλθει από τη δευτεριωμένη αλδεΐδη **93** μέσω οξειδωσης με τη χρήση αντιδραστηρίου Jones. Η δευτεριωμένη αλδεΐδη **93**, θα μπορούσε να προκύψει, ύστερα από την ολοκλήρωση δύο κύκλων δευτερίωσης της

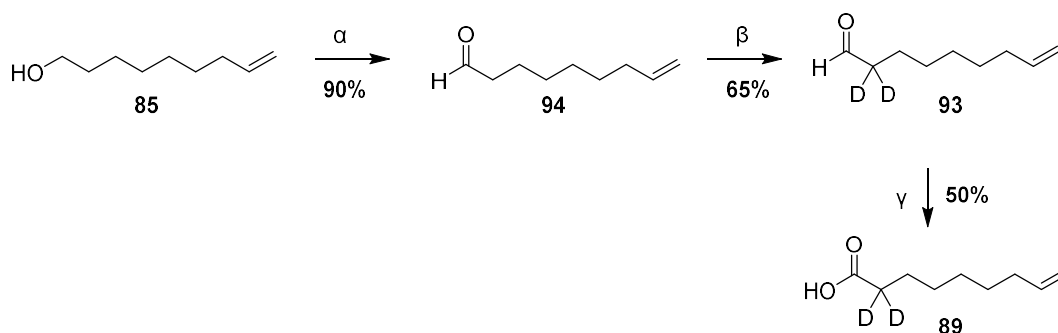
αλδεΐδης **94**. Τέλος, η αλδεΐδη **94** είναι δυνατόν να αποτελέσει προϊόν οξείδωσης της αλκοόλης **85**.



Σχήμα 4.22: Ρετροσυνθετική πορεία του 8-νονενοϊκού-2,2- $d_2$  οξέος.

#### 4.2.2 Συνθετική πορεία του 8-νονενοϊκού-2,2- $d_2$ οξέος

Η συνθετική πορεία ξεκινά με την οξείδωση της εμπορικώς διαθέσιμης 8-νονενόλης **85**, με τη χρήση αντιδραστηρίου χλωροχρωμικού πυριδινίου, σχηματίζοντας την αλδεΐδη **94**. Ακολούθως, η αλδεΐδη **94**, υφιστάμενη δύο κύκλους δευτερίωσης, με δευτεριωμένο νερό και τριαιθυλαμίνη στους 100 °C, δίνει την δευτεριωμένη αλδεΐδη **93**. Τέλος, η ένωση **89** σχηματίζεται ύστερα από οξείδωση της δευτεριωμένης αλδεΐδης **93**, με χρήση αντιδραστηρίου Jones, όπου και λαμβάνεται σε μέτρια απόδοση. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι αντιδράσεις της δευτερίωσης που περιγράφονται γενικά δεν χαρακτηρίζονται από καλή επαναληψιμότητα

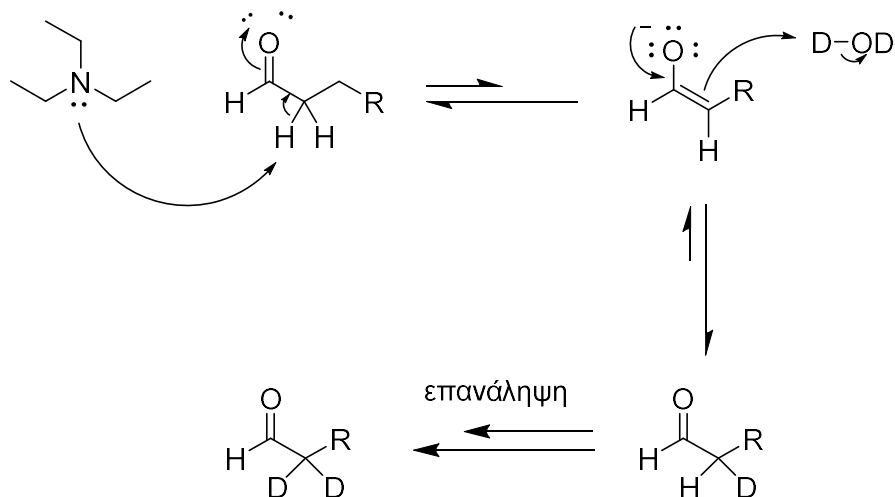


Σχήμα 4.21: Συνθετική πορεία του 8-νονενοϊκού-2,2- $d_2$  οξέος. α) PCC, άνυδρο  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1.5 h, β)  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 100 °C, 1 h, γ) αντιδραστήριο Jones 2M, ακετόνη, 0 °C, 1 h.

#### 4.2.3 Μηχανισμός δευτερίωσης

Στο ακόλουθο σχήμα 4.24, παρουσιάζεται ο γενικός μηχανισμός δευτερίωσης. Σύμφωνα με αυτή την ισορροπία, πραγματοποιείται συνεχόμενη ανταλλαγή πρωτονίων και δευτερίων. Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκαν δύο κύκλοι δευτερίωσης. Κατά την ολοκλήρωση του

πρώτου κύκλου, ένα μέρος των πρωτονίων έχουν αντικατασταθεί από δευτέρια, δίνοντας ένα πρώτο ικανοποιητικό ποσοστό δευτερίωσης. Η επίτευξη του δεύτερου κύκλου δευτερίωσης στοχεύει στην λήψη ενός μέγιστου ποσοστού. Ως πηγή δευτερίων στην παρούσα μέθοδο, χρησιμοποιείται το δευτεριωμένο νερό, ενώ ο ρόλος της τριαιθυλαμίνης ως βάση, είναι να αποσπάσει πρωτόνια σε α θέση ως προς την καρβonyλομάδα, ώστε να αντικατασταθούν επιτυχώς από δευτέρια.

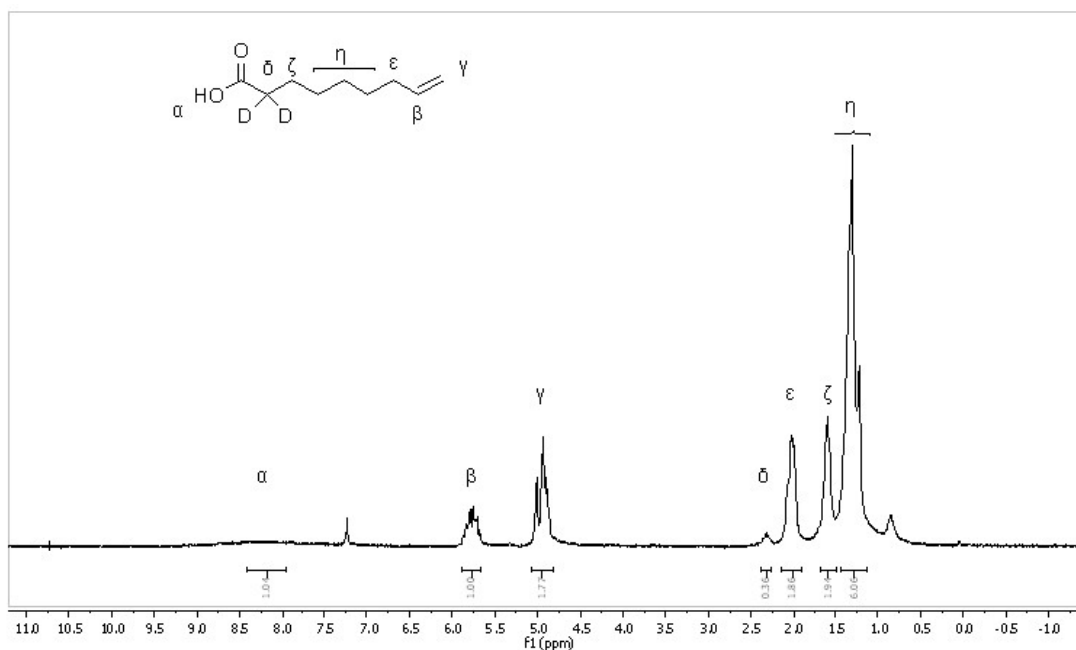


Σχήμα 4.22: Μηχανισμός δευτερίωσης.

#### 4.2.4 Αποτίμηση φασματοσκοπικών δεδομένων

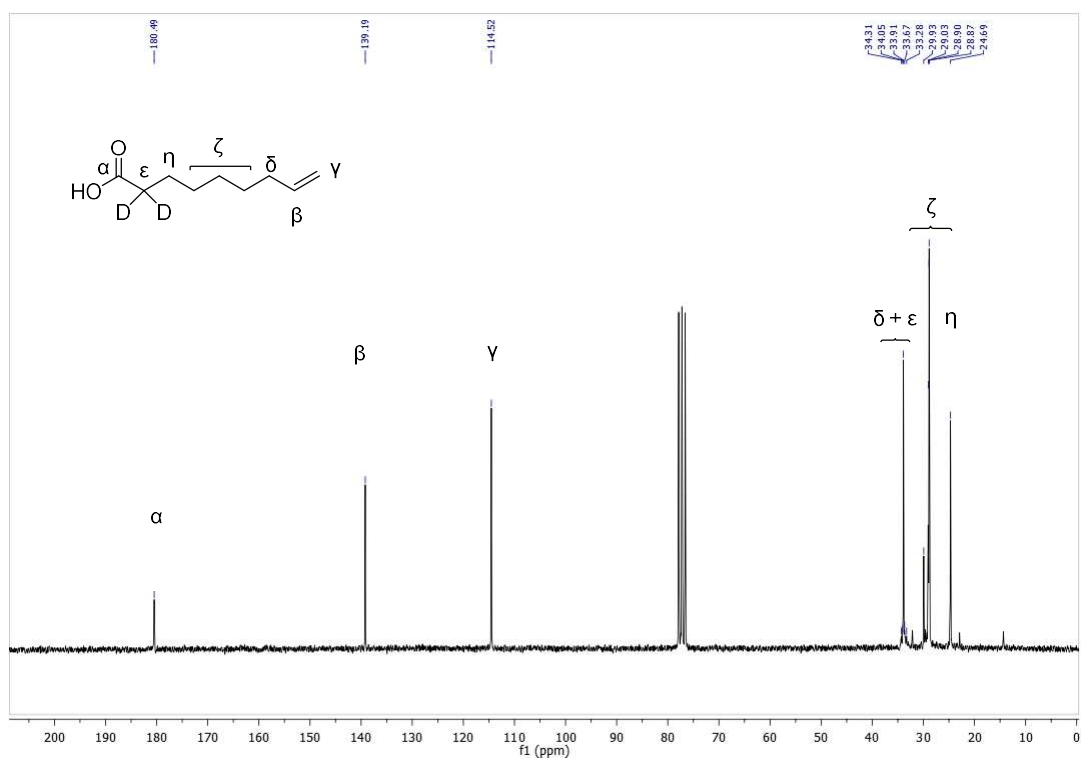
Στο παρακάτω σχήμα 4.25, παρουσιάζεται το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub> της ένωσης **89**. Ειδικότερα, στα 8.28 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο του καρβοξυλίου ως μια ευρεία κορυφή, ενώ στα 5.95-5.65 και 5.08-4.85 ppm συντονίζονται τα ολεφινικά πρωτόνια. Ακολουθούν το ή τα πρωτόνια που δεν αντικαταστάθηκαν από τα δευτέρια, στην περιοχή συντονισμού 2.45-2.24 ppm. Όταν η δευτερίωση δεν έχει γίνει επιτυχώς, στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR εμφανίζεται κορυφή που αντιστοιχεί στο μη δευτεριωμένο προϊόν. Στη συνέχεια, τα αλλυλικά πρωτόνια ε συντονίζονται στα 2.17-1.92 ppm, ενώ τα πρωτόνια ζ που βρίσκονται δίπλα από τον δευτεριωμένο άνθρακα συντονίζονται στα 1.70-1.54 ppm. Τέλος, τα πρωτόνια των υπόλοιπων μεθυλενίων της αλυσίδας συντονίζονται στα 1.49-1.20 ppm.





**Σχήμα 4.23: Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του 8-νονενοϊκού-2,2- $d_2$  οξέος **89** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).**

Στο σχήμα 4.26, ακολουθεί το φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  της ένωσης **89** σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$ . Σύμφωνα με αυτό, ο καρβοξυλικός άνθρακας του μορίου συντονίζεται στα 180.5 ppm, ενώ οι ολεφινικοί άνθρακες στα 139.2 και 114.5 ppm. Ακολουθεί ο συντονισμός του δευτεριωμένου άνθρακα, ο οποίος είναι μια 5πλή κορυφή, και ο αλλυλικός άνθρακας στα 34.3-33.3 ppm. Τέλος, οι υπόλοιποι μεθυλενικοί άνθρακες συντονίζονται στα 29.9, 29.0, 28.9, 28.8 και 24.7 ppm.



Σχήμα 4.24: Φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  του 8-νονενοϊκού-2,2- $d_2$  οξέος 89 ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).

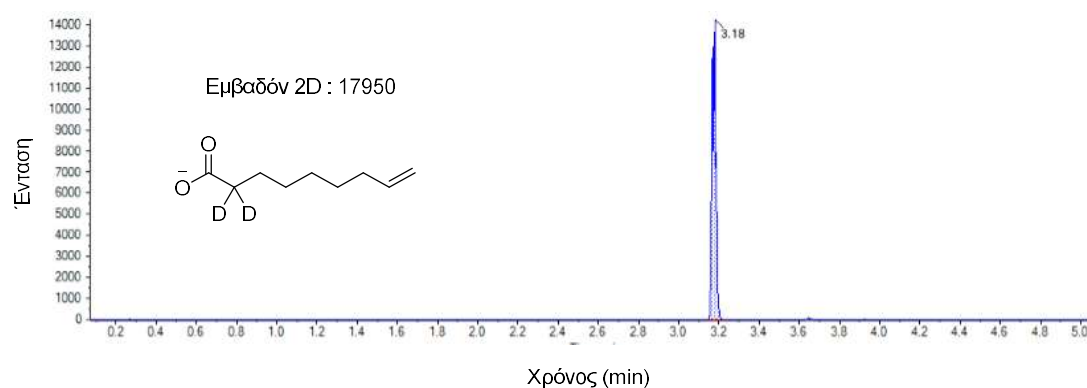
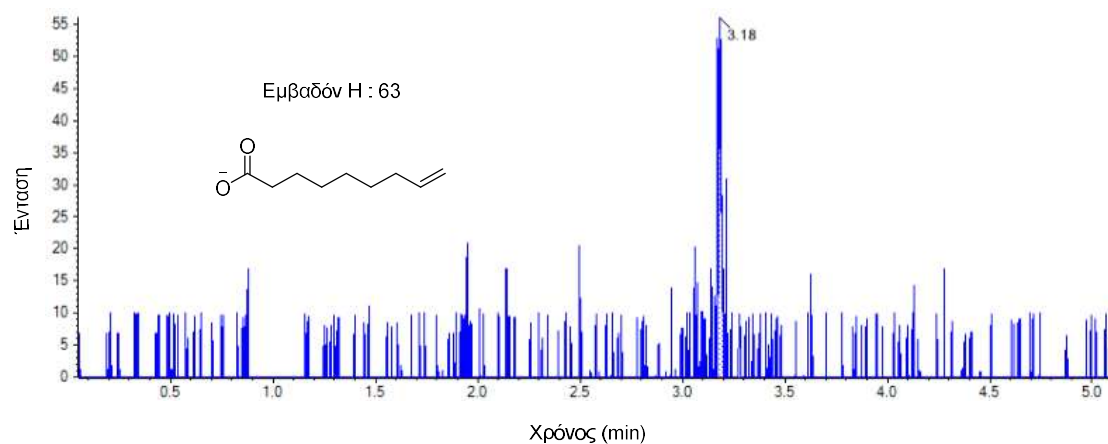
#### 4.2.5 Υπολογισμός ποσοστού δευτερίωσης με χρήση φασματομετρίας μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας

Η τιμή του ποσοστού της δευτερίωσης, μιας αλδεΐδης, με βάση τον υπολογισμό της από το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  πραγματοποιείται με σύγκριση του φάσματος της μη δευτεριωμένης αλδεΐδης, με το φάσμα της δευτεριωμένης. Ωστόσο, η τιμή αυτή δεν είναι ακριβής. Για τον ορθό υπολογισμό, χρησιμοποιείται ειδική μέθοδος που απαιτεί τη χρήση LC-HRMS, διαμέσου της οποίας ανιχνεύονται και ποσοτικοποιούνται οι κορυφές του δευτεριωμένου και του μη δευτεριωμένου μορίου, αφού οι δύο ενώσεις έχουν διαφορετική ακριβή μοριακή μάζα. Το ακριβές ποσοστό δευτερίωσης του τελικού παραγόμενου οξέος, υπολογίζεται από το εμβαδόν που έχει η κάθε κορυφή και δίνεται από τον εξής τύπο:

$$\text{Ποσοστό δευτερίωσης (\%)} = \frac{\text{Εμβαδόν κορυφής δευτεριωμένου προϊόντος}}{\text{Άθροισμα εμβαδόν κορυφών δευτεριωμένου και μη δευτεριωμένου προϊόντος}} \times 100$$

Στο παρακάτω σχήμα 4.27, παρουσιάζονται τα χρωματογραφήματα εξαγόμενου ιόντος της φασματομετρίας μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας

τόσο για το μη δευτεριωμένο όσο και για το δευτεριωμένο προϊόν του 8-νονενοϊκού οξέος.



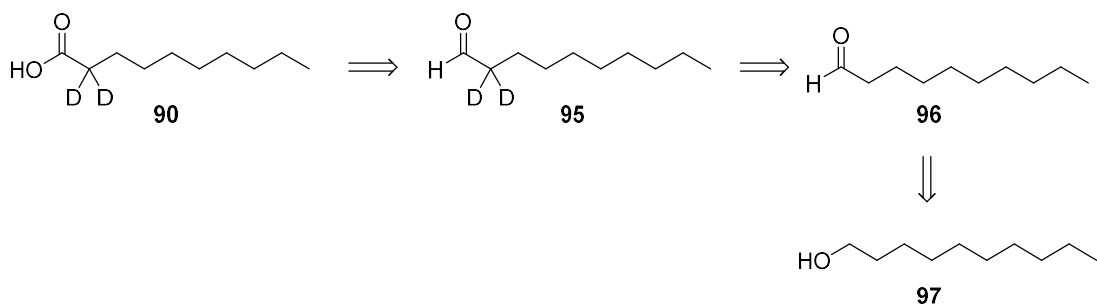
**Σχήμα 4.25:** Χρωματογραφήματα εξαγόμενου ιόντος HRMS του 8-νονενοϊκού οξέος.

Το ακριβές ποσοστό του δευτεριωμένου 8-νονενοϊκού οξέος μπορεί να υπολογιστεί με βάσει τα εμβαδά που είναι καταγεγραμμένα στα χρωματογραφήματα του σχήματος 4.27. Πιο συγκεκριμένα:

$$\text{Ποσοστό δευτερίωσης 8-νονενοϊκού οξέος (\%)} = \frac{17950}{63 + 17950} \times 100 = \frac{17950}{18013} \times 100 = 99.6 \%$$

#### 4.2.6 Ρετροσυνθετική πορεία του δεκανοϊκού-2,2- $d_2$ οξέος

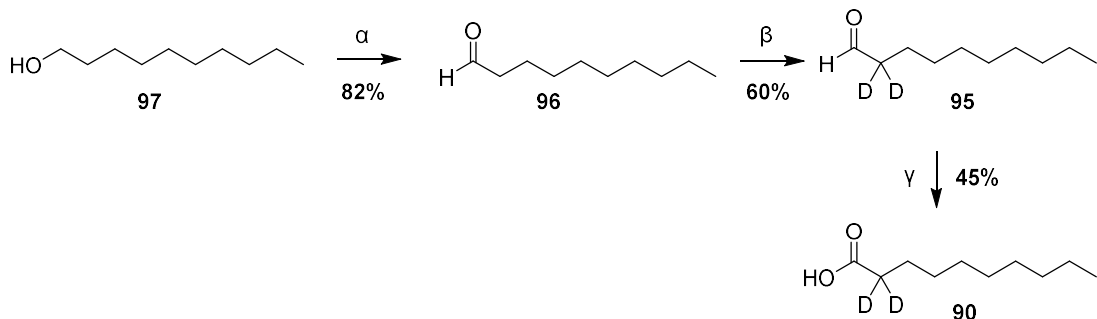
Η σύνθεση του δευτεριωμένου δεκανοϊκού οξέος **90** βασίζεται στην ίδια λογική που στηρίχτηκε η σύνθεση του δευτεριωμένου 8-νονενοϊκού οξέος **89** σε προηγούμενο υποκεφάλαιο. Συνεπώς, το δευτεριωμένο οξύ **90** θα μπορούσε να προέρχεται από την δευτεριωμένη αλδεΐδη **95**, η οποία με τη σειρά της είναι δυνατόν να προκύψει από τη διδευτερίωση της αλδεΐδης **96**. Τέλος, η ένωση **96** θα μπορούσε να είναι προϊόν οξειδωσης της δεκανόλης **97**.



Σχήμα 4.26: Ρετροσυνθετική πορεία του δεκανοϊκού-2,2- $d_2$  οξέος.

#### 4.2.7 Συνθετική πορεία του δεκανοϊκού-2,2- $d_2$ οξέος

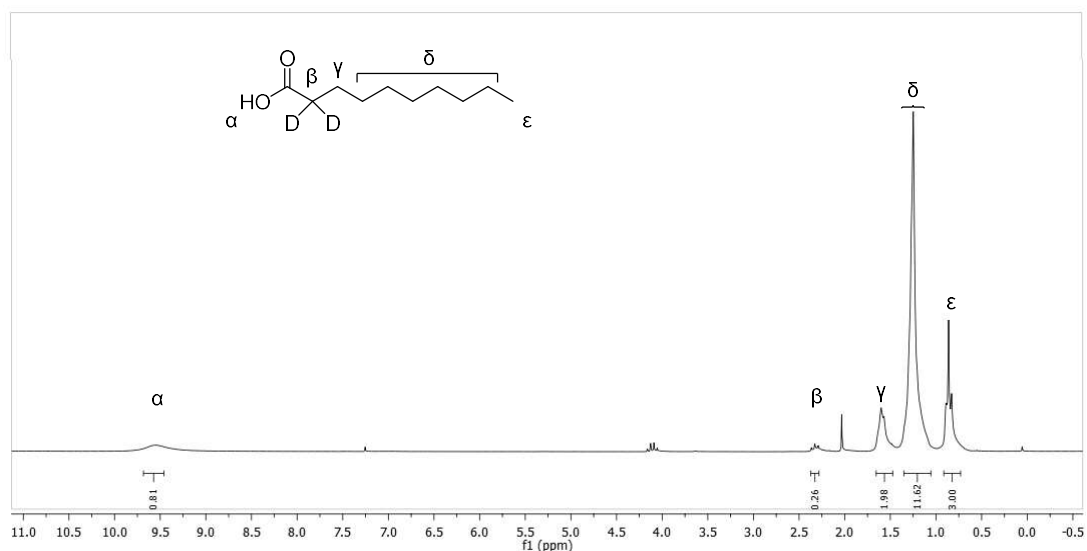
Η ανάλυση της συνθετικής πορείας του παρακάτω σχήματος, είναι όμοια με την πορεία που περιγράφεται στο υποκεφάλαιο 4.1.2.



Σχήμα 4.27: Συνθετική πορεία του δεκανοϊκού-2,2- $d_2$  οξέος. α) PCC, άνυδρο  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1.5 h, β)  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 100 °C, 1 h, γ) αντιδραστήριο Jones 2M, ακετόνη, 0 °C, 1 h.

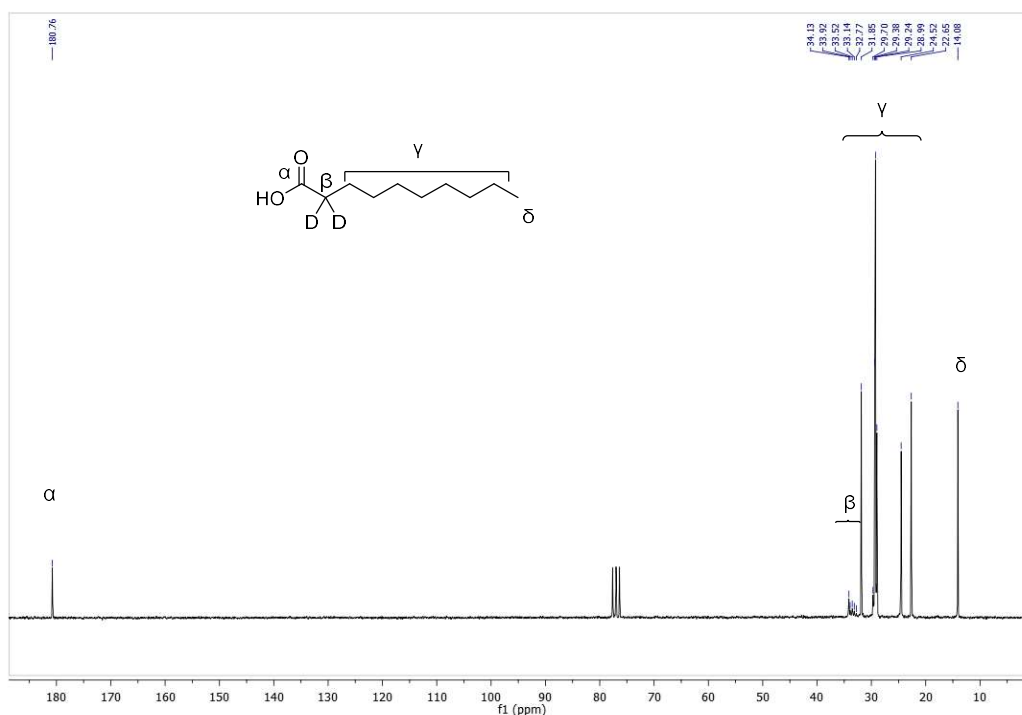
#### 4.2.8 Αποτίμηση φασματοσκοπικών δεδομένων

Στο παρακάτω σχήμα 4.30, παρουσιάζεται το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$  της ένωσης **90**. Ξεκινώντας, στα 9.55 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο του καρβοξυλίου ως μια ευρεία κορυφή, στα 2.41-2.15 ppm συντονίζονται το ή τα πρωτόνια που δεν έχουν ανταλλαχθεί με δευτέρια, ενώ στα 1.70-1.44 ppm συντονίζονται τα πρωτόνια του μεθυλενίου που βρίσκονται σε α θέση ως προς τον δευτεριωμένο άνθρακα. Ακολουθεί ο συντονισμός των πρωτονίων των υπόλοιπων μεθυλενίων της αλειφατικής αλυσίδας στα 1.40-1.12 ppm. Τέλος, τα τρία πρωτόνια του μεθυλίου συντονίζονται στα 0.87 ppm ως μια τριπλή κορυφή.



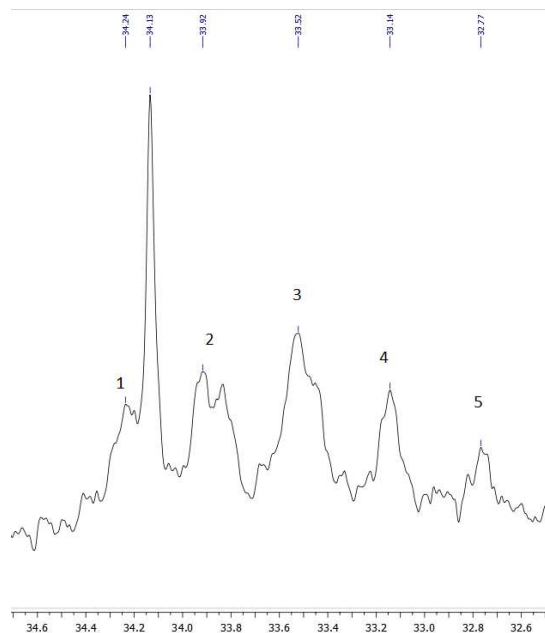
Σχήμα 4.30: Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του δεκανοϊκού-2,2- $d_2$  οξέος **90** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).

Στο σχήμα 4.31 ακολουθεί το φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  της ένωσης **90** σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$ . Αρχικά, άνθρακας του καρβοξυλίου συντονίζεται στα 180.9 ppm, ενώ ο δευτεριωμένος άνθρακας συντονίζεται στα 34.3-33.0 ppm ως μια 5πλή κορυφή. Ακολουθεί ο συντονισμός των ανθράκων των υπόλοιπων μεθυλενίων της ανθρακικής αλυσίδας στα 32.1, 29.9, 29.6, 29.4, 29.2, 24.7 και 22.9 ppm. Τέλος, ο άνθρακας του μεθυλίου συντονίζεται στα 14.3 ppm.



Σχήμα 4.31: Φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  του δεκανοϊκού-2,2- $d_2$  οξέος **90** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).

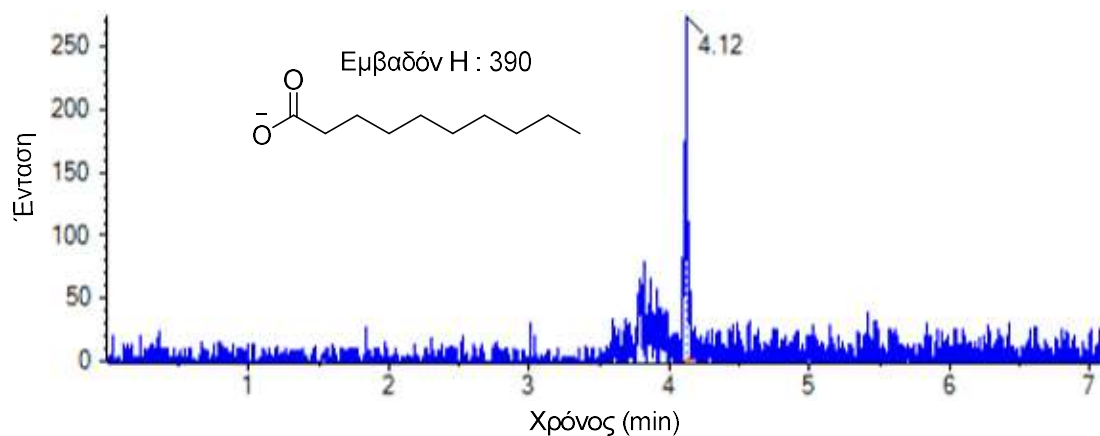
Στο σχήμα 4.32 παρουσιάζεται η πενταμελής κορυφή που αντιστοιχεί στον δευτεριωμένο άνθρακα C<sub>β</sub>

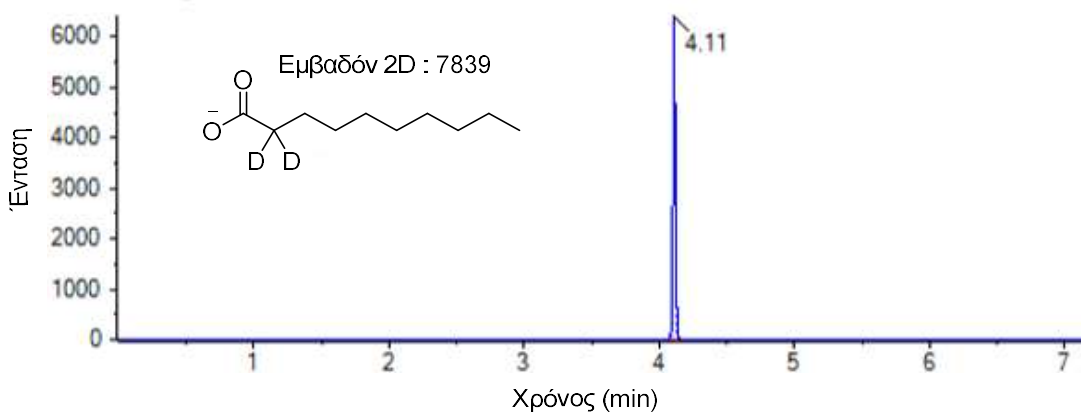
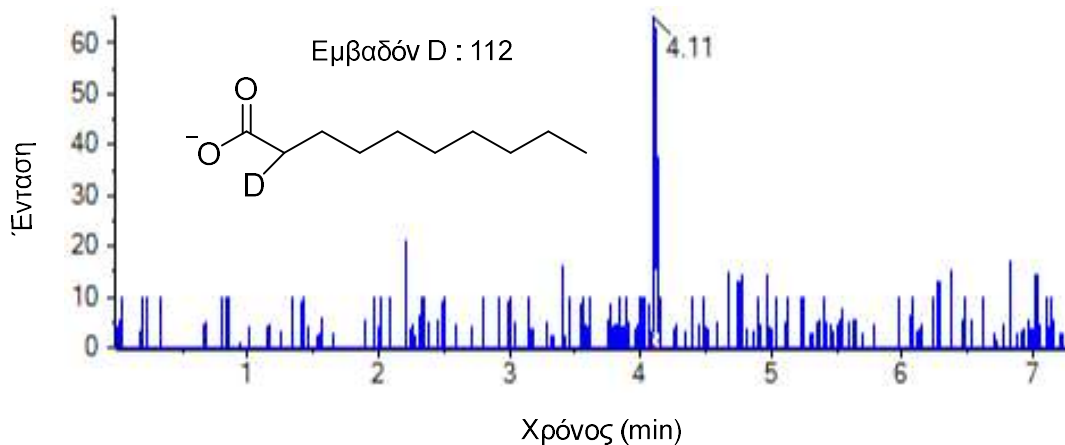


Σχήμα 4.32: Πενταπλή κορυφή δευτεριωμένου άνθρακα.

#### 4.2.9 Υπολογισμός ποσοστού δευτερίωσης με χρήση φασματομετρίας μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας

Στο παρακάτω σχήμα 4.33, παρουσιάζονται τα χρωματογραφήματα εξαγόμενου ιόντος της φασματομετρίας μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας τόσο για το μη δευτεριωμένο όσο και για το δευτεριωμένο προϊόν.





**Σχήμα 4.33: Χρωματογραφήματα εξαγόμενου ιόντος HRMS του δεκανοϊκού οξέος.**

Από τα εμβαδά που δίνονται μπορεί να υπολογιστεί το ακριβές ποσοστό μονοδευτερίωσης, διδευτερίωσης και συνολικής δευτερίωσης του δεκανοϊκού οξέος ως εξής:

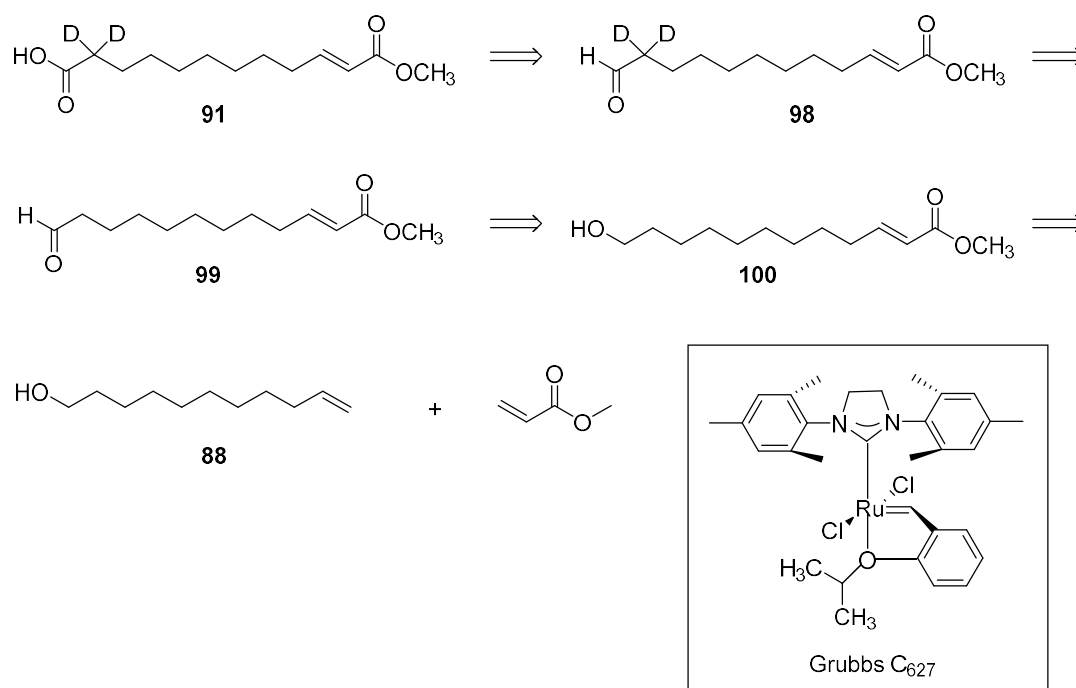
$$\text{Ποσοστό μονοδευτερίωσης (\%)} = \frac{112}{7839 + 112 + 390} \times 100 = \frac{112}{8341} \times 100 = 1.3 \%$$

$$\text{Ποσοστό διδευτερίωσης (\%)} = \frac{7839}{7839 + 112 + 390} \times 100 = \frac{7839}{8341} \times 100 = 93.9 \%$$

$$\text{Ποσοστό συνολικής δευτερίωσης δεκανοϊκού οξέος (\%)} = \frac{7839 + 112}{7839 + 112 + 390} \times 100 = \frac{7951}{8341} \times 100 = 95.3 \%$$

#### 4.2.10 Ρετροσυνθετική πορεία του (*E*)-12-μεθοξυ-12-οξοδωδεκ-10-ενοϊκού-2,2-*d*<sub>2</sub> οξέος

Σύμφωνα με το σχήμα 4.34, η ένωση **91** θα μπορούσε να προέλθει από την οξειδωση της εστεροποιημένης αλδεΐδης **98** με χρήση αντιδραστηρίου Jones. Ακολούθως, η διδευτεριωμένη αλδεΐδη **98** θα μπορούσε να είναι προϊόν δευτερίωσης της αλδεΐδης **99**. Η αλδεΐδη **99**, θα μπορούσε να έχει προέλθει ύστερα από οξειδωση με χρήση χλωροχρωμικού πυριδινίου. Τέλος, η ένωση **100** είναι πιθανόν να προκύψει από εκλεκτική διασταυρούμενη μετάθεση της ένωσης **88** και ακρυλικού μεθυλεστέρα.

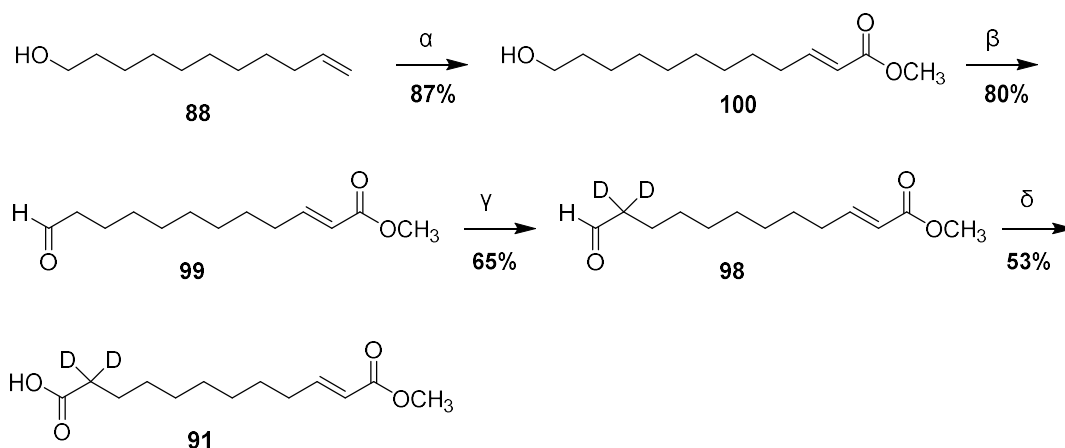


Σχήμα 4.34: Ρετροσυνθετική ανάλυση του (*E*)-12-μεθοξυ-12-οξοδωδεκ-10-ενοϊκού-2,2-*d*<sub>2</sub> οξέος.

#### 4.2.11 Συνθετική πορεία του (*E*)-12-μεθοξυ-12-οξοδωδεκ-10-ενοϊκού-2,2-*d*<sub>2</sub> οξέος

Αρχικά, η ηλεκτρονικά πλούσια ενδεκανόλη **88**, διαμέσου εκλεκτικής διασταυρούμενης μετάθεσης, με χρήση καταλύτη Hoveyda-Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς και ηλεκτρονικά φτωχού ακρυλικού μεθυλεστέρα, δίνει τον εστέρα **100** σε πολύ καλή απόδοση. Ακολουθεί οξειδωση του υδροξυ εστέρα **100**, δίνοντας την αλδεΐδη **99**. Τέλος, η αλδεΐδη **99**, διαμέσου δευτερίωσης, σχηματίζει το δευτεριωμένο προϊόν **98**, το οποίο οξειδώνεται, δίνοντας το δευτεριωμένο οξύ **91**.

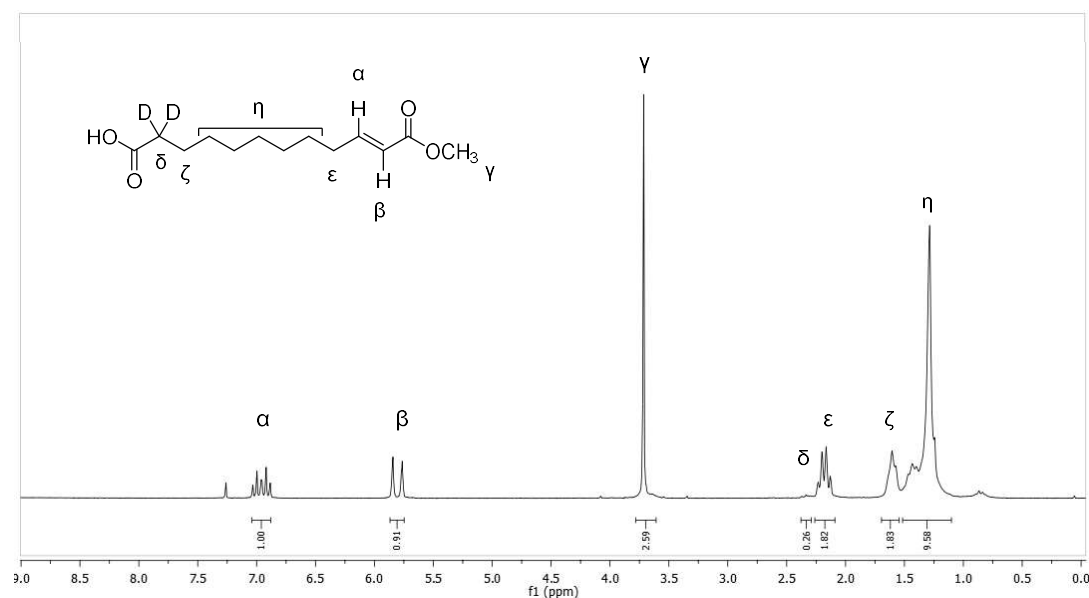




**Σχήμα 4.35: Συνθετική πορεία του (E)-12-μεθοξυ-12-οξωδωδεκ-10-ενοϊκού-2,2-d<sub>2</sub> οξέος.**  
 α) CH<sub>2</sub>=CHCOOCH<sub>3</sub>, καταλύτης Hoveyda-Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς, άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t, 16 h, β) PCC, άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.5 h, γ) D<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, 100 °C, 1 h, δ) αντιδραστήριο Jones 2M, ακετόνη, 0 °C, 1 h.

#### 4.2.12 Αποτίμηση φασματοσκοπικών δεδομένων

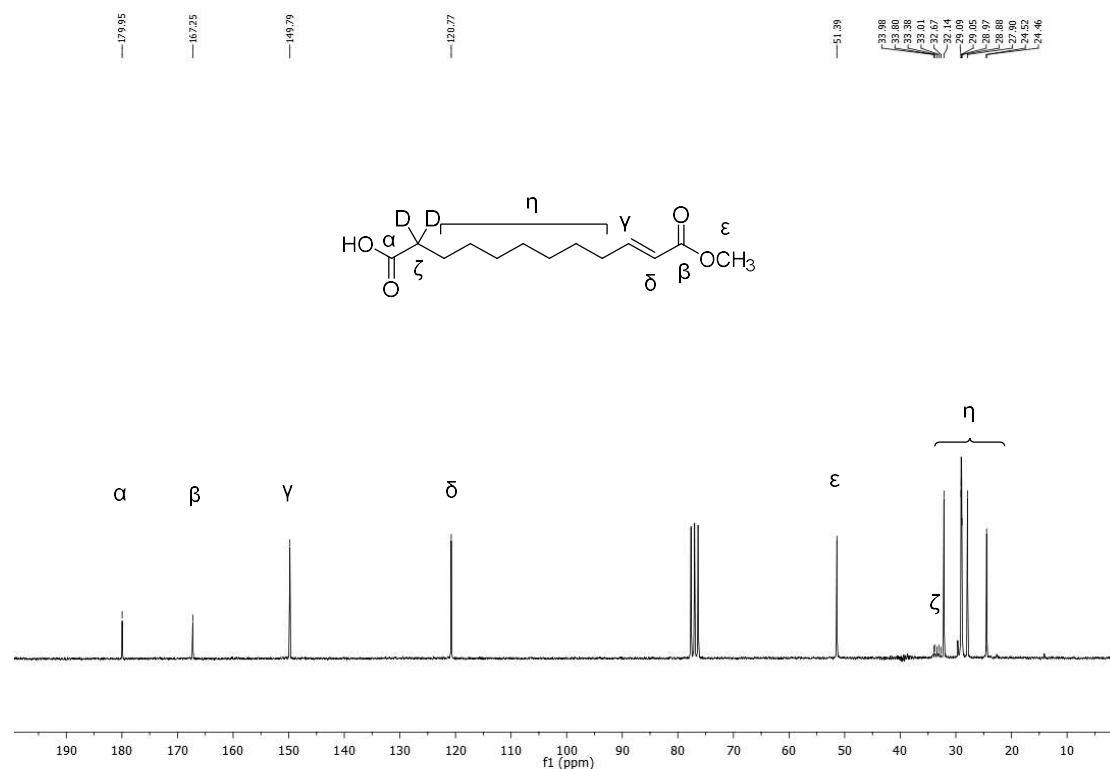
Όπως φαίνεται στο σχήμα 4.36, τα ολεφινικά πρωτόνια συντονίζονται στα 6.96 και 5.80 ppm. Στη συνέχεια, τα πρωτόνια –OCH<sub>3</sub> συντονίζονται στα 3.71, τα πρωτόνια που δεν έχουν ανταλλαχθεί με δευτέρια συντονίζονται στα 2.44-2.26 ppm, ενώ τα αλλυλικά πρωτόνια συντονίζονται στα 2.18 ppm. Τέλος, τα υπόλοιπα μεθυλενικά πρωτόνια συντονίζονται στα 1.67-1.22 ppm.



**Σχήμα 4.36: Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του (E)-12-μεθοξυ-12-οξωδωδεκ-10-ενοϊκού-2,2-d<sub>2</sub> οξέος 91 (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz).**

Σύμφωνα με το σχήμα 4.37, στα 179.9 ppm συντονίζεται ο άνθρακας του καρβοξυλίου –COOH, ενώ στα 167.2 ppm συντονίζεται ο καρβοξυλικός

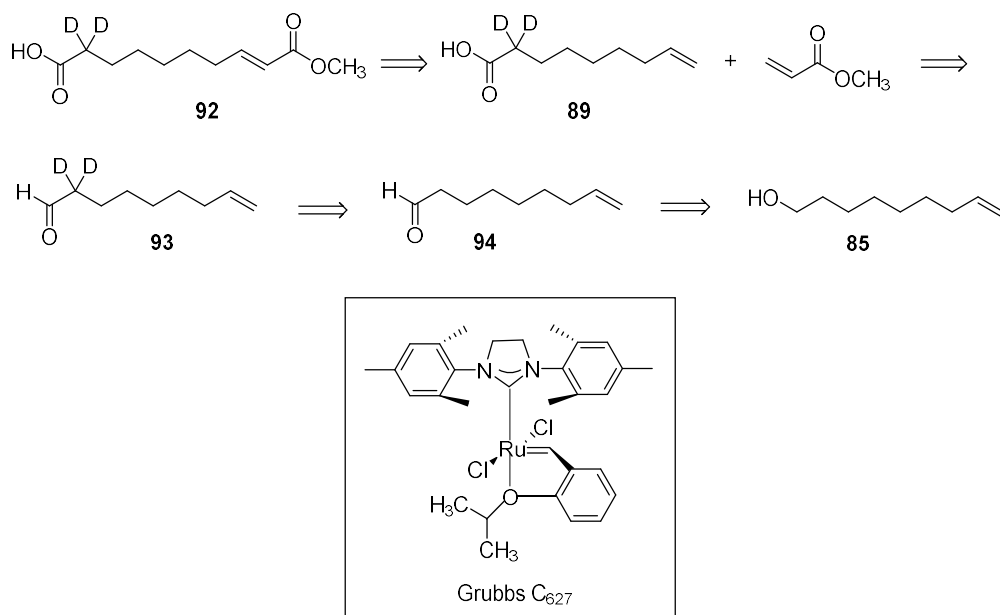
άνθρακας –COCH<sub>3</sub>. Οι ολεφινικοί άνθρακες συντονίζονται στα 149.8 και 120.8 ppm, ενώ ο άνθρακας –OCH<sub>3</sub> συντονίζεται στα 51.4 ppm. Ο δευτεριωμένος άνθρακας συντονίζεται στα 33.98-32.67 ppm. Τέλος, στα 32.14, 29.09, 29.05, 28.97, 28.88, 27.90 και 24.46 συντονίζονται τα υπόλοιπα μεθυλένια της ανθρακικής αλυσίδας.



Σχήμα 4.37: Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR του (*E*)-12-μεθοξυ-12-οξοδωδεκ-10-ενοϊκού-2,2-*d*<sub>2</sub> οξέος **91** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz).

#### 4.2.13 Ρετροσυνθετική ανάλυση του 10-μεθοξυ-10-οξοδεκανοϊκού-2,2-*d*<sub>2</sub> οξέος

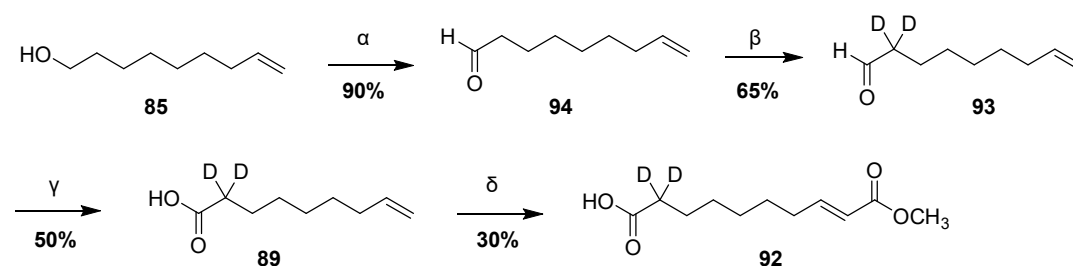
Ξεκινώντας τη ρετροσυνθετική ανάλυση του σχήματος 4.38, η ένωση **92** θα μπορούσε να έχει προέλθει από την εκλεκτική διασταυρούμενη μετάθεση του δευτεριωμένου οξέος **89** και του ακρυλικού μεθυλεστέρα. Ακολούθως, το οξύ **89** θα μπορούσε να είναι προϊόν οξειδωσης της δευτεριωμένης αλδεΐδης **93**. Στη συνέχεια η δευτεριωμένη αλδεΐδη **93** θα μπορούσε να έχει προκύψει, ύστερα από την δευτερίωση της αλδεΐδης **94**. Τέλος, η ένωση **94** είναι δυνατόν να έχει προέλθει από την οξείδωση της εμπορικής διαθέσιμης αλκοόλης **85**.



**Σχήμα 4.38:** Ρετροσυνθετική ανάλυση του 10-μεθοξυ-10-οξοδεκανοϊκού-2,2-*d*<sub>2</sub> οξέος.

#### 4.2.14 Συνθετική πορεία του 10-μεθοξυ-10-οξοδεκανοϊκού-2,2-*d*<sub>2</sub> οξέος

Σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα 4.39, η αλκοόλη **85** οξειδώνεται στην αντίστοιχη αλδεΐδη **94**, η οποία μέσω δευτερίωσης, δίνει την δευτεριωμένη αλδεΐδη **93**. Ακολουθεί οξείδωση, με αντιδραστήριο Jones, παράγοντας το δευτεριωμένο οξύ **89**. Τέλος, διαμέσου εκλεκτικής διασταυρούμενης μετάθεσης με ακρυλικό μεθυλεστέρα, παράγεται ο εστέρας **92**.

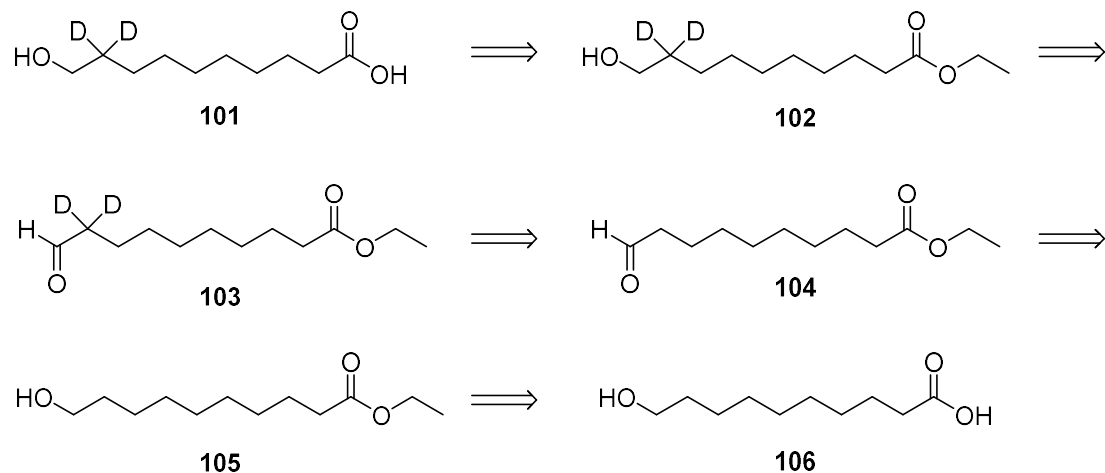


**Σχήμα 4.39:** Συνθετική πορεία του 10-μεθοξυ-10-οξοδεκανοϊκού-2,2-*d*<sub>2</sub> οξέος. α) PCC, άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.5 h, β) D<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, 100 °C, 1 h, γ) αντιδραστήριο Jones 2M, ακετόνη, 0 °C, 1 h, δ) CH<sub>2</sub>=CHCOOCH<sub>3</sub>, καταλύτης Hoveyda-Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς, άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t, 16 h.

#### 4.2.15 Ρετροσυνθετική πορεία του 10-υδροξυδεκανοϊκού-9,9-*d*<sub>2</sub> οξέος

Αρχικά, η ένωση **101** θα μπορούσε να προκύψει ύστερα από αλκαλική υδρόλυση της ένωσης **102**, η οποία με τη σειρά της, είναι δυνατόν να προέρχεται από αναγωγή της δευτεριωμένης αλδεΐδης **103**. Η ένωση **103** θα μπορούσε να είναι προϊόν δευτερίωσης της αλδεΐδης **104**, ενώ η ίδια θα μπορούσε να προέρχεται από την οξείδωση της αλκοόλης **105**. Τέλος, η

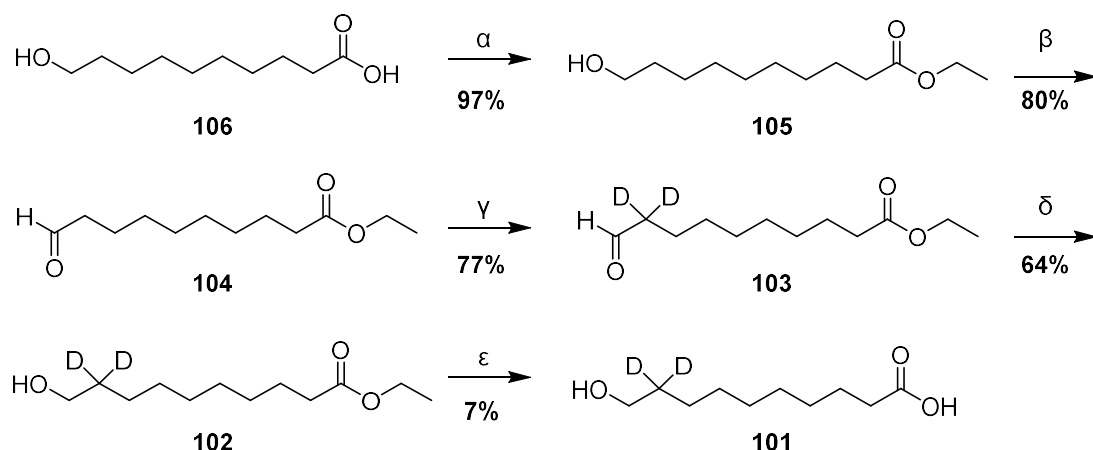
αλκοόλη **105** είναι δυνατόν να προκύψει ύστερα από εστεροποίησης του 10-υδροξυ-δεκανοϊκού οξέος **106**.



Σχήμα 4.40: Ρετροσυνθετική ανάλυση του 10-υδροξυδεκανοϊκού-9,9- $d_2$  οξέος.

#### 4.2.16 Συνθετική πορεία του 10-υδροξυδεκανοϊκού-9,9- $d_2$ οξέος

Όπως φαίνεται στο σχήμα 4.41, το 10-υδροξυδεκανοϊκό οξύ **106** μέσω εστεροποίησης δίνει τον υδροξυ εστέρα **105**, ο οποίος οξειδώνεται προς την αλδεΐδη **104**. Ακολουθεί ο σχηματισμός της ένωσης **103**, ύστερα από δευτερίωση της αλδεΐδης **104** και αναγωγή, με χρήση βοροϋδριδίου του νατρίου παράγοντας την ένωση **102**. Τέλος, μέσω αλκαλικής υδρόλυσης παραλαμβάνεται το δευτεριωμένο υδροξυ οξύ **101**.

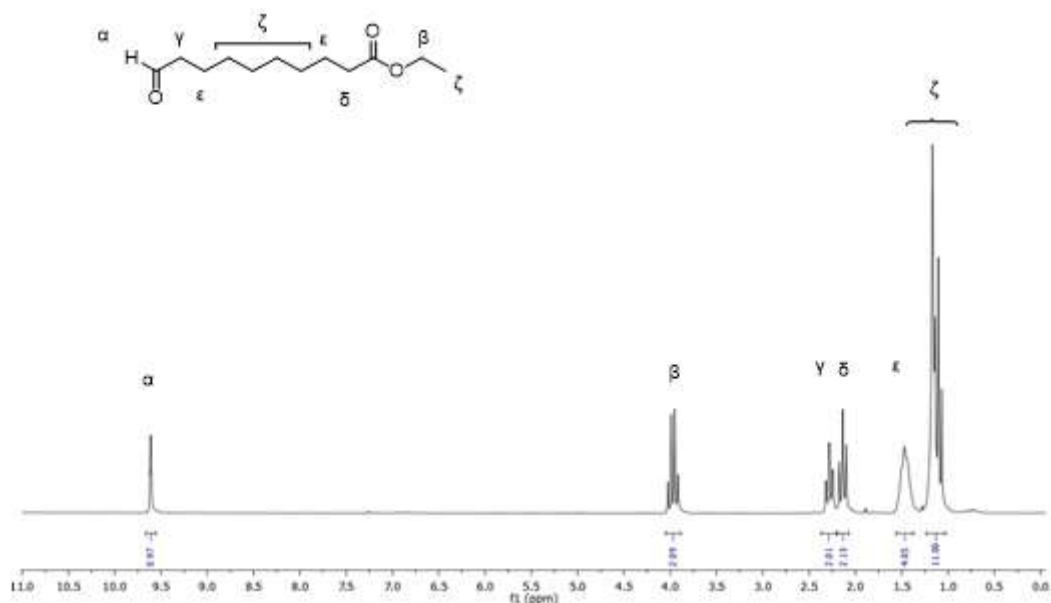


Σχήμα 4.41: Συνθετική πορεία του 10-υδροξυδεκανοϊκού-9,9- $d_2$  οξέος. α) απόλυτη αιθανόλη 0.2M, π.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (20%), r.t, 16h, β) PCC, άνυδρο  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1.5 h, γ)  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 100 °C, 1 h, δ)  $\text{NaBH}_4$ , απόλυτη αιθανόλη, r.t, 40 min, ε)  $\text{NaOH}$  4N, 1,4-διοξάνη, r.t, 16 h.

#### 4.2.17 Αποτίμηση φασματοσκοπικών δεδομένων

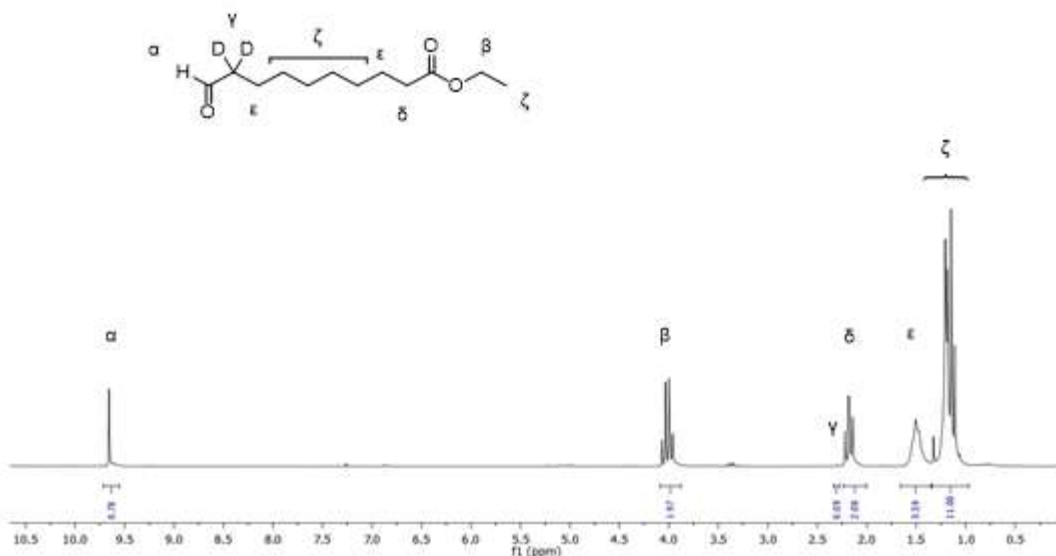
Στο παρακάτω σχήμα 4.42, παρουσιάζεται το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **104** σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$ . Σύμφωνα με αυτό, στα 9.60 ppm συντονίζεται

το πρωτόνιο της καρβονυλομάδας, στα 3.96 ppm συντονίζονται τα πρωτόνια β, ενώ τα πρωτόνια σε α θέση ως προς την καρβονυλομάδα συντονίζονται στα 2.27 ppm. Τα πρωτόνια σε α θέση ως προς τον εστερικό δεσμό συντονίζονται στα 2.12 ppm. Τέλος, τα μεθυλενικά πρωτόνια ε συντονίζονται στα 1.55-1.36 ppm, ενώ τα υπόλοιπα πρωτόνια των μεθυλενομάδων και το πρωτόνιο του μεθυλίου συντονίζονται στα 1.23-1.02 ppm.



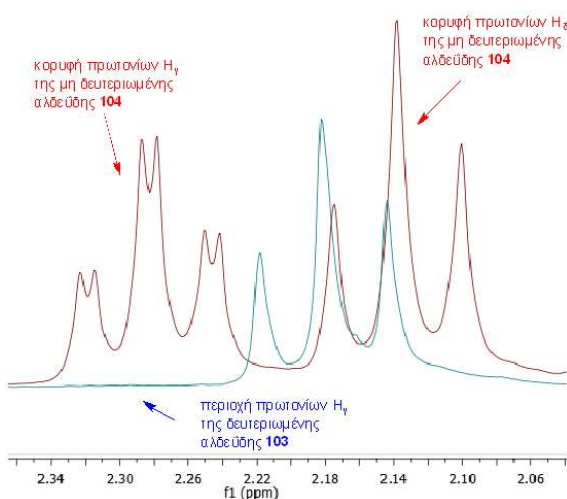
**Σχήμα 4.42:** Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του 10-οξοδεκανοϊκού αιθυλεστέρα 104 (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz).

Σύμφωνα με το σχήμα 4.43, το πρωτόνιο του καρβονυλίου συντονίζεται στα 9.65 ppm, τα μεθυλενικά πρωτόνια β συντονίζονται στα 4.00 ppm, ενώ τα πρωτόνια που δεν έχουν ανταλλαχθεί από δευτέρια και βρίσκονται σε α θέση ως προς την καρβονυλομάδα συντονίζονται στα 2.33-2.27 ppm. Τα πρωτόνια δ που βρίσκονται σε α θέση ως προς τον εστερικό δεσμό συντονίζονται στα 2.17 ppm, καθώς τα υπόλοιπα μεθυλένια και το μεθύλιο συντονίζονται στα 1.60 έως 1.04 ppm.



**Σχήμα 4.43:** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του 10-οξοδεκανοϊκού-9,9- $d_2$  αιθυλεστέρα **103** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)

Παρακάτω απεικονίζεται με κόκκινο η κορυφή των πρωτονίων που αντιστοιχούν στον μη δευτεριωμένο άνθρακα γ της αλδεΐδης **104** και με γαλάζιο η ίδια περιοχή φάσματος της δευτεριωμένης αλδεΐδης **103**. Παρατηρούμε ότι τα δευτέρια έχουν αντικαταστήσει τα πρωτόνια κατά μεγάλο ποσοστό. Ο υπολογισμός του ποσοστού δευτερίωσης με βάση το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$ , υπολογίζεται σύμφωνα με τον πολλαπλασιασμό της τιμής ολοκλήρωσης επί 100, την διαίρεση

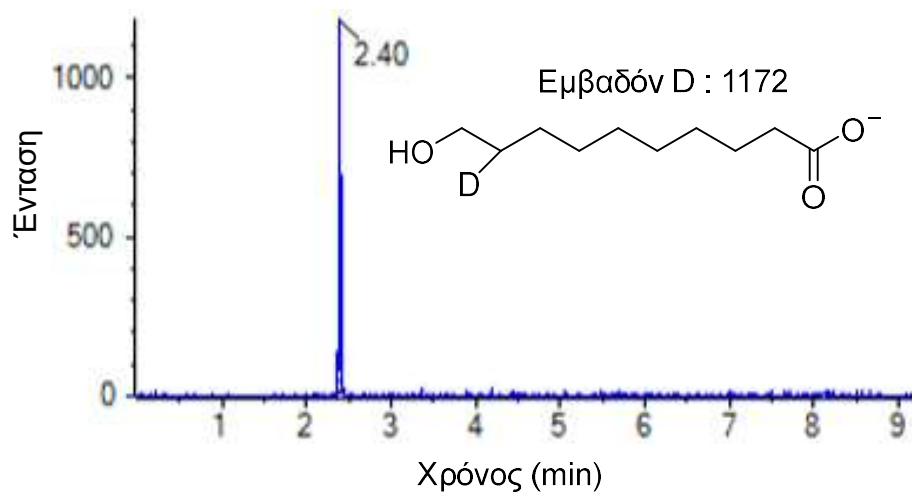
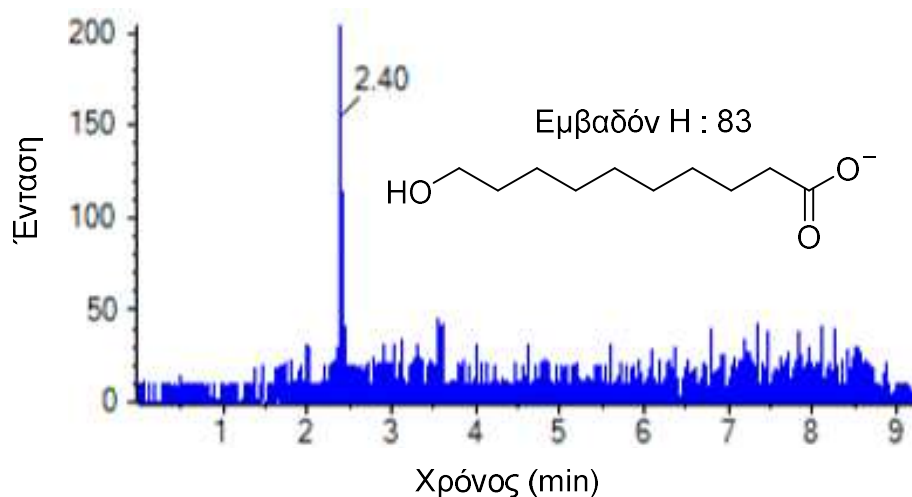


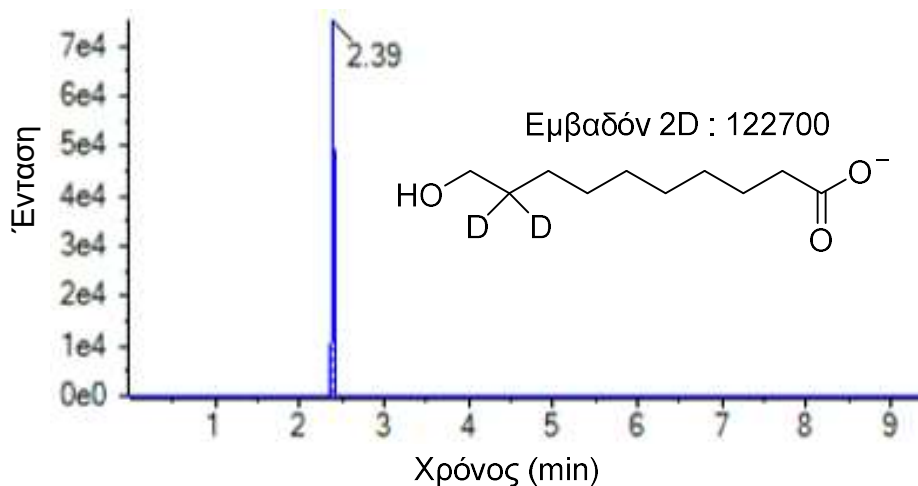
**Σχήμα 4.44:** Παράδειγμα σύγκρισης κορυφών πρωτονίων της δευτεριωμένης αλδεΐδης **103** σε σχέση με τη μη δευτεριωμένη **104**.

του αποτελέσματος δια 2, διότι θεωρητικά δύο είναι τα πρωτόνια που ανταλλάχθηκαν με δευτέρια και την αφαίρεσή του από το 100 %. Η τιμή της ολοκλήρωσης είναι περίπου 0.09 ,με βάση το φάσμα του σχήματος 62. Συνεπώς, συμπεραίνουμε ότι το ποσοστό δευτερίωσης είναι περίπου 95%.

#### 4.2.18 Υπολογισμός ποσοστού δευτερίωσης με χρήση φασματομετρίας μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας

Στο παρακάτω σχήμα 4.45, παρουσιάζονται τα χρωματογραφήματα εξαγόμενου ιόντος της φασματομετρίας μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας τόσο για το μη δευτεριωμένο όσο και για το δευτεριωμένο προϊόν.





**Σχήμα 4.45: Χρωματογραφήματα εξαγόμενου ιόντος HRMS του 10-υδροξυδεκανοϊκού-9,9-d2 οξέος 101.**

Από τα εμβαδά που δίνονται μπορεί να υπολογιστεί το ακριβές ποσοστό μονοδευτερίωσης, διδευτερίωσης και συνολικής δευτερίωσης του δεκανοϊκού οξέος ως εξής:

$$\text{Ποσοστό μονοδευτερίωσης (\%)} = \frac{1172}{1172 + 122700 + 83} \times 100 = \frac{1172}{123955} \times 100 = 0.94 \%$$

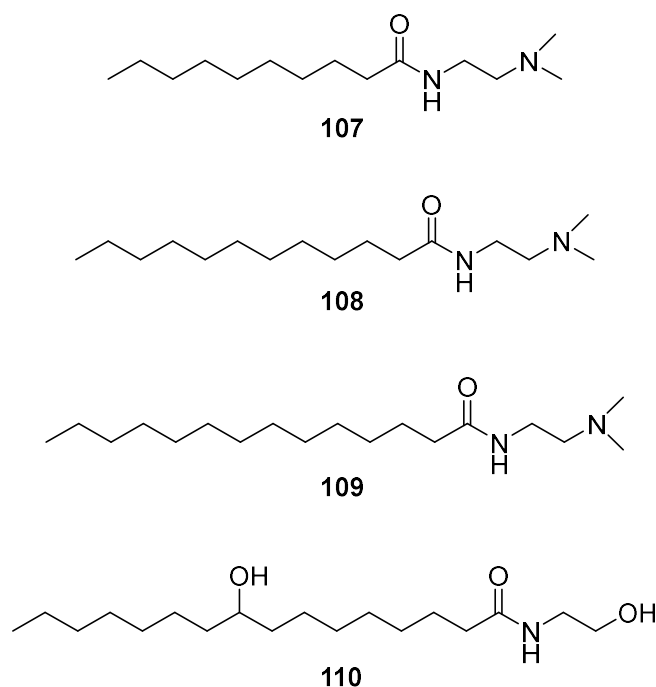
$$\text{Ποσοστό διδευτερίωσης (\%)} = \frac{122700}{1172 + 122700 + 83} \times 100 = \frac{122700}{123955} \times 100 = 98.9 \%$$

$$\text{Ποσοστό συνολικής δευτερίωσης δεκανοϊκού οξέος (\%)} = \frac{1172 + 122700}{1172 + 122700 + 83} \times 100 = \frac{123872}{123955} \times 100 = 99.9 \%$$

### 4.3 Σύνθεση αμιδίων λιπαρών οξέων με N,N-διμεθυλαιθανο-1,2-διαμίνη

Στην παρούσα εργασία, εκτός από τη σύνθεση λιπαρών οξέων του βασιλικού πολτού καθώς και δευτεριωμένων αναλόγων, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση αμιδίων λιπαρών οξέων με N,N-διμεθυλαιθανο-1,2-διαμίνη, με σκοπό τη μελλοντική τους μελέτη ως προς τις ιδιότητές τους. Οι ενώσεις που συντέθηκαν είναι οι εξής:



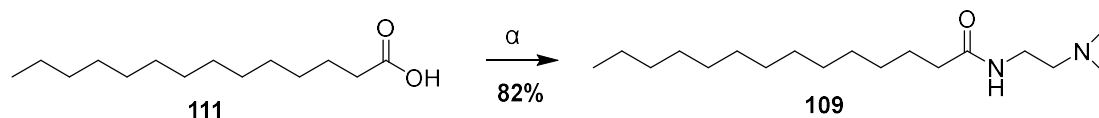


**Σχήμα 4.46: Αμίδια προς σύνθεση και μελέτη.**

Τα συγκεκριμένα αμίδια μπορούν να προκύψουν από απευθείας σύζευξη των λιπαρών οξέων με την N,N-διμεθυλαιθανο-1,2-διαμίνη.

#### 4.3.1 Συνθετική πορεία του N-(2-(διμεθυλαμινο)αιθυλ)τετραδεκαναμίδιου

Σύμφωνα με το σχήμα 4.47, το τετραδεκανοϊκό οξύ **111** συζευγνύεται με τη διαμίνη και δίνει το αμίδιο **109** σε πολύ καλή απόδοση. Όμοια συνθετική πορεία ακολουθήθηκε για τα αμίδια **107** και **108**, επίσης σε αρκετά υψηλές αποδόσεις.

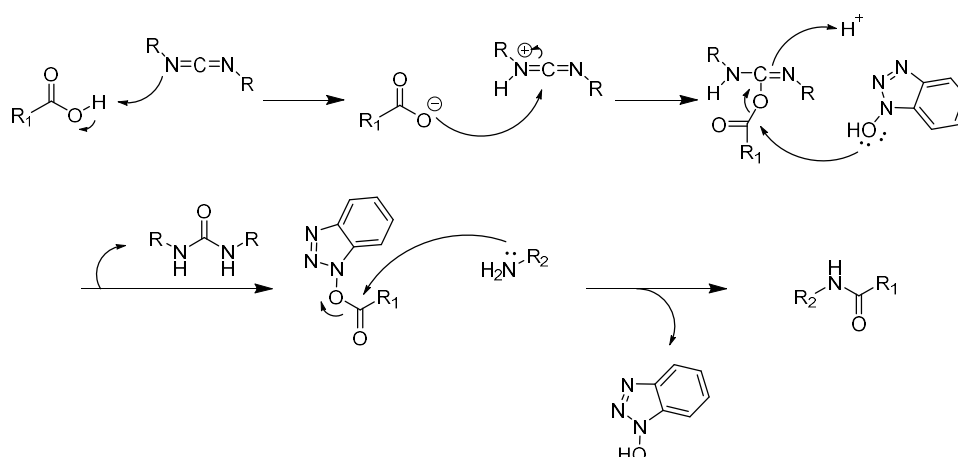


**Σχήμα 4.47: Συνθετική πορεία του N-(2-(διμεθυλαμινο)αιθυλ)τετραδεκαναμίδιου.** α) EDCI, Et<sub>3</sub>N, HOBt, N,N-διμεθυλαιθανο-1,2-διαμίνη, άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t, 48 h.

#### 4.3.2 Μηχανισμός σύζευξης οξέος με αμίνη (EDCI και HOBt)

Στο ακόλουθο σχήμα 4.48, παρουσιάζεται ο μηχανισμός με τον οποίο λαμβάνει χώρα η σύζευξη ενός οξέος με μια αμίνη προς το αντίστοιχο αμίδιο, με τη χρήση υδατοδιαλυτού καρβοδιιμιδίου. Η προσθήκη τριαιθυλαμίνης στο διάλυμα γίνεται ώστε να εξουδετερωθεί το υδροχλωρικό άλας της αμίνης και του καρβοδιιμιδίου, προκειμένου να λάβει χώρα η αντίδραση. Επίσης, το HOBt

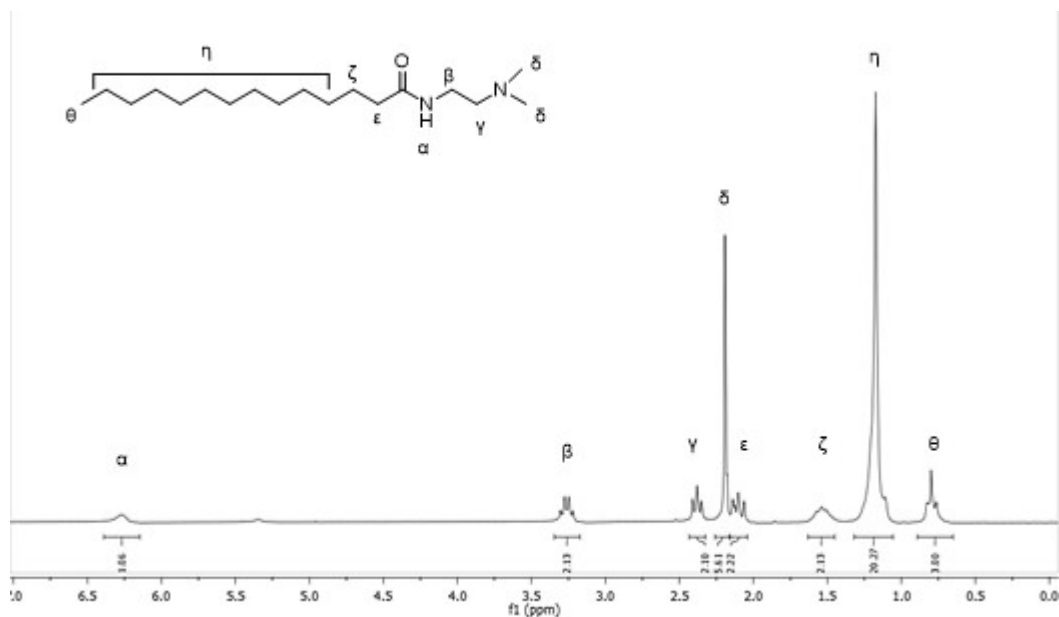
χρησιμοποιείται κυρίως για την αποφυγή σχηματισμού ρακεμίσωσης κατά την σύζευξη, στην περίπτωση που υπάρχει χειρομορφία, καθώς και στην βελτίωση της αποτελεσματικότητας του σχηματισμού αμιδικού δεσμού.



Σχήμα 4.48: Μηχανισμός σύζευξης οξέος με αμίνη (EDCI και HOBT)<sup>[90]</sup>.

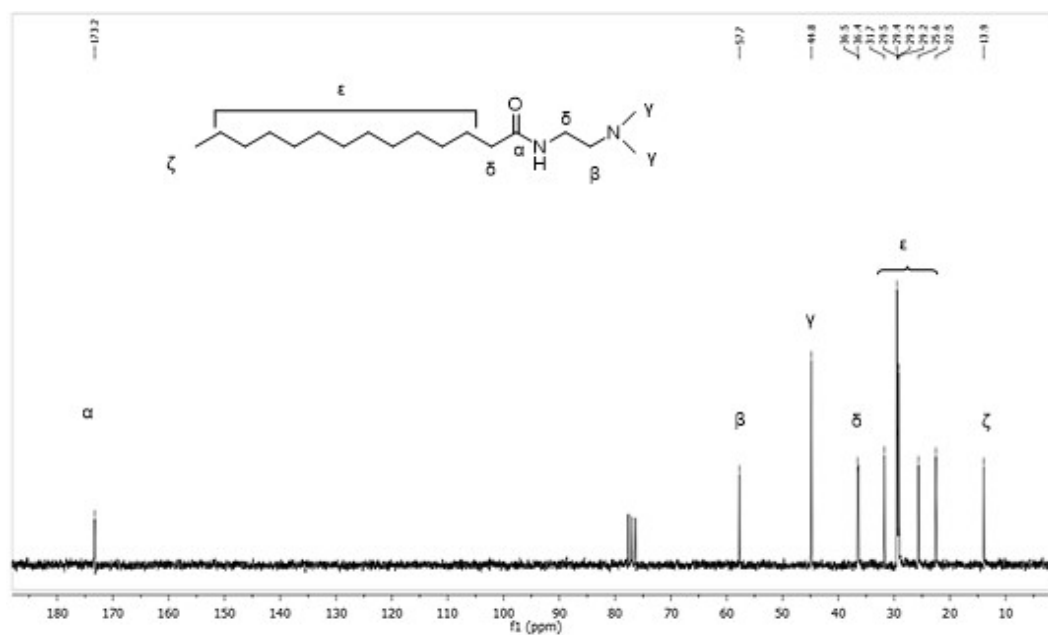
### 4.3.3 Αποτίμηση φασματοσκοπικών δεδομένων του N-(2-(διμεθυλαμινο)αιθυλ)τετραδεκαναμίδιου

Στα 6.27 ppm συντονίζεται το αμιδικό πρωτόνιο ως μια ευρεία κορυφή, στα 3.26 ppm συντονίζονται τα πρωτόνια β που βρίσκονται σε α θέση ως προς άζωτο του αμιδικού δεσμού, ενώ στα 2.38 ppm συντονίζονται τα μεθυλενικά πρωτόνια γ  $-CH_2N$ . Ακολουθούν τα μεθυλικά πρωτόνια δ και τα μεθυλενικά πρωτόνια ε που συντονίζονται στα 2.17 και 2.16-2.04 ppm αντίστοιχα. Τέλος, τα υπόλοιπα μεθυλενικά πρωτόνια συντονίζονται στα 1.63 έως 1.06 ppm, ενώ τα πρωτόνια του ακραίου μεθυλίου συντονίζονται στα 0.80 ppm, ως μια τριπλή κορυφή.



**Σχήμα 4.49: Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του N-(2-(διμεθυλαμινο)αιθυλ)τετραδεκαναμίδιου 109 ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).**

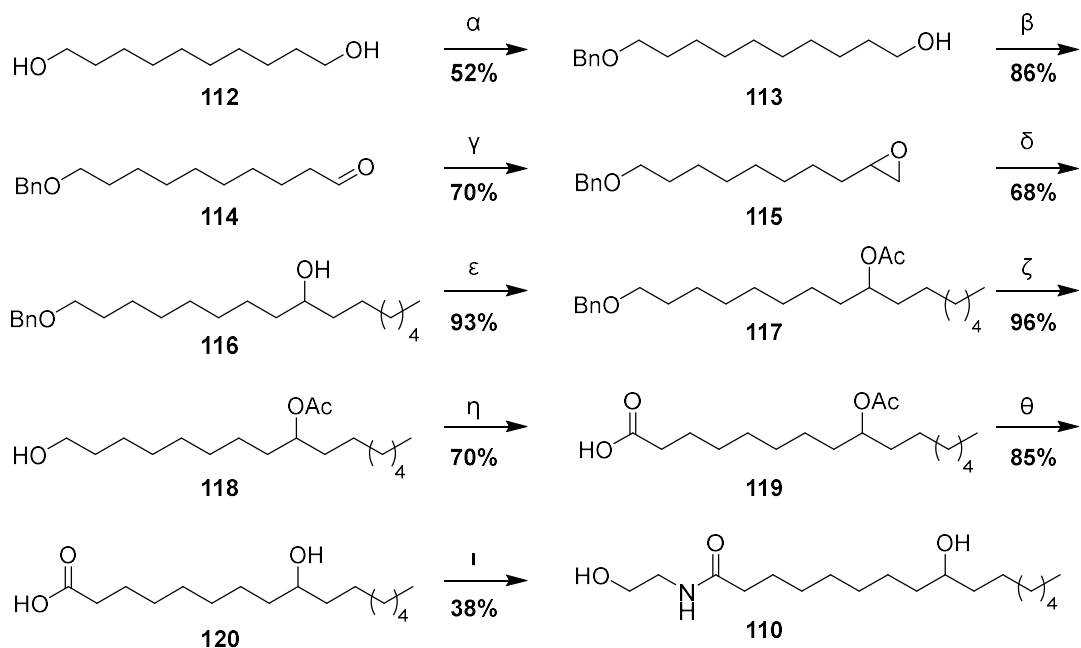
Σύμφωνα με το φάσμα 4.50, στα 173.2 ppm συντονίζεται ο αμιδικός άνθρακας, στα 57.7 ppm συντονίζεται ο μεθυλενικός άνθρακας  $-\text{CH}_2\text{NH}$ , ενώ στα 44.8 ppm συντονίζονται οι άνθρακες των μεθυλίων που φέρει το άζωτο. Ακολουθούν στα 36.5 και 36.4 ppm οι άνθρακες που βρίσκονται εκατέρωθεν του αμιδικού δεσμού. Οι υπόλοιποι μεθυλενικοί άνθρακες συντονίζονται στα 31.7 , 29.5 , 29.4 , 29.2 , 29.2 , 25.6 και 22.5 ppm, ενώ ο ακραίος μεθυλικός άνθρακας συντονίζεται στα 13.9 ppm.



**Σχήμα 4.50: Φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  του N-(2-(διμεθυλαμινο)αιθυλ)τετραδεκαναμίδιου 109 ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).**

#### 4.3.4 Συνθετική πορεία του 9-υδροξυ-N-(2-υδροξυαιθυλ)δεκαεξαναμιδίου

Σύμφωνα με την πειραματική πορεία που παρουσιάζεται στο σχήμα 4.51, η οποία έχει αναπτυχθεί στην ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Γεώργιου Κόκοτου, η εμπορικώς διαθέσιμη 1,8-οκτανοδιόλη **112** μπορεί να καταλήξει στο 9-υδροξυ-παλμιτικό οξύ **110**. Στην παρούσα διατριβή, πραγματοποιήθηκε η σύζευξη του **110** με την αιθανολαμίνη, προς σχηματισμό του 9-υδροξυ-N-(2-υδροξυαιθυλ)δεκαεξαναμιδίου, ώστε να μελετηθούν οι πιθανές ιδιότητές του.

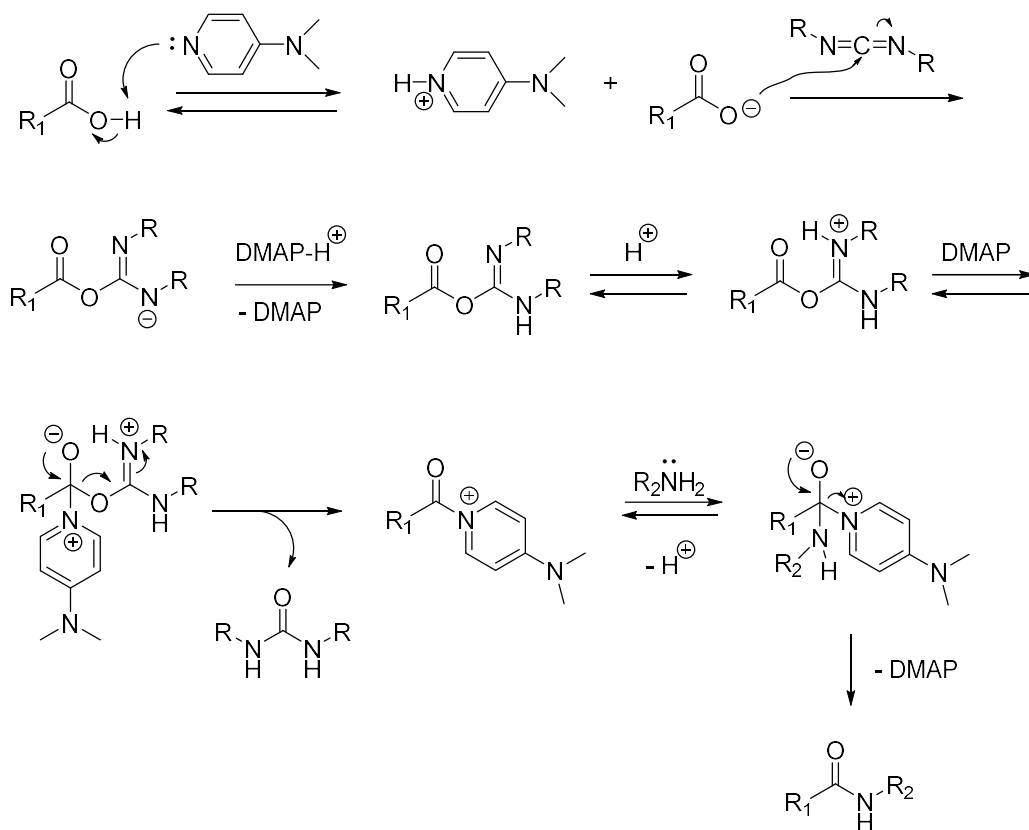


**Σχήμα 4.51: Συνθετική πορεία του 9-υδροξυ-N-(2-υδροξυαιθυλ)δεκαεξαναμιδίου.** α) BnBr, NaH, άνυδρο DMF, 0 °C έως r.t, 16 h, β) PCC, άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t, 1 h, γ) i. L-προλίνη (10 %), N-χλωροσουκινιμίδιο, άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ii. NaBH<sub>4</sub>, απόλυτη αιθανόλη, 0 °C, 30 min, iii. KOH/EtOH/H<sub>2</sub>O, r.t, 1 h, δ) CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>MgBr, CuI, άνυδρο THF, -40 °C, 1 h, ε) CH<sub>3</sub>COCl, άνυδρη πυριδίνη, άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C έως r.t, 16 h, ζ) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH, r.t., 16 h, η) ακετόνη, αντιδραστήριο Jones 2M, 0 °C, 1 h, θ) LiOH, H<sub>2</sub>O/THF (1:1), r.t, 16 h, ι) EDCI, DMAP, H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t, 16 h.

#### 4.3.5 Μηχανισμός σύζευξης οξέος με αμίνη (EDCI και DMAP)

Στο σχήμα 4.52 παρουσιάζεται ο μηχανισμός σύζευξης ενός οξέος με μια αμίνη προς το αντίστοιχο αμίδιο, με τη χρήση υδατοδιαλυτού καρβοδιιμιδίου και 4-διμεθυλαμινοπυριδίνη. Το DMAP, λόγω της βασικότητάς του, είναι ένας χρήσιμος πυρηνόφιλος καταλύτης που έχει την ικανότητα να απομακρύνει το πρωτόνιο από το οξύ. Το πλέον ενεργοποιημένο καρβοξυλικό οξύ, αντιδρά με το υδατοδιαλυτό καρβοδιιμίδιο, ώστε μετά το πέρας μιας σειράς αντιδράσεων, να σχηματιστεί μια καλή αποχωρούσα ομάδα (ουρία), η οποία

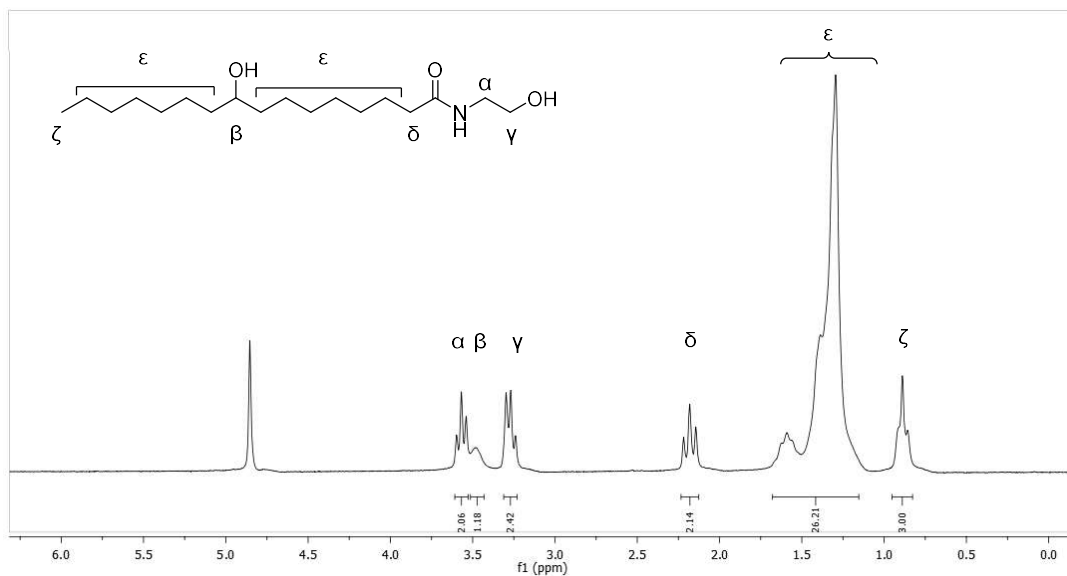
στη συνέχεια μπορεί να αντικατασταθεί από μια αμίνη κατά τη διάρκεια της πυρινοφιλης υποκατάστασης.



Σχήμα 4.52: Μηχανισμός σύζευξης οξέος με αμίνη (EDCI και DMAP)<sup>[91]</sup>.

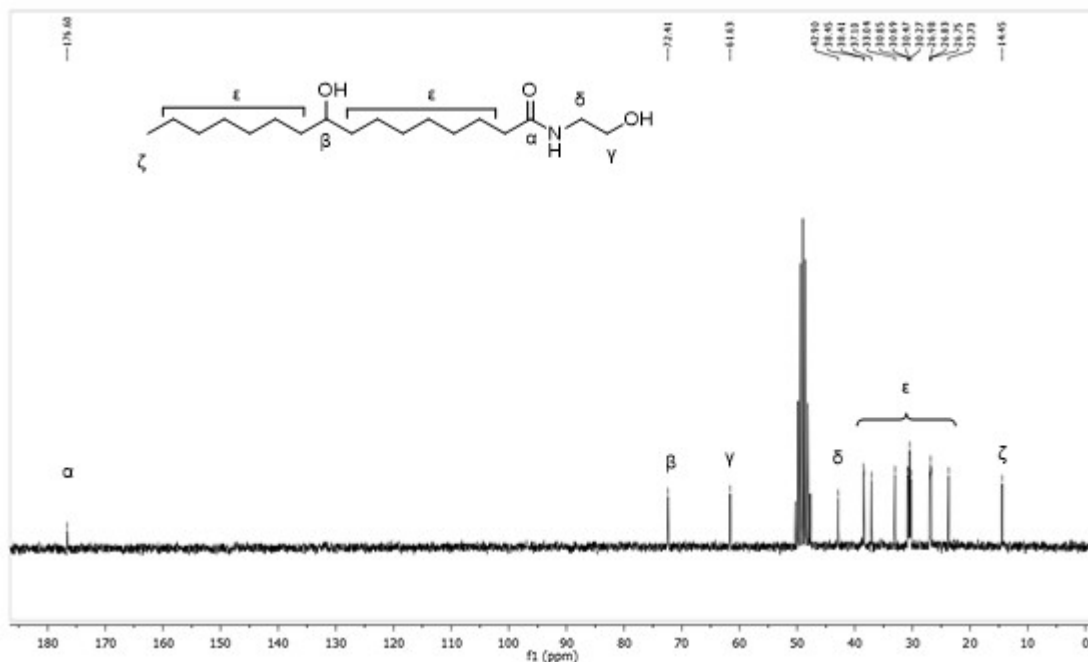
#### 4.3.6 Αποτίμηση φασματοσκοπικών δεδομένων

Στο σχήμα 4.53, παρουσιάζεται το φάσμα  $^1H$ -NMR σε διαλύτη  $CD_3OD$  της ένωσης **110**. Σύμφωνα με αυτό, στα 3.58 ppm συντονίζονται τα πρωτόνια του μεθυλενικού άνθρακα  $-CH_2NH$ , στα 3.50 ppm το μεθινικό πρωτόνιο  $-CHOH$ , ενώ στα 3.42-3.18 ppm τα μεθυλενικά πρωτόνια  $-CH_2OH$ . Στη συνέχεια τα πρωτόνια σε α θέση ως προς την καρβοξυλομάδα συντονίζονται στα 2.20 ppm. Τα πρωτόνια των υπόλοιπων μεθυλενομάδων και του μεθυλίου συντονίζονται στα 1.72-1.20 και 0.91 ppm, αντίστοιχα.



**Σχήμα 4.53:** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του 9-υδροξυ-N-(2-υδροξυαιθυλ)δεκαεξαναμιδίου **110** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz).

Στο σχήμα 4.54, ακολουθεί το φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  της ένωσης **110** σε διαλύτη  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Αρχικά, στα 176.6 ppm συντονίζεται ο άνθρακας του καρβοξυλίου, στα 72.4 ppm ο μεθινικός άνθρακας  $-\text{CHOH}$ , ενώ στα 61.6 ppm ο άνθρακας  $-\text{CH}_2\text{OH}$ . Ο άνθρακας  $\delta$  συντονίζεται στα 42.9 ppm και ακολουθούν οι υπόλοιποι μεθυλενικοί άνθρακες και ο άνθρακας του μεθυλίου που συντονίζεται στα 14.5 ppm.



**Σχήμα 4.54:** Φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  του 9-υδροξυ-N-(2-υδροξυαιθυλ)δεκαεξαναμιδίου **110** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 50 MHz).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

#### 5.1 Γενικό πειραματικό μέρος

##### 5.1.1 Αντιδραστήρια και διαλύτες

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

##### 5.1.2 Όργανα και διατάξεις

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) ελήφθησαν σε όργανο Varian Mercury 200 MHz. Οι δευτεριωμένοι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν  $\text{CDCl}_3$  και  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Για το  $^1\text{H}$  NMR η συχνότητα συντονισμού ήταν τα 200 MHz, ενώ για τον  $^{13}\text{C}$  NMR η συχνότητα συντονισμού ήταν τα 50 MHz. Οι χημικές μετατοπίσεις των φασμάτων NMR εκφράζονται σε ppm, ενώ η σειρά παρουσίασης των δεδομένων των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR είναι η εξής: αριθμός πρωτονίων, πολλαπλότητα, σταθερές σύζευξης  $J$  σε Hz και ταυτοποίηση κορυφών.

Τα φάσματα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS) ελήφθησαν σε φασματόμετρο Bruker Maxis Impact QTOF. Επιπροσθέτως, αναλύσεις για την εύρεση ποσοστού δευτερίωσης πραγματοποιήθηκαν σε φασματόμετρο μάζας AB Sciex Triple TOF 4600. Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν MeOH και  $\text{H}_2\text{O}$ , καθαρότητας MS.

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

##### 5.1.3 Χρωματογραφία στήλης

Ο καθαρισμός των προϊόντων που συντέθηκαν πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως υλικό πληρώσεως Silica gel 60

(230-400 mesh). Τα συστήματα έκλουσης που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται για κάθε προϊόν ξεχωριστά.

#### 5.1.4 Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας

Η πορεία για την εξέλιξη των αντιδράσεων και η καθαρότητα των ενώσεων που συντέθηκαν ελέχθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) για την οποία χρησιμοποιήθηκαν φύλλα αλουμινίου 0.2 mm επιστρωμένα με silica gel 60 και φθορίζοντα δείκτη F254 (Merck Art 5714). Για την εμφάνιση των χρωματογραφημάτων χρησιμοποιήθηκαν: διάλυμα νινυδρίνης 0.5% σε αιθανόλη, διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος 7.5% σε αιθανόλη, θέρμανση και λυχία UV ( $\lambda=254$  nm).

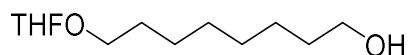
Για τον χρωματογραφικό χαρακτηρισμό των ενώσεων μετρήθηκαν οι συντελεστές ανάσχεσης ( $R_f$ ) σε διαφορετικά συστήματα ανάπτυξης. Τα συστήματα ανάπτυξης που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

1. Διχλωρομεθάνιο / μεθανόλη	(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH)	9.5/0.5
2. Διχλωρομεθάνιο / μεθανόλη	(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH)	9/1
3. Διχλωρομεθάνιο / μεθανόλη	(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH)	8/2
4. Πετρελαϊκός αιθέρας / διαιθυλαιθέρας	(PE / Et <sub>2</sub> O)	8/2
5. Πετρελαϊκός αιθέρας / διαιθυλαιθέρας	(PE / Et <sub>2</sub> O)	7/3
6. Πετρελαϊκός αιθέρας / διαιθυλαιθέρας	(PE / Et <sub>2</sub> O)	6/4
7. Πετρελαϊκός αιθέρας / διαιθυλαιθέρας	(PE / Et <sub>2</sub> O)	2/8
8. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας	(PE / AcOEt)	9/1
9. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας	(PE / AcOEt)	8.5/1.5
10. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας	(PE / AcOEt)	8/2
11. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας	(PE / AcOEt)	7/3
12. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας	(PE / AcOEt)	6/4
13. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας	(PE / AcOEt)	5/5
14. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας + 0.1 mL οξικό οξύ	(PE / AcOEt)	5/5
15. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας	(PE / AcOEt)	4/6
16. Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας	(PE / AcOEt)	3/7



## 5.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί των προϊόντων των αντιδράσεων

### 8-((Τετραϋδροφουραν-2-υλ)οξυ)οκταν-1-όλη (81)



Σε σωλήνα φωτοκατάλυσης διαλύεται φαινυλογλυοξυλικό οξύ (75 mg, 0.50 mmol) σε  $\text{CCl}_4$  (0.24 mL, 2.50 mmol) και άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (3 mL) και το μείγμα αναδεύεται υπό ακτινοβολήση σε θερμοκρασία δωματίου για 4.5 ώρες. Στη συνέχεια, ο σωλήνας της αντίδρασης απομακρύνεται από τους λαμπτήρες και προστίθεται 1,8-οκτανοδιόλη (365 mg, 2.50 mmol) και 1*R*-(-)-10-καμφοροσουλφονικό οξύ (116 mg, 0.50 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης παραμένει υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση και χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης διαλυτών PE:AcOEt.

Κίτρινο έλαιο, 35% απόδοση (378 mg),  $R_f$  (12) = 0.42.

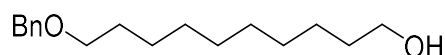
**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 8/2 και 6/4.

**$^1\text{H NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.10-5.07 (1H, m, CH), 3.92-3.78 (2H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 3.69-3.55 (3H, m,  $\text{OCH}_2$  και  $\text{OCHH}$ ), 3.42-3.26 (1H, m,  $\text{OCHH}$ ), 2.02-1.95 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.92-1.77 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.64-1.21 (12H, m, 6 x  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  103.8, 67.2, 66.7, 62.9, 32.7, 32.3, 29.6, 29.3, 29.1, 26.0, 25.6, 23.5.

**HRMS  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  239,1618 (Ακριβής μάζα 239,1618).

### 10-(Βενζυλοξυ)δεκαν-1-όλη (113)<sup>[92]</sup>



Σε ξηρή σφαιρική φιάλη προστίθεται υδρίδιο του νατρίου (60% σε υγρή παραφίνη, 980 mg, 24.5 mmol) και διαλύεται σε άνυδρο DMF (28 mL). Στη συνέχεια 1,10-δεκανοδιόλη (3.00 g, 17.2 mmol) διαλύεται σε άνυδρο DMF (10 mL) και προστίθεται στάγδην στη σφαιρική στους 0 °C, η οποία βρίσκεται υπό αργό. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 40 λεπτά στους 0 °C. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη του βενζυλοβρωμιδίου (2.25 mL, 1.88 mmol) και η

αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Έπειτα προστίθεται κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου και το μείγμα εκχυλίζεται με AcOEt (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη με συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφίας στήλης με σύστημα έκλουσης PE:AcOEt.

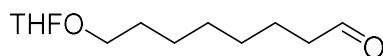
Άχρωμο έλαιο, 52% απόδοση (2 g), R<sub>f</sub> (11) = 0.57.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 9/1 και 7/3.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.24 (5H, m, ArH), 4.51 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 3.60 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.47 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 1.70-1.46 (5H, m, 2 x CH<sub>2</sub>, OH), 1.44-1.18 (12H, m, 6 x CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.5, 128.3, 127.6, 127.4, 72.8, 70.4, 62.8, 32.7, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 26.1, 25.6.

### 8 - ((Τετραϋδροφουραν-2-υλ)οξυ)οκτανάλη (80)



Σε διάλυμα 8-((τετραϋδροφουραν-2-υλ)οξυ)οκταν-1-όλης (283 mg, 1.30 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL), προστίθεται TEMPO (20.30 mg, 0.13 mmol) και διοξικό ιωδοβενζόλιο (547.50 mg, 1.70 mmol) και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 2.5 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη υδατικού διαλύματος 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (25 mL) και ύστερα H<sub>2</sub>O (20 mL). Η υδατική φάση εκχυλίζεται με AcOEt (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση και ακολουθεί καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών PE:AcOEt.

Άχρωμο έλαιο, 80% απόδοση (223 mg), R<sub>f</sub> (9) = 0.45.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 8.5/1.5.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.66 (1H, t, *J* = 1.8 Hz, CHO), 5.06-4.97 (1H, m, CH), 4.07-3.90 (1H, m, OCHH), 3.83-3.71 (1H, m, OCHH), 3.62-3.46 (1H, m, OCHH), 3.34-3.18 (1H, m, OCHH), 2.40-2.28 (2H, m, CH<sub>2</sub>CHO), 1.98-1.66 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.62-1.37 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.33-1.10 (6H, m, 3 x CH<sub>2</sub>).

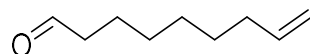
**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.5, 103.5, 66.9, 66.5, 64.2, 43.6, 32.1, 29.4, 28.9, 28.8, 25.7, 23.3, 21.7.

**HRMS C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>**: [M+Na]<sup>+</sup> 237,1463 (Ακριβής μάζα 237,1461).

### Γενική πορεία οξειδωσης αλκοόλης σε αλδεύδη

Σε διάλυμα χλωροχρωμικού πυριδινίου (323 mg, 1.50 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), προστίθεται η αλκοόλη (1.00 mmol) που έχει διαλυθεί σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) στους 0° C. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Ακολουθεί διήθηση με celite και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών PE:AcOEt.

#### 8-Νοενάλη (94)<sup>[93]</sup>



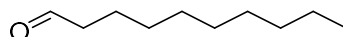
Άχρωμο έλαιο, 90% απόδοση (365 mg), R<sub>f</sub> (8) = 0.6.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 9/1.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.75 (1H, t, *J* = 1.8 Hz, CHO), 5.94-5.62 (1H, m, CH=CH<sub>2</sub>), 5.04-4.85 (2H, m, CH=CH<sub>2</sub>), 2.41 (2H, td, *J*<sub>1</sub> = 7.3 και *J*<sub>2</sub> = 1.8 Hz, CHOCH<sub>2</sub>), 2.02-2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.72-1.53 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.43-1.21 (6H, m, 3 x CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.8, 138.9, 114.3, 43.8, 36.5, 28.9, 28.7, 28.6, 22.0.

#### 1-Δεκανάλη (96)<sup>[94]</sup>



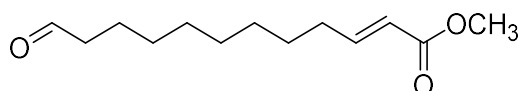
Άχρωμο έλαιο, 80% απόδοση (403 mg), R<sub>f</sub> (10) = 0.7.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 8/2.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.69 (1H, s, CHO), 2.33-2.37 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 1.52-1.57 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.19-1.29 (12H, m, 6 x CH<sub>2</sub>), 0.81 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.7, 43.8, 31.8, 29.3, 29.2, 29.1, 22.8, 22.6, 22.0, 14.0.

**(E)-12-Οξοδωδεκ-2-ενοϊκός μεθυλεστέρας (99)<sup>[95]</sup>**



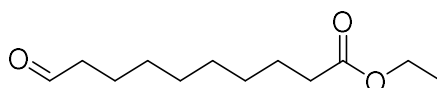
Άχρωμο έλαιο, 80% απόδοση (95 mg), Rf (10) = 0.5.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 8/2.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.68 (1H, t, *J* = 2.0 Hz, CHO), 6.88-7.01 (1H, m, CH=CH), 5.73 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CH=CH), 3.64 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.34 (2H, dt, *J*<sub>1</sub> = 7.3 Hz και *J*<sub>2</sub> = 1.8 Hz, CH<sub>2</sub>CHO), 2.11 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH), 1.66-1.08 (12H, m, 6 x CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.6, 166.9, 149.5, 120.7, 51.2, 43.7, 32.0, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8, 27.8, 21.8.

**10-Οξοδεκανοϊκός αιθελεστέρας (104)<sup>[96]</sup>**



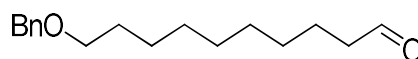
Άχρωμο έλαιο, 79% απόδοση (287 mg), Rf (10) = 0.6

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 8/2.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.60 (1H, t, *J* = 1.7 Hz, CHO), 3.96 (2H, q, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.27 (2H, dt, *J*<sub>1</sub> = 7.3 Hz και *J*<sub>2</sub> = 1.7 Hz, CH<sub>2</sub>CHO), 2.12 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 1.55-1.36 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.23-1.02 (11H, m, 4 x CH<sub>2</sub> και CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.3, 173.3, 59.7, 43.5, 33.9, 28.8, 28.7, 28.6, 24.6, 21.7, 13.9.

**10-(Βενζυλοξυ)δεκανάλη (114)<sup>[97]</sup>**



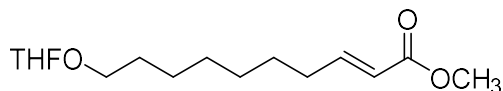
Άχρωμο έλαιο, 86% απόδοση (1.97 g), Rf (8) = 0.71.

**Σύστημα έκλουσης:** PE/ AcOEt 9/1.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.77 (1H, s, CHO), 7.37-7.32 (5H, m, ArH), 4.51 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 3.46 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 2.47-2.34 (2H, m, CH<sub>2</sub>CHO), 1.71-1.51 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.35-1.24 (10H, m, 5 x CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.0, 138.4, 128.3, 127.6, 127.4, 72.8, 70.4, 43.9, 29.7, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 26.1, 22.0.

**(E)-10-(Τετραϋδροφουραν-2-υλοξυ)δεκ-2-ενοϊκός μεθυλεστέρας (79)**



Σε διάλυμα 8-((τετραϋδροφουραν-2-υλ)οξυ)οκτανάλης (26 mg, 0.12 mmol) σε άνυδρο THF (0.6 mL) προστίθεται  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$  (60 mg, 0.18 mmol) και ακολουθεί ανάδευση με αναρροή για 16 ώρες. Στη συνέχεια προστίθεται  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) και η υδατική φάση εκχυλίζεται με AcOEt (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και ξηραίνονται με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Ακολουθεί η συμπύκνωση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση και χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών PE: AcOEt.

Άχρωμο έλαιο, 72% απόδοση (20 mg),  $R_f$  (8) = 0.31.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 9/1.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96 (1H, dt,  $J_1 = 15.6$  Hz και  $J_2 = 7.0$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.80 (1H, dt,  $J_1 = 15.6$  Hz και  $J_2 = 7.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.13-5.04 (1H, m, CH), 3.92-3.80 (2H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 3.73-3.54 (4H, m,  $\text{CH}_3$  και  $\text{OCHH}$ ), 3.41-3.26 (1H, m,  $\text{OCHH}$ ), 2.25-2.12 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2.02-1.73 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.61-1.20 (10H, m, 5 x  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2, 149.8, 120.8, 103.7, 67.2, 66.8, 51.4, 32.3, 32.2, 29.7, 29.1, 29.0, 27.9, 26.0, 23.5.

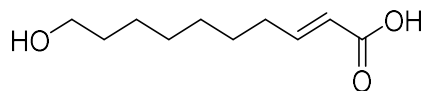
**HRMS  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  293,1725 (Ακριβής μάζα 293,1723).

**Γενική μέθοδος σαπωνοποίησης για την παραλαβή υδροξυ-οξέων**

Σε διάλυμα εστέρα (1.00 mmol) σε 1,4-διοξάνη (4 mL), προστίθεται NaOH 4N (2.5 mL, 10 mmol) και το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση και εκχύλιση με AcOEt/ $\text{H}_2\text{O}$ . Η υδατική φάση οξινίζεται με HCl 1N έως pH=1 (10 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με AcOEt (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το

προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών PE: AcOEt.

**(E)-10-Υδροξυδεκ-2-ενοϊκό οξύ (5)**



Υποκίτρινο στερεό, 50% απόδοση (36 mg), Rf (14) = 0.47.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 6/4 + 0.1 mL οξικό οξύ και 5/5 + 0.1 mL οξικό οξύ .

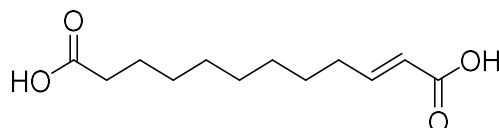
**Σημείο Τήξης:** 60-61 °C. (βιβλ. 64-65 °C)<sup>[98]</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15-6.95 (1H, dt,  $J_1 = 15.6$  Hz και  $J_2 = 7.0$  Hz, CH=CH), 6.73 (1H, br s, OH), 5.80 (1H, dt,  $J_1 = 15.6$  Hz και  $J_2 = 7.0$  Hz, CH=CH), 3.63 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz, CH<sub>2</sub>OH), 2.20 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH), 1.66-1.21 (10H, m, 5 x CH<sub>2</sub>) .

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.5, 152.0, 120.7, 62.8, 32.5, 32.2, 29.1, 29.0, 27.7, 25.5.

**HRMS C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>:** [M-H]<sup>-</sup> 185,1184 (Ακριβής μάζα 185.1183).

**(E)-Δωδεκ-2-ενοδιοϊκό οξύ (66)**



Λευκό στερεό, 64% απόδοση (43 mg), Rf (16) = 0.5.

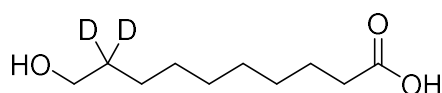
**Σημείο Τήξης:** 164-165° C. (βιβλ. 166-167 °C)<sup>[77]</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.94-7.02 (1H, dt,  $J_1 = 15.5$  Hz και  $J_2 = 7.0$  Hz, CH=CH), 5.78 (1H, d,  $J = 16$  Hz, CH=CH), 2.34-2.11 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.68-1.15 (6 x CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 177.6, 170.1, 151.2, 122.4, 34.9, 33.1, 30.3, 30.1, 29.1, 26.0.

**HRMS C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>:** [M-H]<sup>-</sup> 227.1285 (Ακριβής μάζα 227.1289).

### 10-Υδροξυδεκανοϊκό-9,9-*d*<sub>2</sub> οξύ (101)



Λευκό στερεό, 8% απόδοση (8 mg), R<sub>f</sub> (16) = 0.5.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 3/7.

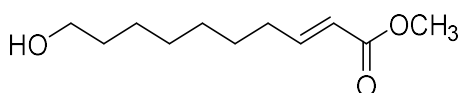
**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (1H, s, COOH), 3.63 (2H, s, CH<sub>2</sub>OH), 2.34 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>COOH), 1.76-1.46 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.37-1.12 (10H, m, 5 x CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.9, 62.9, 33.9, 32.6-30.9 (CD<sub>2</sub>), 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 25.4, 24.6.

### Γενική μέθοδος για διασταυρούμενη σύζευξη ολεφινών με τη χρήση καταλύτη Hoveyda-Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς

Σε ξηρή σφαιρική φιάλη προστίθενται αλκοόλη ή οξύ με ακραίο διπλό δεσμό (1 mmol) διαλυμένα σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) και ακρυλικός μεθυλεστέρας (0.4 mL, 4.5 mmol) υπό συνθήκες αργού. Ακολουθεί η προσθήκη του καταλύτη Hoveyda-Grubbs (31 mg, 0.05 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 16 ώρες. Στη συνέχεια, το μείγμα συμπυκνώνεται και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών PE:AcOEt.

### (*E*)-10-Υδροξυδεκ-2-ενοϊκός μεθυλεστέρας (84)



Άχρωμο έλαιο, 83% απόδοση (53 mg), R<sub>f</sub> (12) = 0.45.

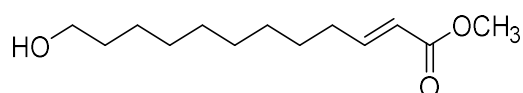
**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 8/2 και 6/4.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.89 (1H, dt, *J*<sub>1</sub> = 15.6 Hz και *J*<sub>2</sub> = 7.0 Hz, CH=CH), 5.73 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, CH=CH), 3.64 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.53 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 2.47 (1H, s, OH), 2.12 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.55-1.15 (10H, m, 5 x CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.1, 149.6, 120.6, 62.4, 51.2, 32.4, 32.0, 29.0, 28.9, 27.7, 25.5.

**HRMS C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>:** [M+Na]<sup>+</sup> 223,1306 (Ακριβής μάζα 223,1305).

### (E)-12-Υδροξυδωδεκ-2-ενοϊκός μεθυλεστέρας (87)



Άχρωμο έλαιο, 93% απόδοση (68 mg), R<sub>f</sub> (11) = 0.45.

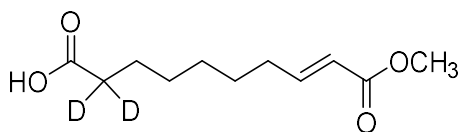
**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 9/1 και 7/3.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.94-7.03 (1H, dt, J<sub>1</sub> = 15.5 Hz και J<sub>2</sub> = 7.0 Hz, CH=CH), 5.78 (1H, dt, J<sub>1</sub> = 15.6 Hz και J<sub>2</sub> = 7.0 Hz, CH=CH), 3.69 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.59 (2H, t, J = 7 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 2.16 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.86 (1H, s, OH), 1.59-1.19 (14H, m, 7 x CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2, 149.8, 120.7, 62.8, 51.3, 32.6, 32.1, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 27.9, 25.6.

**HRMS C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>:** [M+Na]<sup>+</sup> 251,1618 (Ακριβής μάζα 251,1618).

### 10-Μεθοξυ-10-οξοδεκανοϊκό-2,2-d<sub>2</sub> οξύ (92)



Άχρωμο έλαιο, 28% απόδοση (20 mg), R<sub>f</sub> (11) =0.4.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 7/3.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04-6.87 (1H, m, CH=CH), 5.81 (1H, d, J = 15.6 Hz, CH=CH), 3.72 (3H, s, CH<sub>3</sub>CO), 2.19 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH), 1.72-1.18 (8H, m, 4 x CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.6, 167.2, 149.5, 120.9, 51.4, 33.8-32.5 (CD<sub>2</sub>CO), 32.0, 28.6, 27.7, 24.4, 24.3.

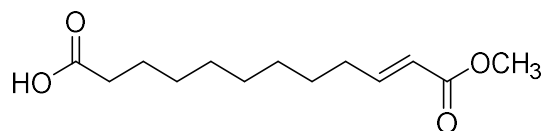
### Γενική μέθοδος οξείδωσης με τη χρήση αντιδραστηρίου Jones

Σε διάλυμα αλκοόλης ή αλδεΐδης (1.00 mmol) σε ακετόνη (20 mL), προστίθεται αντιδραστήριο Jones (2M, 1 mL, 2.00 mmol) στους 0 °C και το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Ακολουθεί η προσθήκη υδατικού κορεσμένου διαλύματος NaHSO<sub>3</sub> (8 g σε 20 mL ύδατος) και η υδατική στιβάδα εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O ή AcOEt (3 x 20 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται και ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης



απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης με το ανάλογο σύστημα διαλυτών έκλουσης.

**(E)-12-Μεθοξυ-12-οξοδωδεκ-10-ενοϊκό οξύ (86)<sup>[99]</sup>**



Στερεό χαμηλού σημείου τήξεως, 67% απόδοση (80 mg), R<sub>f</sub> (13) = 0.5.

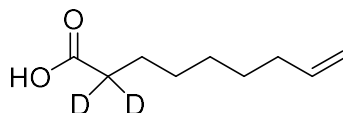
**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 7/3 και 5/5.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.09 (1H, br s, COOH), 7.03-6.84 (1H, m, CH=CH), 5.78 (1H, d, *J* = 16 Hz, CH=CH), 3.69 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.40-2.05 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.68-1.16 (12H, m, 6 x CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.0, 167.2, 149.8, 120.7, 51.3, 34.0, 32.1, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8, 27.8, 24.5.

**HRMS C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>:** [M-H]<sup>-</sup> 241.1443 (Ακριβής μάζα 241.1445).

**8-Νονενοϊκό-2,2-*d*<sub>2</sub> οξύ (89)**



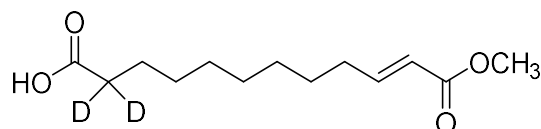
Υποκίτρινο στερεό χαμηλού σημείου τήξεως, 50% απόδοση (20 mg), R<sub>f</sub> (11) = 0.5.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 6/4 και 7/3.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (1H, br s, COOH), 5.95-5.65 (1H, m, CH=CH<sub>2</sub>), 5.08-4.85 (2H, m, CH=CH<sub>2</sub>), 2.45-2.24 (0.36H, m, COCH<sub>2</sub>), 2.17-1.92 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.70-1.54 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.49 -1.20 (6H, m, 3 x CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.2, 139.1, 114.3, 34.3-33.3 (m, CD<sub>2</sub> and CH<sub>2</sub>CH), 28.8, 28.6, 28.5, 24.4.

**(E)-12-Μεθοξυ-12-οξοδωδεκ-10-ενοϊκό-2,2-*d*<sub>2</sub> οξύ (91)**



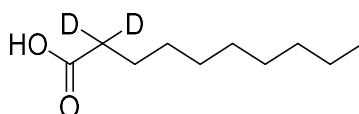
Στερεό χαμηλού σημείου τήξεως, 53% απόδοση (30 mg), Rf (11) = 0.5.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 8/2 και 7/3.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.96 (1H, dt,  $J_1 = 15.5$  Hz και  $J_2 = 7.0$  Hz, CH=CH), 5.80 (1H, d,  $J = 16$  Hz, CH=CH), 3.71 (1H, s, CH<sub>3</sub>), 2.44-2.26 (0.26H, m, CH<sub>2</sub>), 2.18 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH), 1.70-1.53 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.67- 1.22 (10H, m, 5 x CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.0, 167.3, 149.8, 120.8, 51.4, 34.0-32.7 (m, CD<sub>2</sub>), 32.1, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8, 27.9, 24.5.

**Δεκανοϊκό-2,2-*d*<sub>2</sub> οξύ (90)**



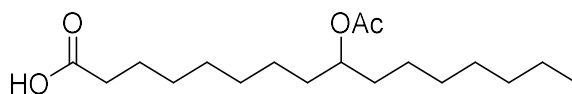
Λευκό στερεό χαμηλού σημείου τήξεως, 45% απόδοση (68 mg), Rf (12) = 0.5.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 7/3 και 6/4.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.55 (1H, br s, COOH), 2.41-2.15 (0.26H, m, CH<sub>2</sub>CO), 1.70-1.44 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.12 (10H, m, 5 x CH<sub>2</sub>), 0.87 (3H, t,  $J = 6$  Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.9, 34.3-33.0 (m, CD<sub>2</sub>), 32.1, 29.4, 29.2, 28.9, 24.5, 22.7, 14.1.

**9-Ακετοξυδεκαεξανοϊκό οξύ (119)<sup>[100]</sup>**



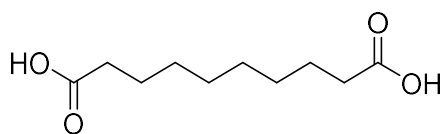
Άχρωμο έλαιο, 70% απόδοση (345 mg), Rf (6) = 0.57.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / Et<sub>2</sub>O 8/2 και 6/4.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.28 (1H, br s, COOH), 4.91-4.77 (1H, m, CH), 2.33 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz, CH<sub>2</sub>CO), 2.02 (3H, s, CH<sub>3</sub>CO), 1.67-1.40 (6H, m, 3 x CH<sub>2</sub>), 1.37-1.08 (18H, m, 9 x CH<sub>2</sub>), 0.86 (3H, t,  $J = 5.6$ , CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.9, 171.1, 74.4, 34.1, 34.0, 31.8, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 28.9, 25.3, 25.2, 24.6, 22.6, 21.3, 14.1.

### Δεκανοδιοϊκό οξύ (121)



Λευκό στερεό, 98% απόδοση (200 mg),  $R_f$  (15) = 0.6.

**Σημείο Τήξης:** 128-130° C. (βιβλ. 131-134 °C)<sup>[101]</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.87 (2H, s, 2 x COOH), 2.17 (4H, t,  $J = 7.3$  Hz, 2 x CH<sub>2</sub>COOH), 1.60-1.39 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.31-1.08 (8H, m, 4 x CH<sub>2</sub>).

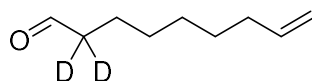
**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.7, 34.9, 30.3, 30.2, 26.1.

**HRMS C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>:** [M+Na]<sup>+</sup> 225,1098 (Ακριβής μάζα 225,1097).

### Γενική μέθοδος για τη σύνθεση δευτεριωμένων αλδευδών

Σε ξηρή σφαιρική φιάλη που βρίσκεται υπό ατμόσφαιρα αργού προσθέτουμε αλδεΐδη (1.00 mmol), D<sub>2</sub>O (1 mL), Et<sub>3</sub>N (0.01 mL) και το μείγμα αφήνεται υπό αργό και ανάδευση σε ελαιόλουτρο στους 100 °C για μία ώρα. Στη συνέχεια σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται HCl 1N (10 mL) και εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, εκπλένονται διαδοχικά με 10% NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται υπό κενό.

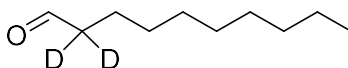
### 8-Νοενάλη 2,2-d<sub>2</sub> (93)



Άχρωμο έλαιο, 65% απόδοση (217 mg)

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.74 (1H, s, CHO), 5.93-5.64 (1H, m, CH=CH<sub>2</sub>), 5.05-4.84 (2H, m, CH=CH<sub>2</sub>), 2.00 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH), 1.66-1.53 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.42-1.23 (6H, m, 3 x CH<sub>2</sub>).

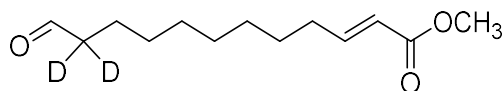
### Δεκανάλη 2,2-d<sub>2</sub> (95)



Άχρωμο έλαιο, 60% απόδοση (145 mg)

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.76 (1H, s, CHO), 1.67-1.55 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.39-1.12 (12H, m, 6 x CH<sub>2</sub>), 0.87 (3H, t, *J* = 6 Hz, CH<sub>3</sub>).

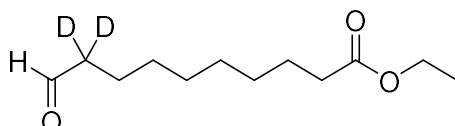
**(E)-12-Οξοδωδεκ-2-ενοϊκός-11,11-*d*<sub>2</sub> μεθυλεστέρας (98)**



Άχρωμο έλαιο, 65% απόδοση (52 mg)

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.73 (1H, s, CHO), 7.05-6.80 (1H, m, CH=CH), 5.78 (1H, d, *J* = 16 Hz, CH=CH), 3.68 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH), 1.41 (12H, m, 6 x CH<sub>2</sub>).

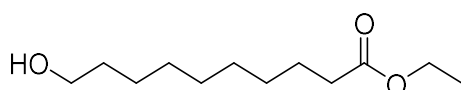
**10-Οξοδεκανοϊκός-9,9-*d*<sub>2</sub> αιθυλεστέρας (103)**



Άχρωμο έλαιο, 78% απόδοση (212 mg)

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.65 (1H, s, CHO), 4.00 (2H, q, *J*<sub>1</sub> = 14.2 Hz και *J*<sub>2</sub> = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.33-2.27 (0.09H, m, CH<sub>2</sub>CHO), 2.17 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 1.60-1.38 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.27-1.04 (11H, m, 4 x CH<sub>2</sub> και CH<sub>3</sub>).

**10-Υδροξυδεκανοϊκός αιθυλεστέρας (105)<sup>[102]</sup>**



Σε διάλυμα 10-υδροξυδεκανοϊκού οξέος (500 mg, 2.70 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (13.5 mL) προστίθενται 4 σταγόνες πυκνού H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη H<sub>2</sub>O (15 mL) και πραγματοποιούνται εκχυλίσεις με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). Στη συνέχεια οι οργανικές φάσεις συλλέγονται, εκπλένονται με 10% NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) και ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση και παραλαβή του προϊόντος.

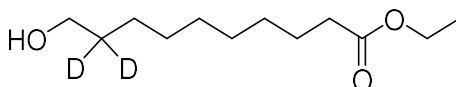
Άχρωμο έλαιο, 97% απόδοση (560 mg), R<sub>f</sub> (12) = 0.55.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 6/4.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.02-3.87 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.46-3.36 (2H, m, CH<sub>2</sub>OH), 3.30 (1H, br s, OH), 2.19-1.99 (2H, m, CH<sub>2</sub>CO), 1.59-0.87 (17H, m, 7 x CH<sub>2</sub> και CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.6, 62.0, 59.8, 33.9, 32.3, 29.0, 28.8, 28.7, 25.4, 24.5, 13.8.

### 10-Υδροξυδεκανοϊκός-9,9-*d*<sub>2</sub> αιθυλεστέρας (102)



Σε διάλυμα 10-οξο-δεκανοϊκού-9,9-*d*<sub>2</sub> αιθυλεστέρα (211 mg, 1.00 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (5 mL) προστίθεται NaBH<sub>4</sub> (45 mg, 1.20 mmol) σταδιακά στους 0 °C και το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα από το πέρασ 1 ώρας, το μείγμα συμπυκνώνεται υπό κενό προς απομάκρυνση του μεγαλύτερου μέρους της EtOH και το υπόλειμμα διαλύεται σε Et<sub>2</sub>O (5 mL) και εκχυλίζεται με H<sub>2</sub>O (5 mL). Η οργανική σιβάδα ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό κενό και παραλαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν.

Άχρωμο έλαιο, 64% απόδοση (140 mg), R<sub>f</sub> (12) = 0.6.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / AcOEt 8/2 και 6/4.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.03 (2H, q, *J* = 8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.51 (2H, s, CH<sub>2</sub>OH), 2.48 (1H, s, OH), 2.20 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 1.62-1.40 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.32-1.08 (14H, m, 5 x CH<sub>2</sub> and CH<sub>3</sub>).

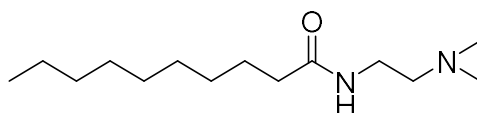
**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.2, 62.8, 60.4, 34.5, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 25.7, 25.1, 14.4.

### Γενική μέθοδος για τη σύνθεση αμιδίων με N,N-διμεθυλαιθανο-1,2-διαμίνη

Καρβοξυλικό οξύ (1.80 mmol) διαλύεται σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) και προστίθενται EDCI.HCl (383 mg, 2.00 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.27 mL, 2.00 mmol) και HOBT (245 mg, 1.60 mmol) στους 0 °C. Το προκύπτον μείγμα αναδεύεται στην ίδια θερμοκρασία για 10 λεπτά και προστίθεται N,N-διμεθυλαιθανο-1,2-διαμίνη (0.10 mL, 1.00 mmol). Ακολουθεί ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες. Ύστερα προστίθεται H<sub>2</sub>O (20 mL) και η υδατική φάση εκχυλίζεται με

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται, εκπλένονται με 5% NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) και H<sub>2</sub>O (20 mL) και ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ενώ ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών έκλουσης CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH και παραλαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν.

#### N-(2-(Διμεθυλαμινο)αιθυλ)δεκαναμίδιο (107)



Υποκίτρινο στερεό, 85% απόδοση (150 mg), R<sub>f</sub> (3) = 0.54.

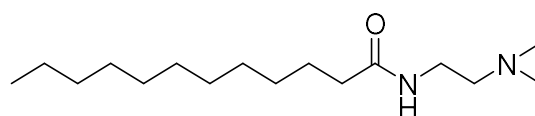
**Σύστημα έκλουσης:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9/1 και 8/2.

**Σημείο τήξης:** 29° C.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.51 (1H, br s, NH), 3.10 (2H, q, *J* = 5.8 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 2.21 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, NCH<sub>2</sub>), 2.02 (6H, s, NMe<sub>2</sub>), 1.98-1.90 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 1.49-1.28 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.12-0.97 (12H, m, 6 x CH<sub>2</sub>), 0.65 (3H, t, *J* = 6.0 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0, 57.5, 44.7, 36.3, 36.1, 31.4, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8, 25.4, 22.2, 13.7.

#### N-(2-(Διμεθυλαμινο)αιθυλ)δωδεκαναμίδιο (108)



Υποκίτρινο στερεό, 90% απόδοση (92 mg), R<sub>f</sub> (3) = 0.57.

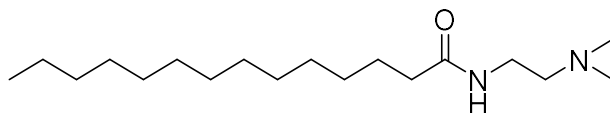
**Σύστημα έκλουσης:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9/1 και 8/2.

**Σημείο τήξης:** 46-48° C.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.29 (1H, br s, NH), 3.28 (2H, q, *J* = 5.4 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 2.40 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, NCH<sub>2</sub>), 2.21 (6H, s, NMe<sub>2</sub>), 2.16-2.04 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 1.65-1.44 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.35-0.95 (16H, m, 8 x CH<sub>2</sub>), 0.81 (3H, t, *J* = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.3, 57.8, 44.8, 36.5, 36.4, 31.7, 29.5, 29.4, 29.2, 29.2, 25.6, 22.5, 14.0.

**N-(2-(Διμεθυλαμινο)αιθυλ)τετραδεκαναμίδιο (109)**<sup>[103]</sup>



Υποκίτρινο στερεό, 82% απόδοση (90 mg), R<sub>f</sub> (3) = 0.46.

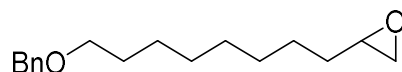
**Σύστημα έκλουσης:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9/1 και 8/2.

**Σημείο τήξης:** 54-56° C.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.27 (1H, br s, NH) , 3.26 (2H, q, *J* = 5.5 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 2.38 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, NCH<sub>2</sub>), 2.17 (6H, s, NMe<sub>2</sub>), 2.16-2.04 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 1.63-1.45 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.32-1.06 (20H, m, 10 x CH<sub>2</sub>), 0.80 (3H, t, *J* = 6.1 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.2, 57.7, 44.8, 36.5, 36.4, 31.7, 29.5, 29.4, 29.2, 25.6, 22.5, 13.9.

**2-(8-(βενζυλοξυ)οκτυλο)οξυράνιο (115)**<sup>[104]</sup>



Σε διάλυμα 10-(βενζυλοξυ)δεκανάλης (2 g, 6.73 mmol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL), προστίθενται L-προλίνη (77 mg, 0.67 mmol) και N-χλωροσουκινιμίδιο (1.2 g, 8.71 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Ακολουθεί η ψύξη του μείγματος στους 0 °C και η προσθήκη EtOH (4 mL) και NaBH<sub>4</sub> (1 g). Η αντίδραση αναδεύεται έντονα για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ύστερα προστίθεται πρόσφατο παρασκευασμένο διάλυμα υδατικού KOH σε EtOH (11 mL, 16 g KOH αραιωμένο σε 22 mL απεσταγμένου ύδατος) και το προκύπτον μείγμα αναδεύεται για 1 ώρα. Προστίθεται H<sub>2</sub>O (30 mL) και ακολουθούν εκχυλίσεις της υδατικής φάσης με Et<sub>2</sub>O, ενώ η οργανική φάση εκπλένεται με κεκορεσμένο διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου. Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ενώ ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών PE:AcOEt.

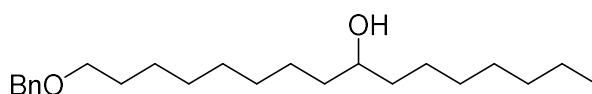
Άχρωμο έλαιο, 70% απόδοση (1 g), Rf (10) = 0.59 .

**Σύστημα έκλουσης:** PE/ AcOEt 8/2.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47-7.28 (5H, m, ArH), 4.50 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 3.46 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 2.98-2.83 (1H, m, OCH), 2.75 (1H, t, *J* = 4.5 Hz, OCH), 2.46 (1H, dd, *J* = 5.0, 2.8 Hz, OCH), 1.64-1.23 (14H, m, 7 x CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.6, 128.3, 127.5, 127.4, 72.8, 70.4, 52.4, 47.1, 32.4, 29.7, 29.4, 29.3, 26.1, 25.9.

**16-(Βενζυλοξυ)δεκαεξαν-8-όλη (116)<sup>[100]</sup>**



Σε ξηρή σφαιρική φιάλη που περιέχει ιωδιούχο χαλκό(I) (180 mg, 0.04 mmol, 10% ως προς το αντιδραστήριο Grignard) υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται αντιδραστήριο Grignard (διάλυμα 2M σε διαιθυλαιθέρα, 5 mL, 0.92 mmol) και το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση στους -40 °C. Μετά από την πάροδο 5-10 λεπτών γίνεται στάγδην προσθήκη του εποξειδίου σε άνυδρο THF (18 mL). Η αντίδραση αφήνεται για 1 ώρα υπό ανάδευση στους -40 °C και στη συνέχεια ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). Ακολουθούν εκχυλίσεις της υδατικής φάσης με Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης για καθαρισμό του προϊόντος με σύστημα διαλυτών PE: AcOEt.

Λευκό στερεό, 70% απόδοση (1 g), Rf (11) = 0.45.

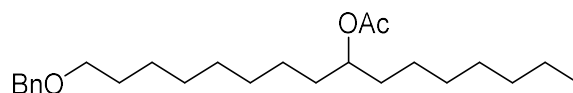
**Σύστημα έκλουσης:** PE/ AcOEt 7/3.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.18 (5H, m, ArH), 4.50 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 3.67-3.53 (1H, m, CHOH), 3.46 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 1.68-1.50 (3H, m, CH<sub>2</sub>, OH), 1.49-1.16 (24H, m, 12 x CH<sub>2</sub>), 0.88 (3H, t, *J* = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.6, 128.3, 127.6, 127.4, 72.8, 71.9, 70.4, 37.5, 37.4, 31.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 26.1, 25.7, 25.6, 22.6, 14.1.

**Αιθανοϊκός 16-(βενζυλοξυ)δεκαεξαν-8-οϋλεστέρας (117)<sup>[100]</sup>**





Σε διάλυμα 16-(βενζυλοξυ)εξαδεκαν-8-όλης (600 mg, 1.72 mmol) σε άνυδρο  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL), που αναδεύεται στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθενται άνυδρη πυριδίνη (0.17 mL, 2.58 mmol) και ακέτυλο χλωρίδιο (0.24 mL, 3.44 mmol). Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη υδατικού κεκορεσμένου διαλύματος  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL). Η υδατική φάση εκχυλίζεται με  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και ξηραίνονται με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη με συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση και χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών PE: $\text{Et}_2\text{O}$ .

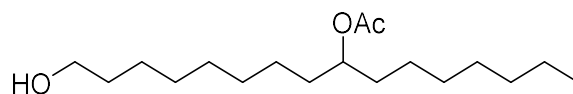
Υποκίτρινο έλαιο, 93% απόδοση (624.1 mg),  $R_f(4) = 0.5$ .

**Σύστημα έκλουσης:** PE /  $\text{Et}_2\text{O}$  9/1 και 8/2.

**$^1\text{H}$  NMR** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52-7.10 (5H, m, ArH), 4.95-4.75 (1H, m, CHOCO), 4.49 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 3.45 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 2.03 (3H, s, CH<sub>3</sub>CO), 1.70-1.42 (8H, m, 4 x CH<sub>2</sub>), 1.40-1.18 (18H, m, 9 x CH<sub>2</sub>), 0.89 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.9, 138.6, 128.3, 127.6, 127.4, 74.4, 72.8, 70.4, 34.1, 31.8, 29.7, 29.4, 29.2, 26.1, 25.3, 22.6, 21.3, 14.1.

#### **Αιθανοϊκός 16-υδροξυδεκαεξαν-8-οϋλεστέρας (118)<sup>[100]</sup>**



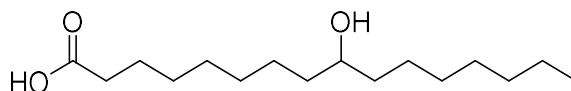
Σε διάλυμα αιθανοϊκού 16-(βενζυλοξυ)δεκαεξαν-8-οϋλεστέρας (624 mg, 1.59 mmol) σε MeOH (20 mL), προστίθεται 10% Pd/C. Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση και υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου για 16 ώρες. Ακολουθεί διήθηση με celite και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση από όπου παραλαμβάνεται το καθαρό προϊόν.

Υποκίτρινο έλαιο, 96% απόδοση (470 mg),  $R_f(5) = 0.19$ .

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.94-4.77 (1H, m, CHOCO), 3.61 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 2.02 (3H, s, CH<sub>3</sub>CO), 1.61-1.38 (9H, m, 4 x CH<sub>2</sub>, OH), 1.43-1.10 (18H, m, 9 x CH<sub>2</sub>), 0.86 (3H, t, *J* = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0, 74.4, 63.0, 34.1, 32.7, 31.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 25.6, 25.3, 25.2, 22.6, 21.3, 14.0.

### 9-Υδροξυ-δεκαεξανοϊκό οξύ (120)



Σε διάλυμα 9-αιθανοξυδεκαεξανοϊκού οξέος (150 mg, 0.42 mmol) σε μείγμα THF:H<sub>2</sub>O (1:1, 3 mL), προστίθεται LiOH (48 mg, 1.68 mmol) και το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Η υδατική φάση εκχυλίζεται μετά από την προσθήκη HCl 1N (10 mL) έως pH=1 στο μείγμα, με Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), και οι οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (1 x 30 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται και ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ενώ ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Ακολουθεί ανακρυστάλλωση με διαλύτη εξάνιο και παραλαμβάνεται το καθαρό προϊόν.

Λευκό στερεό, 84% απόδοση (95.8 mg), R<sub>f</sub> (7) = 0.5.

**Σημείο τήξης:** 72-75° C. (βιβλ. 60-62 °C)<sup>[100]</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.04 (2H, br s, 2 x OH), 3.66-3.51 (1H, m, CH), 2.33 (2H, t, *J* = 7.4, CH<sub>2</sub>CO), 1.71-1.14 (24H, m, 12 x CH<sub>2</sub>), 0.86 (3H, t, *J* = 5.4, CH<sub>3</sub>).

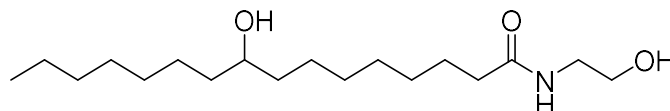
**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.5, 72.1, 37.4, 37.3, 34.0, 31.8, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 28.9, 25.6, 25.5, 24.6, 22.6, 14.1.

### Γενική μέθοδος για τη σύνθεση αμιδίων με αιθανολαμίνη

Σε διάλυμα καρβοξυλικού οξέος (1.00 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), προστίθενται EDCI.HCl (575 mg, 3.00 mmol), DMAP (37 mg, 0.30 mmol) και αιθανολαμίνη (0.12 mL, 2.00 mmol) στους 0° C και το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου υπό συνθήκες αργού για 16 ώρες. Στη συνέχεια προστίθεται H<sub>2</sub>O (20 mL) και η υδατική φάση εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL).

Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται και εκπλένονται διαδοχικά με κορεσμένο διάλυμα NaCl (20 mL), NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), HCl 1N (20 mL) και H<sub>2</sub>O (20 mL). Ο οργανικός διαλύτης συμπυκνώνεται, αφού η οργανική στιβάδα έχει ξηραθεί με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ακολουθεί χρωματογραφία στήλης για καθαρισμό του προϊόντος.

### 9-Υδροξυ-N-(2-υδροξυαιθυλ)δεκαεξαναμίδιο (110)



Λευκό στερεό, 38% απόδοση (33 mg), R<sub>f</sub> (2) = 0.25.

Σύστημα έκλουσης: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9/1.

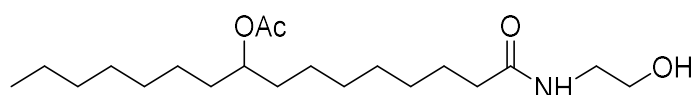
Σημείο τήξης: 106-109° C.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.64-3.44 (2H, m, CH<sub>2</sub>OH), 3.50 (1H, s, CH), 3.42-3.18 (2H, m, CH<sub>2</sub>NH), 2.20 (2H, t, J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>C=O), 1.72-1.20 (24H, m, 12 x CH<sub>2</sub>), 0.91 (3H, t, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 176.6, 72.4, 61.6, 42.9, 38.5, 38.4, 37.1, 33.0, 30.8, 30.7, 30.5, 30.3, 27.0, 26.8, 26.8, 23.7, 14.5.

HRMS C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>: [M+Na]<sup>+</sup> 338,2668 (Ακριβής μάζα 338,2666).

### 16-Αιθανοϊκός ((2-υδροξυαιθυλ)αμινο)-16-δεκαεξαν-8-οϋλεστέρας (122)



Άχρωμο λάδι, 62% απόδοση (70 mg), R<sub>f</sub> (1) = 0.5.

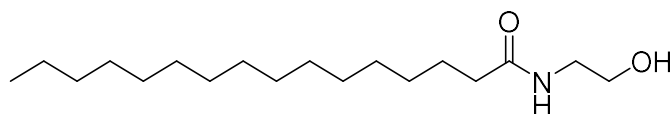
Σύστημα έκλουσης: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9.5/0.5.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.53 (1H, br s, NH), 4.87-4.72 (1H, m, CH), 3.65 (2H, t, J = 4.5 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.51 (1H, s, OH), 3.42-3.29 (2H, m, CH<sub>2</sub>NH), 2.26 (2H, t, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 1.99 (3H, s, CH<sub>3</sub>CO), 1.68-1.40 (6H, m, 3 x CH<sub>2</sub>), 1.35-1.13 (18H, m, 9 x CH<sub>2</sub>), 0.83 (3H, t, J = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.8, 171.2, 74.4, 62.2, 42.5, 36.4, 34.1, 34.0, 31.7, 29.5, 29.2, 29.1, 29.0, 25.6, 25.3, 25.2, 22.6, 21.3, 14.3.

**HRMS C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>:** [M+Na]<sup>+</sup> 380,2773 (Ακριβής μάζα 380,2771).

**N-(2-Υδροξυ-αιθυλ)παλμιταμίδιο (123)**



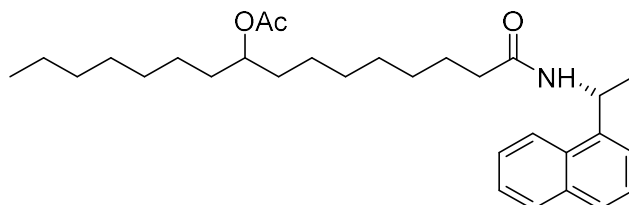
Λευκό στερεό, 85% απόδοση (295 mg), R<sub>f</sub> (2) = 0.5.

**Σημείο τήξης:** 95-97° C. (βιβλ. 95-96 °C) <sup>[105]</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> + στυγ CD<sub>3</sub>OD) δ 6.92 (1H, br s, NH), 3.75 (1H, s, OH), 3.54 (2H, t, *J* = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.24 (2H, t, *J* = 5.2 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 2.10 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 1.58-1.42 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.29-0.96 (24H, m, 12 x CH<sub>2</sub>), 0.78 (3H, t, *J* = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> + στυγ CD<sub>3</sub>OD) δ 174.9, 61.0, 41.9, 41.8, 36.3, 31.7, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 25.6, 22.5, 13.8.

**16-Αιθανοϊκός (((R)-1-(ναφθαλεν-1-υλ)αιθυλ)αμινο)-16-οξοεξαδεκάν-8-οϋλεστέρας (124)**



Σε διάλυμα 9-ακετοξυδεκαεξανοϊκού οξέος (20 mg, 0.06 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL), προστίθεται στους 0 °C Et<sub>3</sub>N (15.17 mg, 0.15 mmol), EDCI.HCl (14 mg, 0.07 mmol), HOBT (11 mg, 0.07 mmol) και (R)-(+)-ναφθυλαιθυλαμίνη (12 mg, 0.07 mmol) και αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Έπειτα προστίθεται στο μείγμα H<sub>2</sub>O (20 mL) και η υδατική φάση εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση και χρωματογραφία στήλης για καθαρισμό του προϊόντος με σύστημα έκλουσης PE:AcOEt.

Άχρωμο έλαιο, 60.5% απόδοση (17 mg), R<sub>f</sub> (5) = 0.64.

**Σύστημα έκλουσης:** PE / Et<sub>2</sub>O 8/2 και 7/3.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13-8.05 (1H, m, ArH), 7.89-7.76 (2H, m, ArH), 7.59-7.39 (4H, m, ArH), 6.02-5.85 (1H, m, CHNH), 5.79-5.67 (1H, m, NH), 4.89-4.75 (1H, m, CH), 2.13 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 2.02 (3H, m, CH<sub>3</sub>CO), 1.66 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 1.61-1.04 (24H, m, 12 x CH<sub>2</sub>), 0.87 (3H, t, *J* = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>) .

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.9, 170.9, 138.3, 133.9, 131.2, 128.7, 128.3, 126.5, 125.9, 125.1, 123.5, 122.5, 74.3, 44.4, 36.8, 34.1, 34.0, 31.8, 29.5, 29.2, 29.1, 25.6, 25.3, 25.2, 22.6, 21.3, 20.6, 14.1.

**HRMS C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>**: [M+Na]<sup>+</sup> 490,3288 (Ακριβής μάζα 490,3292)



## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

2-AF	2-Aminofluorene
2-AFF	2-Acetyl-aminofluorene
NAT	N-acetyltransferase
AAS	Anabolic androgenic steroid
Ac	Acetyl
BPA	Bisphenol A
BUN	Blood urea nitrogen
Bn	Benzyl
CAT	Catalase
Con-A	Concanavalin-A
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
ESI	Electrospray ionization
EDCI	3-(Ethyliminomethyleneamino)-N,N-dimethylpropan-1-amine
AcOEt	Ethyl acetate
FSH	Follicle pool
GOx	Glucose oxidase
Gtf	Glycosyltransferase
GSHPx	Glutathione peroxidase
GC-MS	Gas chromatography-mass spectrometry
10-HDA	10-Hydroxy-decenoic acid
3-HDA	3-Hydroxy-decanoic acid
9-HDA	9-hydroxy-(E)-decenoic acid
10-HDAA	10-Hydroxy-decanoic acid
HRMS	High resolution mass spectrometry
HUVECs	Human umbilical vein endothelial cells
Th	T-helper lymphocytes
HOBt	Hydroxybenzotriazole
IL	Interleukin
IFN- $\gamma$	Interferon gamma
IgE	Immunoglobulin E
ODA	9-Keto-(E)-decenoic acid
LPS	Lipopolysaccharide
LH	Luteinizing hormone
MRJPs	Major Royal Jelly Proteins
24MET	24-Methylene-cholesterol
MAD	Malondialdehyde
MMP	Matrix metalloproteinase
OXM	Oxymetholone
PCC	Pyridinium chlorochromate
PE	Petroleum ether
ROS	Reactive oxygen species
SOD	Superoxide dismutase
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha

T2DM	Type 2 diabetes mellitus
THF	Tetrahydrofuran
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl-oxyl
VEGF	Vascular endothelial growth factor
2-AF	2-Aminofluorene



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cornara L., Biagi M., Xiao J., & Burlando B. Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Front. Pharmacol.* **2017**, 1–20.
2. Melliou E., and Chinou I. Chemistry and bioactivity of royal jelly from Greece. *J. Agric. Food. Chem.* **2005**, 53, 8987–8992.
3. Leung R., Ho A., Chan J., Choy D., Lai C. Royal jelly consumption and hypersensitivity in the community. *Clin. Exp. Allergy.* **1997**, 27, 333–336.
4. Echigo T., Takenaka T., Takahashi K. On chemical composition of carboxylic acids in royal jelly. *Bulletin of the Faculty of Agriculture Tamagawa University [in Japanese]*. **1982**
5. Plettner E., Slessor K.N., Winston M.L., Oliver J.E. Caste-selective pheromone biosynthesis in honeybees. *Science* **1996**, 271, 1851– 1853.
6. Plettner E., Slessor K. N., Winston M. L. Biosynthesis of mandibular acids in honeybees (*Apis mellifera*): de novo synthesis, route of fatty acid hydroxylation and caste selective  $\beta$ -oxidation. *Insect. Biochem. Mol. Biol.* **1998**, 28, 31-42.
7. Lercker G., Caella P., Conte L.S., Ruini F. Component of royal jelly I: identification of the organic acids. *Lipids.* **1981**, 16, 912–919.
8. Isidorov V.A., Bakier S., Grzech I. Gas chromatographic-mass spectrometric investigation of volatile and extractable compounds of crude royal jelly. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* **2012**, 885–886, 109–116.
9. Lercker G., Caella P., Conte L.S., Ruini F., Giordani G. The lipid fraction, hydrocarbons and sterols. *J. Apic. Res.* **1982**, 21, 178– 184.
10. Noda N., Umebayashi K., Nakatani T., Miyahara K., Ishiyama K. Isolation and characterization of some hydroxy fatty and phosphoric acid esters of 10-hydroxy-2-decenoic acid from the royal jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Lipids.* **2005**, 40, 833–838.
11. Ferioli F., Marcazzan G.L., Caboni M.F. Determination of (E)-10hydroxy-2-decenoic acid content in pure royal jelly: a comparison between a new CZE method and HPLC. *J. Sep. Sci.* **2007**, 30, 1061– 1069.

- 
12. Scarselli R., Donadio E., Giuffrida M.G., Fortunato D., Conti A., Balestreri E., Felicioli R., Pinzauti M., Sabatini A.G., Felicioli A. Toward royal jelly proteome. *Proteomics*. **2005**, *5*, 769-76.
  13. Albert S., Klaudiny J., Simuth J. Molecular characterization of MRJP3, highly polymorphic protein of honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly. *Insect. Biochem. Molec.* **1999**, *29*, 427-34.
  14. Rosmilah M., Shahnaz M., Patel G., Lock J., Rahman D., Masita A., Noormalin A. Characterization of major allergens of royal jelly *Apis mellifera*. *Trop. Biomed.* **2008**, *25*, 243-51.
  15. Fujiwara S., Imai J., Fujiwara M., Yaeshima T., Kawashima T., Kobayashi K. A potent antibacterial protein in royal jelly. Purification and determination of the primary structure of royalisin. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 11333-7.
  16. Cabrera M.P., Baldissera G., Silvia-Gonçalves Da Costa L., Souza B.M., Riske K.A., Palma M.S., Ruggiero J.R., Arcisio-Miranda M. Combining experimental evidence and molecular dynamic simulations to understand the mechanism of action of the antimicrobial octapeptide Jelleine I. *Biochemistry*. **2014**, *53*, 4857-68.
  17. Fontana R., Mendes M.A., de Souza B.M., Konno K., César L.M., Malaspina O., Palma M.S. Jelleines: a family of antimicrobial peptides from the royal jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Peptides* **2004**, *25*, 919-28.
  18. Bilikova K., Hanes J., Nordhoff E., Saenger W., Klaudiny J., Simuth J. Apisimin a new serine-valine-rich peptide from honeybee (*Apis mellifera* L.) royal jelly: purification and molecular characterization. *FEBS. Lett.* **2002**, *528*, 125-9.
  19. Kamakura M. Royalactin induces queen differentiation in honeybees. *Nature*. **2011**, *473*, 478-83.
  20. Fujita T., Kozuka-Hata H., Ao-Kondo H., Kunieda T., Oyama M., Kubo T. Proteomic analysis of the royal jelly and characterization of the functions of its derivation glands in the honeybee. *J. Proteome. Res.* **2012**, *12*, 404–11.
  21. Sagona S., Turchi B., Fratini F., Giusti M., Torracca B., Nuvoloni R., Cerri D., Felicioli A. Preliminary evaluation of glucose oxidase and its products in vitro antimicrobial activities on *paenibacillus* larvae ATCC9545 vegetative form. *Bull. Insect.* **2015**, *68*, 233-7.

- 
22. Lercker G., Savioli S., Vecchi M.A., Sabatini A.G., Nanetti A., Piana L. Carbohydrate determination of royal jelly by high resolution gas chromatography (HRGC). *Food. Chem.* **1986**, *19*, 255-264.
23. Fahy E., Subramaniam S., Brown H.A., Glass C.K., Merrill A.H., Murphy R.C., Raetz C.R., Russell D.W., Seyama Y., Shaw W., Shimizu T., Spener F., van Meer G., VanNieuwenhze M.S., White S.H., Witztum J.L., Dennis E.A. A comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid. Res.* **2005**, *46*, 839–861.
24. Li Y., Xiang Q., Zhang Q., Huang Y., Su Z. Overview on the recent study of antimicrobial peptides: origins, functions, relative mechanisms and application. *Peptides* **2012**, *37*, 20715.
25. Fontana R., Mendes M.A., deSouza B.M., Konno K., Cesar L.M., Malaspina O., et al. Jelleines: a family of antimicrobial peptides from the royal jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Peptides* **2004**, *25*, 919–928.
26. Fujiwara S., Imai J., Fujiwara M., Yaeshima T., Kawashima T., and Kobayashi K. A potent antibacterial protein in royal jelly. Purification and determination of the primary structure of royalisin. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 11333–11337.
27. Boukraâ L., Niar A., Benbarek H., Benhanifia M. Additive action of royal jelly and honey against staphylococcus aureus. *J Med Food.* **2008**, *11*, 190–192.
28. Bilikova K., Mirgorodskaya E., Bukovska G., Gobom J., Lehrach H., Simuth J. Towards functional proteomics of minority component of honeybee royal jelly: the effect of post-translational modifications on the antimicrobial activity of apalbumin2. *Proteomics.* **2009**, *9*, 2131–2138.
29. Alreshoodi F.M., and Sultanbawa Y. Antimicrobial activity of royal jelly. *Antiinfect. Agents.* **2015**, *13*, 50–59.
30. Yousefi B., Ghaderi S., Rezapoor-Lactooyi A., Amiri N., Verdi J. and Shoaie Hassani A. Hydroxy decenoic acid down regulates *gtfB* and *gtfC* expression and prevents streptococcus mutans adherence to the cell surfaces. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **2012**, *11*.
31. Chung J.G. Effects of butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT) on the acetylation of 2-aminofluorene and DNA-2-aminofluorene adducts in the rat. *Toxicol. Sci.* **1999**, *51*, 202-210.

- 
32. Nakaya M., Sasaki K., Yuki Yoshi A., Tachibana H., Yamada K. Effect of royal jelly on bisphenol A-induced proliferation of human breast cancer cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 253–255.
33. Izuta H., Chikaraishi Y., Shimazawa M., Mishima S., Hara H. 10-Hydroxy-2-decenoic acid, a major fatty acid from royal jelly, inhibits VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* **2009**, *6*, 489–494.
34. Guo H., Kouzuma Y., Yonekura M. Structures and properties of antioxidative peptides derived from royal jelly protein. *Food. Chem.* **2009**, *113*, 238–245.
35. Silici S., Ekmekcioglu O., Eraslan G., Demirtas A. Antioxidative effect of royal jelly in cisplatin induced testes damage. *Urology.* **2009**, *74*, 545–551.
36. Kim J., Kim Y., Yun H. “Royal jelly enhances migration of human dermal fibroblasts and alters the levels of cholesterol and sphinganine in an in vitro wound healing model”. *Nutr. Res. Pract.* **2010**, *4*, 362–368.
37. Abdelatif M., Yakoot M., Etmaan M. Safety and efficacy of a new honey ointment on diabetic foot ulcers: a prospective pilot study. *J. Wound. Care.* **2008**, *17*, 108–110.
38. Pourmoradian S., Mahdavi R., Mobasser M., Faramarzi E., Mobasser M. Effects of royal jelly supplementation on glycemic control and oxidative stress factors in type 2 diabetic female: a randomized clinical trial. *Chin. J. Integr. Med.* **2014**, *20*, 347–352.
39. Feng M., Fang Y., Han B., Xu X., Fan P., Hao Y., Qi Y., Hu H., Huo X., Meng L. In-depth N-glycosylation reveals species-specific modifications and functions of the royal jelly protein from western (*Apis mellifera*) and eastern honeybees (*Apis cerana*). *J. Proteome. Res.* **2015**, *14*, 5327–5340.
40. Kashima Y., Kanematsu S., Asai S., Kusada M., Watanabe S., Kawashima T., Nakamura T., Shimada M., Goto T., Nagaoka S. Identification of a novel hypocholesterolemic protein, major royal jelly protein 1, derived from royal jelly. *PLoS. One.* **2014**, *9*, 105073
41. Gasic S., Vucevic D., Vasilijic S., Antunovic M., Chinou I., Colic M. Evaluation of the immunomodulatory activities of royal jelly components in vitro. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **2007**, *29*, 521–36.

- 
42. Erem C., Deger O., Ovali E., Barlak Y. The effects of royal jelly on autoimmunity in Graves' disease. *Endocrine*. **2006**, *30*, 175–183.
43. Mosmann T. R., Cherwinski H., Bond M. W., Giedlin M. A., Coffman R. L. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* **1986**, *136*, 2348–2357.
44. Oka H., Emori Y., Kobayashi N., Hayashi Y., Nomoto K. Suppression of allergic reactions by royal jelly in association with the restoration of macrophage function and the improvement of Th1/Th2 cell responses. *Int. Immunopharmacol.* **2001**, *1*, 521–532.
45. Okamoto I., Taniguchi Y., Kunikata T., Kohno K., Iwaki K., Ikeda M., Kurimoto M. Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo. *Life. Sci.* **2003**, *73*, 2029–2045.
46. Keizo K., Iwao Ok., Osamu S., Norie A., Kanso I., Masao I. & Masashi K.. Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages. *Biosci. Biotech. Bioch.* **2004**, *68*, 138-145.
47. Mishima S., Suzuki K.M., Isohama Y., Kuratsu N., Araki Y., Inoue M., Miyata T. Royal jelly has estrogenic effects in vitro and in vivo. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *101*, 215–220.
48. Suzuki K.M., Isohama Y., Maruyama H., Yamada Y., Narita Y., Ohta S., Araki Y., Miyata T., Mishima S. Estrogenic activities of fatty acids and a sterol isolated from royal jelly. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* **2008**, *5*, 295–302.
49. Pavlatos A.M., Fultz O., Monberg M.J., Vootkur A. Review of oxymetholone: a 17 $\alpha$ -alkylated anabolic-androgenic steroid. *Clin. Ther.* **2001**, *23*, 789-801.
50. Najafi G., Nejati V., Jalali A.S., Zahmatkesh E. Protective role of royal jelly in oxymetholone-induced oxidative injury in mouse testis. *Iran. J. Toxicology.* **2014**, *8*, 1073–1080.
51. Imai M., Umezawa A., Qin J., Miyado K., Yamakawa N., Takahashi Y. Molecular alterations during female reproductive aging: can aged oocytes remind youth? in *Intech Open Access Publisher, Croatia.* **2012**.
52. Koya-Miyata S., Okamoto I., Ushio S., Iwaki K., Ikeda M., Kurimoto M. Identification of a collagen production-promoting factor from an extract of

- 
- royal jelly and its possible mechanism. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, *68*, 767–773.
53. Yang X. Y., Yang D. S., Wei Z., Wang J. M., Li C. Y., Hui Y. 10-Hydroxy-2-decenoic acid from royal jelly: a potential medicine for RA. *J. Ethnopharmacol.* **2010**, *128*, 314–321.
54. Zamani Z., Reisi P., Alaei H., Pilehvarian A. A. Effect of royal jelly on spatial learning and memory in rat model of streptozotocin induced sporadic Alzheimer's disease. *Advanced. Biomedical. Research.* **2012**, *1*, 1–6.
55. Rosmilah M., Shahnaz M., Patel G., Lock J., Rahman D., Masita A., et al. Characterization of major allergens of royal jelly *Apis mellifera*. *Trop. Biomed.* **2008**, *25*, 243–251.
56. Townwend G. F., Lucas C. C. The chemical nature of royal jelly. *Biochem. J.* **1940**, *34*, 1155.
57. Butenandt, H. Rembold. Royal jelly of the honeybee. I. Isolation, constitution analysis, and incidence of 10-hydroxy-delta 2-decenoic acid. *Z. Physiol. Chem.* **1957**, *308*, 284-9.
58. Fray G. I., Jaeger R. H., Morgan E. D., Robinson R., Sloan A. D. B. Synthesis of trans-10-hydroxydec-2-enoic acid and related compounds. *Tetrahedron.* **1961**, *15*, 18-25.
59. Barker S. A., Foster A. B., Lamb D. C., Hodgson N. Identification of 10-hydroxy-delta 2-decenoic acid in royal jelly. *Nature.* **1959**, *183*, 996-997.
60. Fray G. I., Jaeger R. H., Robinson R. Synthesis of royal jelly Acid. *Bee. World.* **1961**, *42*, 12-13.
61. Sisido K., Kawanisi M., Kondô K., Morimoto T., Saitô A., & Hukue N. Syntheses of 9-keto- and 10-hydroxy-trans-2-decenoic acids and related compounds. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4073–4076.
62. Smissman E. E., Muren J. F., Dahle N. A. The synthesis of royal jelly acid and its homologs from cycloalkanones. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3517–3520.
63. Tsuji J., Masaoka K., Takahashi T., Suzuki, A., Miyaura N. Synthesis of 10-hydroxy-2-decenoic acid (royal jelly acid) from the butadiene telomer. *B. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2507–2508.
64. Fujisawa T., Sato T., Itoh T. A novel synthesis of royal jelly acids and queen substance by the five carbon homologation using  $\beta$ -vinyl- $\beta$ -propiolactone. *Chem. Let.* **1982**, *11*, 219–220.

- 
65. Chiron R. New synthesis of royal jelly acid. *J. Chem. Eco.* **1982**, *8*, 709–713.
66. Stowell J.C. Short synthesis of the sex pheromone of the pink bollworm moth. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 244–245.
67. Bestman H. J., Kunstmann R., Schulz H. Reactions of phosphine alkylenes. XV. Synthesis of queen substance and trans-10-hydroxy-2-decen-1-oic acid (royal jelly acid). *Justus. Liebigs. Ann. Chem.* **1966**, *699*, 33–39.
68. Kharisov R. Y., Botsman O. V., Botsman L. P., Ishmuratova N. M., Ishmuratov G. Y., Tolstikov G. A. *Chem. Nat. Compd.* **2002**, *38*, 145–148.
69. Ishmuratov G. Y., Yakovleva M. P., Tambovtsev K. A., Legostaeva Y. V., Kravchenko L. V., Ishmuratova N. M., Tolstikov G. A. Two approaches to the synthesis of 9-oxo- and 10-hydroxy-2E-decenoic acids, important components of queen substance and royal jelly of honeybees *Apis mellifera*. *Chem. Nat. Compd.* **2008**, *44*, 74–76.
70. Olszewski T. K., Bomont C., Coutrot P. & Grison C. Lithiated anions derived from (alkenyl) pentamethyl phosphoric triamides: Useful synthons for the stereoselective synthesis of 9-oxo- and 10-hydroxy-2(E)-decenoic acids, important components of queen substance and royal jelly of honeybee *Apis mellifera*. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 2354–2358.
71. Zong Q-S., Wu J-Y. A new approach to the synthesis of royal jelly acid. *Chem. Nat. Compd.* **2014**, *50*, 399–401.
72. Heppell J. T., Boon W.C., Al-Rawi J.M.A. Synthesis of (E)-10-hydroxy-2-decenoic acid ethyl ester via a one-pot tandem oxidation-Wittig process. *Org. Commun.* **2018**, *11*, 168–172.
73. English J., Bonner J., Haagen-Smit A. J. The wound hormones of plants II. The isolation of a crystalline active substance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **1939**, *25*, 323–329.
74. English J., Bonner J., Haagen-Smit A. J. The wound hormones of plants. IV. Structure and synthesis of a traumatin. *J. Org. Chem.* **1939**, *61*, 3434–3436.
75. Prakasa Rao A. S. C., Nayak U. R., Dev S. A convenient preparation of trans-2-dodecenedioic Acid (Traumatic Acid). *Synthesis.* **1975**, 608–609.
76. Zakharkin L. I., Guseva V. V., Churilova I. M. Synthesis of traumatoic (2e-dodecenedioic) acid from dodecanedioic acid. *Russ. Chem. B.* **1983**, *32*, 419–421.

- 
77. Schreurs P. H. M., Montijn P. P., Hoff S. A new synthesis of trans-2-dodecene-1, 12-dioic acid (traumatic acid) (Short communication). *Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays-Bas*. **2010**, *90*, 1331–1332.
78. Chauvin Y., Hérisson J-L. *Makromol Chem*. **1971**, *141*, 161.
79. Trnka T. M. & Grubbs R. H. The development of L<sub>2</sub>X<sub>2</sub>RuCHR olefin metathesis catalysts: an organometallic success story. *Accounts. Chem. Res*. **2001**, *34*, 18-29.
80. Casey C. P. 2005 Nobel Prize in Chemistry. Development of the olefin metathesis method in organic synthesis. *J. Chem. Educ*. **2006**, *83*, 192.
81. Garber S. B., Kingsbury J. S., Gray B. L., Hoveyda A. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 8168.
82. Gessler S., Randl S., Blechert S. *Tetrahedron. Lett*. **2000**, *41*, 9973.
83. Chatterjee A. K., Choi T-L., Sanders D. P., Grubbs R. H. A general model for selectivity in olefin cross metathesis. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 11360–11370.
84. Vougioukalakis, G. C., Grubbs, R. H. Ruthenium-based heterocyclic carbene-coordinated olefin metathesis catalysts. *Chem. Rev*. **2010**, *110*, 1746–1787.
85. Vorfalt T., Wannowius K. J., Plenio H., *Angew. Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 5533.
86. Hoveyda H., Gillingham D. G., Veldhuizen J. J. V., Kataoka O., Garber S. B., Kingsbury J. S., Harrity J. P. A. *Org. Biomol. Chem*. **2004**, *2*, 8 – 23.
87. Sanford M. S., Love J. A., Grubbs R. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 6543 – 6554.
88. Vougioukalakis G. C., Grubbs R. H. *Chem. Eur. J*. **2008**, *14*, 7545 – 7556.
89. Vougioukalakis G. C., Grubbs R. H. Synthesis and activity of ruthenium olefin metathesis catalysts coordinated with thiazol-2-ylidene Ligands. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 2234-2245.
90. Chan L. C., Cox, B. G. Kinetics of amide formation through carbodiimide/N-hydroxybenzotriazole (HOBt) Couplings. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 8863–8869.
91. Neises B., Steglich W., *Angew. Chem. Int. Ed*. **1978**, *17*, 522-524.
92. Shioiri T., Irako N. An efficient synthesis of Sulfobacin (Flavocristamide B), Sulfobacin B, and Flavocristamide A. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 9129–9142.



- 
93. Farquhar D., Cherif A., Bakina E., Nelson J. A. Intensely potent doxorubicin analogues: structure–activity relationship. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 965–972.
94. Zhang C., Zhao X.-F. Iodobenzene dichloride as a stoichiometric oxidant for the conversion of alcohols into carbonyl compounds; two facile methods for its preparation. *Synthesis.* **2007**, 551–557.
95. Trost B. M., Hiroi K., Jungheim L. N. Oxidative seco rearrangement. A novel carbon-carbon bond cleavage. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1839–1847.
96. Mostyn S. N., Carland J. E., Shimmon S., Ryan R. M., Rawling T., Vandenberg R. J. Synthesis and characterization of novel acyl-glycine inhibitors of GlyT2. *ACS. Chem. Neurosci.* **2017**, *8*, 1949–1959.
97. Kondoh A., Arlt A., Gabor B., Fürstner A. Total synthesis of nominal gobienine A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7731 – 7738.
98. Jin Z. S., Zhang L. C., Piao H. R., Song Z. Z. *J. Yanbian. Med. College.* **1992**, *15*, 19.
99. Skowerski K., Białecki J., Czarnocki S. J., Żukowska K., Grela K. Effective immobilisation of a metathesis catalyst bearing an ammonium-tagged NHC ligand on various solid supports. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 5–15.
100. Mountanea O. G., Limnios D., Kokotou M. G., Bourboula A., Kokotos G. Asymmetric synthesis of saturated hydroxy fatty acids and fatty acid esters of hydroxy fatty acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**.
101. Li X.-L., Zhang K., Jiang J.-L., Zhu R., Wu W.-P., Deng J., Fu Y. Synthesis of medium-chain carboxylic acids or  $\alpha,\omega$ -dicarboxylic acids from cellulose-derived platform chemicals. *Green. Chemistry.* **2018**, *20*, 362–368.
102. Endres G. F., Epstein J. Synthesis of some hydroxamic acids. Reactivity with isopropyl methylphosphonofluoridate (GB). *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1497-1501.
103. Pal A., Mahapatra R. D., Dey J. Comparison of the gelation behaviour of N-substituted tetradecanamide amphiphiles in organic liquids: effect of hydrogen-bonding ability of the head-group. *RSC. Advances.* **2014**, *4*, 7760.
104. Sabitha G., Chandrashekar G., Yadagiri K., Yadav J. S. Enantioselective synthesis of (+)-patulolide C via proline-catalyzed

---

sequential  $\alpha$ -aminooxylation and Horner-Wadsworth-Emmons olefination. *Tetrahedron. Lett.* **2010**, *51*, 3824–3826.

105. Guan L.-P., Zhao D.-H., Xiu J.-H., Sui X., Piao H.-R., Quan Z.-S. Synthesis and anticonvulsant activity of N-(2-Hydroxy-ethyl) amide derivatives. *Archiv. Der. Pharmazie.* **2009**, *342*, 34–40.

