

90

ΑΝΩΤΑΤΗ ΓΕΩΠΟΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Μ. Π. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ

ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΑΠΟ ΦΟΥΡΑΝΙΟ

ΣΥΝΘΕΣΗ
ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

A.

ΔΕΟΞΥΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΩΝ
ΔΕΟΞΥΑΜΙΝΟΠΟΛΥΟΛΩΝ
ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΟΚΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕ Pt

B.

ΣΥΜΠΑΘΟΜΙΜΗΤΙΚΩΝ
ΑΜΙΝΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟ

ΚΩΝ-ΝΟΥ ΧΟΝΔΡΟΥ

ΧΗΜΙΚΟΥ

ΑΘΗΝΑ 1986

ΑΝΩΤΑΤΗ ΓΕΩΠΟΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Μ. Π. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ

ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΑΠΟ ΦΟΥΡΑΝΙΟ

ΣΥΝΘΕΣΗ
ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

A.

ΔΕΟΞΥΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΩΝ
ΔΕΟΞΥΑΜΙΝΟΠΟΛΥΩΛΩΝ
ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΟΚΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕ Pt

B.

ΣΥΜΠΑΘΟΜΙΜΗΤΙΚΩΝ
ΑΜΙΝΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟ
ΚΩΝ-ΝΟΥ ΧΟΝΔΡΟΥ
ΧΗΜΙΚΟΥ

ΑΘΗΝΑ 1986

Εισηγητής : Καθηγητής Μ. Π. Γεωργιάδης

Ἡ ἔγκριση τῆς παρουσίας διδακτορικῆς διατριβῆς ὑπὸ τῆς
Ἀνωτάτης Γεωπονικῆς Σχολῆς Ἀθηνῶν δέν ὑποδηλοῖ ἀποδο-
χὴν τῶν γνώμων τοῦ συγγραφέως"

(Νομ. 5343/1932 ἄρθρ. 202)

Στη γυναίκα μου Φανή και στα
παιδιά μου Μίνα και Παναγιώτη

Ευχαριστίες

Η εργασία αυτή έγινε στο Εργαστήριο της Γενικής Χημείας της Ανωτάτης Γεωπονικής Σχολής της Αθήνας.

Οφείλω θερμότατες ευχαριστίες στον Καθηγητή Μ. Π. Γεωργιάδη, ο οποίος έθεσε στη διάθεσή μου τα υλικά και τον εξοπλισμό του Εργαστηρίου, μου ανέθεσε το θέμα, με εισήγαγε στον τομέα της σύνθεσης και με κατεύθυε με απερίγραπτο ζήλο και ενθουσιασμό στην όλη μου εργασία.

Θερμές ευχαριστίες επιθυμώ να εκφράσω στον Λέκτορα του Εργαστηρίου Μ. Πολυσίου, για τη βοήθειά του στη συνέχιση της εργασίας μου και για τη συμβολή του στην εξήγηση των αποτελεσμάτων.

Ευχαριστώ επίσης τον συνάδελφο Α. Τσεκούρα, ο οποίος μου μετέδωσε τις πολυτελείς Εργαστηριακές του γνώσεις.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Δρ. Η. Κουλαδούρο και τους επιστημονικούς συνεργάτες Β. Κωνσταντίνου, Σ. Χαρουτουνιάν και Ι. Γράψα, που με βοήθησαν στις δύσκολες στιγμές της εργασίας.

Ευχαριστώ ακόμη το Ε.Δ.Τ.Π. του Εργαστηρίου Ζ. Θαλασσινού και Π. Κόντη.

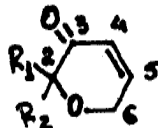
Ακόμη επιθυμώ να ευχαριστήσω τον Λέκτορα του Πανεπιστημίου Αθηνών Μ. Καζάνη και τον Λέκτορα του Ε.Μ.Π. Μ. Κοντονάσιο, για τη βοήθειά τους στις καταλυτικές υδρογονώσεις υπό πίεση.

Τέλος θερμά ευχαριστώ τη γυναίκα μου Φανή Χονδρού, για τον σχεδιασμό των πινάκων.

ΜΕΡΟΣ Α΄

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ



Το μόριο της 2H-πυραν-3(6H)-όνης

όπου R_1 , R_2 = αλκυλο- ή φαινυλο- ή αραλκυλο- ή H-, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δόμηση ποικίλων ενώσεων βιολογικού ενδιαφέροντος. Ένα εργαστήριο που έχει χρησιμοποιήσει τις ενώσεις αυτές για ποικίλες περαιτέρω συνθέσεις, είναι το εργαστήριο Γενικής Χημείας της Α.Γ.Σ.Α.

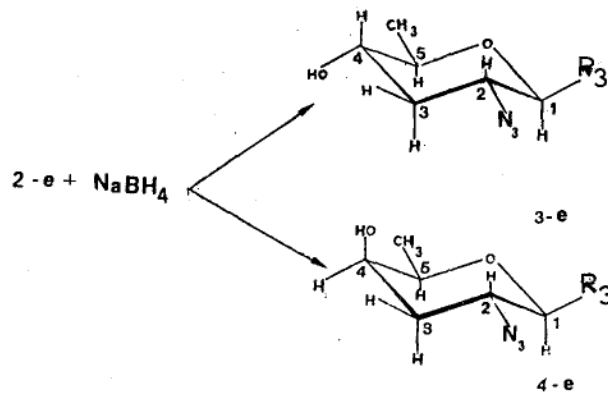
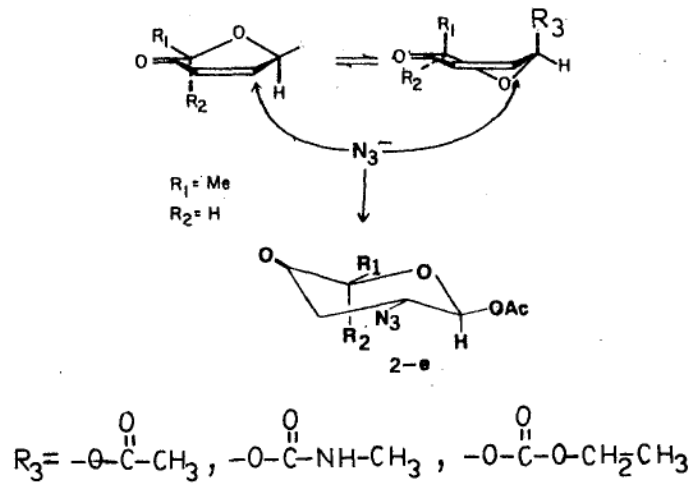
Η συνθετική χρησιμότητα της 2H-πυραν-3(6H)-όνης, οφείλεται στο ότι, το μόριο αυτό έχει ένα καρβονύλιο και διπλό δεσμό σε συζυγιακή θέση και άρα είναι δυνατόν να δώσει προσθήκη Michael^{1,4}, με τη προϋπόθεση ότι το υδροξύλιο στη θέση 6 είναι προστατευμένο.

Τα προϊόντα προσθήκης Michael είναι ασταθή και για το λόγο αυτό, μια εν συνεχεία αναγωγή^{1,4} του καρβονυλίου προς υδροξύλιο τα σταθεροποιεί.

Τα πρώτα προϊόντα προσθήκης Michael από 2H-πυραν-3(6H)-όνες παρασκευάστηκαν από τον Μ. Π. Γεωργιάδη στα εργαστήρια της Ayerst¹ αμέσως μετά την σύνθεση των 2H-πυραν-3(6H)-ονών από τον Y. Lefebvre⁵ στα ίδια εργαστήρια. Μετά ακολούθησε η παρασκευή ποικίλων προϊόντων προσθήκης Michael από άλλους ερευνητές^{3,4}, όπως και η προσθήκη Michael σε ισομερείς ενώσεις της 2H-πυραν-3(6H)-όνης που παρασκευάζονται από σάκχαρα².

Εν τούτοις, η περισσότερο ίσως χρήσιμη μεθοδολογία προσθήκης Michael έγινε από τους Μ. Π. Γεωργιάδη και Η. Κουλαδορο⁶ στην 6-ακετο-6-6-καρβονικά- και 6-καρβαμιδικά παράγωγα των 2H-πυραν-3(6H)-ονών. Η εκλογή των υποκαταστατών δεν ήταν τυχαία και εστόχευε, αφ' ενός στη προστασία της 6-OH ομάδος για να γίνει δυνατή η προσθήκη Michael, αφ' ετέρου δε αποσκο

πούσε εν συνεχεία να είναι δυνατό τα προϊόντα αυτά να σχηματίσουν γλυκοζιτικούς δεσμούς στη θέση C-6 με καταλλήλως προστατευμένα σάκχαρα, δεσοξυστρεπταμίνη κλπ. για τη παρασκευή βιολογικώς χρήσιμων προϊόντων (Μουτασύνθεση αντιβιοτικών).



Εκτός των παραπάνω μετατροπών στο μόριο της 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης έχει επιτευχθεί - πάλι από ερευνητές του εργαστηρίου Χημείας της Α.Γ.Σ.Α. - η απομάκρυνση της 6-υδροξυ- ομάδας του εν λόγω μορίου που κάνει το νέο μόριο.

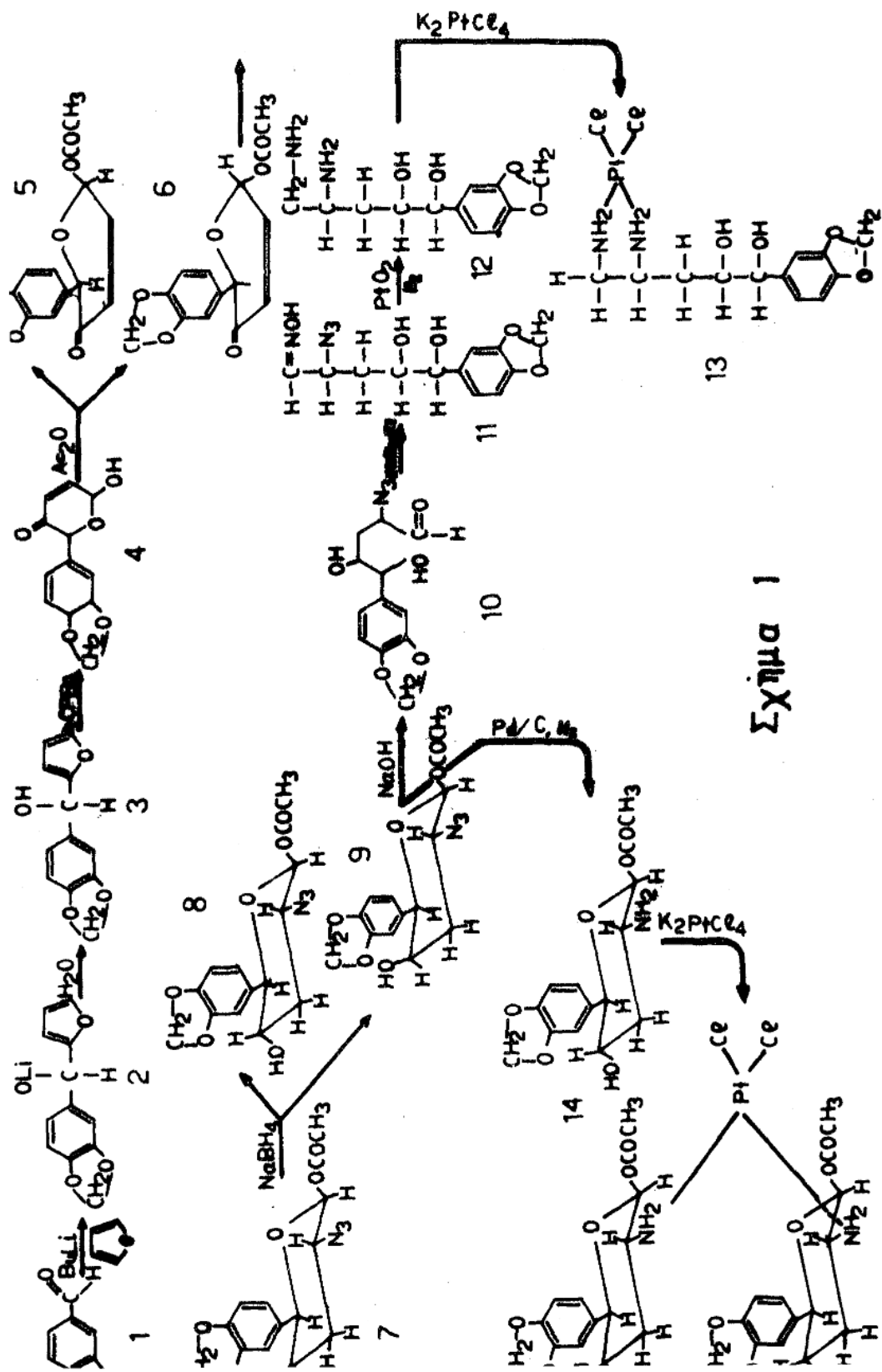
αρκετά σταθερό για να χρησιμοποιηθεί η καρβονυλική του ομάδα για τη σύνθεση ποικίλων προϊόντων με βιολογικό ενδιαφέρον^{7,8}.

Στη παρούσα εργασία, σκεφθήκαμε να προστατεύσουμε την 6-υδροξυ- ομάδα κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να είναι δυνατόν να την αποπροστατεύσουμε, δηλαδή να την ελευθερώσουμε μετά από τις χημικές μετατροπές του μορίου της 2H-πυραν-3(6H)-όνης. Προς τον σκοπό αυτόν, μετατρέψαμε τις 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνες σε οξικούς και καρβαμιδικούς εστέρες, οι οποίοι είναι αρκετά σταθεροί για να δώσουν είτε προϊόντα προσθήκης Michael, είτε παράγωγα του καρβονυλίου μετά την υδρογόνωση του διπλού δεσμού.

Έτσι με τη προσθήκη αζιδίου κατά Michael συνθέσαμε εστέρες 2-υποκατεστημένων-5-αζιδο-6-υδροξυ-τετραϋδρο-πυραν-3-ονών που με αναγωγή της καρβονυλικής του ομάδας δίνουν σταθερά προϊόντα. Εν συνεχεία ελευθερώσαμε το ημιακεταλικό υδροξύλιο, το οποίο είναι ένα κρυμμένο καρβονύλιο και ως εκ τούτου μπορεί να δώσει περαιτέρω γνωστές αντιδράσεις (π.χ. με υδροξυλαμίνη κλπ.). Μ' άλλα λόγια, αναπτύξαμε μεθοδολογία με την οποία είναι δυνατόν να παρασκευασθούν παράγωγα των 1,2-διαμινο-1,2,3-δεόξυ-πεντιτολών και η οποία αποδίδεται με τύπους στο σχήμα 1.

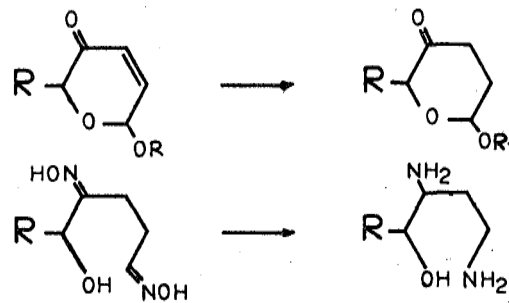
Η προαναφερθείσα μεθοδολογία σαν συνθετική πορεία είναι εξαιρετικά χρήσιμη, διότι πρακτικά είναι δύσκολο να παρασκευασθούν υποκατεστημένες 1,2-διαμινο-δεοξυ-πεντιτόλες του σχήματος 1 από σάκχαρα. Σκεφθήκαμε επίσης να βοηθήσουμε στη προσπάθεια του εργαστηρίου Γενικής Χημείας της Α.Γ.Σ.Α. να επεκτείνει το φάσμα μεθόδων παρασκευής ποικίλων προϊόντων από φουράνιο. Ας σημειωθεί ότι στην Ελλάδα υπάρχουν δυνατότητες παρασκευής φουρανίου με την αξιοποίηση υποπροϊόντων γεωργικής παραγωγής, τα οποία μένουν αναξιοποίητα.

Έτσι εκτός από τη παραπάνω μέθοδο παρασκευής 1,2-διαμινών (οι 2,4-διαμίνες έχουν ήδη παρασκευασθεί στο εργαστήριο Γενικής Χημείας της Α.Γ.Σ.Α.⁴), σκεφθήκαμε να παρασκευάσουμε και τις 1,4-διαμίνες, όπως συνοπτικά δίνεται στο σχήμα




Σχήμα 1

μα 2 και λεπτομερέστερα στο σχήμα 3.



Σχήμα 2

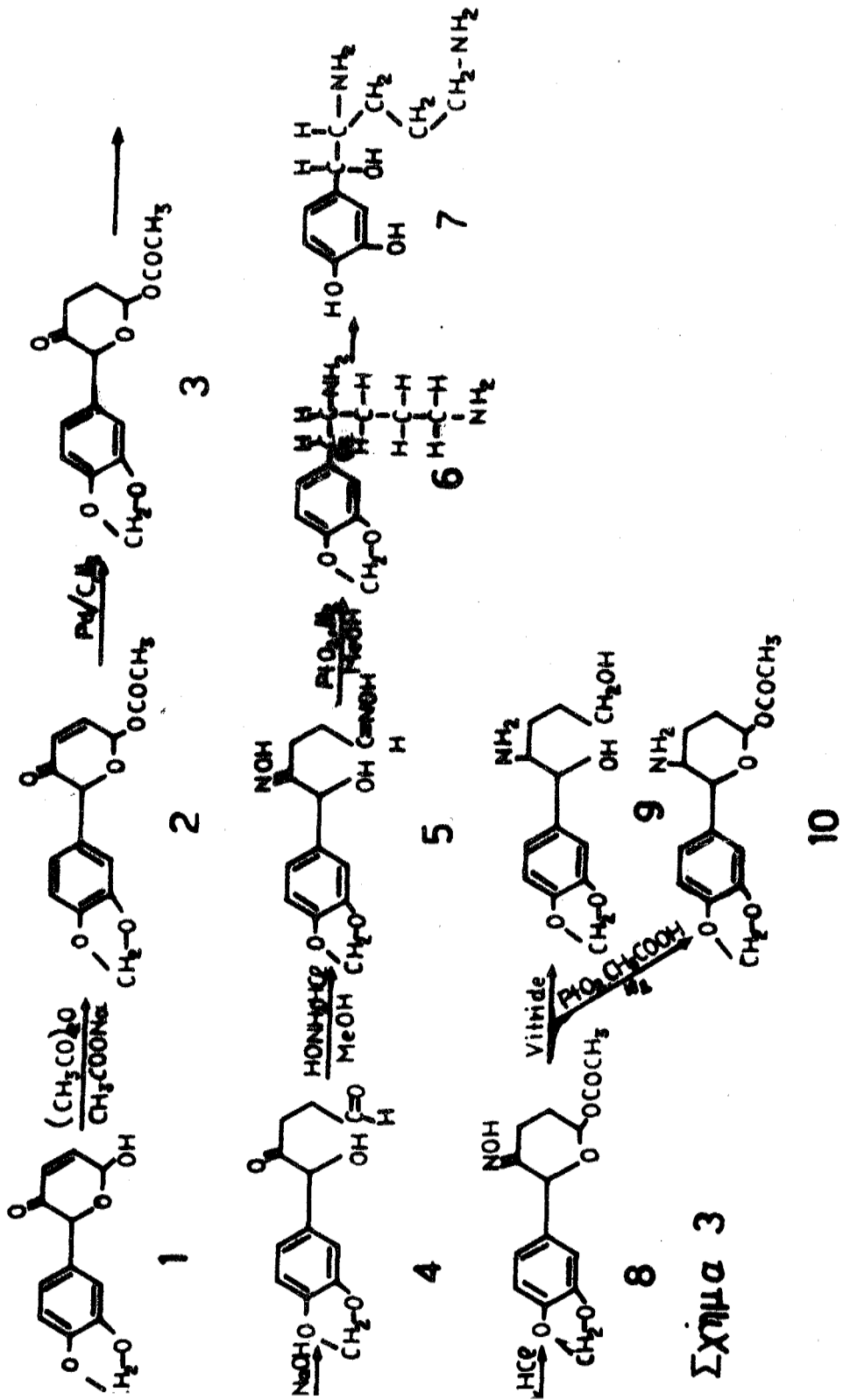
Όπου R = -OH, , αλκυλ-, εστρανυλ-, ιπυλ-, αραλϋλ- κλπ.

Στο σημείο αυτό διευκρινίζεται ότι, η μία από τις δυο αμινομάδες (Σχ. 3 αριθ. 6), ειδικότερα εκείνη στη θέση C-5 είναι ενωμένη με πρωτοταγή άνθρακα, ενώ η άλλη με δευτεροταγή άνθρακα. Ως εκ τούτου έχουν διάφορο χημική δραστηριότητα η οποία και επιτρέπει την προσωρινή προστασία της αμίνης στη θέση C-5 με την κατάλληλο ομάδα π.χ. τρίτυλο-ομάδα. Έτσι αφήνεται ελεύθερη η αμινο-ομάδα στη θέση C-2 για να μετατραπεί σε διμεθυλάμινο-, ισοπροπυλάμινο- κλπ παράγωγα. Όλες αυτές οι ενώσεις, αναμένεται να έχουν ποικιλία βιολογικής δράσης. Υπενθυμίζεται ότι η βιολογική δράση της αδρεναλίνης και νορ-αδρεναλίνης είναι τελείως διάφορες παρ'όλο ότι η πρώτη είναι μέθυλο-παράγωγο της δεύτερης. Η βιολογική εξειδίκευση δράσεως παραγώγων συμπαθομιμητικών αμινών δίνεται σε βιβλία φαρμακολογίας.

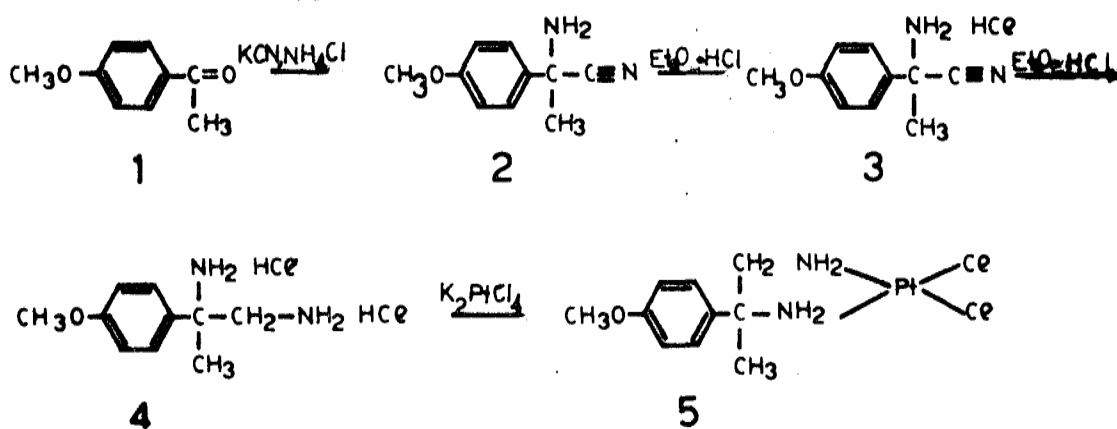
Όλες αυτές οι ενώσεις αναμένεται να έχουν ποικιλία βιολογικής δράσης. Επί παραδείγματι, η επί πλέον προπυλάμινο-ομάδα στην ένωση 9, σχήμα 3, που είναι ένα συμπαθομιμητικό ανάλογο, πιθανόν να παίζει και αυτή το φαρμακολογικό της ρόλο (π.χ. η διευκόλυνση της διαπερατότητας στο φράγμα αίματος εγκεφάλου και παραπλάνηση των ενζύμων που καταλύουν αντιδράσεις με αδρεναλίνη ή νορ-αδρεναλίνη).

Πέρα από όλα αυτά, γεγονός παραμένει ότι, η πορεία των σχημάτων 1, 3, 4, σε τελευταία ανάλυση είναι μέθοδοι για τη σύνθεση παραγώγων 1,2 και 1,4-διαμινών από φουράνιο, ήτοι καινούργια ή πρωτότυπη μεθοδολογία συνθέσεως.

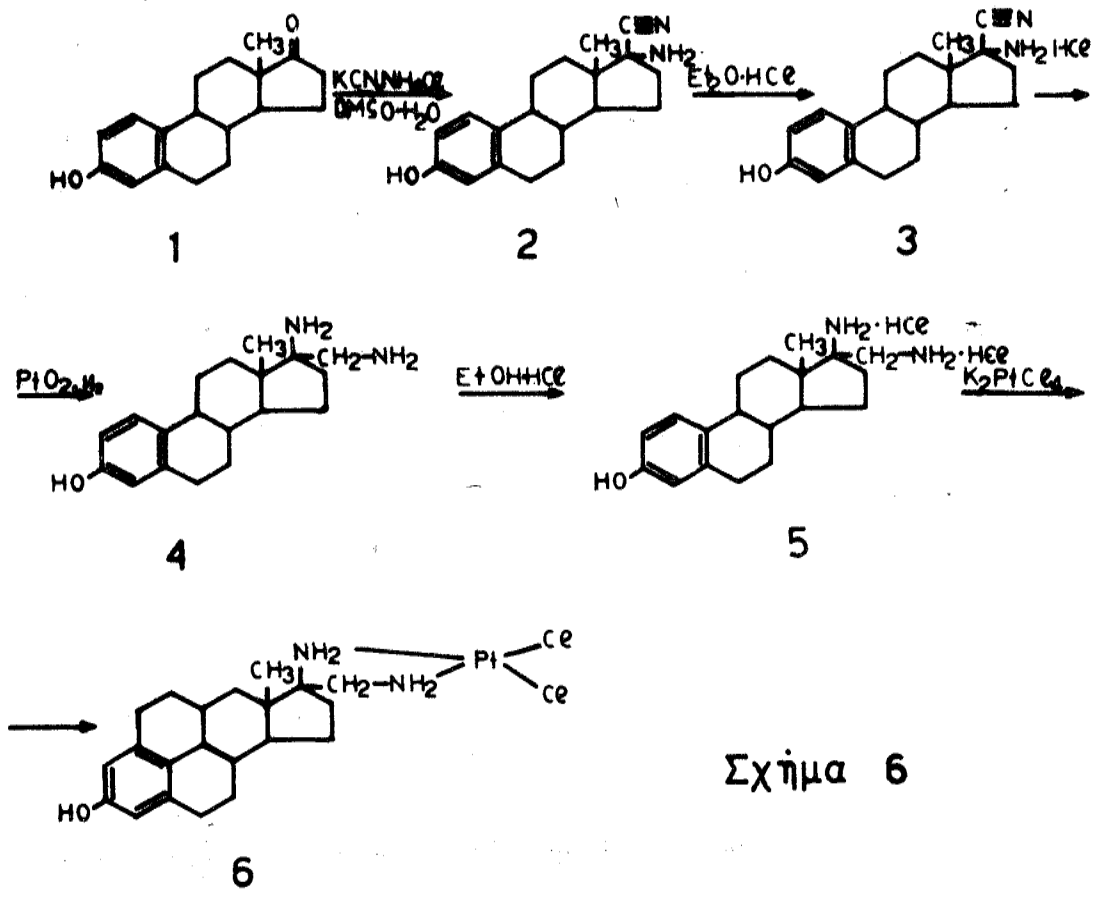
Πρέπει να σημειωθεί, ότι οι παραπάνω 1,3 και 1,4-διαμί-



Προϊόντα με α' ύλη
α. ΑΚΕΤΟΦΑΙΝΟΝΗ

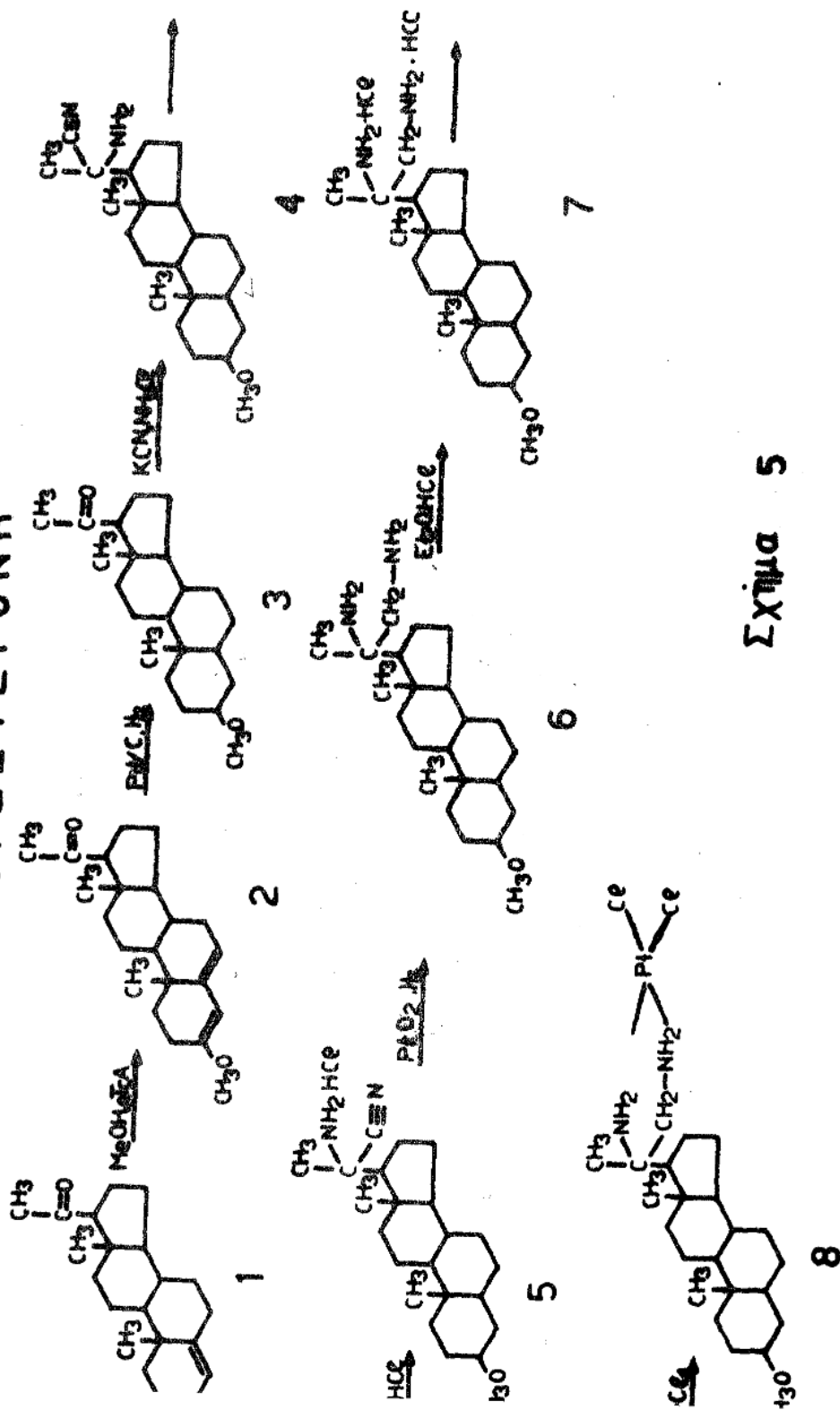


β. ΟΙΣΤΡΟΝΗ



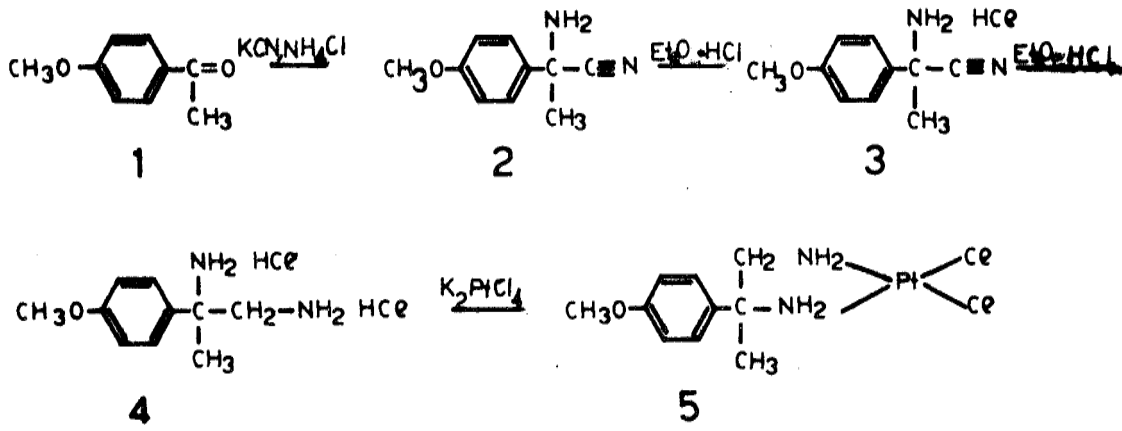
Σχήμα 6

ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ

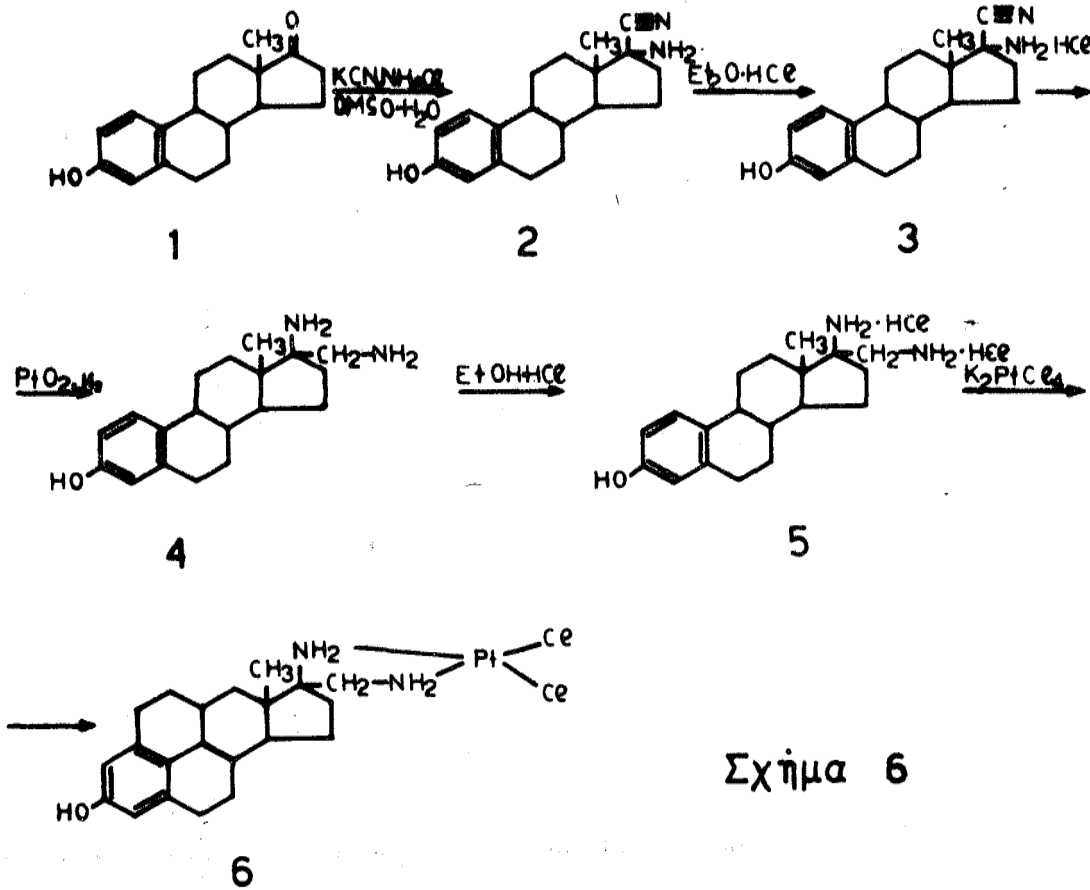


Σχήμα 5

Προϊόντα με α' ύλη
α. ΑΚΕΤΟΦΑΙΝΟΝΗ



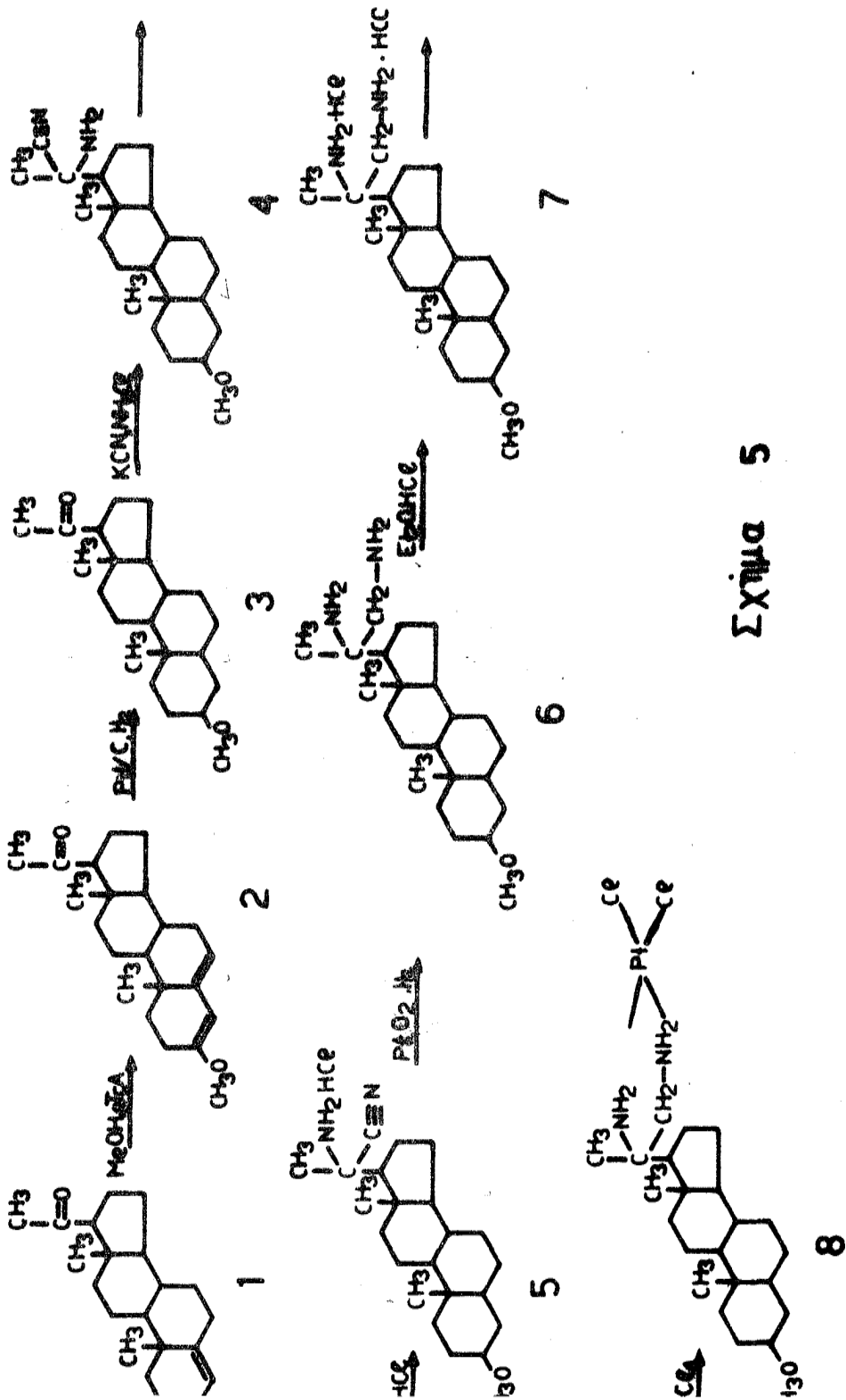
β. ΟΙΣΤΡΟΝΗ



Σχήμα 6

ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝ ΜΕ Ω ΒΛΗ

ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ



Σχήμα 5

νες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ίσως για ζυμώσεις με μεταλλαγμένα ή μη μικρόβια για τη παραγωγή μικροβιακών προϊόντων φαρμακολογικού ενδιαφέροντος (Αντιβιοτικά).

Σε μια άλλη ερευνητική ενότητα στη παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκαν σαν πρώτες ύλες τα στεροειδή Προγεστερόνη, Εστρόνη και Τεστοστερόνη για τη παρασκευή διαμινών και εν συνεχεία συμπλοκοποίησή τους με λευκόχρυσο (Σχήμα 5, 6, 7).

Η σκέψη για τη συμπλοκοποίηση των αμινοπαραγώγων των στεροειδών με λευκόχρυσο οφείλεται εις το ότι, στα καρινογόνα κύτταρα υπάρχουν περισσότεροι υποδοχείς με μεγάλη χημική συγγένεια να δεχτούν τα στεροειδή από ότι τα υγιή κύτταρα.

Έτσι συνθέσαμε τα σύμπλοκα των αμινοστεροειδών με λευκόχρυσο, ελπίζοντας ότι ο στεροειδής υποκαταστάτης θα μεταφέρει τη φαρμακοφόρο ομάδα κατά προτίμηση στο καρινογόνο κύτταρο.

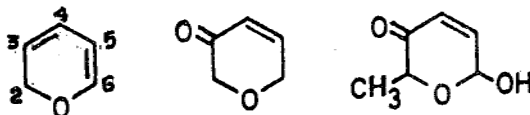
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Επειδή σαν πρώτη ύλη χρησιμοποιήσαμε τη 2H-πυραν-3(6H)-
-όνη για περαιτέρω συνθέσεις, αναφέρουμε ολίγα για τη σύνθε-
ση, τη χημεία και την ονοματολογία αυτών.

Για μια καλή και λεπτομερέστερη ενημέρωση, βλέπε τη
βιβλιογραφική ανασκόπηση του Holder¹⁰ όπως επίσης και τη
βιβλιογραφία που δίνεται από τον Martin και τους συνεργάτες
του, οι οποίοι αναφέρουν μόνο τις πλέον ενδιαφέρουσες ή πρω-
τοπορειακές εργασίες¹¹ στο τομέα αυτόν.

ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ

Τα παράγωγα του 2Η-πυρανίου που είναι κεκορεσμένα στη θέση 6 και έχουν μια κετονομάδα στη θέση 3, δηλαδή ενώσεις του γενικού τύπου Β, τις ονομάζουμε 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες. Η ένωση του γενικού τύπου Γ π.χ. ονομάζεται 2-μεθυλο-6-υδροξυ-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη. Αρχικά μια ομάδα ερευνητών ονόμασε τις ενώσεις αυτές με βάση την ονοματολογία των σακχάρων, η ένωση Γ π.χ. ονομάζεται 2,3,6-τριδεόξυ-εξ-2-ενοπυρανόζη. Αργότερα όμως επικράτησε η προαναφερθείσα ονοματολογία του πυρανίου ως ορθότερη η οποία και σήμερα χρησιμοποιείται από τα Chemical Abstracts.



A

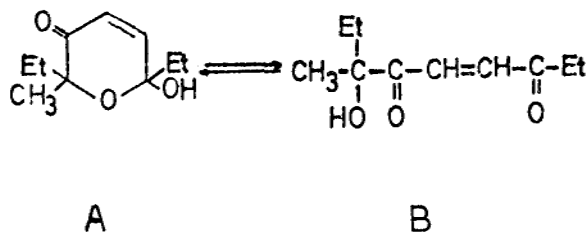
B

Γ

Πρέπει να σημειωθεί ότι, το 1971 ταυτόχρονα και σε διαφορετικούς χώρους ο O. Achmatowicz¹⁹ στη Πολωνία και ο Y. Lefebvre⁵ στο Καναδά, συνθέτουν την 2Η-πυραν-3(6Η)-όνη από παράγωγα της φουρφοφυραλκοόλης με διαφορετικούς τρόπους. Οι δύο ομάδες συνθέτουν πυρανόνες για διαφορετικούς σκοπούς. Οι Πολωνοί χρησιμοποιούν την 2Η-πυραν-3(6Η)-όνη για τη σύνθεση σακχάρων^{14,15}, ενώ οι Καναδοί για τη σύνθεση ενώσεων με φαρμακολογικό ενδιαφέρον^{1,16}. Έκτοτε προτάθηκαν διάφοροι τρόποι συνθέσεως^{17,18} των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών που χρησιμοποιήθηκαν ως ενδιάμεσα ή πρώτες ύλες για τη σύνθεση ποικίλων ενώσεων^{6,8,10,11,19}.

Πρέπει να σημειωθεί ότι, πριν από τον Achmatowicz και τους συνεργάτες είχε αναφερθεί η υδρόλυση των 2,5-διαλκοξυ-2,5-διυδροξυ-φουρφοφυραλ- ενώσεων αρκετές φορές στη βιβλιογραφία, και τα προϊόντα αυτά είχαν χαρακτηριστεί ως καρβονυ-

λικά παράγωγα. Εν τούτοις, μπορεί να λεχθεί ότι η πρώτη σύνθεση της 2H-πυραν-3(6H)-όνης, έγινε από Αυστραλούς ερευνητές το 1969¹², στη προσπάθειά τους να συνθέσουν την ορμόνη Juvenile από 2,6-διαίθυλο-2-μέθυλο-6-υδροξύ-2H-πυραν-3(6H)-όνη Α την οποία αναφέρουν ότι βρίσκεται σε ισορροπία με την ανοικτή μορφή Β.



Έτσι μπορούμε να πούμε ότι, η χημεία των 2H-πυραν-3(6H)-ονών αρχίζει από τους Achmatowicz και Lefebvre και συνεργάτες τους οι οποίοι συνθέτουν σωρείαν ενώσεων της κατηγορίας αυτής, μελέτησαν τη στεreoχημεία και τις χρησιμοποίησαν, είτε ως τελικό προϊόν για παρασκευή ενώσεων φαρμακολογικού ενδιαφέροντος, είτε για την παρασκευή εν συνεχεία άλλων ενώσεων π.χ. σακχάρων.

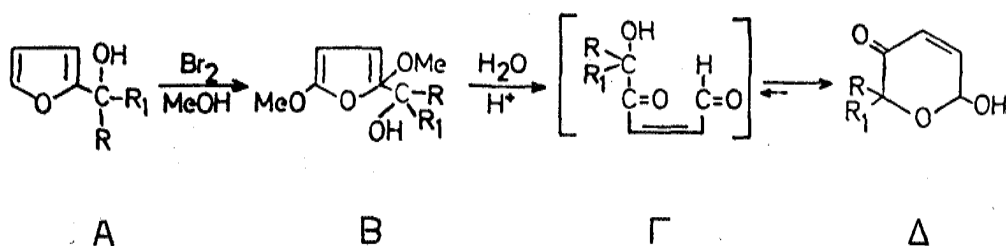
Μετά τις παραπάνω ανακοινώσεις των ερευνητών αυτών, οι Achmatowicz ή οι συνεργάτες του και μερικά άλλα (Holder) ερευνητικά εργαστήρια μεταξύ των οποίων και το εργαστήριο Χημείας της Α.Γ.Σ.Α. το οποίο έχει συμβάλει στη διαλεύκανση της στεreoχημείας (δομής) των ενώσεων αυτών²⁷, έχει προτείνει άλλο ταχύ και οικονομικό τρόπο συνθέσεως των²⁵ και αφ' ετέρου τις χρησιμοποιεί για τη σύνθεση ποικίλων ενώσεων βιολογικού ενδιαφέροντος.

Στο σημείο αυτό, θεωρούμε σκόπιμο να αναφέρουμε μερικούς τρόπους παρασκευής των 6-υδροξύ-2H-πυραν-3(6H)-ονών.

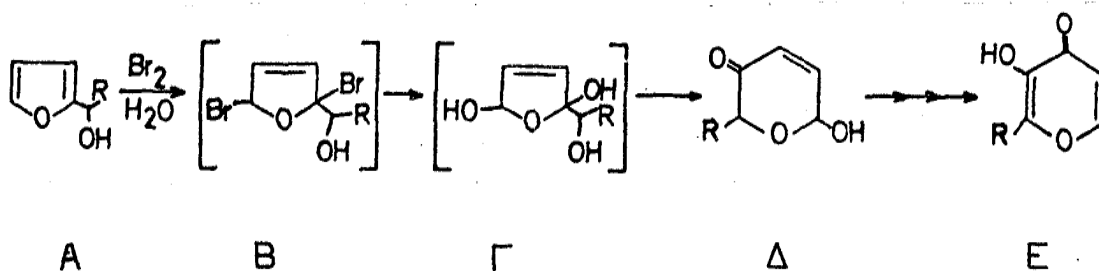
Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΕΣ

1. Μέθοδος Br₂ / όξινης υδρόλυσης

Η παρασκευή με τη μέθοδο αυτή γίνεται σε δυο στάδια. Στο πρώτο στάδιο έχουμε προσθήκη 1,4 του αλογόνου στο δακτύλιο του φουρανίου, που ακολουθείται αμέσως από μεθανόλυση και σχηματίζεται το προϊόν Β¹³. Στο δεύτερο στάδιο γίνεται όξινη υδρόλυση του Β και αρχικά σχηματίζεται το προϊόν Γ, για να καταλήξει στην σταθερή 2H-πυραν-3(6H)-όνη Δ¹³.



Η μέθοδος αυτή, παρ' ότι φαίνεται απλή, στη πράξη χρειάζεται μεγάλη προσοχή και κάποια συνθετική ευχέρεια, διότι στο στάδιο οξύνισης μπορεί να καταστραφεί η πυρανόνη και οπωσδήποτε χρειάζεται καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης.

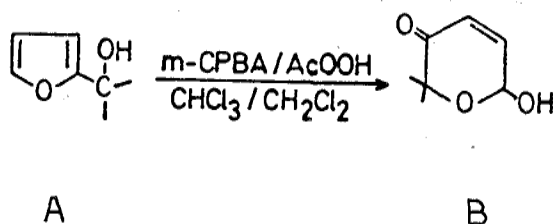


Οι Weeks και συνεργάτες του, βελτιώνουν τις συνθήκες

του Achmatowicz με τελικό σκοπό να παρασκευάσουν τη μαλτόλη και ισομαλτόλη¹⁸ λαμβάνοντας ως ενδιάμεσο προϊόν την 2H-πυρανόνη (Δ), η οποία είναι απομονώσιμος μόνο σε μικρή απόδοση κατ' αντίθεση με την γ-πυρανόνη (Ε), η οποία παρασκευάζεται σε πάρα πολύ καλές αποδόσεις.

2. Μέθοδος υπεροξείων

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί σαν πρώτη ύλη τη φουρφουριλαλκοόλη και το m-χλωρουπερβενζοϊκό οξύ (m-CPBA) σε οργανικό διαλύτη. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε από τον Y. Lefebvre⁵ και έχει σαν πλεονέκτημα τη καλύτερη απόδοση, ενώ σαν μειονέκτημα μεγαλύτερο κόστος, λόγω του m-CPBA.



Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί και άλλο υπεροξύ π.χ. το υπεροξικό οξύ. Εν τούτοις, το m-CPBA δημιουργεί καλύτερες αποδόσεις από το υπεροξικό οξύ¹⁶.

Εκτός των ανωτέρω, στη βιβλιογραφία δίνεται ως μέθοδος παρασκευής 2H-πυραν-3(6H)-ονών η οξειδωση της φουρφουριλαλκοόλης με οξειδωτικό το PCC¹⁷ (υδροχλωρικό αλάτι του συμπλόκου της πυριδίνης με CrO₃) και αναφέρονται καλές αποδόσεις.

3. Μέθοδος ηλεκτρολυτική

Η μέθοδος αυτή αν και υπάρχει στη βιβλιογραφία²⁰, εν

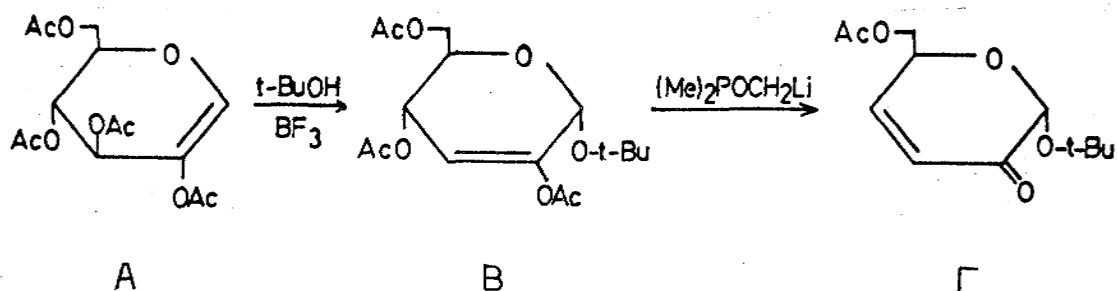
τούτοις, δεν έτυχε ευρείας εφαρμογής διότι απαιτεί ειδικές συσκευές και δεν είναι εύχρηστη, για τη παρασκευή έστω και σε εργαστηριακή κλίμακα ικανών ποσοτήτων 2H-πυρανόνης.

4. Μ έ θ ο δ ο ς σ α κ χ ά ρ ω ν

Εδώ αναφέρουμε τις μεθόδους παρασκευής πυρανόνων από σάκχαρα και σημειώνουμε ότι τα προϊόντα αυτά μπορούν να χαρακτηρισθούν ως ενδιάμεσα για τη σύνθεση νέων σακχάρων αφού ο σκοπός συνθέσεώς των είναι η αλλαγή δομής του αρχικά χρησιμοποιούμενου σακχάρου. Εν τούτοις, εφ' όσον απομονώνονται, χαρακτηρίζονται και μελετώνται οι παρασκευαζόμενες 2H-πυρανόνες από σάκχαρα, τις θεωρούμε και αυτές ως μεθόδους παρασκευής.

1. Ο S. Hanessian και οι συνεργάτες του²¹ π.χ. χρησιμοποιούν την τρι-Ο-ακετυλ-2-ακετυλόξυ-D-γλυκόλη (Α), από τη D-γλυκόζη και σε δυο σταδια συνθέτουν τη πυρανόνη (Γ) με απόδοση αρκετά καλή 75-85 %.

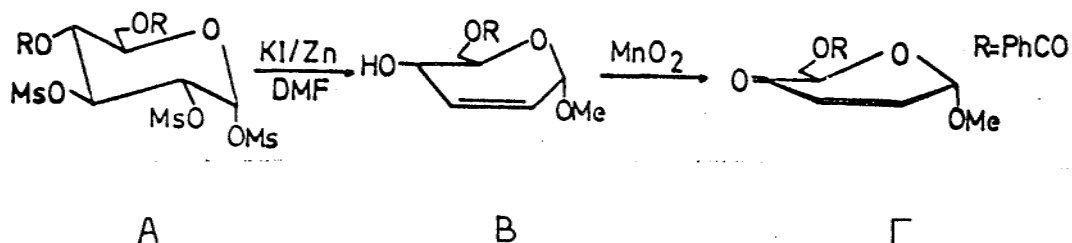
Πλεονέκτημα η καλή απόδοση, μειονέκτημα ο περιορισμός παραλλαγής των 2,6 υποκαταστατών. Το παραπάνω πλεονέκτημα της καλής απόδοσης δεν ανταποκρίνεται εις την ολική απόδοση, όταν ληφθεί υπ' όψη ότι ξεκινάμε από γλυκόζη.



2. Ο Bert - Fraser Reid και οι συνεργάτες του²² δίνουν τη σύνθεσή του (Γ) από το (Α) σε δυο στάδια.

Η αντίδραση γίνεται στερεοεκλεκτικά αλλά με μικρή απόδοση.

57% και μικρή παραλλαγή υποκαταστατών στις θέσεις 2, 6 όπως και η προηγούμενη μέθοδος.



3. Επίσης αρκετά ενδιαφέρουσα είναι η σύνθεση 4-βενζουλόξυ-2H-πυραν-3(6H)-ονών (Gamma), από τη τρι-O-βενζουλο-2-D-γλυκάλη²³ (A).

4. Ακόμα ενδιαφέρον έχει και η μέθοδος των Raulsen, Eberstein και Koebernick, η οποία εκμεταλλεύεται τις δυνατότητες που δίνει κάθε φορά η πρώτη ύλη²⁴.

Κλείνοντας το κεφάλαιο των παρασκευών από σάκχαρα, πρέπει να παρατηρήσουμε ότι η πυρανόνη Gamma του S. Hanessian διαφέρει από εκείνη του O. Bert-Fraser Reid ως προς τη θέση του καρβονυλίου και διπλού δεσμού. Έτσι μόνο η πυρανόνη O. Bert-Fraser Reid είναι δομικώς ανάλογη με εκείνη του Achmatowicz και Lefebvre.

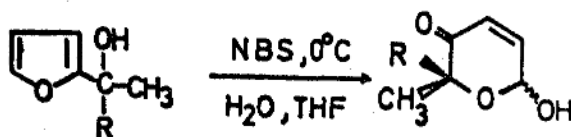
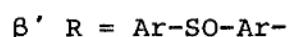
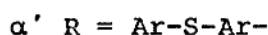
5. Μέθοδος NBS

Πρόσφατα, στο εργαστήριο Γενικής Χημείας της Α.Γ.Σ.Α., ο Καθηγητής Μ. Π. Γεωργιάδης και Η. Κουλαδούρος πέτυχαν σύνθεση της 2H-πυραν-3(6H)-όνης με ήπια οξειδωτικά όπως το N-βρωμοηλεκτριμίδιο (NBS).

Χρησιμοποιώντας τη φουρφοουραλκοόλη και στοιχειομετρική ποσότητα NBS πέτυχαν να οξειδώσουν εκλεκτικά μόνο το φουρανικό

δακτύλιο παρουσία άλλων ευοξειδωτων ομάδων. Με τον παραπάνω τρόπο συνέθεσαν την 6-υδροξυ-2-[p-(βενζενθειο)-φαινυλ]-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη²⁵.

Η μέθοδος είναι εκλεκτική, οικονομική, δίνει μεγάλες αποδόσεις, δεν δίνει παραπροϊόντα όταν ακολουθούνται οι οδηγίες και είναι ταχύτατη (τόσο ταχεία, όσο μια τιτλοδότηση).



6. Άλλες μέθοδοι

Υπάρχουν και άλλες μέθοδοι αλλά πολύ μικρότερης συνθετικής αξίας, όπως π.χ. παρασκευή της 2-μεθυλο-6-μεθοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης από την L-αλανίνη³⁵ και τη παρασκευή 4-υποκατεστημένων 2H-πυραν-3(6H)-ονών³⁶.

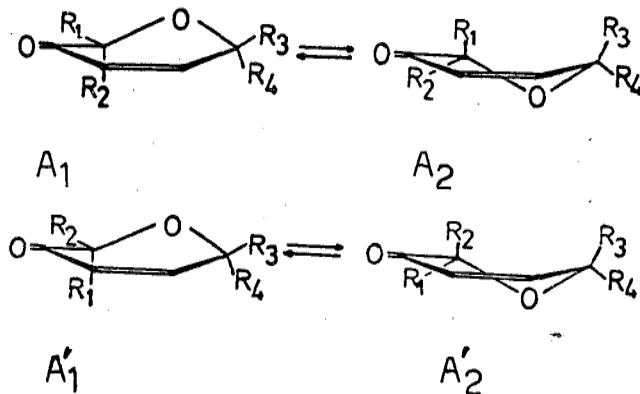
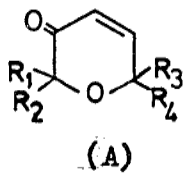
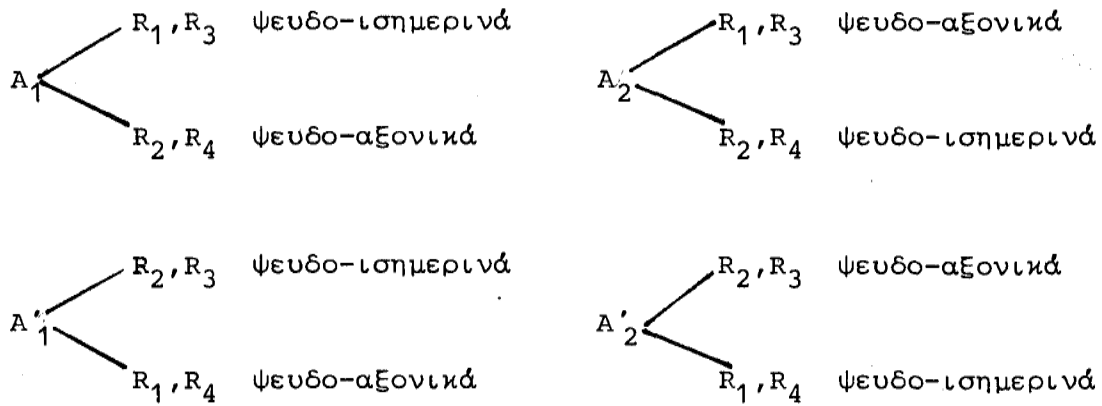
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΗΣ ΦΟΥΡΦΟΥΡΥΛΑΛΚΟΟΛΗΣ

Οι Μ. Π. Γεωργιάδης και Υ. Lefebvre παρουσίασαν τον παρακάτω μηχανισμό οξείδωσης, στηριζόμενοι σε παλαιότερες υποθέσεις και στη στερεοχημεία της πυρανόνης²⁶.

Για όλες τις περιπτώσεις οξείδωσης (Br₂ - m-CPBA) ο μηχανισμός είναι ο ίδιος. Η προσθήκη του Br₂, του υπεροξέος ή του νερού γίνεται στις θέσεις 1, 4 και ο δακτύλιος του φουρανίου ανοίγει δίνοντας μια αλδεΐδη, η οποία είναι ασταθής και ισομερώνεται προς την τελική πυρανόνη.

Πηρ. Βασιλάκης

Τα δυνατά ισομερή επομένως του μορίου A είναι :



Το κάθε ένα από τα παραπάνω ισομερή έχει και τον οπτικό του αντίποδα. Παρακάτω θα ασχοληθούμε μόνο με τη διαμόρφωση και όχι με την απεικόνιση των ενώσεων, διότι οι συνθετικές πορείες που χρησιμοποιούμε είναι στερεοεκλεκτικές.²⁸

Ο διαχωρισμός και η ταυτοποίηση της στεreoχημείας των πυρανόνων, αποτελεί σημαντικό βήμα για τη παραπέρα χρησιμοποίηση του μορίου, ειδικά όταν συντίθεται με μη στερεοεκλεκτικούς τρόπους.

Ο Achmatowicz πρώτος μελέτησε τη στεreoχημεία των 2H-πυραν-3(6H)-ονών διεξοδικά^{13, 29, 30}. Οι μελέτες του βασίστηκαν στη φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR).

Τις σημαντικότερες πληροφορίες δίνουν οι σταθερές σύζευξης των πρωτονίων του συστήματος $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$ του δακτυλίου, δηλαδή των H_4 , H_5 , H_6 ($J_{4,5}$ και $J_{4,6}$ ήτοι γειτονική και αλλυλική σύζευξη στο NMR)³⁰.

Το σύστημα αυτό έχει μελετηθεί από τον Carbisch³¹ σε κυκλικούς υδρογονάνθρακες, ο οποίος έχει προτείνει και τύπους οι οποίοι συνδέουν τις σταθερές συζεύξεως στο NMR με την στερεοχημεία των ενώσεων αυτών.

Οι τύποι Carbisch που έχουν γίνει με βάση τις προτάσεις Karplus^{32,33,34} δεν είναι δυνατόν να εφαρμοστούν σε 2-μεθυλο-2-αρυλ-υποκατεστημένες 2H-πυραν-3(6H)-όνες. Το κενό αυτό συμπληρώθηκε με τη μελέτη NMR στο εργαστήριο Γενικής Χημείας της Α.Γ.Σ.Α.²⁷.

Έτσι σήμερα έχει ολοκληρωθεί το φάσμα μελέτης των ενώσεων αυτών με NMR και μπορεί ταχύτατα να προσδιοριστεί η στερεοχημεία των ενώσεων αυτών.

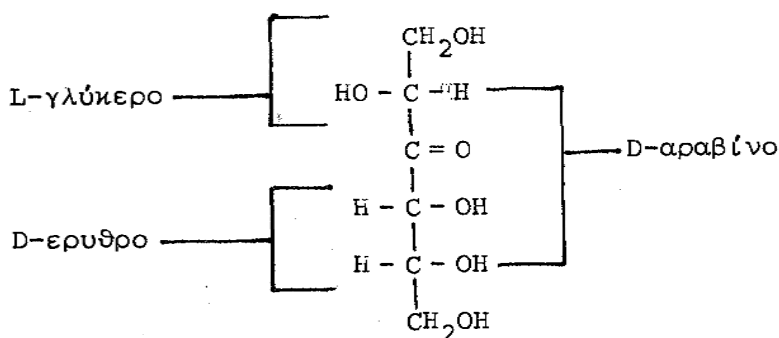
Β. ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Σχετική με τις 2H-πυραν-3(6H)-όνες και ορισμένων προϊόντων της παρούσης διατριβής που προέρχονται από αυτές.

θεωρούμε σκόπιμο να αναφέρουμε μερικά περί ονοματολογίας των ενώσεων αυτής της διατριβής και γενικότερα των προϊόντων οξειδώσεως φουρφουρυλ-αλκοολών και των ενώσεων που εν συνεχεία λαμβάνονται από αυτές με περαιτέρω χημικές διαδικασίες και με τις οποίες ασχολείται το Εργαστήριο Γενικής Χημείας της Α.Γ.Σ.Α.

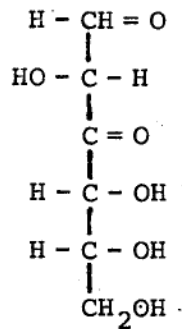
Η ονοματολογία κοινών σακχάρων π.χ. μιας αλδοεξόζης ή κετοεξόζης είναι λίγο πολύ γνωστή. Τα πράγματα γίνονται λιγότερο συνήθη, λιγότερο γνωστά στη περίπτωση των αλδοκετοζών, δηλαδή ενώσεων που περιέχουν την κετονική ή αλδεΐδική ομάδα όπως έχει, είτε υπό τη κρυμμένη ημιακεταλική μορφή.

Τα πράγματα γίνονται ακόμα πολυπλοκώτερα στη περίπτωση συνθετικών κετοαλδοζών, όπως είναι τα προϊόντα οξειδώσεως φουρφουρυλ-αλκοολών, τα οποία και χρησιμοποιούνται ως πρώτη ύλη για τη σύνθεση ποικίλων ενώσεων στη παρούσα διατριβή. Αναφέρουμε τις παρακάτω ενώσεις με την ονοματολογία τους (η οποία λίγο πολύ είναι γνωστή)⁸³:



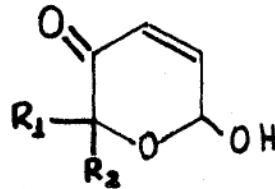
Συστηματικό όνομα κατά IUPAC D-ερυθρο-L-γλυκερο-3 οξουλόζη.

Ενώ η ένωση:



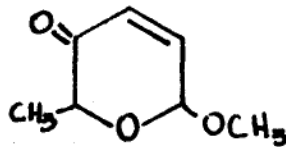
ονομάζεται: D-ερυθρο-L-γλυκερο-3-εξοουλόζη.

Έτσι όταν ανεξάρτητα μεταξύ των οι Achmatowicz στη Πολωνία και ο Lefebvre στο Καναδά πρωτοσυνέθεσαν τις ενώσεις του γενικού τύπου^{13 5}:



Όπου: $R = \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4, -\text{CH}_2\text{OH}, -\text{CH}_3, R_1 = \text{C CH}_3, -\text{H}$

ο μὲν ἕνας τις ονόμασε με βάση την ονοματολογία των σακχάρων, ο δε δεύτερος ακολούθησε την ονοματολογία Jurac για το πυράνιο και τα παράγωγά του. Έτσι η παρακάτω ένωση, αν θεωρηθεί ως παράγωγο του σακχάρου (Achmatowicz), ονομάζεται: 2,3,6-τριδεοξυ-εξ-2-ενοπυρανοσιτ-4-ουλόζη, ή methyl-2,3,6-trideoxy-hex-2-enopyranoside-4-uloses και, αν θεωρηθεί ως παράγωγο πυρανίου (Lefebvre), ονομάζεται:

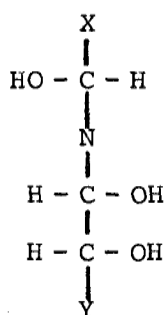


2-μεθυλ-6-μεθοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη

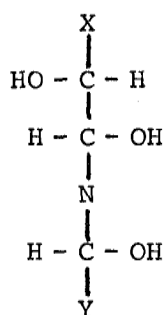
Εμείς ακολουθούμε τη δεύτερη ονοματολογία, διότι αυτήν ακολουθούν τα Chemical Abstracts και τα επιστημονικά περιοδικά και ακόμη και ο ίδιος ο Achmatowicz σε πρόσφατες δημοσιεύσεις του. Με άλλα λόγια, ακολουθούμε την καθιερωμένη πλέον στο τομέα αυτόν ονοματολογία.

Παρ' όλα αυτά, όταν οι ενώσεις αυτές με διάφορες χημικές διαδικασίες δίνουν προϊόντα που μοιάζουν με σάκχαρα, ειδικότερα δε, παράγωγα δεσοξυ-σακχάρων, ακολουθούμε ονοματολογία δεσοξυ-σακχάρων.

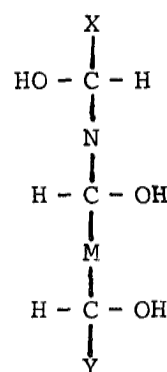
Ορισμένα δεσοξυ-σάκχαρα, έχουν μεταξύ των ομάδων $>CHOH$ μια μεθυλενομάδα, $-CH_2-$, όπως π.χ. οι ενώσεις του γενικού τύπου:



(A)



(B)



(Γ)

Όλες οι παραπάνω ενώσεις ονομάζονται ως 4-αραβινο-, δηλαδή κατά την ονοματολογία, δεν λαμβάνεται υπ' όψιν η ύπαρξη της μεθυλενο- ομάδας⁸³.

Όσον αφορά την ονοματολογία των στεροειδών, συμπλόκων και άλλων ενώσεων της παρούσης διατριβής, ακολουθείται η γνωστή ονοματολογία IUPAC.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

θέματα σχετικά με την έρευνα που περιγράφονται στην παρούσα διατριβή.

Στην παρούσα διατριβή συνθέτουμε:

- A. Αντικαρκινικές ενώσεις
- B. Ανάλογα συμπαθομιμητικών αμινών

Ως εκ τούτου θα αναφερθούμε δι' ολίγων περί καρκίνου και των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την καταπολέμησή του ως και περί συμπαθομιμητικών αμινών και του τρόπου δράσεώς των.

A-I. ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ο καρκίνος, όπως και οι καρδιοπάθειες, είναι από τα μεγαλύτερα προβλήματα της σύγχρονης κοινωνίας. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αναπτυχθούν σε όλους τους ζωικούς και φυτικούς οργανισμούς.

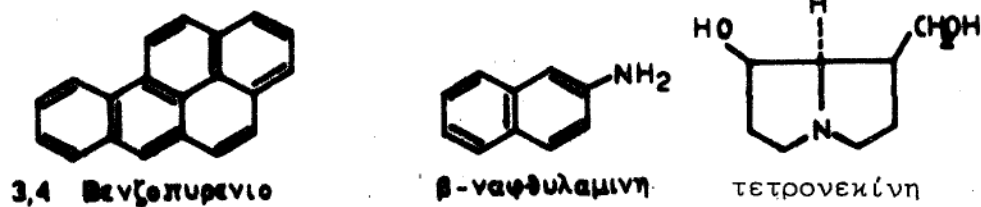
Ως καρκινικά κύτταρα περιγράφονται τα κύτταρα τα οποία σε κάποια φάση ξεφεύγουν της φυσιολογικής διαδικασίας πολλαπλασιασμού, δημιουργώντας νέες ομάδες κυττάρων οι οποίες πολλαπλασιάζονται χωρίς έλεγχο (μεταλλαξη).

Αν και είναι αναμφίβολο, ότι η καρκινογέννεση ωφείλεται σε μετάλλαξη του κυτταρικού DNA, μέχρι σήμερα δεν έχει ακριβώς διευκρινιστεί ο ακριβής μηχανισμός προσβολής των υγιών κυττάρων. Έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεωρίες που ξεφεύγουν του σκοπού της διατριβής.

Όλοι όμως οι ερευνητές συμφωνούν σχετικά με τις αιτίες που προκαλούν τη καρκινογέννεση. Αυτές μπορούν να ομαδοποιηθούν σε δυο κατηγορίες:

- A. Τους ενδογενείς παράγοντες, όπως η κληρονομική προδιάθεση, η ψυχολογική κατάσταση, το ανοσοποιητικό σύστημα και οι ενδοκρινικοί ή μεταβολικοί παράγοντες.
- B. Οι εξωγενείς επιδράσεις, όπως τα χημικά καρκινογόνα, οι διάφορες ακτινοβολίες, ο ήλιος, οι ιοί και άλλοι παράγοντες που υφίστανται και μολύνουν το περιβάλλον.

Πιστεύεται όμως ότι το 60 - 80 % των περιπτώσεων καρκίνου στον άνθρωπο, ωφείλεται κατά κύριο λόγο στη δεύτερη κατηγορία και κυρίως σε χημικές ενώσεις, σχήμα 9, οι οποίες υπάρχουν στο περιβάλλον, στη θάλασσα, στις τροφές κλπ. συντελούν στη δημιουργία καρκίνου.



Σχήμα 9: Παραδείγματα καρκινογόνων χημικών ουσιών

Οι καρκινογόνες χημικές ουσίες διακρίνονται σε τρεις ομάδες, ανάλογα με το τρόπο δράσης τους:

1. Τοπικά δραστικές
2. Οργανοτροπικές, δηλαδή ουσίες που προκαλούν όγκους σε ορισμένα όργανα και όχι στο σημείο προσβολής.
3. Πολλαπλές, δηλαδή ουσίες που δημιουργούν διάφορους όγκους σε διάφορα όργανα.

Το αποτέλεσμα των καρκινογόνων ουσιών εξαρτάται από το ποσό της ουσίας και από τη διάρκεια της δράσης της.

A-2 Θεραπεία του καρκίνου

Όσον αφορά τη θεραπεία του καρκίνου, ο βασικός συντελεστής είναι η έγκαιρη διάγνωση. Οι καρκίνοι που εντοπίζονται πριν υποστούν μετάσταση είναι συχνά θεραπεύσιμοι.

Οι βασικές θεραπευτικές αγωγές που μπορούν να εφαρμοστούν σ' οποιοδήποτε στάδιο είναι οι εξής:

1. Η αφαίρεση των καρκινικών κυττάρων με εγχείρηση
2. Η θεραπεία με ακτινοβολία
3. Η χημειοθεραπεία

Εξετάζοντας τις θεραπευτικές αγωγές, η χειρουργική είναι η πρώτη επιλογή στα περισσότερα είδη καρκίνου, ενώ η ακτινοβολία χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους για τη καταπολέμηση του καρκίνου.

Η περίπτωση της χημειοθεραπείας χρησιμοποιείται, είτε από μόνη της, είτε σε συνδυασμό με τις άλλες δυο μεθόδους που αναφέρθηκαν προηγούμενα.

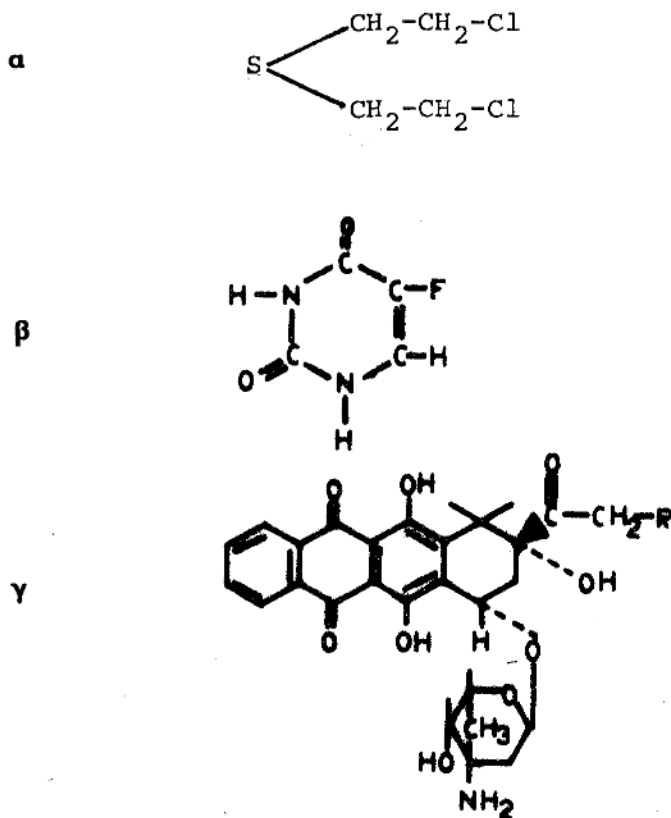
Βασικό πλεονέκτημα της χημειοθεραπείας, συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους, είναι η δυνατότητα που παρέχει να χρησιμοποιηθεί και σε περιπτώσεις που ο καρκίνος έχει κάνει μετάσταση.

Η χημειοθεραπεία στηρίζεται στην παρέμβαση και αναχαίτιση του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων με χημικές ουσίες (κυτταροστατικά).

Τα κυτταροστατικά ανάλογα με το τρόπο δράσης των διακρίνονται σε:

1. Α λ κ υ λ ι ω τ ι κ ά
2. Α ν τ ι μ ε τ α β ο λ ί τ ε ς
3. Α ν τ ι β ι ο τ ι κ ά
4. Σ ύ μ π λ ο κ ε ς ε ν ώ σ ε ι ς τ ο υ Ρ t

Παραδείγματα τέτοιων ενώσεων φαίνονται στο σχήμα 10



Σχήμα 10

A-3 cis - Platinum

Σύμπλοκα μετάλλων και ιδίως λευκοχρύσου αποδείχθηκε ότι έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες σε ζώα και στον άνθρωπο^{37, 38}. Το σύμπλοκο του λευκοχρύσου με δυο χλώρια και δυο αμίνες, με τη χημική ονομασία cis-διχλωρο-διαμινο-λευκόχρυσος (II) (cis-dichloro-diamino-Platinum II) και χημικό τύπο

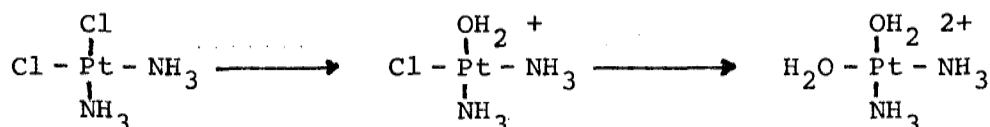
$\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$, κοινώς *cis-Platinum* και στη φαρμακευτική *Platinol*, παρασκευάστηκε για πρώτη φορά το 1848 από τον *Reyroue*³⁹. Αρχικά, ονομάστηκε άλας του *Reyroue* και το 1892 ο *Werner* απέδειξε ότι υπάρχει σε δυο μορφές *cis* και *trans*. Η ένωση αυτή, από τότε παρέμεινε άγνωστη. Πρόσφατα ο *Rosenberg* το 1968, έκανε την πρώτη του δοκιμή σε καρκινικούς όγκους με αξιόλογα αποτελέσματα.

Το $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ χρησιμοποιείται σήμερα για τη καταπολέμηση αρκετών τύπων καρκίνου, όπως: όρχεων, πνεύμονος, ωθηκών, τραχήλου, κύστεως και άλλων.

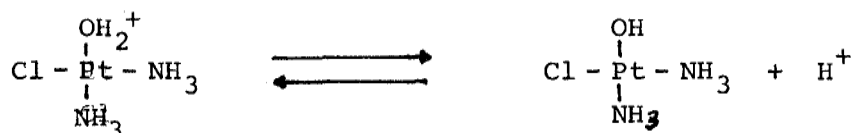
Υδρολύση του $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$

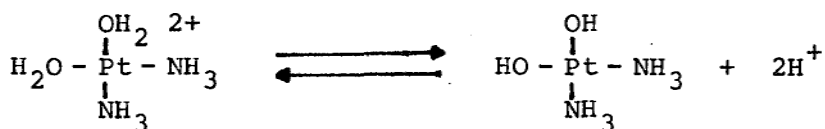
Τα σύμπλοκα του λευκοχρύσου, έχουν τετραγωνική επίπεδη γεωμετρία (40). Κατ' αυτήν, οι δύο ισχυρότερα συνδεδεμένες χημικά αδρανείς ομάδες (2NH_3), βρίσκονται στις δυο γωνιές του τετραγώνου, ενώ οι ασθενέστερα συνδεδεμένες ομάδες (2Cl), στις άλλες δυο γωνιές. Στο κέντρο του τετραγώνου, βρίσκεται ο λευκόχρυσος.

Το $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ υδρολύεται ως εξής:



Τα ενυδατωμένα σύμπλοκα, είναι ασθενή οξέα και με διάσπαση, δίνουν ισορροπία οξέων - βάσεων των παρακάτω τύπων:



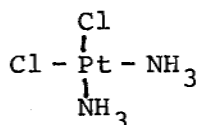


Τα μονο- και δι-ενυδατωμένα μόρια υπάρχουν σε πολύ μικρές ποσότητες, κάτω από 2% σε ένα υδατικό διάλυμα⁴¹ 0,1 M NaCl, ενώ σε καθαρό νερό 25^o C και pH=7, το μονο-ενυδατωμένο σύμπλοκο υπάρχει σε ποσοστό 80%, ενώ το δι-ενυδατωμένο, σε ποσοστό 5% με τα υπόλοιπα 15% σε μορφή του ουδέτερου cis-Pt(NH₃)₂Cl₂.

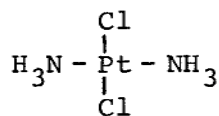
Χημικές μελέτες δείχνουν καθαρά ότι τα αλογόνα είναι οι ομάδες που αντικαθίστανται στις αντιδράσεις του cis-Pt(NH₃)₂Cl₂ ενώ οι ομάδες της NH₃ είναι αδρανείς⁴².

Γεωμετρία του cis - Pt(NH₃)₂Cl₂

Το σύμπλοκο του λευκοχρύσου που παρουσιάζει αντικαρκινική δραστηριότητα, έχει τον παρακάτω τύπο και ειδική cis-γεωμετρία:



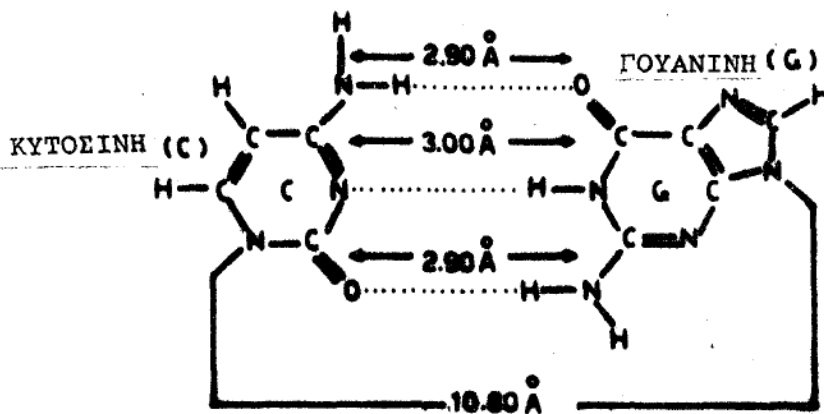
Το trans-ισομερές δεν παρουσιάζει καμμία αντικαρκινική δραστηριότητα και έχει την παρακάτω γεωμετρία:



Η απόσταση μεταξύ των ατόμων Cl διαφέρει στα δυο ισομερή και είναι 3,2 Å στο cis-ισομερές και 4,6 Å στο trans-ισομερές. Στις αντιδράσεις του cis-Pt(NH₃)₂Cl₂ με το DNA και τα συστατικά του, το σύμπλοκο αντιδρά εκλεκτικά κατά προτίμηση με τη βάση Γουανίνη στη θέση N₇ και προκαλεί τοπικές διαταραχές σ' αυτό

το μόριο^{43 44}. Αυτό το γεγονός, μπορεί να καταστρέψει μέρος της δευτεροταγούς δομής του DNA, η οποία συγκρατείται με τη διάδα Κυτοσίνη - Γουανίνη, (στις αντιδράσεις του $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ με το DNA).

Η κεντρική γεωμετρία στη δυάδα Κυτοσίνη - Γουανίνη στο DNA είναι η παρακάτω:



Σχήμα 11.

Υπάρχουν ουσιαστικές Βιοχημικές και Χημικές ενδείξεις⁴⁵ ότι ο πρωταρχικός στόχος του $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ είναι το DNA. Όμως αυτό, δεν είναι απόλυτα βέβαιο και πιθανότατα το DNA να είναι ένας από τους αρκετούς στόχους που προσβάλλονται από το ενυδατωμένο νουκλεόφιλο $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{Cl}^{46}$. Αξιοσημείωτο επίσης είναι το γεγονός ότι, το $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ εκτός από τις αντικαρκινικές, έχει και μεταλλαξιογόνες ιδιότητες.

Αφού η σύνδεση στη θέση N_7 είναι κοινή, σ' όλα τα σύμπλοκα του λευκόχρυσου, συμπεριλαμβανομένου και του trans -ισομερούς, όπως επίσης και στις αλκυλιωμένες καρκινογόνες ουσίες, μπορεί να πει κανείς ότι, στην περίπτωση του $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ η προσβολή του DNA δεν είναι στη θέση N_7 , αλλά δυνατόν να είναι η αντίδραση του β' ατόμου Cl με τη θέση O_6 της Γουανίνης.

Αυτό θα είχε σαν αποτέλεσμα, τη δημιουργία μια χηλικής ένωσης μεταξύ των θέσεων N_7-O_6 και απόσταση $3,0 \text{ \AA}$ στο μόριο της Γουανίνης.

Ο μηχανισμός αυτός, συνδέει τη καρκινογόνο συμπεριφορά των αλκυλιωμένων φαρμάκων, με τις μεταλλαξιογόνες και αντιογκογόνες ιδιότητες του *cis*-ισομερούς.

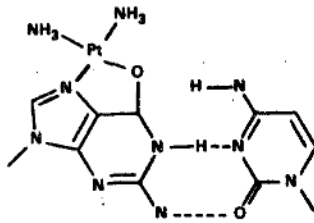
Η *cis* γεωμετρία των δυο ατόμων Cl ή άλλων μετρίως ασταθών παρακειμένων ομάδων είναι απαραίτητη για την αντικαρκινική δραστηριότητα.

Το σχήμα 12, δείχνει πως τα καρκινογόνα προκαλούν διαταραχές στα κύτταρα με ορισμένες προσβολές και μεταλλάξεις που οδηγούν στο πιθανό θάνατό τους.

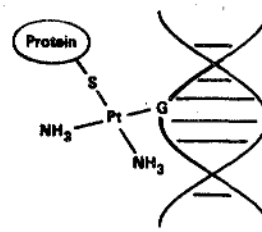
Άλλες μορφές επίδρασης στο DNA των καρκινικών κυττάρων, είναι:

- α) Σχηματισμός δεσμών με δυο μόρια Γουανίνης της ίδιας αλυσίδας (Kelman and Buclicinder 1978)⁴⁷.
- β) Σχηματισμός δεσμών με υποκαταστάτες που ανήκουν σε διαφορετική αλυσίδα (Drobnik and Horaker, 1973)⁴⁸.
- γ) Σχηματισμός δεσμών με DNA (Zwelling et All, 1978)⁴⁹.

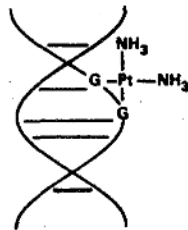
Και οι τέσσερεις παραπάνω περιπτώσεις, δίνονται στο παρακάτω σχήμα:



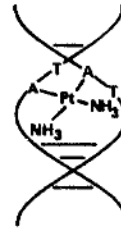
Εύδεση σε δυο θέσεις με τη βάση του 1-DNA



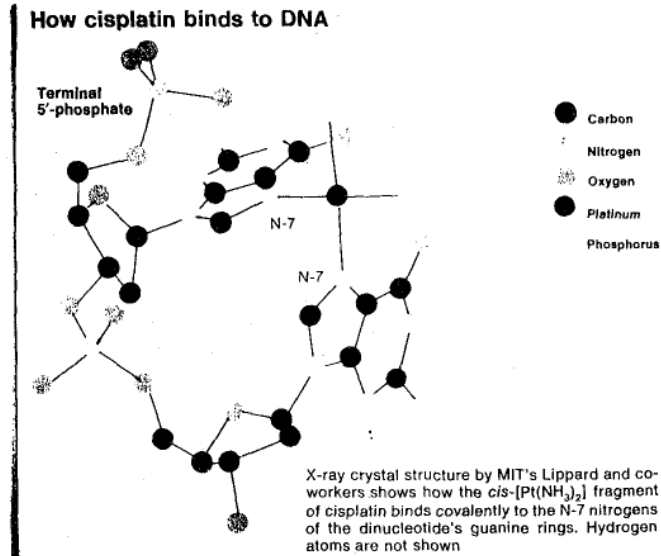
Εγκάρσιος δεσμός DNA-πρωτεΐνης



Εγκάρσιος δεσμός πάνω σε μία ελίκια

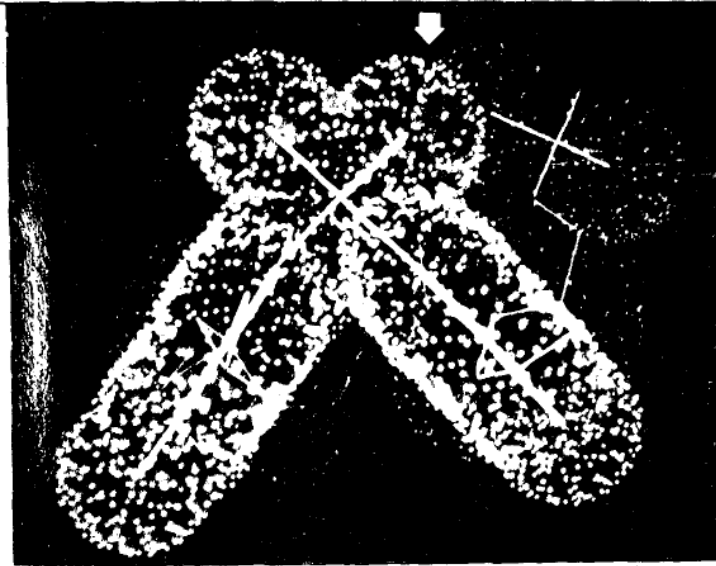


Εγκάρσιος δεσμός μεταξύ δύο ελίκων



Πως το cis-Platin συνδέεται με το DNA

Η κρυσταλλική δομή με ακτίνες X από τον Lippard και τους συνεργάτες του στο M.I.T. δείχνει πως το τμήμα *cis*-Pt(NH₃) του *cis*-Platin συνδέεται ομοιοπολικά με το N-7 των γουανιδικών δακτυλίων του δινουκλεοτιδίου. Τα άτομα του υδρογόνου δεν φαίνονται. (Μετάφραση της παραπάνω εικόνας).

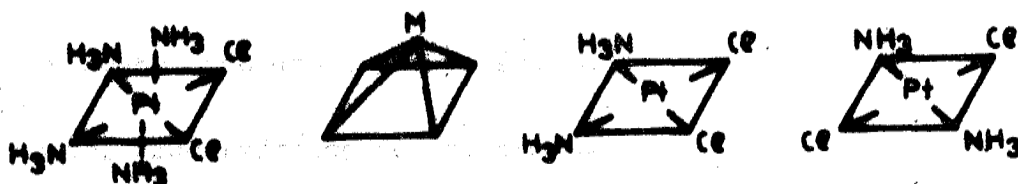


Μοριακή απεικόνιση από υπολογιστή του συμπλόκου *cis*-Pt με DNA (δινουκλεοτίδιο)

**A-4 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ Pt(II)
ΜΕ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ**

Τα κριτήρια που λαμβάνονται υπ' όψιν για τη σύνθεση των συμπλόκων λευκοχρύσου με αντικαρκινική δράση, κατά τους A. J. Thomson, R. J. Williams, S. Reslova⁵⁰, είναι:

1. Τα σύμπλοκα πρέπει να αλλάζουν γρήγορα μέσα στο κυτταρικό υγρό, μόνο μερικούς από τους υποκαταστάτες τους.
2. Τα σύμπλοκα αυτά πρέπει να ανήκουν σε μια από τις τρεις στερεοχημικές διατάξεις, Σχήμα 13.
3. Από τη δραστηριότητα των αντικαρκινικών αυτών συμπλόκων, φαίνεται ότι οι δυο ομάδες, οι ικανές να αλλάσουν, πρέπει να να είναι σε *cis*-χωροδιάταξη.



α) οκταεδρική β) πενταγωνική πυραμίδα γ) επίπεδη τετραγωνική

4. Τα κεντρικά άτομα τέτοιων συμπλόκων, πρέπει να είναι χαμηλής οξειδωτικής κατάστασης.

Ο Rosenberg συμπληρώνοντας τα κριτήρια που αναφέρθηκαν και επηρεασμένος φυσικά από την ισχυρή αντικαρκινική δράση των ενώσεών του, προσθέτει ακόμα τα εξής κριτήρια:

1. Οι ομάδες που αλλάζουν, πρέπει να απέχουν μεταξύ τους 3,3 Å.
2. Οι υποκαταστάτες που βρίσκονται σε θέση *trans*, σε σχέση με τις ομάδες που φεύγουν, πρέπει να είναι συνδεδεμένες ισχυρά με το κεντρικό άτομο λευκοχρύσου. Επίσης ο M. J. Clear^{51 52}, προσθέτει, ότι τα σύμπλοκα αυτά πρέπει να είναι ουδέτερα, αν και η βιολογικά ενεργή μορφή μπορεί να είναι φορτισμένη μετά την αλλαγή των ομάδων που φεύγουν.

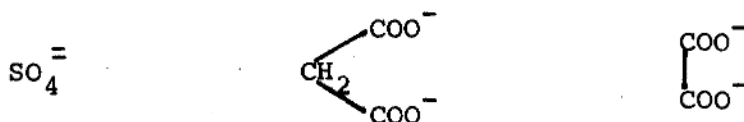
A-5 ΑΝΑΛΟΓΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ;

Στα χρόνια που πέρασαν, από την εφαρμογή για πρώτη φορά του $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ μέχρι σήμερα, έγιναν πολλές προσπάθειες για τη παρασκευή αναλόγων ενώσεων του $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$, με την ελπίδα ότι κάποτε θα βρεθεί η επιθυμητή που θα είναι και μη τοξική και θα έχει μεγάλη δραστηριότητα ενάντια στις περισσότερες μορφές του καρκίνου.

Εκείνο που προσπαθούμε να εκμεταλλευτούμε κατά τη σύνθεση των συμπλόκων ενώσεων του λευκοχρύσου ή αναλόγων ενώσεων, είναι:





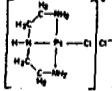

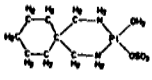
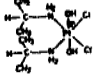
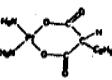
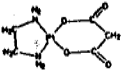
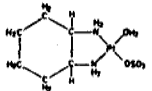
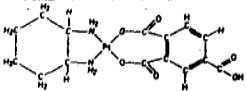
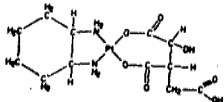
- Μικρές αλλαγές στη δομή των σταθερών υποκαταστατών.
- Αλλαγές στη δομή των ομάδων που αποχωρούν για τον ίδιο υποκαταστάτη.
- Χρησιμοποίηση διαφόρων ομάδων που αποχωρούν με ένα και τον αυτόν υποκαταστάτη.

Με σκοπό την αύξηση της δραστηριότητας των συμπλόκων του λευκοχρύσου, χρησιμοποιούνται μερικές φορές, εκτός από τις μονοσχιδείς αποχωρούσες ομάδες, όπως τα Cl^- , Br^- , NO_3^- κ.α. και δισχιδείς ομάδες, όπως^{53 54}:

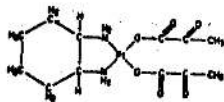


Αυτό γίνεται γιατί οι ομάδες αυτές, είναι περισσότερο σταθερές κατά την πορεία της υδρόλυσης των συμπλόκων αυτών ενώσεων, γεγονός που αποτελεί μια μεταβλητή της δραστηριότητάς τους. Επίσης έχει επιχειρηθεί ενίσχυση της δραστηριότητας με αλλαγή των σταθερών υποκαταστατών, αφού η φύση τους, ως συνάρτηση των στερεοχημικών, ηλεκτρονικών και βασικών ιδιοτήτων τους, επενεργεί κατά διαφορετικό τρόπο.

Έτσι, εκτός από την αιθυλενοδιαμίνη και τα παράγωγα αυτής⁵⁵, χρησιμοποιήθηκαν και άλλες ενώσεις με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ο παρακάτω πίνακας δίνει μια άποψη συμπλόκων:

Επιγραφικός Τύπος	Συντακτικός Τύπος	Όνομασία κατά IUPAC	Συντμήσεις δεκτές εις Η.Π.Α.	Συντμήσεις ακόμη σε χρήση
$cis-[PtCl_2(NH_3)_2]$		<i>cis</i> -diamminedichloroplatinum(II)	Cisplatin	<i>cis</i> -DDP, CDDP, neoplatin, CP, PDD, <i>cis</i> -Pt, <i>cis</i> -platinum, NSC-119875
$trans-[PtCl_2(NH_3)_2]$		<i>trans</i> -diamminedichloroplatinum(II)	-	<i>trans</i> -DDP, <i>trans</i> -platin, <i>trans</i> -Pt, TDD, NSC-131558
$cis-[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$		<i>cis</i> -diamminediaquaplatinum(II)-ion	-	-
$cis-[Pt(OH)(NH_3)_2(H_2O)]^+$		<i>cis</i> -diammineaquahydroxoplatinum(II)-ion	-	-
$[Pt(dien)Cl]$		chloro(diethylenetriamine)-platinum(II) chloride	-	Pt-dien, No NSC number
$[PtCl_2(en)]$		dichloro(ethylenediamine)-platinum(II)	-	<i>cis</i> -DEP, NSC-123101
$[Pt(SO_4)(H_2O)(C_8H_{18}N_2)]$		aqua(1,1-bis(aminomethyl)cyclohexane)sulfatoplatinum(II) (see footnote b)	Spiroplatin	TNO-6, NSC-311056
$[PtCl_2(OH)_2(C_3H_9N)_2]$		<i>cis</i> -dichloro- <i>trans</i> -dihydroxo- <i>cis</i> -bis(isopropylamine)platinum(IV) (see footnote c)	Iproplatin	CHIP, JM-9, NSC-256927
$[Pt(C_5H_6O_4)(NH_3)_2]$		diammine(2-ethylmalonato)-platinum(II)	-	JM-10, NSC-154849
$[Pt(C_3H_2O_4)(en)]$ $[Pt(mal)(en)]$		ethylenediaminemalonatoplatinum(II)	-	JM-40, NSC-146068
$[Pt(SO_4)(C_6H_{14}N_2)(H_2O)]$ $[Pt(SO_4)(dach)(H_2O)]$		aqua(1,2-diaminocyclohexane)sulfatoplatinum(II) (see footnote b)	-	JM-20, NSC-250427
$[Pt(C_9H_4O_6)(C_6H_{14}N_2)]$ $[Pt(C_9H_4O_6)(dach)]$		(4-carboxyphthalato)(1,2-diaminocyclohexane)platinum(II) (see footnote b)	-	JM-82, DACH-DACCP, NSC-271674
$[Pt(C_6H_6O_7)(dach)]$		(1,2-diaminocyclohexane)(isocitrato)platinum(II) (see footnote b)	-	PHIC, NSC-350602

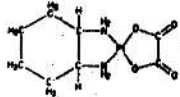
$C_3H_3O_3)_2(dach)]$



(1,2-diaminocyclohexane)bis(pyruvato)platinum(II) (see footnote b) -

PYP,
NSC-268293

ox) (dach)]



(1,2-diaminocyclohexane)-oxalatoplatinum(II) -

L-OMP,
NSC-271670

(b) Η δομή της ένωσης δεν είναι ακριβώς γνωστή και μπορεί να είναι διαφορετική σε στερεά κατάσταση συγκρινόμενη προς το υδατικό διάλυμα.

(c) Ακλουστευμένο όνομα, το συστηματικό όνομα είναι κινδ. πολύπλοκο.

Τα τελευταία χρόνια^{56 57 58}, διάφοροι ερευνητές, άρχισαν να χρησιμοποιούν αμινοξέα και τα παράγωγά τους στη σύνθεση των συμπλόκων ενώσεων του λευκοχρύσου, με σκοπό να προσδώσουν στις σύμπλοκες ενώσεις απρόσκοπτη διεισδυτικότητα δια μέσω των κυτταρικών μεμβρανών, πράγμα που θα είχε σημαντική επίδραση στη δραστηριότητά τους.

A-8 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΟΥ $cis-Pt(NH_3)_2Cl_2$ ΣΤΑ ΔΙΑΦΟΡΑ ΟΡΓΑΝΑ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ

Μετά τη χρήση του $cis-Pt(NH_3)_2Cl_2$ ως αντικαρκινικού φαρμάκου, γεννάται το ερώτημα:

- Πώς κατανέμεται στα διάφορα όργανα του σώματος;

Την απάντηση έδωσαν οι J. D. Hoesehele και L. Van Camp⁵⁹ το 1972.

Οι ερευνητές βρήκαν ότι, οι μεγαλύτερες αποθέσεις συναντώνται στο συκώτι και στα νεφρά. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι, παρά την υψηλή απόθεση στο συκώτι, ούτε στα ζώα, αλλά ούτε και σε ανθρώπους, παρατηρήθηκε μέχρι σήμερα ηπατική βλάβη.

Η μικρότερη απόθεση βρέθηκε στον εγκέφαλο, γεγονός που δείχνει ότι, το αιματοεγκεφαλικό διάφραγμα δεν επιτρέπει τη διέοδο του φαρμάκου.

Σήμερα ο cis -διχλωρο-διαμινο-λευκόχρυσος (II) αποτελεί ίσως τη πιο σημαντική ελπίδα στη χημειοθεραπεία ορισμένων μορφών καρκίνου.

Χρειάζεται όμως πολύ δουλειά ακόμη, ώστε η ελπίδα αυτή να γίνει βέβαιη.

A-7. ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Δεδομένου ότι, τα καρκινικά κύτταρα είναι πολύ πλούσια σε υποδοχείς στεροειδών (εστρόνη κλπ.), αποφασίσαμε να συνθέσουμε υποκαταστάτες (ligands), σχήμα 4, με τη μεθοδολογία του σχήματος 1 (σελίδα 10), ξεκινώντας από στεροειδή (π.χ. εστρόνη) έτσι ώστε να αυξηθεί η δραστηριότητα του αντικαρκινικού συμπλόκου του λευκοχρύσου.

Οι υποκαταστάτες αυτοί είναι σε τελευταία ανάλυση, διδεδόξυ-1,2-διάμινο-4-υποκατεστημένες τετριτόλες. Με άλλα λόγια, τα μόρια που θα συνθέσουμε, θα έχουν μια υβριδική υπόσταση σακχάρου-στεροειδούς. Δε θα επεκταθούμε περισσότερο, αλλά θα αναφέρουμε μερικά πράγματα για τα στεροειδή (STEROIDS) δεδομένου ότι θα επανέλθουμε στην αιτιολόγηση της σύνθεσης των ενώσεων του σχήματος 4.

A-70 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΩΝ
ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Μια από τις πιο σημαντικές κατηγορίες ρυθμιστικών ουσιών που διαθέτουν οι πολυκύτταροι οργανισμοί, είναι οι ορμόνες, προϊόντα των ενδοκρινών αδένων.

Η φυσιολογία τους και ο μοριακός μηχανισμός δράσης τους, στο κύτταρο - στόχο, καθώς και η παραπέρα χρήση τους, σαν μέσων για τη καταπολέμηση διαφόρων φυσιολογικών δυσλειτουργιών και των επακόλουθων ανωμαλιών στους οργανισμούς, έχουν απασχολήσει τους ερευνητές για αρκετό χρόνο. Οι ορμόνες χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

1. Σ' αυτές που αρχικά δρουν στην επιφάνεια του κυττάρου.
2. Σ' αυτές που για να δράσουν, πρέπει να μπουν μέσα στο κύτταρο.

Οι στεροειδείς ορμόνες, που θα μας απασχολήσουν, ανήκουν στη δεύτερη κατηγορία.

Θαίνεται ότι τελικά, έχει επικρατήσει γι' αυτές ο μηχανισμός που προτάθηκε αρχικά από τον Karson⁶⁰ και συμπληρώθηκε στη συνέχεια από τον Jensen⁶¹.

Σύμφωνα με το μηχανισμό αυτό, η στεροειδής ορμόνη, που φθάνει στο κύτταρο με τη κυκλοφορία του αίματος, διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη (υπάρχει αμφιβολία αν αυτό γίνεται ενεργητικά ή παθητικά), και στη συνέχεια δεσμεύεται πάνω σε ειδικά πρωτεϊνικά μόρια- υποδοχείς.

Υπάρχουν υποδοχείς με μεγάλη χημική συγγένεια και εξειδίκευση για την κάθε μια από τις πέντε διαφορετικές κατηγορίες στεροειδών ορμονών:

- α) Οιστρογόνα
- β) Προγεστίνες
- γ) Γλυκοκορτικοειδή
- δ) Κορτικοειδή (Γενικότερα)
- ε) Ανδρογόνα

Τον αρχικό σχηματισμό συμπλόκου από την ορμόνη και τον αντίστοιχο υποδοχέα, ακολουθεί:

- α) Επαγωγή της ενεργής διαμόρφωσης του συμπλόκου.
- β) Μετατόπιση του ενεργοποιημένου συμπλόκου στο πυρήνα του κυττάρου.
- γ) Πρόσδεση του ενεργοποιημένου συμπλόκου στη χρωματίνη.
- δ) Ωρίμανση και εξαφάνιση του συμπλόκου από τις πυρηνικές δομές.

Αποτέλεσμα της ωρίμανσης του συμπλόκου είναι και η ενεργοποίηση της μεταγραφής συγκεκριμένων γονιδίων, με συνέπεια την εξ' αρχής σύνθεση (επαγωγή) των αντιστοιχών πρωτεϊνών.

Ανάλογα με τη φύση των επαγόμενων πρωτεϊνών, το αποτέλεσμα της ορμονικής δράσης, μπορεί να εκδηλωθεί σαν:

- α) Κυτταρική αύξηση
- β) Κυτταρική διαφοροποίηση
- γ) Μεταβολική ρύθμιση ή
- δ) Θάνατος του κυττάρου

Με την κυκλοφορία του αίματος, ορμονικά στεροειδή κατανέμονται σε όλους τους ιστούς, όμως δεσμεύονται και τελικά δρουν μόνο στα κύτταρα εκείνα στα οποία υπάρχει αποδέκτης, δηλαδή ο αντίστοιχος υποδοχέας, που θα καθιστά έτσι με τη παρουσία του κύτταρα - στόχους της ορμόνης.

Από τις πέντε κατηγορίες των ορμονών στη παρούσα διατριβή θα μας απασχολήσουν τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη και ανδρογόνα.

Το οιστρογόνο οιστραδιόλη, που παράγεται κυρίως από τα κύτταρα του εξελισσόμενου γραφιανού ωοθυλακίου, αλλά επίσης και από τους όρχεις, τον πλακούντα και το φλοιό των επινεφριδίων, έχει κύτταρα - στόχους στη μήτρα, τόσο πριν⁶², όσο και μετά την εμμηνόπαυση⁶³, στον εγκέφαλο⁶⁴, στην υπόφυση⁶⁵, στα αγγεία⁶⁶ και αλλού.

Η προγεστερόνη που παράγεται από το ωχρό σωματίο, αλλά επίσης και από τον πλακούντα, έχει κύτταρα στόχους στη μήτρα⁶⁷, στον πλακούντα⁶⁸, στον εγκέφαλο⁶⁴, στα αγγεία⁶⁶ και αλλού.

A-7B Υποδοχείς και Καρκίνος

Πρώτος ο Beatson, το 1896, διαπίστωσε υποχώρηση μεταστατικών εστιών καρκίνου του μαστού μετά από ωθηεκτομή σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς.

Το 1952, οι Huggins και Bergental παρατήρησαν υποχώρηση προχωρημένου καρκίνου μαστού, μετά από αμφίπλευρο επινεφριδεκτομή και οι Luft και Pearson το ίδιο μετά από υποφυσεκτομή. Τέλος ο Folga διεπίστωσε αύξηση της πρόσληψης ραδιενεργής εξοΐστρόλης από μαστό σε γυναίκες που ανταποκρίνονται θεραπευτικά στις επινεφριδεκτομές.

Είναι γνωστή πλέον, η σχέση που υπάρχει μεταξύ της παρουσίας υποδοχέων οιστραδιόλης σε καρκινικά κύτταρα μαστού στον άνθρωπο και της απόκρισης του όγκου σε ορμονικούς χειρισμούς^{69 70}.

Για τους λόγους αυτούς, η μέτρηση υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης σε καρκίνους μαστού, προστάτη, νεφρών και διαφόρων μορφών λευχαιμίας, είναι απαραίτητη για την επιλογή της θεραπείας.

Ο ακριβής τρόπος δράσης των ορμονικών στεροειδών στη καταπολέμηση του καρκίνου του μαστού δεν έχει επίσης διαλευκανθεί. Αναφέρθηκε παραπάνω ότι είναι γνωστή η σχέση που υπάρχει μεταξύ υποδοχέων οιστραδιόλης στον όγκο και της απόκρισής του σε ορμονοχειρισμούς⁷⁰. Η συσχέτιση αυτή, χρησιμεύει και εδώ σαν μια πρώτη ένδειξη - παρουσία στη περίπτωση αυτή, ενός λειτουργικά αέριου μηχανισμού τροφικής δράσης του συμπύκνου οιστραδιόλη - υποδοχέας στο καρκινικό κύτταρο, με ανάλογες σοβαρές συνέπειες για τον άρρωστο.

Από μελέτες βρέθηκε ότι, το 55 % των ασθενών με υποδοχείς ανταποκρίθηκαν στην ορμόνη, σε αντίθεση με το 8 % εκείνων που ανταποκρίθηκαν, αλλά δεν είχαν υποδοχείς⁷¹.

Μια τέτοια προγνωστική αξιοπιστία είναι μεγάλης σημασίας για να δώσει κανείς τη κατάλληλη θεραπεία όσο το δυνατόν νωρίτερα, ενώ παράλληλα αποφεύγει μια μη ωφέλιμη.

A-7γ Υποδοχείς στον Εγκέφαλο

Η παρουσία υποδοχέων των στεροειδών ορμονών στον Εγκέφαλο και στην υπόφυση είναι γνωστή αρκετά χρόνια⁷². Η κατανομή τους στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου έγινε αρχικά με τη χορήγηση επισημασμένων στεροειδών και μελέτη τομών του εγκεφάλου με τη μέθοδο της αυτοραδιογραφίας⁶⁴.

Με το τρόπο αυτό, δείχτηκε η παρουσία πυρηνικών υποδοχέων και για τις πέντε κατηγορίες στεροειδών, καθώς και η ανατομία της κατανομής τους στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου.

Μελέτες που έγιναν με βιοχημικούς προσδιορισμούς, έδειξαν ότι τα γλυκοκορτικοειδή π.χ., που αρχικά βρέθηκαν στον ιππόκαμπο, βρέθηκε να υπάρχουν ομοιόμορφα σ' όλο τον εγκέφαλο και την υπόφυση.

Τα ορμονικά στεροειδή επιφέρουν βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες μεταβολές στα νευρικά κύτταρα που επηρεάζουν τη συμπεριφορά χωρίς να σχετίζονται άμεσα, κυρίως οι βραχυπρόθεσμες, με την παρουσία υποδοχέων στα αντίστοιχα εγκεφαλικά κέντρα.

Οι υποδοχείς των στεροειδών ορμονών, ενέχονται κύρια στη ρύθμιση του μεταβολισμού και της λειτουργικότητας των νευρικών κυττάρων. Επίσης, ενδέχεται να ρυθμίζουν την οργάνωση των συνάψεων τους κατά την οντογένεση. Αυτές οι ρυθμιστικές διαδικασίες είναι σήμερα γνωστό ότι επηρεάζουν τη συμπεριφορά.

Η συμβολή υποδοχέων των στεροειδών ορμονών στη σεξουαλική διαφοροποίηση του εγκεφάλου κατά την οντογένεση, είναι ένα από τα θέματα που δεν έχουν διευκρινισθεί.

Με τον όρο, σεξουαλική διαφοροποίηση, περιγράφονται οι διαφορές λόγω φύλου στον τρόπο οργάνωσης των συνάψεων της προοπτικής περιοχής, που είναι αποτέλεσμα αρχικά της επίδρασης της τεστοστερόνης στους αναπτυσσόμενους νευρώνες κατά τη περίοδο της γέννησης και αμέσως μετά.

Συγκεκριμένα, ο μεταβολισμός από το ένζυμο αρωμάση της τεστοστερόνης, που εκκρίνουν οι όρχεις του ζώου, σε οιστραδιόλη και διυδροτεστοστερόνης τοπικά στην προοπτική περιοχή, τον υποθάλαμο και στην αμυγδαλή, αυξάνει τη συγκέντρωση της οιστραδιόλης στα κέντρα αυτά.

Η δράση της οιστραδιόλης κατά τη κρίσιμη περίοδο μετά τη γέννηση, είναι αυτή που προκαλεί αποθηλικοποίηση του εγκεφάλου. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης των υποδοχέων οιστραδιόλης και προγεστερόνης και από παράλληλη δράση της αρωματάσης^{73 74}.

Ζώα με κανονικά επίπεδα τεστοστερόνης κατά την ανάπτυξη, στα οποία δόθηκαν αντιοιστρογόνα αναστολής αρωματάσης κατά τη κρίσιμη περίοδο, παρουσιάζουν στον ίδιο βαθμό τη σεξουαλική συμπεριφορά και των δυο φύλλων και αυτό γιατί ο εγκέφαλός τους έχει υποστεί αρρενοποίηση από τα ανδρογόνα χωρίς να έχει προηγουμένα αποθηλικοποιηθεί.

Η αρρενοποίηση επομένως, ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα από τη μια της μετατροπής της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη και δράση της τελευταίας μέσω του υποδοχέα της, από την άλλη της δράσης των ίδιων των ανδρογόνων μέσω του υποδοχέα τους, σε συγκεκριμένα κέντρα του εγκεφάλου.

Η εμφάνιση υποδοχέων ανδρογόνων και υποδοχέων προγεστερόνης σχετίζεται με την εμφάνιση των κύριων χαρακτηριστικών της σεξουαλικής συμπεριφοράς των δυο φύλλων.

Από αυτά που αναφέρθηκαν, μέχρι τώρα είναι φανερό ότι, πολλές πληροφορίες έχουν συλλεγεί πάνω στη δομή και στο μοριακό μηχανισμό δράσης των υποδοχέων, όμως είναι πολλά τα κενά στις γνώσεις μας, που είναι απαραίτητο να συμπληρωθούν.

Πρέπει να ολοκληρωθούν οι μελέτες της δομής των υποδοχέων, καθώς και η παραγωγή έναντι αυτών⁷⁵, με σκοπό την κατανόηση του μηχανισμού δράσης των^{76 77}. Επίσης πρέπει να μελετηθεί ο μοριακός μηχανισμός πρόσδεσης στη χρωματίνη και η ενδεχόμενη ενεργοποίηση της μεταγραφής των κυττάρων-στόχων από το συμπλοκο ορμόνη- υποδοχέα, γιατί η παρουσία και μόνο του υποδοχέα στο καρκινικό κύτταρο δεν προεξοφλεί τη δραστη-

κότητά του και επομένως την αναγκαιότητα επιλογής της ορμονοθεραπείας.

ΑΝΑΛΟΓΑ

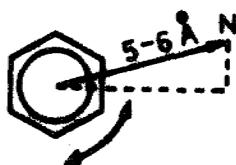
ΣΥΜΠΑΘΟΜΙΜΗΤΙΚΩΝ ΑΜΙΝΩΝ

Οι ενώσεις 6, 7, 9 του σχήματος 3 και τα παράγωγα αυτών, αναμένεται να έχουν συμπαθομιμητικές ιδιότητες. Αναφέρουμε περιληπτικώς μερικά, για τις συμπαθομιμητικές αμίνες.

Β. Σ Υ Μ Π Α Θ Ο Μ Ι Μ Η Τ Ι Κ Ε Σ Α Μ Ι Ν Ε Σ

Συμπαθομιμητικές αμίνες ονομάζονται οι ενώσεις που μοι-
άζουν ως προς τη βιολογική τους δράση με ουσίες που εκρίνονται
από τα αδρενεργικά κέντρα⁷⁸.

Έχουν μεγάλο φάσμα φαρμακολογικών επιδράσεων στον οργα-
νισμό. Από χημικής άποψης, το πιο ενδιαφέρον είναι ο τρόπος,
η αναγκαία ποσότητα και το αποτέλεσμα της επίδρασης στον οργα-
νισμό που είναι άμεση συνάρτηση της δομής τους και ειδικότερα
της απόστασης του ατόμου του αζώτου από το κέντρο του αρωμα-
τικού πυρήνα, η οποία πρέπει να είναι της τάξης των 5-6 Å,
σχήμα 14⁷⁹.

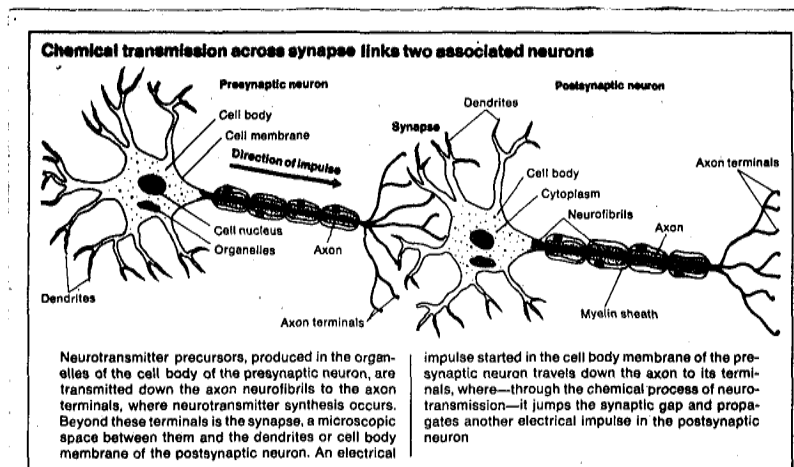
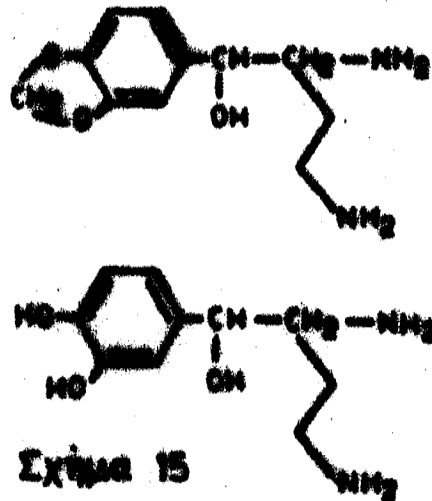


Σχήμα 14

Γενικά όμως, όλες οι συμπαθομιμητικές αμίνες είναι χημι-
κές ενώσεις, παράγωγα της β-φαινυλ-αιθυλαμίνης. Η σπουδαιό-
τερη κατηγορία από πλευράς χρήσης και δραστηριότητας των συμπα-
θομιμητικών αμινών είναι οι κ α τ ε χ ο λ α μ ί ν ε ς, οι
οποίες έχουν υποκατεστημένες με -OH τις θέσεις 3 και 4 του
αρωματικού δακτυλίου.

Στη παρούσα διατριβή, έγινε προσπάθεια να συντεθούν δια-
μίνες 1,4, των οποίων η σύνθεση είναι ανάλογη των συμπαθομι-
μητικών αμινών, οι οποίες έχουν το άζωτο στην κατάλληλη από-
σταση από το κέντρο της φαινολικής ομάδας, σχήμα 14, τα δε
φαινολικά -OH που είναι προστατευμένα, είναι δυνατό ανά πά-
σα στιγμή να ελευθερωθούν. Στο σημείο αυτό, πρέπει να λεχθεί
ότι, η παρασκευή των ενώσεων που περιγράφονται, είναι δυνατόν

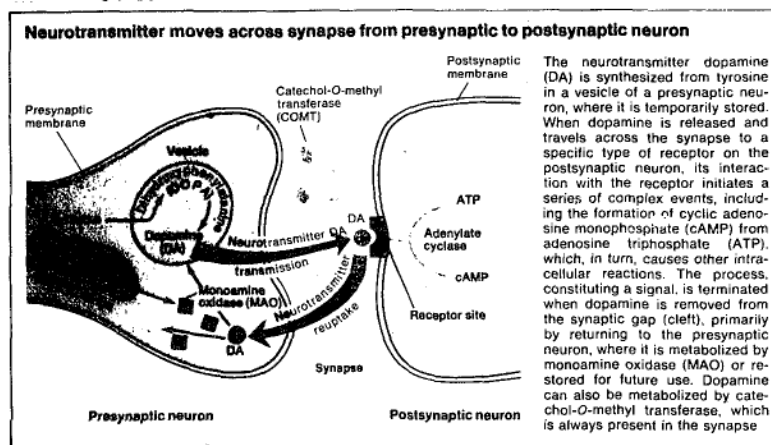
να επιτευχθεί από ενώσεις δομικώς ανάλογες, που διαφέρουν μόνο ως προς την προστατευτική ομάδα των φαινολικών -OH 3 και 4, οι οποίες είναι δυνατόν να αποπροστατευθούν με ήπια μέσα (βενζυλομάδα κλπ.) και να δώσουν τα ίδια τελικά προϊόντα.



Σχηματική παράσταση της χημικής μετάδοσης δια μέσου μιας συνάψεως που συνδέει δυο νευρώνες, όπως δίνεται στο όργανο της Αμερικανικής Ένωσης Χημικών.

Χημική μεταβίβαση δια μέσου μιας συνάψεως που συνδέει δυο συσχετιζόμενους νευρώνες.

Οι πρόδρομοι του νευρομεταβιβαστού παράγονται στα όργανία του κυτταρικού σώματος του προσυναπτικού νευρώνα και μεταφέρονται με τα νευροϊνίδια του άξονα προς τους ακροδέκτες του άξονα όπου γίνεται η σύνθεση του νευρομεταβιβαστού. Πέραν αυτών των ακροδεκτών ευρίσκεται η σύναψη, ένας μικροσκοπικός χώρος μεταξύ αυτών και των δενδριτών της μεμβράνης του κυτταρικού σώματος (κυτταροπλασματική μεμβράνη) του μετασυναπτικού νευρώνα. Μια ηλεκτρική ώση που έχει αρχίσει στην κυτταροπλασματική μεμβράνη του προσυναπτικού νευρώνα, κινείται κατά μήκος του άξονα, προς τους ακροδέκτες του, όπου δια μέσου της χημικής διαδικασίας της νευρομεταβίβασης περνά το συναπτικό χάσμα και μεταδίδει μια άλλη (νέα) ηλεκτρική ώση στον μετασυναπτικό νευρώνα. (Μετάφραση της προηγούμενης εικόνας),



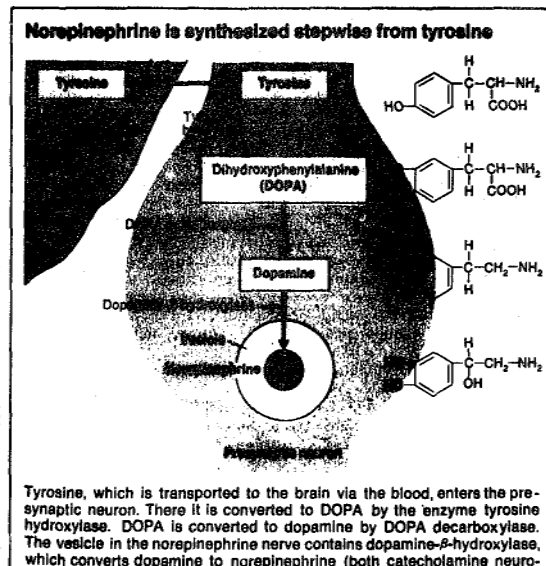
Ο νευρομεταβιβαστής κινείται δια μέσου της συνάψεως από τον προσυναπτικό στον μετασυναπτικό νευρώνα .

Ο νευρομεταβιβαστής ντοπαμίνη (DA) συντίθεται από τυροσίνη σ' ένα κυστίδιο του προσυναπτικού νευρώνα όπου αυτό αποθηκεύεται παροδικά. Όταν η ντοπαμίνη ελευθερώνεται και ταξιδεύει δια μέσου της συνάψεως προς ένα ειδικό τύπο υποδοχέως στον μετασυναπτικό νευρώνα, η αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα δίνει

την έναρξη για μια σειρά από πολύπλοκα συμβάντα που περιλαμβάνουν το σχηματισμό κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης από τριφωσφορική αδενοσίνη, η οποία με τη σειρά της προκαλεί άλλες ενδοκυτταρικές αντιδράσεις. (Η διαδικασία που αποτελεί ένα σήμα, τελειώνει όταν η ντοπαμίνη αφαιρείται από το συναπτικό χάσμα κυρίως με την επιστροφή στον συναπτικό νευρώνα όπου αυτή μεταβολίζεται από την μονοαμινο-οξειδάση (MAO) ή εναποθηκεύεται για μελλοντική χρήση. Η ντοπαμίνη μπορεί επίσης να μεταβολισθεί από την κατεχολ-Ο-μεθυλο-τρανσφεράση η οποία είναι πάντοτε παρούσα στην σύναψη. (Μετάφραση της προηγούμενης εικόνας).

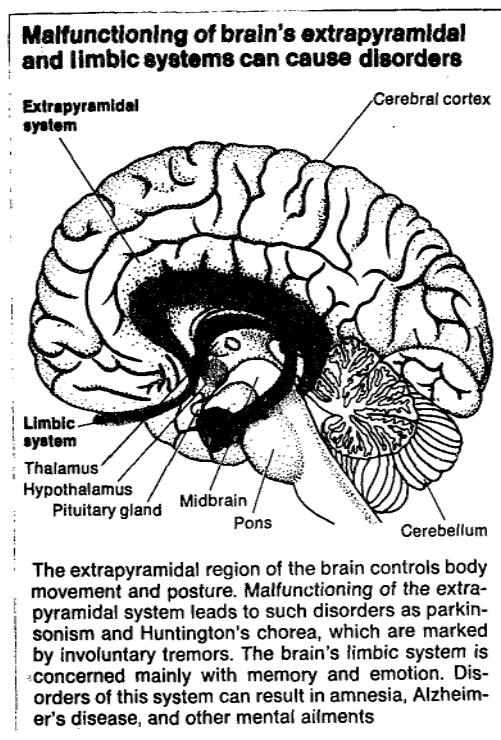
Η νορ-επινεφρίνη συντίθεται σταδιακά από την τυροσίνη.

Η τυροσίνη η οποία διαβιβάζεται στον εγκέφαλο διά μέσου του αίματος, εισέρχεται στον προσυναπτικό νευρώνα. Εκεί μετατρέπεται σε DOPA (Dihydroxyphenylalanine) από το ένζυμο τυροσίνη-υδροξυλάση. Η DOPA μετατρέπεται σε ντοπαμίνη (DA) από την αποκαρβοξυλάση της DOPA. Το κυστίδιο στο νορ-επινεφρινικό νεύρο περιέχει ντοπαμίνη-β-υδροξυλάση, η οποία μετατρέπει την ντοπαμίνη σε νορ-επινεφρίνη (αμφότερες είναι κατεχολαμινικοί νευροδιαβιβαστές). (Μετάφραση της παρακάτω εικόνας).



Δυσλειτουργία του εξωπυραμιδικού και δικτιωτού συστήματος του εγκεφάλου μπορεί να προκαλέσει διαταραχές .

Η εξωπυραμιδική περιοχή του εγκεφάλου ελέγχει την κίνηση και θέση του σώματος. Δυσλειτουργία του εξωπυραμιδικού συστήματος οδηγεί σε διαταραχές, όπως ο παρκινσονισμός και η χορεία του Huntington, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ακούσιο τρέμουλο . Ο δικτιωτός σχηματισμός έχει σχέση κυρίως με την μνήμη και συγκίνηση. Διαταραχές του συστήματος αυτού μπορεί να έχουν σαν αποτελέσματα αμνησία, νόσο του Alzheimer και άλλες διανοητικές διαταραχές. (Μετάφραση της παρακάτω εικόνας) .



August 29, 1983 C&EN 31

Ως αναφορά τις ιδιότητες και τις χρήσεις των κατεχολαμινών, αλλά και γενικότερα των συμπαθομιμητικών αμινών, αυτές δρουν σαν χημικοί νευροδιαβιβαστές⁸⁰, και χρησιμοποιού-

νται για τη θεραπεία της υπέρτασης, της ασθένειας του πάρκινσον, των νευροψυχικών διαταραχών⁸¹, της αύξηση της γαλακτοπαραγωγής, τη βελτίωση της ποιότητας του κρέατος και σε άλλες θεραπευτικές χρήσεις (αγγειακές ανωμαλίες, καρδιακές, αλλεργικές διαταραχές και ασθένειες του νευρικού συστήματος).

Οι εικόνες των σελ.39,53-56 είναι παρμένες από τη γνωστότατη στους χημικούς εβδομαδιαία έκδοση (με θέματα γενικού ενδιαφέροντος για τα μέλη) της Αμερικανικής Ένωσης Χημικών (CHEM. & ENGIN. NEWS). Τα άρθρα γενικότερου ενδιαφέροντος στο παραπάνω περιοδικό είναι συνήθως πολύ καλογραμμένα και απλά συνοδεύονται δε από εξαιρετικά παραστατικές εικόνες. Ως εκ τούτου όταν είδαμε θέματα σχετικά με τη διατριβή αυτή, ειδικότερα σχηματικές παραστάσεις λειτουργίας νευροδιαβιβαστών, θεωρήσαμε σκόπιμο να τις παραθέσουμε αυτούσιες. Εν τούτοις προβληματισθήκαμε με τις επεξηγήσεις ή ονοματολογίες στην Αγγλική που συνοδεύουν τα σχήματα - εικόνες και αντιμετωπίσαμε τα παρακάτω:


α) Να αντικαταστήσουμε ολοκληρωτικά κάθε Αγγλική λέξη σαν απαράδεκτη σε επιστημονική διατριβή. Αυτό όμως συνεπάγεται την εξ αρχής σχεδίαση των εικόνων που απαιτεί ειδικό εργαστήριο.

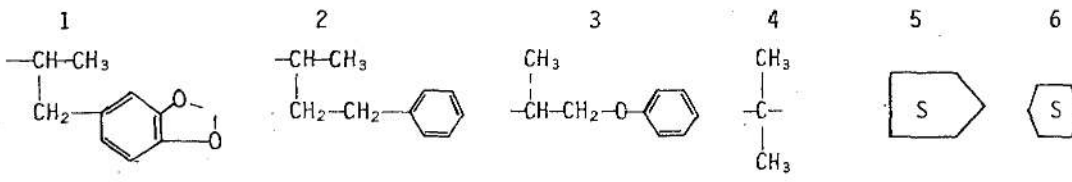
β) Να προσπαθήσουμε να κάνουμε μία κακή αντιγραφή μέσα στα όρια των καλλιτεχνικών μας δυνατοτήτων, πράγμα που θα ελάττωνε την απόδοση της οπτικής εικόνας.

γ) Δεδομένου ότι ή έπρεπε να παραληφθούν οι εικόνες ως "ξενικές" ή να τοποθετηθούν ως αναντικατάστατες με κάποια μετάφραση μερικών όρων. Βέβαια σήμερα δεν υπάρχει επιστήμων που να μη γνωρίζει ελάχιστα Αγγλικά, αλλά σε τελευταία ανάλυση δεν παραθέτουμε επιστημονικά μας ευρήματα στην Αγγλική, αλλά δίνουμε μια οπτική παρένθεση από ξένη βιβλιογραφία την οποία και επεξηγούμε όσο το δυνατό χωρίς να βλάψουμε την επιστημονική (οπτική) σκοπιμότητα.

Παρακάτω δίνεται ένας πίνακας με συμπαθομιμητικές αμι-
νες, που παρουσιάζουν άριστη φαρμακολογική δράση:

ΧΗΜΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΚΑΙ ΚΥΡΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ
ΤΩΝ ΣΠΟΥΔΑΙΟΤΕΡΩΝ ΣΥΜΠΑΘΟΜΙΜΗΤΙΚΩΝ ΑΜΙΝΩΝ^{B4}

		β α NH			ΚΥΡΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ		
		—CH—	—CH—	—NH	α υποδοχέας A N P V	β υποδοχέας B C M	CNS, O
Phenylethylamine		H	H	H			
Epinephrine	3-OH, 4-OH	OH	H	CH ₃	A, P, V	B, C	
Norepinephrine	3-OH, 4-OH	OH	H	H	P		
Dopamine	3-OH, 4-OH	H	H	H	P		
Dordefrin	3-OH, 4-OH	OH	CH ₃	H	V		
Isoproterenol	3-OH, 4-OH	OH	H	CH(CH ₃) ₂		B, C	
Protokylol	3-OH, 4-OH	OH	H	1*		B	
Metaproterenol	3-OH, 5-OH	OH	H	CH(CH ₃) ₂		B	
Metaraminol	3-OH	OH	CH ₃	H	P		
Phenylephrine	3-OH	OH	H	CH ₃	N, P		
Tyramine	4-OH	H	H	H			
Hydroxyamphetamine	4-OH	H	CH ₃	H	N, P	C	CNS
Nylidrin	4-OH	OH	CH ₃	2*		M	
Isoxsuprine	4-OH	OH	CH ₃	3*		M	
Methoxyphenamine	2-OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃		B	
Methoxamine	2-OCH ₃ , 5-OCH ₃	OH	CH ₃	H	N, P		
Amphetamine		H	CH ₃	H			CNS, O
Methamphetamine		H	CH ₃	CH ₃	P		CNS, O
Ephedrine		OH	CH ₃	CH ₃	N, P	B, C	
Phenylpropanolamine		OH	CH ₃	H	N		
Mephentermine		H	4*	CH ₃	N, P		
Chlorphentermine	4-Cl	H	4*	H			O
Tuaminoheptane	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	CH ₃	H	N		
Cyclopentamine	5*	H	CH ₃	CH ₃	N		
Propylhexedrine	6*	H	CH ₃	CH ₃	N		
Fenfluramine	3-CF ₃	H	CH ₃	C ₂ H ₅			O



α δραστηκότης β δραστηκότης

*Οι αριθμοί που φέρουν αστερίσκο αναφέρονται σε υποκαταστάτες που δίνονται στο κάτω μέρος του πίνακα .

‡ Τα α και β στη περίπτωση του γενικού τύπου του πίνακα, αναφέρονται στη θέση των ατόμων του άνθρακα στην αλυσίδα της αιθυλαμίνης .

Παρακάτω δίνεται επεξηγηματική συνέχεια του πίνακα της προηγούμενης σελίδας ως προς τη χρήση.

A	= Allergic reactions	= Αλλεργικές αντιδράσεις
N	= Nasal decongestion	= Ρινική αποσυμφόρηση
P	= Pressor	= Αγγειοπιεστικό
V	= Other local vasoconstriction	= Άλλη τοπική αγγειοσυσπασση
B	= Bronchodilator	= Βρογχοδιασταλτικό
C	= Cardiac	= Καρδιακό
M	= Muscle vessel dilatation	= Διαστολή μυικών αγγείων
CNS	= Central nervous system	= Κεντρικό νευρικό σύστημα
O	= Anorectic	= Ανορεξιογόνο

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΜΕΡΟΣ Α'

Στην παρούσα διατριβή, γίνεται συζήτηση για ποικίλες αμίνες που σχεδιάστηκαν και συντετέθησαν στοχεύοντας ωρισμένες βιολογικές δράσεις. Στο πρώτο μέρος της παρούσης εργασίας, αναφερόμαστε στη σύνθεση μονοαμινών και διααμινών που παρασκευάστηκαν με πρώτη ύλη 2-CH-πυραν-3(6H)-όνες.

Οι τελευταίες αυτές ενώσεις παρασκευάζονται από μια ποικιλία παραγώγων της φουρφουρούλ-αλκοόλης. Το γεγονός ότι, μπορεί να λάβει κανείς ποικίλα παράγωγα του μορίου αυτού, έκανε δυνατή τη σύνθεση ενώσεων με ορισμένους στόχους. Έτσι χρησιμοποιήσαμε την 5-αζιδο-6-ακετυλο-2-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-2H-τετραϋδρο-πυραν-3-όνη, που η παρασκευή, μας είναι γνωστή^{85 86} για να αναπτύξουμε μεθοδολογία σύνθεσης που δίνεται στα σχήματα 1 και 4.

Για να γίνει δυνατή οποιαδήποτε χημική διαδικασία στο μόριο της 2-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-2H-πυραν-3(6H)-όνης (σχήμα 1, αρ. 4), προστατεύθηκε το αλλυλικό υδροξύλιο του μορίου στη θέση 6, μετατρέπόμενο σε οξικό εστέρα. Ειδικότερα, κατά την ακετυλίωση⁸⁷ της 6-OH ομάδας με οξικό ανυδρίτη-οξικό νάτριο, η αντίδραση έγινε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και στο λιγότερο δυνατό χρόνο (παρακολούθηση με TLC), για να παρασκευασθεί όσο είναι δυνατόν μεγαλύτερη αναλογία του trans-ισομερούς, το οποίο είναι κρυσταλλικό από ότι το cis το οποίο είναι λάδι.

Έχοντας σαν συνθετικό στόχο τις ενώσεις 12 και 13 |1,2-διαμινο-1,2,3-τριδεόξυ-5-(3-4 μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-D-L-πεντιτόλη και cis-διχλωρο-|1,2-διαμινο-1,2,3-τριδεόξυ-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-D-L-πεντιτόλη - λευκόχρυσος (II) | του σχήματος 1 και τις ενώσεις που παρασκευάζονται κατά τον αντίστοιχο τρόπο 9 και 12 |1,2-διάμινο-1,2,3-τριδεόξυ-4-(17β-υδρόξυ-19,21-δινορχολάν-1,3,5(10)-τριενύλ-3-μεθοξυ)-

-ερυθριτόλη| και *cis*-διχλωρο-|1,2-διαμινο-1,2,3-τριδεόξυ-4-(17β-υδροξυ-19,21-δινορχολαν-1,3,5(10)-τριενύλ-3-μεθόξυ)-ερυθριτόλη|-λευκόχρυσος (II) του σχήματος 4, όπως και τις ενώσεις 14 και 15 |1-Ο-ακετυλο-2,3-διδεόξυ-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-D-L-ριβοπεντοπυρανόζη| και *cis*-διχλωρο-δι-|1-Ο-ακέτυλο-2,3-διδεόξυ-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-D-L-ριβοπεντοπυρανόζη|-λευκόχρυσος (II) και τις ενώσεις 16 και 17 |23-αμινο-24-Ο-ακετυλο-20,24-διυδρόξυ-17β-24-επόξυ-3-μεθόξυ-19,21-δινορχολάνιο-1,3,5(10)-τριένιο| και *cis*-διχλωρο-δι-|23-αμινο-24-Ο-ακετυλο-20,24-διυδρόξυ-17β-24-επόξυ-3-μεθόξυ-19,21-δινορχολάνιο-1,3,5(10)-τριένιο|-λευκόχρυσος (II) χρησιμοποιήθηκε ως πρώτο στάδιο η πυρηνόφιλη προσθήκη του αζιδίου στον αντίστοιχο οξικό εστέρα της 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης διότι λαμβάνονται οι 5-αζιδοενώσεις (16, 17 σχημ. 14).

Η απομόνωση της 5-αζιδο-6-ακέτυλο-2-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-2H-πυραν-3(6H)-όνης δεν είναι δυνατή, διότι ως προϊόν προσθήκης Michael είναι ασταθής και ως εκ τούτου, κάνουμε αναγωγή *in situ* χρησιμοποιώντας το NaBH₄ στο διάλυμα της αντίδρασης. Εν τούτοις, το NaBH₄ όταν διαλύεται στο νερό δίνει αλκαλική αντίδραση και ως εκ τούτου υπάρχει κίνδυνος η εστερική ομάδα να διασπασθεί. Για το λόγο αυτό, προστίθεται με προσοχή διαρκώς CH₃COOH στάγδην, ώστε το pH να παραμένει ελαφρώς όξινο.

Επειδή το NaBH₄ διασπάται από το νερό και το CH₃COOH, η αντίδραση γίνεται σε χαμηλή θερμοκρασία, περίπου 0°C, διότι στη θερμοκρασία αυτή, η ταχύτητα αναγωγής της κετονομάδος από το NaBH₄ είναι μεγαλύτερη από τη διάσπασή του και επιτυγχάνουμε με πολύ καλές αποδόσεις⁸⁵ την αναγωγή της κετονομάδος στη θέση 3. Όπως είναι φυσικό, η ποσότητα του NaBH₄ δεν μπορεί να υπολογισθεί και το τέλος της αντίδρασης ελέγχεται με τον κλασικό τρόπο του TLC. Με το τρόπο αυτό, παρασκευάζονται δυο ισομερή λόγω αναγωγής, ενώ η προσθήκη του αζιδίου είναι στερεοεκλεκτική⁸⁸.

Ένα μέρος της 5-αζιδο-6-ακετυλο-2-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-τετραϋδρο-2H-πυραν-3(6H)-όνης ανάγεται και μετατρέπεται εις το αμινοσάκχαρο **14** (1-Ο-ακέτυλο-2-3-διεδόξυ-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-D-L-ριβοπεντοπυρανόζη. Η αναγωγή γίνεται σε ειδικές και ήπιες συνθήκες (οξικός αιθυλεστέρας - Pd/C), για να μη γίνει υδρογονόλυση, διότι είναι γνωστό⁹⁶ ότι όταν ως διαλύτης χρησιμοποιείται μεθανόλη, λαμβάνονται προϊόντα διασπάσεως και μεθανόλυσης. Τα προϊόντα αναγωγής δίνουν νέες απορροφήσεις στο I.R. στα 3380 cm^{-1} της $-\text{NH}_2$ και εξαφάνιση της απορρόφησης του $-\text{N}_3$ στα 2100 cm^{-1} .

Στη συνέχεια, το άλλο μέρος της 5-αζιδο-6-ακέτυλο-2-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-2H-τετραϋδρόξυ-πυραν-3(6H)-όνη υδρολύεται σε ήπιο βασικό περιβάλλον και ελευθερώνεται η ημιακεταλική ομάδα. Είναι γνωστό ότι σε υδατικό βασικό περιβάλλον, η ισορροπία μεταξύ της κλειστής και ανοικτής μορφής, μετατοπίζεται προς την ανοικτή μορφή. Άρα λοιπόν, με το τρόπο αυτό, ελευθερώνεται το καρβονύλιο για παραπέρα αντιδράσεις.

Το προϊόν της αντίδρασης βεβαιώνεται με την εξαφάνιση της παλαιάς κηλίδας στο TLC και εμφάνιση νέας και αφού παραληφθεί και συμπυκνωθεί, ένα μέρος ελέγχεται ως υμένιο (λάδι) στο I.R. όπου και δείχνει την χαρακτηριστική απορρόφηση της αλδεϋδομάδος στα 1725 cm^{-1} . Επειδή το προϊόν **10** είναι ασταθές και δεν απομονώνεται, χρησιμοποιείται για την επόμενη αντίδραση με υδροξυλαμίνη *in situ* και με κατάλληλες συνθήκες λαμβάνεται η οξίμη (**11**)^{89 90} |οξίμη της 2-αζιδο-2,3-διεδόξυ-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-L-ριβόζης| η οποία εν συνεχεία, δι' αναγωγής, δίνει την 1,2-διαμινο-1,2,3-τριεδόξυ-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-D-L-ριβόζη που απομονώνεται σαν υδροχλωρικό αλάτι.

Όπως φαίνεται, από τη μεθοδολογία αυτή παρασκευάζεται 1,2-διάμινο-διεδόξυ-παράγωγο-D-L-ριβιτόλη που είναι δύσκολο να παρασκευασθεί από ριβόζη.

Πρέπει να σημειωθεί ότι, καθ' όλη τη διάρκεια της σύνθεσης, εκτός από τη κλασική περίπτωση παρακολούθησης με TLC, εγένετο και φασματοσκοπική παρακολούθηση.

Έτσι, η ένωση 1,2-διάμινο-1,2,3-τριδεόξυ-5-(3,4-μεθυλενο-διόξυ-φαινυλ)-D-L-ριβόζη, αφού κρυσταλλωθεί, δεν παρουσιάζει καμιά απορρόφηση του $-N_3$, της $=NOH$ ή του $-OCOCH_3$, αλλά εμφανίζει την απορρόφηση στα 3100 cm^{-1} για την $-NH_2$ στο I.R. επί πλέον δίνει τα N.M.R. και τη στοιχειακή ανάλυση που δίνονται στη σελίδα 87, που υποστηρίζουν αποδεικτικώς τη μεθοδολογία που ακολουθήσαμε.

Αποδεικνύεται λοιπόν ότι, η πορεία σύνθεσης της ένωσης 1,2-διάμινο-1,2,3-τριδεόξυ-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-D-L-ριβιτόλης είναι μια νέα μεθοδολογία συνθέσεως 1,2-διαμινο-ποικίλων παραγώγων των δεοξυ-σακχάρων που είναι πολύ δύσκολο να παρασκευασθούν από σάκχαρα.

Στο σημείο αυτό, γίνεται σκέψη για εκμετάλλευση του μορίου της 2H-πυραν-3(6H)-όνης για την παρασκευή παραγώγων συμπαθομιμητικών αμινών, τα οποία αναμένεται να έχουν βιολογική αξία, αφού η απόσταση της αμινομάδος από το κέντρο του βενζολικού πυρήνα στις ενώσεις αυτές, θα είναι το ίδιο με της νορ-επινεφρίνης.

Έτσι, παρασκευάζονται οι ενώσεις 6 και 9, του σχήματος 3, |1,4-διάμινο-5-υδρόξυ-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-πεντανόλης και 4-άμινο-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-1,5-διόλη|.

Πριν συζητηθεί η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των παραπάνω ενώσεων, υπενθυμίζεται ότι βάσει εκείνων που έχουν ήδη αναφερθεί στη σελίδα 52, περί συμπαθομιμητικών αμινών (δομής - φαρμακολογικής δράσης), οι ενώσεις που σχεδιάστησαν και η σύνθεση των οποίων θα εκτεθεί, παρέχουν ευοίωνες προϋποθέσεις για να είναι βιολογικά δραστικές.

Έτσι για τη σύνθεση της ένωσης 6 του σχήματος 3, που σε τελευταία ανάλυση, όταν απομεθυλιωθεί, είναι ένα α-(3-αμ(3-αμινοπροπυλο)-) παράγωγο της νορ-επινεφρίνης, ακολούθηθηκε η παρακάτω πορεία σύνθεσης:

Υδρογονώνεται ο διπλός δεσμός της ένωσης 2 σχήμα 3, με H_2 παρουσία Pd/C και λαμβάνεται η ένωση 3. Η υδρογόνωση επιβεβαιώνεται με την εξαφάνιση της απορρόφησης από τα 1633 cm^{-1} και μετατόπιση της καρβονυλομάδας στα 1720 cm^{-1} .

Στη συνέχεια, με τον τρόπο που έχει ήδη αναφερθεί και εξηγηθεί, ανάγεται ο δακτύλιος και μετατρέπεται με την υδροχλωρική υδροξυλαμίνη και το οξικό νάτριο (pH 4 - 4,5) στη διοξίμη **ε**, |1,4 διοξίμη της 5-υδροξυ-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-4-οξο-πεντανόλης|. Ακολουθεί αναγωγή με υδρογόνωση, παρουσία PtO₂ σε διάλυμα μεθανόλης - υδροχλωρικής αιθανόλης και παραλαβή της διαμίνης 1,4 υπό μορφή υδροχλωρικού άλατος **ε**.

Εκτός από την εμφάνιση της νέας κηλίδας, θετικής σε νιψιδρίνη, παρατηρούνται, η χαρακτηριστική απορρόφηση της -NH₃⁺ και εξαφάνιση της -C=NOH, στα 1680 cm⁻¹.

Μετά τα παραπάνω, συντίθεται και το α-(3-υδροξυ-προπυλ-) παράγωγο της νορ-επινεφρίνης. Για το λόγο αυτό, μετά το σχηματισμό της ένωσης **ε**, μετατρέπεται σε οξίμη {4-οξίμη της -1-0-ακετυλο-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-2H-τετραϋδρο-πυράν-3-όνης} η αναγωγή της οποίας αναμένεται να δώσει το σχεδιασθέν προϊόν).

Η αναγωγή με H₂ παρουσία PtO₂ και με διαλύτη CH₃COOH ανάγει μεν την οξίμη, αλλά δεν απομακρύνει την ακετυλομάδα. Αντίθετα, η αναγωγή της οξίμης, σε άνυδρο τολουόλιο, με nitride, NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂, σε ολιγόλεπτο βρασμό, αφ' ενός μεν ανάγει την οξίμη, αφ' ετέρου δε απομακρύνει την ακετυλομάδα. Η αντίδραση βρέθηκε ότι είναι γρήγορη και καθαρή (δεν δίνει παραπροϊόντα) και για το λόγο αυτό, μετά τη διερεύνηση σε μικροποσότητες, ακολουθεί η αναγωγή με nitride σε ποσότητες γραμμαρίου.

Ο σχηματισμός της αμίνης, επιβεβαιώνεται από νέες απορροφήσεις στα 3280 cm⁻¹ και απουσία της -OCOCH₃ στα 1745 cm⁻¹ και παραλαμβάνεται σαν υδροχλωρικό αλάτι.

Μ Ε Ρ Ο Σ Β'

Ένα άλλο τμήμα της παρούσης εργασίας, είναι ο σχηματισμός διαμινών των: τεστοστερόνης, προγεστερόνης, εστρονής και ακετοφαινόνης και στη συνέχεια, η συμπλοκοποίησή τους με λευκόχρυσο (II).

Στην τεστοστερόνη και προγεστερόνη δεν είναι δυνατή η εισαγωγή του αμινονιτριλίου, αν τα μόριά τους δεν υποστούν μερικές μετατροπές.

Ως πρώτη ύλη, χρησιμοποιήθηκε η 17-προπιονική τεστοστερόνη η οποία και υδρογονώνεται για να καταστεί δυνατή η αντίδραση Strecker στο καρβονύλιο της θέσης 3. Η εισαγωγή της ομάδας του αμινονιτριλίου γίνεται σχεδόν ποσοτικά, με μια παράλλαγή της μεθόδου Strecker που προτάθηκε και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στο εργαστήριο Γενικής Χημείας της Α.Γ.Σ.Α.⁹¹.

Ειδικότερα, το αμινονιτρίλιο **3** του σχήμ. **7**, παρασκευάζεται με κατεργασία της υδρογονωμένης - προπιονικής τεστοστερόνης, ένωση **2**, σχήμα **7**, με κυανιούχο κάλιο και βενζυλαμίνη και διαλύτη μεθανόλη. Ο σχηματισμός του αμινονιτριλίου **3** |Ο-προπιονική-ανδροσταν-3-υλ-17β-όλη-3-βενζυλάμινο-καρβονο-τριλίο|. επιβεβαιώνεται από τις χαρακτηριστικές απορροφήσεις του $-C\equiv N$ και της $-NH-CH_2-$

Στην περίπτωση της προγεστερόνης (4-πρεγνεν-3,20-διόνη) που έχει δυο καρβονυλομάδες στις θέσεις 3 και 20, γίνονται οι κατάλληλες μετατροπές, ώστε να είναι δυνατή η αντίδραση Strecker μόνο στη μια καρβονυλομάδα.

Έτσι χρησιμοποιήθηκε η μια κετονομάδα της προγεστερόνης και ειδικότερα εκείνη, στη θέση 20, για την εισαγωγή του αμινονιτριλίου με αντίδραση Strecker, αφού δεσμεύσουμε την ενολική μορφή του καρβονυλίου στη θέση 3 που εύκολα μετατρέπεται σε ενόλη.

Η διεργασία αυτή, της ενολοποίησεως του $C=O$ και δεσμεύσεως της $-OH$ ομάδας στη θέση 3, έχει σαν αποτέλεσμα να μετατοπίζεται διπλός δεσμός της θέσης 4 ($\Delta_{4,5}$) δημιουργώντας δυο

συζυγιοκούς στις θέσεις 3 και 5. Οι συζυγιοκοί αυτοί δεσμοί υδρογονώνονται με ήπια μέσα, για να δώσουν την 3-μεθόξυ-πρεγνάν-20-όνη, σχήμα **5**, ένωση **4**, έτοιμη να μετατραπεί σε αμινονιτρίλιο⁹².

Αρχικά, εφαρμόσθηκαν οι γνωστές μας συνθήκες της αντίδρασης Strecker⁹¹, η οποία όμως απορρίφθηκε λόγω της μικρής απόδοσης που αποδόθηκε στη μικρή διαλυτότητα των αντιδρώντων στο διαλύτη της αντίδρασης που ήταν η μεθανόλη.

Για τους παραπάνω λόγους, αλλάχθησαν οι συνθήκες, βάσει μιας μεθόδου, όπου ως διαλύτης χρησιμοποιείται μίγμα DMSO - H₂O (9:1) και όπου τα αντιδρώντα είναι διαλυτά⁹³.

Πράγματι, η κλασική αντίδραση Strecker με το παραπάνω διαλύτη (DMSO - H₂O) έδωσε σε αρκετά καλή απόδοση 55-65 % το επιζητούμενο αμινονιτρίλιο, ένωση **4**, σχήμα **5**.

Η ίδια μέθοδος εφαρμόσθηκε και για τη μετατροπή της p-μεθόξυ-ακετοφαινόνης στο αντίστοιχο αμινονιτρίλιο, σχήμα **6**, ένωση **3a**.

Τα προϊόντα αυτά **3a** του σχήματος **6**, **4** του σχήματος **5** και **3a** του σχήματος **7** όπως αναμένεται, δίνουν τις χαρακτηριστικές απορροφήσεις της κυανομάδας στα 2220 cm⁻¹ και αμινομάδας στα 3310 cm⁻¹.

Η παραπάνω χρησιμοποίηση του DMSO - H₂O είχε μεν άριστα αποτελέσματα, δημιούργησε δε κάποια προβλήματα κατά τη μετατροπή του αμινονιτριλίου της εστρόνης, ένωση **2**, σχήμα **6** σε διαμίνη. Όπως ήταν φυσικό, οι υπόνοιες που υπήρχαν για τα ελάχιστα ίχνη υπολείμματος του DMSO που παρέμειναν κατά τη διεργασία παραλαβής του προϊόντος, δημιουργούσαν δηλητηρίαση ή αδρανοποίηση του καταλύτη. Επειδή η απομάκρυνση του DMSO ήταν μια προβληματική διαδικασία, χρησιμοποιήθηκε η γνωστή μας παραλλαγή της μεθόδου Strecker του εργαστηρίου Γενικής Χημείας της Α.Γ.Σ.Α. (KCN - βενζυλαμίνη - CH₃OH).

Στο σημείο αυτό πρέπει να διευκρινισθεί ότι, η αναγωγή των αμινονιτριλίων, δεν είναι και τόσο εύκολη και για το λόγο αυτό, χρησιμοποιούνται δραστικές συνθήκες. Ειδικότερα, η υδρογόνωση γίνεται σε διάλυμα CH₃OH - EtOH όπου έχει διαβι-

βασθεί και λίγο υδροχλώριο παρουσία PtO_2 και υπό πίεση 45 - 45 - 50 psi (περίπου 3,5 Atm.).

Οι διαμίνες των οποίων η σύνθεση περιγράφεται στη παρούσα διατριβή, ήτοι οι: 1,2-διάμινο-1,2,3-τριδεόξυ-5-(3,4-μεθυλενο-διόξυ-φαινυλ)-D-L-ριβιτόλη και οι διαμίνες που προέρχονται από τις περιγραφείσες διαδικασίες της τεστοστερόνης, προγεστερόνης, εστρόνης και p-μεθόξυ-ακετοφαινόνης συμπλοκοποιήθηκαν εύκολα με λευκόχρυσο (II).

Η σύνθεση των cis-συμπλόκων λευκοχρύσου (II) έγινε, χρησιμοποιώντας αφ' ενός υδροχλωρικά άλατα των διαμινών και αφ' ετέρου K_2PtCl_4 σε 2:1 μοριακές αναλογίες αντίστοιχα. Όταν διαλύτης χρησιμοποιήθηκε το νερό και η πορεία της αντίδρασης μελετήθηκε παρακολουθώντας το pH το οποίο κρατήθηκε πάντοτε περίπου στο 6,5 με προσθήκη αραιού διαλύματος $NaOH$ ⁹⁴.

Ο σχηματισμός και η δομή των συμπλόκων μελετήθηκαν με στοιχειακή ανάλυση, φάσμα υπερύθρου και φάσμα 1H NMR. Αναλυτικότερα, από την άριστη στοιχειακή ανάλυση ανακρυσταλλωθέντων συμπλόκων και από το γεγονός ότι οι αμινομάδες των ενώσεων αυτών μετατοπίζονται σε υψηλότερα πεδία ως προς τα πρωτόνια της αμινομάδος, συμπεραίνεται ότι ο δεσμός Pt-N έχει σχηματισθεί (έχει γίνει συμπλοκοποίηση). Το γεγονός μπορεί να επιβεβαιωθεί και από τις ασταθείς δονήσεις τάσεως στα 530 cm^{-1} του δεσμού Pt-N στο I.R. που χρησιμοποιούνται ως ενδεικτικές από πολλούς ερευνητές⁹⁵.

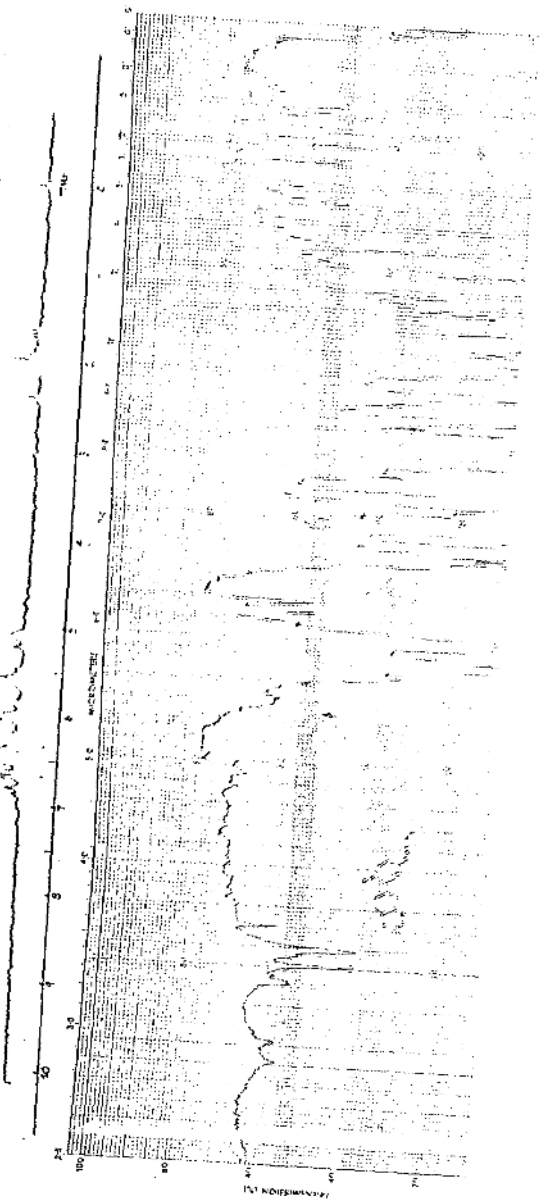
Επί πλέον, για την επιβεβαίωση της cis-δομής των συμπλόκων, χρησιμοποιούνται οι απορροφήσεις στο άπω-υπέρυθρο περίπου στα 320 cm^{-1} που αντιστοιχεί στις δονήσεις τάσεως του δεσμού Pt-Cl.

Στην περίπτωση μας, αυτές ήταν παραπάνω από μια, πράγμα που επιβεβαιώνει τη cis-δομή του συμπλόκου, εφ' όσον είναι γνωστό ότι, αν υπήρχε trans-δομή στα προϊόντα μας, η κορυφή θα ήταν απλή⁹⁵.

C₄H₆ 5:205
 H₆ 4:027
 H₄ 4:075
 H₆ 4:600
 H₂ 6:844
 C₆H₆O 5:065
 Ac. 7:647
 JMAR 10
 JMAR 5
 JMAR 10m



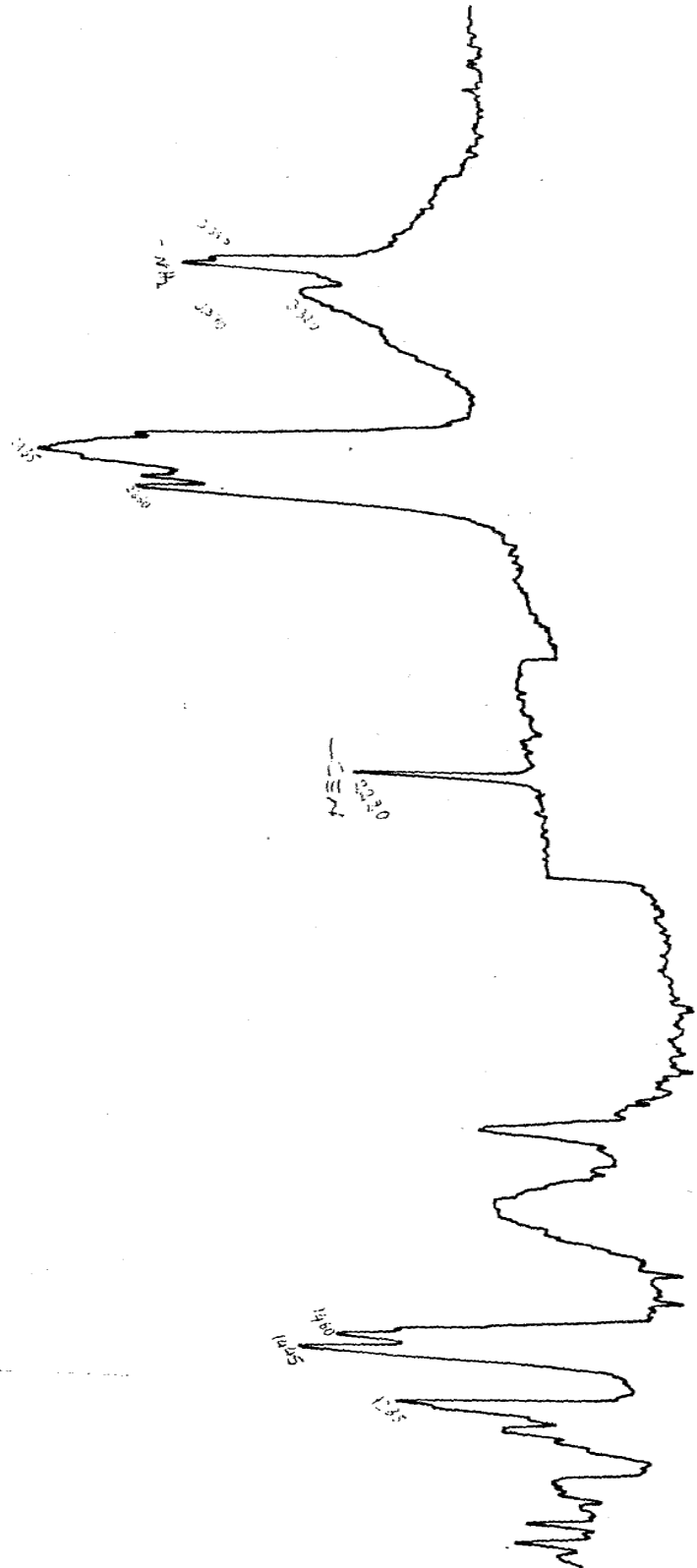
PRODUCT 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100



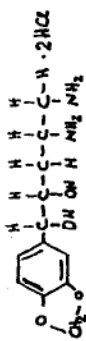


0000
1000
I.R. της παραπάνω ένωσης
CHART NO. 283-1255

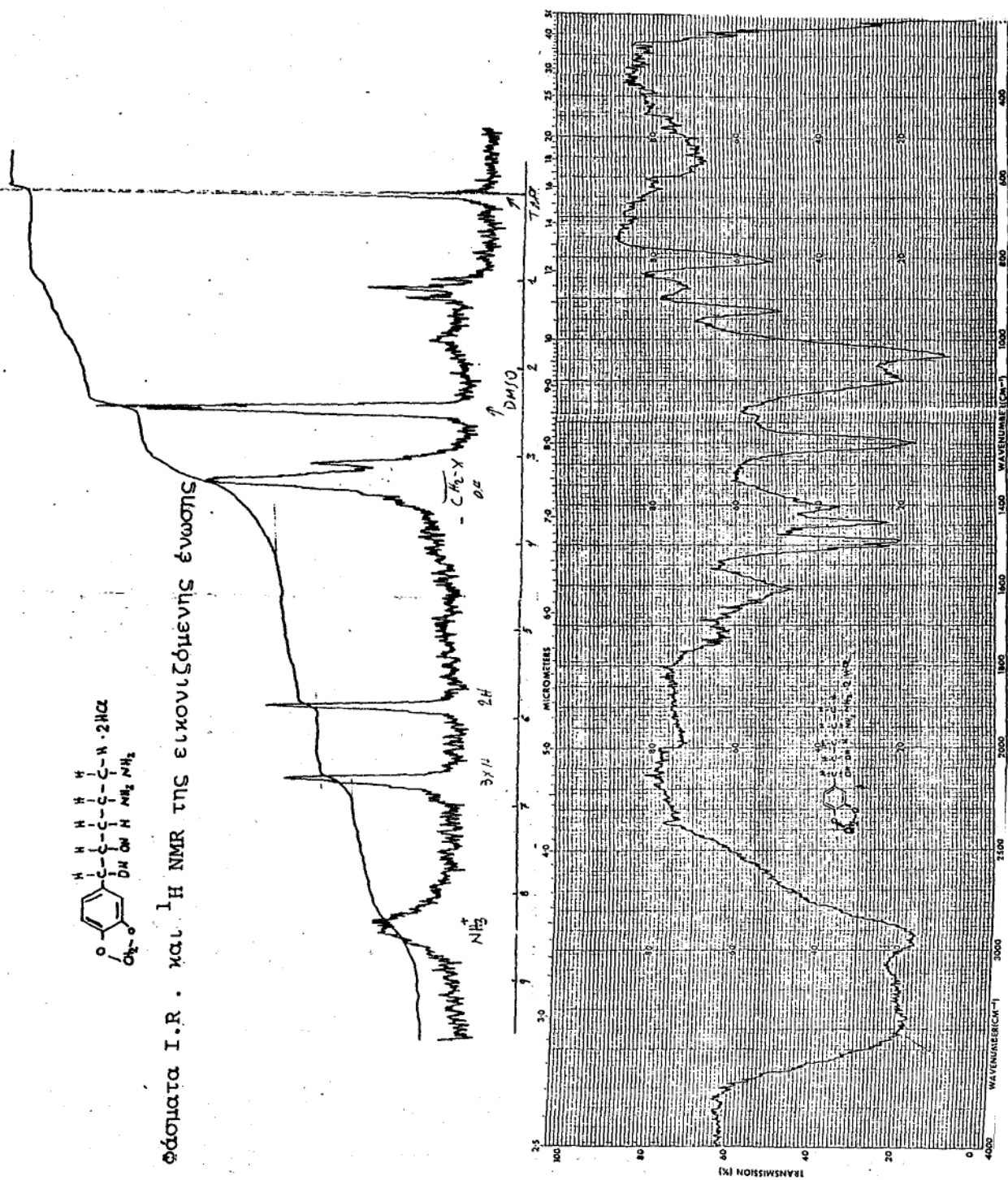
1500
1000
Wavenumber



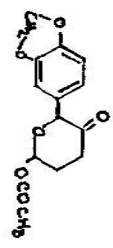
PERKIN-ELMER
5C



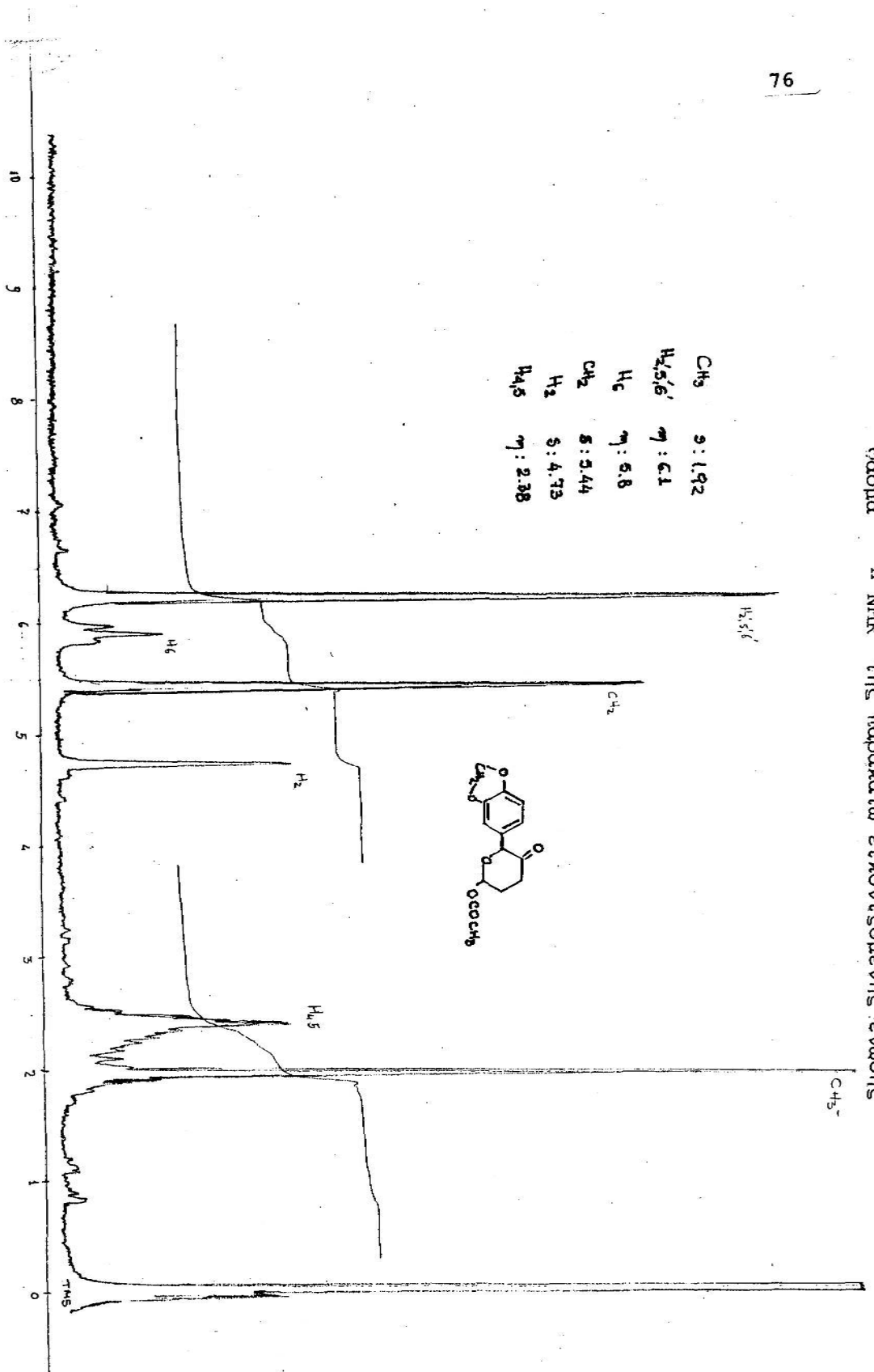
Φάσματα I.R. και ¹H NMR της εικονιζόμενης ένωσης

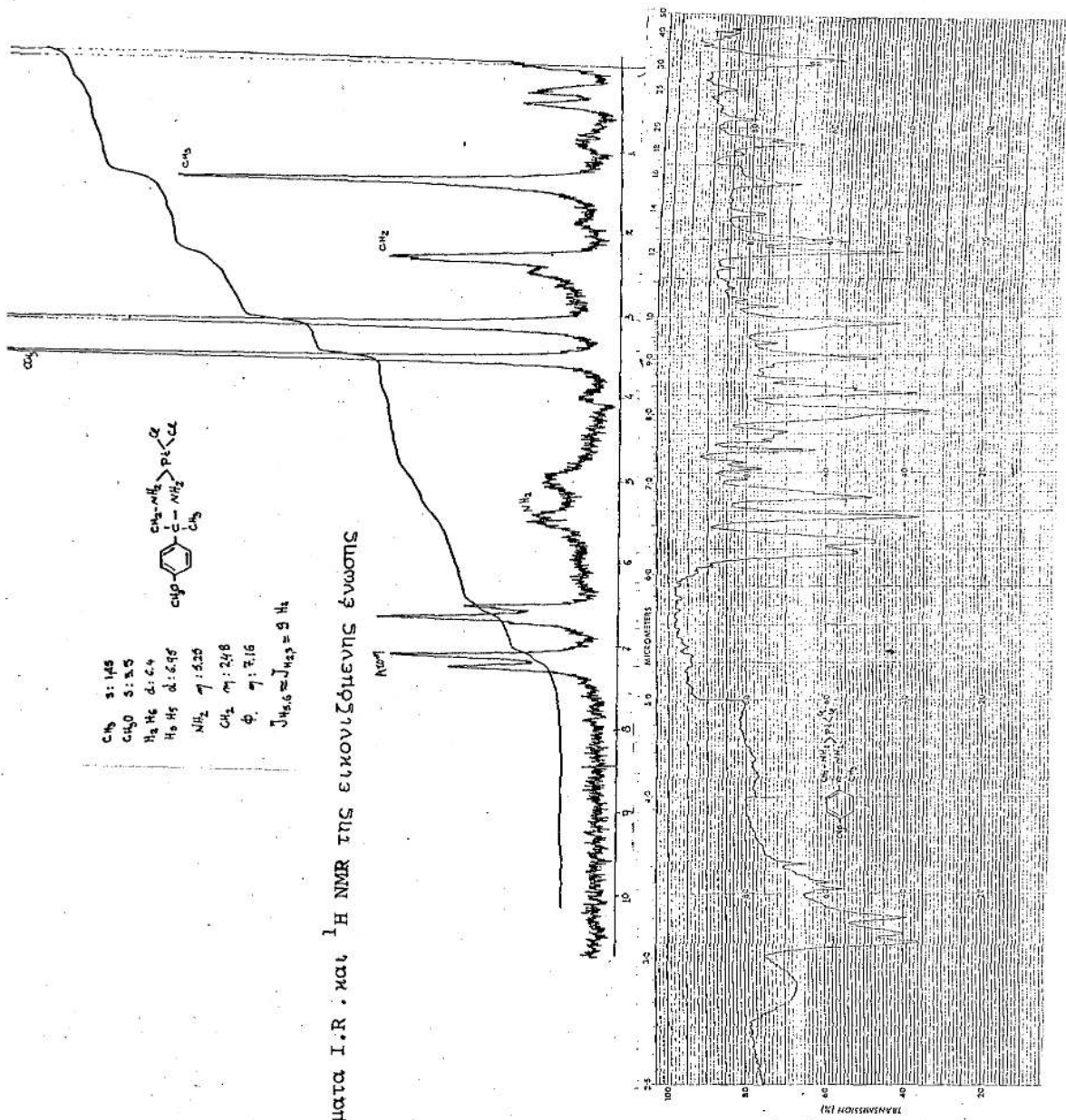


Πόσημα ¹H NMR της παρακάτω εικονιζόμενης ένωσης

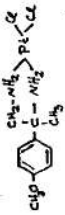


CH ₃	9:1.92
H ₂ /5/6'	η: 6:1
H ₃	η: 5:8
CH ₂	δ: 5.44
H ₂	δ: 4.73
H ₄ /5	η: 2:38





$C_{16}H_{15}N$ δ : 1.45
 $C_{16}H_{15}N$ δ : 2.5
 H_a, H_b δ : 6.4
 H_c, H_d δ : 6.95
 NH η : 5.25
 CH_2 η : 2.58
 ϕ η : 7.16
 $\int_{H_{a,b}} = \int_{H_{c,d}} = 9 H$



Φόσματα I.R. και ¹H NMR της εικονιζόμενης ένωσης

ΜΕΡΟΣ Β΄

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Όλες οι αντιδράσεις έγιναν στο Εργαστήριο Γενικής Χημείας της Α.Γ.Σ.Α., εκτός των υδρογονώσεων υπό πίεση που έγιναν στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Ε.Μ.Π. και στο Εργαστήριο Φαρμακευτικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τα σημεία τήξεως ελήφθησαν σε συσκευή Büchi και είναι αδιόρθωτα. Τα φάσματα υπερύθρου (I.R.) ελήφθησαν σε φασματοφωτόμετρο Perkin-Elmer, Model 283B, σε πλάκες NaCl ή παστίλλες KBr.

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού του πρωτονίου ($^1\text{H N.M.R.}$) των 60 MHz ελήφθησαν σε Varian 60 MHz, Model 360 EM με MeSi σαν δείγμα αναφοράς (δ 0,00).

Οργανοστοιχειακές αναλύσεις έγιναν στο Πανεπιστήμιο της Ουρμπάνα (Η.Π.Α.).

Ο άνυδρος αιθέρας και το η-βουτυλο-λίθιο 15% w/w του εμπορίου, χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμούς.

Το THF αποστάχθηκε από LiAlH_4 , το βενζόλιο αποστάχθηκε από Na, το φουράνιο και οι υπόλοιποι διαλύτες καθαρίστηκαν με απόσταξη.

Η αέρια αμμωνία και το άζωτο, χρησιμοποιήθηκαν από οβίδα εμπορίου (Air liquide), όπως και το αέριο HCl.

Το m-CBBA χρησιμοποιήθηκε όπως πωλείται (Aldrich). Το m-CBA αναγεννήθηκε με τη γνωστή μέθοδο⁹⁷.

Το K_2PtCl_4 παραχωρήθηκε από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, τον Δέκτορα Μ. Πολυσίου και τον επιστημονικό Συνεργάτη Σ. Χαρουτουνιάν. Οι καταλυτικές υδρογονώσεις έγιναν σε ατμοσφαιρική πίεση.

Η χρωματογραφία στήλης, έγινε με silica gel. Η χρωματογραφία λεπτής στιβάδας, έγινε σε προεπιστρωμένες πλάκες με silica gel και φοθόριζον υλικό (Merk Art 4755).

Οι μετρήσεις του R_f έχουν γίνει σε θάλαμο χρωματογραφίας κορεσμένο στους ατμούς του διαλύτη.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ

1. 6-υδροξυ-2-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-οαινυλ)-2H-πυραν-3(6H)-
-όνη, παρασκευάστηκε σαν στερεό κρυσταλλικό.
2. 17β,24-εποξυ-24-υδροξυ-19,21-δινορχολαν-1,3,5(10),22-
-τετραέν-20-όνη, παρασκευάστηκε σαν στερεό κρυσταλλικό.
3. 3-μεθοξυ-Δ^{3,5} - πρεγναδιεν-20-όνη, παρασκευάστηκε σαν
στερεό κρυσταλλικό.
4. Εστρόνη-3-μεθυλ-αιθέρας, αγοράστηκε από τη Sigma και
χρησιμοποιήθηκε χωρίς άλλο καθαρισμό.
5. Δ^{1,3,5(10)} - εστρατριεν-3-ολ-17-όνη, αγοράστηκε από τη
Sigma και χρησιμοποιήθηκε χωρίς άλλο καθαρισμό.
6. 4-πρεγνεν-3,20 διόνη, αγοράστηκε από τη Sigma και χρη-
σιμοποιήθηκε χωρίς άλλο καθαρισμό.
7. p-μεθόξυ-ακετοφαινόνη, αγοράστηκε από την Aldrich και
χρησιμοποιήθηκε χωρίς άλλο καθαρισμό.
8. Δ^{4,5}-πρεγνεν-17-ολη-3-ονη-προπανικός εστέρας, προσφέρθηκε
από τη φαρμακευτική εταιρεία REMEC.

Νο	83-19		απόδοση	50,2
Νο Ε	ΗΠ 2		ανάλυση	-
ΜΒ	234,2		TLC	ΕΞΑΝΙΟ ΟΕ.ΑΙ
ΣΤ	119-120° C		IR	-
(α) _D			NMR	-
ε			MS	-
διαλ. κρ.	ΕΞΑΝΙΟ ΑΙΘΕΡΑΣ		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

Σε κωνική φιάλη των 500 ml που βρίσκεται σε παγόλουτρο θερμοκρασίας 10-15° C και περιέχει 350 ml CH₂Cl₂, διαλύονται 16,5 gr αλκισόλης υπό συνεχή ανάδευση. Προστίθενται 30 gr m-CPBA λίγο-λίγο.

Μετά το τέλος της προσθήκης του m-CPBA και αφού περάσουν 15 min αφαιρείται το υδατόλουτρο και αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4,5 ώρες, ψύχεται για καταβύθιση του m-CPBA και διηθείται. Πλένεται η το μίγμα με κ.δ. KJ για εξουδετέρωση του οξέος (χρωματίζεται ιώδες), μετά με κ.δ. Na₂SO₃ και αποχρωματίζεται. Μετά με κ.δ. NH₄Cl και με νερό μέχρι pH 7 και τέλος με κ.δ. NaCl. Ξηραίνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται.

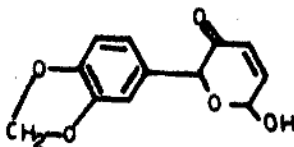
Το προϊόν, στερεό, καφέ χρώματος, πλένεται τρεις φορές με αιθέρα των 20 ml και λαμβάνεται στερεό άμορφο λευκοκίτρινο προϊόν.

Κρυστάλλωση: εξάνιο-αιθέρα στο ψυγείο για μια νύκτα.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

86



NMB

IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
---	-------	----	---	-----------------------	-------	-------------

--	--	--	--	--	--	--

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ		ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
		ΕΞΑΝΙΟ	6		2,4/4,1
	ΟΞ. ΔΙΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ	4	π. H ₂ SO ₄		

ΑΝΑΛΥΣΗ		C	H	O	N	S		
		Θ						
	Π							

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΤΥΠΟΤΗΤΟΣ

37

Σύνθεση: 2,5 (3,4-μεθυλενοξείδιο-5-οξυφαινόλη) 6 (μεθυλο-παραβανόλη) 2H παράγωγο

Νο	8320		απόδοση	16,5%
Νο Ε	III 1		ανάλυση	83,20 ΕΞΑΝΙΟ ΟΞ. ΑΙΘΥΛ.
ΜΒ	276,24		TLC	08, ΑΙΘΥΛ.
ΣΤ	99-101°C		IR	
$[\alpha]_D$			NMR	
ε			MS	
διαλ. κρ.	ΕΞΑΝΙΟ ΟΞ. ΑΙΘΥΛ.		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λmax	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

5 gr της ΗΗ 2, 2,5 gr ανυδρού CH_3COONa , 60 ml ανυδρού C_6H_6 και 35 ml πρόσφατα απεσταγμένου $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, τοποθετούνται σε σφαιρική φιάλη των 250 ml με κάλυμα CaCl_2 και αναδεύονται για 3,5-4 ώρες.

Με TLC παρακολουθείται η αντίδραση. Μετά το τέλος ρίχνεται το διάλυμα σε ποτήρι του ενός λίτρου με κ.δ. Na_2CO_3 και εξουδετερώνεται προσέχοντας η θερμοκρασία να μην υπερβεί τους 15°C .

Μετά εκχυλίζεται με αιθέρα. Η οργανική στιβάδα πλένεται με κ.δ. NaCl και ξηραίνεται με MgSO_4 . Συμπυκνώνεται και χρωματογραφείται σε στήλη που περιέχει 650 gr SiO_2 και διαλύτη έκλουσης ΕΞΑΝΙΟ-ΟΞ. αιθυλεστέρα 7/3.

Μετά 24 ώρες παραλαμβάνονται δυό κλάσματα: μέγιστο το trans και ελάχιστο το cis. Το trans κρυσταλλώνει κατά την συμπύκνωση, το δε άλλο σπεί εξάνιο-οξ. αιθυλεστέρα στο ψυγείο.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Τα ισομερή cis-trans βρίσκονται εύκολα από τη γειτονική (J_{vic} ή $J_{5,6}$) και αλληλική (J_{all} ή $J_{4,6}$) σύζευξη, στα σήματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ($^1\text{H NMR}$).

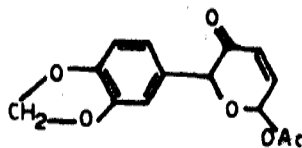
Για το trans ισομερές έχουμε:

J_{vic} είναι από 2,5 έως 3 cps

J_{all} " " 0 " 0,5 "


Κατά συνέπεια, το ισομερές με $J_{5,6} = 3$ και $J_{4,6} = 0$ αντιστοιχεί στο trans-ισομερές. Η αναλογία των cis-επίσης είναι 80-20%

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



NMR

IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	CH ₃ -	s : 2,03				=C-H 3080
	H ₆	d : 6,27				-C=C- 1610, 1500
	H ₄	d : 5,95				=C-H(OOP) 808
	H ₅	d : 6,6				CH ₂ -O 1245, 1030
	H ₂	s : 5,11				-O- 1160, 1097
	CH ₂ -O	s : 5,63				=O 1700
	Ac	m : 6,47				-OCOCH ₃ 1735
	J _{H_{4,5}} = 10					-C=C- 1633
	J _{H_{5,6}} = 3					-CH ₂ -, -CH ₃ 2880, 2990, 2950
	J _{4,6} = 0 ~					2965, 1440, 1370

		ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
TLC		ΕΞΑΝΙΟ	7		
		ΟΞ. ΑΙΘΥΛΕΣΤ.	3	π. H ₂ SO ₄	3,4/4,1
ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	60,86	4,39		
	Π	60,59	4,14		

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

89

Σύνθεση: 5-αζιδο-6-ακέτυλο-2-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-τετραϋδρο-2H-πυραν-

№	83-21-22		αποδοση	88%
№ Ε	ΗΠ 4		ανάλυση	83-22
ΜΒ	321,28		TLC	ΕΞΑΝΙΟ 5 ΟΕ.ΑΙΘ 5
ΣΤ	127-129° C		IR	83-22
[α] _D			NMR	83-22
ε			MS	-
ιαλ.κρ.	CH ₃ OH 8 H ₂ O 2		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

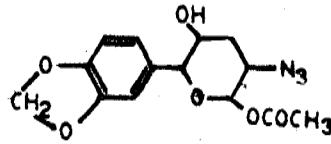
Σε σφαιρική φιάλη των 250 ml διαλύονται 5,5 gr της ΗΠ 3 σε 95 ml CH₃COOH; THF 1:3 και προστίθενται 9 gr NaN₃ διαλελυμένα σε 25 ml νερού. Το διάλυμα αναδεύεται ήπια για 3-3,5 ώρες.

Με το τέλος της αντίδρασης (TLC) ψύχεται στους 0° C και προστίθεται σε δόσεις NaBH₄ προσέχοντας η θερμοκρασία να παραμένει στους 0° C και το pH = 4-4,5

Με το τέλος (TLC) το διάλυμα εξουδετερώνεται με κ.δ. NaHCO₃ και εκχυλίζεται με CH₂Cl₂. Η οργανική στιβάδα πλένεται με νερό μέχρι pH = 7, μετά με κ.δ. NaCl, ξηραίνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται. Καθαρίζεται με μικρή στήλη χρωματογραφίας SiO₂ και κρυσταλλώνει από διάλυμα CH₃OH-H₂O στο ψυγείο. Με την χρωματογραφία λαμβάνονται δυο ισομερή.


ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



NMR

IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	-OCOCH ₃	2,03				-OH 3520
	CH ₂ $\begin{matrix} \diagup O^- \\ \diagdown O^- \end{matrix}$	5,64				-N ₃ 2100
	H ₆	6,43 m				-OCOCH ₃ 1748
	H ₂	5,30 d				=C-H 3090
	H ₃	3,5 καλύπτεται από το H ₅				-C=C- 1605, 1500
	-OH	2,3 πλατειά κορυφή				-C-H (OOP) 812
	H ₅	3,5 m				CH ₂ $\begin{matrix} \diagup O^- \\ \diagdown O^- \end{matrix}$ 1040, 1252
	H ₄	2,16 καλύπτεται από -OCOCH ₃				-O- 1230, 1098
	H αρωμ.	6,87				-CH ₂ -, -CH ₃ 1440, 1370, 2980 2960, 2925, 2890

		ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ	
T.L.C	ΕΞΑΝΙΟ	5				
	ΟΞ. ΑΙΘΥΛ.	5	π. H ₂ SO ₄	2,8/4,2	ΜΑΥΡΟ-ΚΟΚΚΙΝΟ	
ΑΝΑΛΥΣΗ		C	H	O	N	S
	Θ	52,33	4,70		13,07	
	Π	52,11	4,50		13,01	

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Σύνθεση: 1-Ο-ακετυλο-2-αμινο-2,3-διδεοξυ-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-

		D-ριβο-πεντοπυρανόζη		
№	83-23		αποδόση	89,8%
№ Ε	ΗΠ 5		αναλυση	83-23
ΜΒ	33,75 αλάτι		TLC	ΕΞΑΝΙ ΟΕ.ΑΙΘ.
ΣΤ	94° C ΜΑΥΡΟ		IR	83-23
(α) _D			NMR	83-23
ε			MS	-
διαλ.κρ.	CH ₃ OH Et ₂ O		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟΚΙΤΡΙΝΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

1,3 gr της ΗΠ 4 διαλύονται σε 250 ml οξικού αιθυλεστέρα και προστίθενται 250 mgr Pd/C 10%. Υδρογονώνονται για 10 ώρες χωρίς θέρμανση και χωρίς πίεση.

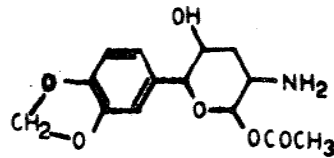
Μετά το τέλος (TLC) διηθείται από CELITE και συμπυκνώνεται.

Το προϊόν στερεοποιείται κατά την συμπύκνωση σε άμορφο λευκοκίτρινο προϊόν. Με διάλυμα αιθέρα-HCl μετατρέπεται σε αλάτι.

Καθαρίζεται από διάλυμα CH₃OH - Et₂O.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

92



NMR

IR

Η	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	CH_2O	5,77	s			Πλατειά κορυφή από 3500-3200
	H αρωματ.	6,74	m			
	$\text{-NH}_2\text{-OH}$	3,07	πλατειά κορυφή			
	OCOCH_3	2,10	s			
					-OH, -NH_2	1750
					-OCOCH_3	3060
					=C-H	1488
					-C=C-	800
					=C-H (OOP)	
					CH_2O	1260, 1030
					-O-	1240, 1095
					$\text{-CH}_2\text{-, -CH}_3$	2970, 2930
						1435, 1375

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ		ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	ΕΞΑΝΙΟ - ΟΞ.ΑΙΘ.	6-4	π. H ₂ SO ₄	-	ΜΑΥΡΟ
CH ₃ OH - EtOH - NH ₃	4 - 4 - 2		NINΥΔΡΙΝΗ	3/4	ΚΟΚΚΙΝΟ-ΙΩΔΕΣ

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S	Cl
		49,34	5,62		4,10		10,69
	Π	49,82	6,13		4,10		10,78

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

93

Σύνθεση: οξείμη της 2-αζιδο-2,3-διδεόξυ-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-

№	83-24-25	-L-ριβόζης	απόδοση	81%
№ Ε	ΗΠ 6		ανάλυση	83-25
ΜΒ	279,24 294,26		TLC	ΕΞΑΝΙΟ ΟΞ.ΑΙΘ.
ΣΤ	ΣΤΕΡΕΟΛΑΔΟ		IR	83-25
(α) _D			NMR	83-25
ε			MS	-
διαλ.κρ.	-		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟΚΙΤΡΙΝΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

800 mgr της ΗΠ 4 και 50 ml διαλύματος CH₃OH - NaOH 0,1 N (40 - 10) τοποθετούνται σε κωνική φιάλη των 250 ml και αναδεύονται ήπια σε θερμοκρασία 0° - 2° C για 1,5 - 2 ώρες.

Μετά το τέλος της αντίδρασης (TLC) προστίθενται 650 mgr (περίσσεια) HONH₂·HCl, αφού πρώτα αποκτηθεί η θερμοκρασία περιβάλλοντος. Συνεχίζεται η ανάδευση για 45-50 min σε θερμοκρασία 35°-42° C.

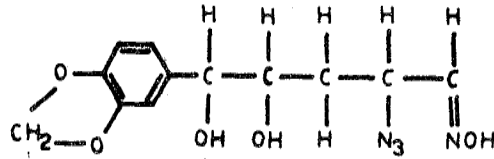
Το τέλος της αντίδρασης βεβαιούται και με TLC.

Εξουδετερώνεται με NaHCO₃, πλένεται με H₂O μέχρι pH = 7, εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ και ξηραίνεται με NaCl και MgSO₄. Συμπυκνώνεται και λαμβάνεται προϊόν στερεόλαδο.


ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

NMR



IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	NH_3^+	8,37	πλατειά κορυφή		-OH	3430
	H αρωματ.	6,73	m		-N ₃	2100
	$\text{CH}_2 \begin{smallmatrix} \text{O}^- \\ \diagdown \\ \text{O}^- \end{smallmatrix}$	5,87	s		C=N	1660, 930
	H ευθ.αλυσ.	3,3	m		=C-H	3070
					 -C=C-	1605, 1485
					=C-H(OOP)	808
					$\text{CH}_2 \begin{smallmatrix} \text{O}^- \\ \diagdown \\ \text{O}^- \end{smallmatrix}$	1245, 1035
					-O-	1092
					-CH ₂ -, -CH ₃	2895, 2900, 2920
						1440, 1365

		ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ	
TLC		ΕΞΑΝΙΟ - ΟΞ.ΑΙΘΥΛ. 5-5	π. H ₂ SO ₄	α' Ισ. 2,4/4 β' Ισ. 1,7/4	ΜΑΥΡΟ-ΚΟΚΚΙΝΟ " "	
		ΟΒΙΜΗ				
		ΕΞΑΝΙΟ - ΟΞ.ΑΙΘΥΛ. 5-5	π. H ₂ SO ₄	2/4,5	ΓΚΡΙ-ΜΑΥΡΟ	
ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S
	Π					

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Ενδιάμεσο προϊόν που χαρακτηρίσθηκε φασματοσκοπικά και ταυτοποιή-

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

95

Σύνθεση: 1,2-διαμινο-1,2,3-τριθεοξυ-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-D,L-ριβόζη

№	83-26		αποδοση	88%
№ Ε	ΗΠ 7		ανάλυση	83-26
ΜΒ	254,28		TLC	CHCl ₃ EtOH MeOH NH ₃
ΣΤ	112-114° C		IR	83-26
[α] _D			NMR	83-26
ε			MS	-
διαλ. κρ.	EtOH Et ₂ O		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

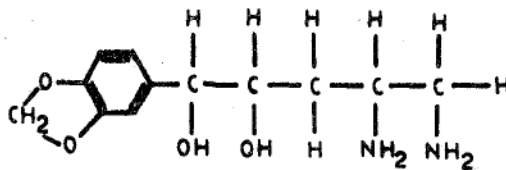
ΜΕΘΟΔΟΣ:

150 mgr της ΗΠ 6 διαλύονται σε 100 ml διαλύματος CH₃OH-EtOH-HCl 2N και προστίθενται 30 mgr PtO₂. Διαβιβάζεται H₂ υπό πίεση 45 PSI και αναδεύεται χωρίς θέρμανση για 4,5 ώρες.

Διηθείται και συμπυκνώνεται. Ανακρυσταλλώνεται από EtOH-Et₂O.


ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



NMR

IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	NH_3^+	8,37	πλατειά κορυφή		-OH	3400 πλατειά κορυφή
	H αρωμ.	6,73	m		$-\text{NH}_3^+$	3100 πλατειά κορυφή
	$\text{CH}_2 \begin{matrix} \text{O}^- \\ \diagup \\ \text{O}^- \end{matrix}$	5,87	s		 -C-H	καλύπτεται από $-\text{NH}_2$
	H	3,30	m		-C=C-	1595, 1490
					=C-H (OOP)	809
					$-\text{CH}_2^-$, $-\text{CH}_3$	2930, 2970, 2895, 1445
					$\text{CH}_2 \begin{matrix} \text{O}^- \\ \diagup \\ \text{O}^- \end{matrix}$	1250, 1035

		ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ			
TLC		CHCl_3	6,5					
		CH_3OH	1,5					
		EtOH	1,5	δ. Νινυδρόλη 3,1/4,2	ΚΟΚΚΙΝΟ-ΚΑΦΕ			
		NH_3	0,5					
ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S	Cl	
	Π	34.48	7.33		6.70		16.96	
		34.52	7.45		6.56		16.80	

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Το υδροχλωρικό αλάτι της παραπάνω ένωσης είναι υγροσκοπικό και αναλύθηκε υπό την μορφή του ενύδρου άλατος: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{HCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

97

Σύνθεση: cis-διχλωρο-Ο[1,2-διάμινο-1,2,3-τριδεόξυ-5-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-

№	83-27	-φαινυλ-D,L-ριβόζη]-λευκόχρυσος	απόδοση	39%
№ Ε	ΗΠ 8		αναλυση	83-27
ΜΒ	520,42		TLC	
ΣΤ	157° C D		IR	83-27
(α) _D			NMR	83-27
ε			MS	-
διαλ. κρ.	ΑΚΕΤΟΝΗ ΑΙΘΕΡΑΣ		GC	
χρώμα	ΥΠΟΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

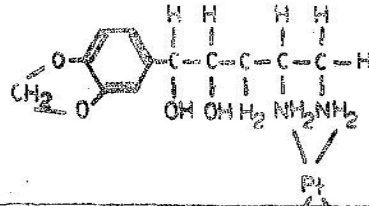
100 mg της ΗΠ 6 διαλύονται σε 10 ml απεσταγμένου H₂O και 130 mg K₂PtCl₄ διαλύονται επίσης σε 5 ml H₂O. Τα δύο διαλύματα αναμιγνύονται σε κωνική φιάλη και αναδεύονται σε θερμοκρασία δωματίου. Το pH του διαλύματος όταν ελαττούται, αυξάνεται με NaOH 0,2 N, όπως δείχνει ο πίνακας:

ώρες	6.15	7.00	8.55	10.40	4.20
	3,5	6,2	5,8	4,8	5,2
pH	6,6	6,7	6,65	6,4	6,5

Φυγοκεντρείται και το ίζημα στεγνώνεται σε νερό. Ανακρυσταλλώνεται με άνυδρο DMF - αιθέρα.


ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



NMB

IR

Η	μορφή	ΧΜ	Ι	Δν J.	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	NH ₂	5,03	πλ. κορ.		 =C-H πλατειά κορυφή -C=C- 1590 =C-H (OOP) 805 -OH 3460 -NH ₂ 3298, 345 CH ₂ O- 2 O- 1245, 1032 -CH ₂ , -CH ₃ 2960, 2930, 2850 2895, 1442, 1370 >P< 315	
	NH ₂	5,49	πλ. κορ.			
	H αρωμ.	6,84	m			
	CH ₂ O- 2 O-	5,80	s			
	H ανοικτά	3,33	m			

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S	Pt	Cl
		27,70	3,49		5,38		37,51	13,62
	Π	27,35	3,21		5,24			

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

99

Σύνθεση: cis-διχλωρο-δι-[1-0-ακέτυλο-2-αμινο-2,3-διδεόξυ-5-(3,4-μεθυλενο-

№	83-28	διόξυ-φαινυλ)-α-D-ριβο-πεντοπυρανόζη]- -λευκόχρυσος	αποδοση	43%
№ Ε	ΗΠ 9		αναλυση	83-26
ΜΒ	856,89		TLC	83-26
ΣΤ	203° C D		IR	83-26
(α) _D			NMR	-
ε			MS	
διαλ. κρ.	ΑΚΕΤΟΝΗ ΑΙΘΕΡΑ		GC	
χρώμα	ΥΠΟΛΕΥΚΟ		UV/λmax	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

70 gr της ΗΠ 5 διαλύονται σε 10 ml απεσταγμένου H₂O και 45 mgr K₂PtCl₄ σε 5 ml H₂O. Αναμιγνύονται τα δύο διαλύματα σε κωνική φιάλη και αναδεύονται σε θερμοκρασία δωματίου. Παρακολουθείται το pH ώστε να παραμένει 6,6 με διάλυμα NaOH 0,2 N. Βλέπε πίνακα:

ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΟΥ pH

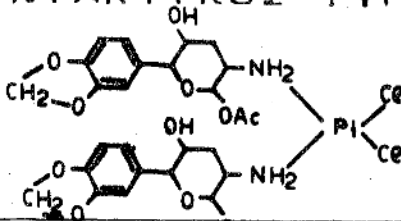
1η ΗΜΕΡΑ	ώρες	5,45 ΑΠΟΓ.	7,25	8,10	9,15	
	pH	2,4	6,2	6,3	6,3	
		6,5	6,65	6,6	6,65	
	ΔpH	4,1	0,45	0,3	0,35	

Το διάλυμα συμπυκνώνει μέχρι ξηρού σε θερμοκρασία 38° C. Διαλύεται σε DMF και φυγοκεντρείται. Το υπερκείμενο κατεργάζεται με ακετόνη-αιθέρα και δίνει ίζημα.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

100

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



NMR

IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΑσ ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	CH_2O	5,73	s			=C-H 3035
	H αρωμ.	6,70	m			-C=C- 1592
	NH ₂	5,4	πλατ. κορ.			=C-H (OOP) 803
	OCOCH ₃	2,06	s			OCOCH ₃ 1745
						CH_2O 1260
						-O- 1238, 1090
						CH ₂ , CH ₃ 2975, 2933
						1435, 1370
						Pt-Cl 320
						Pt-N 530

TLC		ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S	Cl ₂	Pt
		39,25	4,00		3,28		8,27	22,78
	Π	39,02			3,20			22,05

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Σύνθεση: 2-(3,4-μεθυλενοδιόξυ-φαινυλ)-6-μεθυλ-καρβονυλόξυ-τετραΐδρο-2H-

		-πυραν-3-όνη		
№	83-29		απόδοση	88 %
№ Ε	ΗΠ 10		αναλυση	83-29
ΜΒ	278,25		TLC	ΕΞΑΝΙΟ 6 ΟΕ, ΑΙΘ 3
ΣΤ	56°-57° C		IR	83-29
(α) _D			NMR	83-29
ε			MS	-
διαλ. κρ.	ΑΙΘΕΡΑΣ		GC	-
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	-

ΜΕΘΟΔΟΣ:

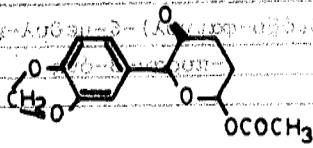
Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη του ενός λίτρου διαλύονται σε 180 ml οξικού αιθυλεστέρα 1,5 gr της ένωσης ΗΠ-3 και 250 mgr Pd/C.

Αναδεύεται στη συσκευή υδρογόνωσης για 8 ώρες χωρίς θέρμανση.

Μετά το τέλος της αντίδρασης (TLC), διηθείται από CELITE και συμπυκνώνεται σε κενό. Κρυστάλλωση με αιθέρα, Ψυγείο.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ
ΣΤΗΝ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ



NMR

IR

ΜΟΡΦΗ	ΧΜ	J	Δν / J	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
CH ₃	1,92 s			=C-H	3040
H ₂ , 5, 6	6,1 m			=C-C-	1615, 1500
H ₆	5,8 m			=C-H (OOP)	815
CH ₂	5,44 s			CH ₂ -O-	1265, 1040
H ₂	4,73 s			-O-	1160, 1097
H _{4,5}	2,38 m			C=O	1720
				OCOCH ₃	1745
				-CH ₂ -, -CH ₃	2915, 2950, 2980
					2995, 1450, 1375

ΜΕΘΟΔΟΣ

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της αέριας φασματομετρίας μάζας (GC-MS) και η ταυτοποίηση έγινε με τη βοήθεια της βιβλιογραφίας. Η καθαρότητα του δείγματος επαληθεύθηκε με τη μέθοδο της υγρής φασματομετρίας (HPLC).

ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
ΕΞΑΝΙΟ	6,5		
ΟΕ. ΑΘΥΛ.	3,5	π. H ₂ SO ₄ 2,1/4	ΚΑΣΤΑΝΕΡΥΘΟ

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S
		60,43	5,07			
	Π	60,12	5,15			

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της αέριας φασματομετρίας μάζας (GC-MS).

Σύνθεση: 2,5 διοξείμη της 1-(3,4-μεθυλενοδιοξυ-φαινυλ)-πεντανόλης-1

№	83-30		αποδοση	78%
№ Ε	ΗΠ 11		αναλυση	
ΜΒ	266,25		TLC	ΕΞΑΝΙΟ 5 ΟΕ.ΑΙΘ 5
ΣΤ	ΛΑΔΙ		IR	83-30
$[\alpha]_D$			NMR	83-30
ε			MS	-
διαλ. κρ.			GC	-
χρωμα	ΛΕΥΚΟ-ΚΙΤΡΙΝΟ		UV/ λ_{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

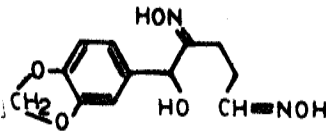
Σε σφαιρική φιάλη των 250 ml που περιέχει 50 ml διαλύματος MeOH-NaOH 0,1 N και βρίσκεται σε θερμοκρασία 0° C (παγόλουτρο), προστίθενται 1,1 gr της ΗΠ 10 και το διάλυμα αναδεύεται για 2 ώρες. Μετά το τέλος της αντίδρασης αφαιρείται το παγόλουτρο και το διάλυμα αποκτά την θερμοκρασία του περιβάλλοντος.

Με προσθήκη μερικών σταγόνων CH₃COOH ρυθμίζεται το pH = 4,5 και προστίθεται HONH₂·HCl διπλάσια της στοιχειομετρικής ποσότητας.

Αναδεύεται για 2 - 2 1/2 ώρες και εκχυλίζεται με μεγάλη ποσότητα οξικού αιθυλεστέρα. Η οργανική στιβάδα πλένεται με κ.δ. NaCl, ξηραίνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται σε κενό.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



NMR

IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	-NOH	10,5	πλατείά κορυφή			-C=C- 1620, 1505
	Φ	6,7	m			=C-H 3025
	H ₂	4,8	s			=C-H (OOP) 815
	H ₆	5,75	m			
	CH ₂ $\begin{matrix} \diagup O- \\ \diagdown O- \end{matrix}$	6,1	s			CH ₂ $\begin{matrix} \diagup O- \\ \diagdown O- \end{matrix}$ 1260, 1035
						-OH 3450
						-C=N- 1680, 1300
						930
						-CH ₂ -, -CH ₃ 2970, 2930, 2860
						1453, 1365

	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
TLC	ΕΞΑΝ. ΟΞ. ΑΙΘΥΛ.	ΑΛΔΕΥΔΗ π. H ₂ SO ₄	$\frac{1,2}{4,1}$	ΜΑΥΡΟ-ΚΟΚΚΙΝΟ
		ΔΙΟΞΙΜΗ π. H ₂ SO ₄	$\frac{0,8}{4,1}$	ΓΚΡΙΖΟ-ΠΡΑΣΙΝΟ

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S		
	Π							

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Ενδιάμεσο προϊόν που χαρακτηρίστηκε φασματοσκοπικά και ταυτοποιήθηκε με στοιχειακή ανάλυση του τελικού προϊόντος.

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

105

ΣΥΝΘΕΣΗ: 2,5-διαμινο-1-(3,4 μεθυλενοδιοξυ-φαινυλ)-πεντανόλη-1

№	83-31		αποδοση	88%
№ Ε	ΗΠ-12		ανάλυση	
ΜΒ	C ₁₂ H ₂₀ O ₃ N ₂ Cl ₂ 311,21		TLC	CHCl ₃ 7 MeOH 1 EtOH 1 NH ₃ 0.7
ΣΤ	133° C Dec		IR	83-31
(α) _D			NMR	83-31
ε			MS	
διαλ. κρ.	MeOH Et ₂ O		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

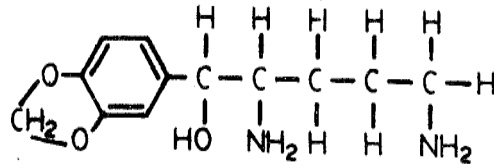
3 gr της ΗΠ-11 διαλύονται σε 50 ml MeOH, 80 ml EtOH και 10 ml EtOH·HCl 3 N. Υδρογονώνεται σε πίεση 50 psi με καταλύτη 300 mgr PtO₂ για 4 1/2 ώρες. Διηθείται από cellulose και συμπυκνώνεται. Καταβυθίζεται σε HCl αλάτι από MeOH-Et₂O.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

106

NMR



IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	NH ₃ ⁺	8,1	πλατ. κορυφή			
	Φ	6,55	m			-C=C- 1615, 1505
	CH ₂ < O- O-	5,99	s			=C-H 3060
	-CH ₂ ² -CH ₂ ³ -	1,9	m			=C-H (OOP) 805
	CH ₂ ¹ -CH ₂ ⁴	3,4	m			CH ₂ < O- O- 1245, 1035
	CH ₂ ⁵	4,2	m			-OH 3405
						-NH ₃ ⁺ 3350 πλατειά κορυφή
						-CH ₂ ⁻ , -CH ₃ 2930, 2860
						1445, 1365

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	CHCl ₃	7		
MeOH	1,5			
EtOH	1,5	δ. Νευροδρίνη	3,5/4,3	ΚΟΚΚΙΝΟ
NH ₃	σταγ.			

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S	Cl
		46,31	6,48		9,00		22,79
	Π	46,62	6,66		8,80		22,79

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΘΕΣΗ: 4-οξείμη της -1-0-ακετυλο-5-(3,4-μεθυλενοδιοξυ-φαινυλ)-2H-τετραύδρο-

		-πυραν-3-όνη		
№	83-32		αποδοση	88%
№ Ε	ΗΠ-13		αναλυση	83-3
ΜΒ	C ₁₄ H ₁₅ O ₆ N 293,26		TLC	ΕΕ ΟΒ:ΑΙε
ΣΤ	144-145° C		IR	83-3
(α) _D			NMR	83-3
ε			MS	
διαλ. κρ.	MeOH-H ₂ O		GC	
χρωμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

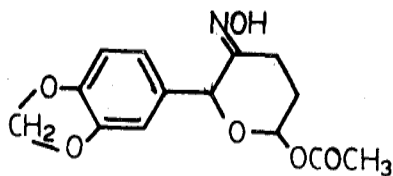
3 gr της ΗΠ-10 διαλύονται σε 30 ml MeOH και 1,5 gr HONH₂·HCl και 3 gr CH₃COONa σε 20 ml H₂O

Το υδατικό διάλυμα θερμαίνεται για λίγα λεπτά μέχρι τους 40° C και προστίθεται στο άλλο. Το νέο διάλυμα αναδεύεται με γυάλινη ράβδο για λίγο και σχηματίζονται λευκοί κρύσταλλοι. Η κρυστάλλωση συνεχίζεται στο ψυγείο για 1 ώρα. Διηθείται και ξηραίνεται.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

108



NMR

IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	-NOH	10,5	πλατ. κορυφή			-C=C- 1610, 1503
	Φ	6,6	m			=C-H 3020
	CH ₂	5,98	s			=C-H (OOP) 805
	H ₂	4,8	s		CH ₂	1250, 1038
	H ₆	5,7	m			-OH 3245 πλατ. κορυφή
	OCOCH ₃	2,25	s			-C=N- 1615, 1370, 935
	H ₄ H ₅	1,98	m			

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	ΕΞΑΝΙΟ 6	ΟΞ. ΑΙΘΥΛΕΣΤ. 4	π. H ₂ SO ₄	1,9/4,0

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S
		57,34	5,15		4,77	
	Π	57,49	5,13		4,82	

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΘΕΣΗ: 2-αμινο-1-(3,4-μεθυλενοδιοξυ-φαινυλ)-πεντανολόλη-1,5

№	83-33		αποδόση	67%
№ Ε	ΗΠ-14		ανάλυση	83-33
ΜΒ	238,25		TLC	CHCl ₃ 7 MeOH 1 EtOH 1 NH ₃ 0
ΣΤ	Στερο-λαδι		IR	83-33
(α) _D			NMR	83-33
ε			MS	
διαλ. κρ.	MeOH Et ₂ O		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

100 mgr της ΗΠ-13 (0,00033 moles) διαλύονται σε 15 ml ξηρό τουλουόλιο και προστίθενται σε θερμοκρασία δωματίου 4,79 ml νιτρίδη* (θεωρ. 0,3353 gr ή 0,001666 moles) 10πλάσια ποσότητα 4,79 ml και θερμαίνεται με κάθετο ψυκτήρα 30 min.

|Δείγμα + 2 στυ. νερού, TLC μια κηλίδα θετική σε Νιουδρίνη|.

Με TLC ελέγχεται το τέλος της αντίδρασης. Εν συνεχεία, υδρολύεται με στοιχειομετρική ποσότητα νερού και διηθείται. Συμπυκνώνεται.

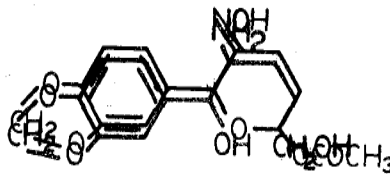
Προϊόν στερεόλαδο.

Με Et₂O·HCl μετατρέπεται σε αλάτι και καταβυθίζεται με MeOH·Et₂O σε λευκό προϊόν.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

1108



NMR

IR

Η	μορφή	ΧΜ	J	Δν J.	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙΣ
-NH ₂	8	10,6 ⁵ πλατ. κορυφή				1610, 1503
CH ₂ -O-		6,6 ⁶ m ^m				3020
CH ₂ -O-		5,8 ⁹⁸ s ^s				885
H ₂ H ₅		1,9 ⁸ m ^s			CH ₂ -O-	1250, 1038
H ₆		4,6 ⁷ s ^m			-OH	3240 πλατ. κορυφή
OC(O)CH ₃		3,2 ⁶⁵ s	dj 7,6		-C=N ₃ ⁺	1615, 1370, 935 πλατ. κορυφή
H ₄ H ₅		4,3 ⁹⁸ m ^m			-CH ₂ -, -CH ₃	2970, 2950, 2910
						2850, 1440, 1380
					-O-	1085

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΘ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	ΕΞΑΝΙΟ 66	π. H ₂ SO ₄	1,6/4,1	ΓΚΡΙΖΟ
	ΟΞ. ΑΙΘΥΛ. 44	NeH ₂ SO ₄ 884νη	1,9/4,2	ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣ

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	Cl ^S
	Θ	52,7484	6,24		5,4097	
	Π	57,49 52,58	5,13 6,44		4,82 4,83	

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

111

ΣΥΝΘΕΣΗ: 2-(3,4-μεθυλενοδιοξυ-φαινυλ)-6-μεθυλο-καρβονυλοξυ-2H-τετραϋδρο-

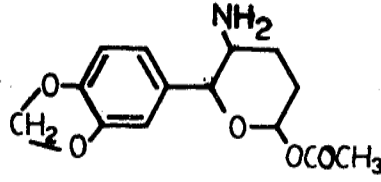
№	83-34		αποδοση	53%
№ Ε	ΗΠ-15		αναλυση	83-34
ΜΒ	279,28		TLC	
ΣΤ	183-185° C		IR	83-34
(α) _D			NMR	83-34
ε			MS	
διαλ.κρ.	ΑΚΕΤΟΝΗ ΑΙΘΕΡΑΣ		GC	
χρώμα			UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

200 mgr της ΗΠ-13 διαλύονται σε 80 ml CH₃COOH και προστίθενται 30 mgr PtO₂ και υδρογονώνονται σε πίεση 50 psi για 5 ώρες. Διηθείται από cellite και εξουδετερώνεται με NaHCO₃ και η οργανική στιβάδα πλένεται με κ.δ. NaCl, ξηραίνεται και συμπυκνώνεται. Κρυστάλλωση με ακετόνη - αιθέρα.


ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



NMR

IR

Η	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	NH ₃ ⁺	8,9	πλατ. κορυφή		-OCOCH ₃	1745
	Φ	6,73	m		NH ₂	3315
	CH ₂ $\begin{matrix} \diagup O^- \\ \diagdown O^- \end{matrix}$	5,82	m		CH ₂ $\begin{matrix} \diagup O^- \\ \diagdown O^- \end{matrix}$	1265, 1040
	H ₂	4,56	s		-C=C-	3040
	H ₄ H ₅	1,9	m		 =C-H	1615, 1500
	OCOCH ₃	2,27	s		=C-H (OOP)	815
					-CH ₂ -, -CH ₃	2915, 2950
						2980, 1450, 1375
					-O-	1160, 1097

		ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ	
TLC						
ΑΝΑΛΥΣΗ		C	H	O	N	S
	Θ	60,20	6,14		5,01	
	Π	59,58	6,57		4,83	

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

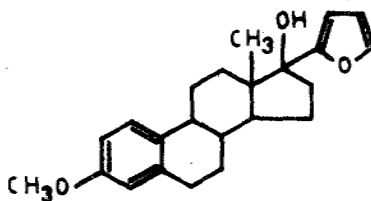
№	84-10		αποδοση	82 %
№ Ε	ΕΣΠ-1		αναλυση	
ΜΒ	352,45		TLC	
ΣΤ			IR	
(α) _D			NMR	
ε			MS	
διαλ. κρ.	ΕΞΑΝΙΟ/ΑΙΘΕΡΑΣ		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

35 ml ξηρού αιθέρα και 15 ml απεσταγμένο φουράνιο, τοποθετούνται σε τριλάιμη σφαιρική φιάλη των 250 ml που βρίσκεται σε ατμόσφαιρα N₂ και με ήπια ανάδευση ψύχεται στους -8° C. Ρίχνονται στάγδην 7 ml BuLi. Θερμοκρασία αντίδρασης (-8°) - (-2°). Μετά το τέλος της αντίδρασης αφαιρείται το υδατόλουτρο και αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 1/2 ώρες, ώστε να δημιουργηθεί λευκοκίτρινο γαλάκτωμα. Τοποθετείται πάλι η φιάλη σε παγόλουτρο θερμοκρασίας 0° - 5° C και προστίθενται 2,84 gr 3-methyl estrone ether διαλυμένα σε 10 ml CH₂Cl₂. Με το τέλος της προσθήκης, αφαιρείται πάλι το υδατόλουτρο και παραμένει σε θερμοκρασία δωματίου για 4 1/2 - 5 ώρες. Χρώμα κίτρινο-καφέ. Το περιεχόμενο της φιάλης ρίχνεται σε ποτήρι του 1 L με νερό και 2-3 παγάκια και αναδεύεται. Εκχυλίζεται με CH₂Cl₂. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κ.δ. NH₄Cl, κ.δ. NaCl και ξηραίνεται με MgSO₄. Συμπυκνώνεται.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



NMR

IR

Η	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
---	-------	----	---	-----------------------	-------	-------------

NMR Y. Lefebvre

IR Y. Lefebvre

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ		ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ	7,5			
ΟΕ. ΑΙΘΥΛΕΣΤ.	2,5	π. H ₂ SO ₄	2,9/4,6		ΚΟΚΚΙΝΟ-ΜΩΒ

ΑΝΑΛΥΣΗ		C	H	O	N	S			
		Θ							
	Π								

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Ενδιάμεσος ένωσης γνωστή . Βλέπε επόμενη σελίδα.

№	84-11		απόδοση	52%
№ Ε	ΕΠ-2		ανάλυση	-
ΜΒ	368,4		TLC	ΠΟΛΥΟΛΑ: ΟΞ. ΑΙΘΥΛ
ΣΤ	191-192° C		IR	-
(α) _D			NMR	-
ε			MS	-
διαλ. κρ.	ΑΣΕΤΟΝ ΕΞΑΝΙΟ		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

Σε κωνική φιάλη των 300 ml που βρίσκεται σε παγόλουτρο θερμοκρασίας 10-15° C, τοποθετούνται 1,5 gr της ΕΠ 1 και 100 ml CH₂Cl₂.

Προστίθεται σε δόσεις m-CPBA, (1 mole της ΕΠ 1, 1,5-2 moles του m-CPBA). Μετά το τέλος του m-CPBA αφαιρείται το παγόλουτρο και αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα.

Πλένεται με κ.δ. ΚJ, μετά με κ.δ. NaCl, ξηραίνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται. Κρυσταλλώνει κατά την συμπύκνωση.

Ανακρυσταλλώνεται από ασετόν - εξάνιο.

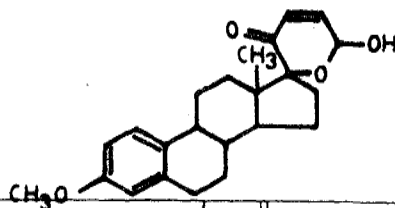
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

116

NMR

IR



Η	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
---	-------	----	---	-----------------------	-------	-------------

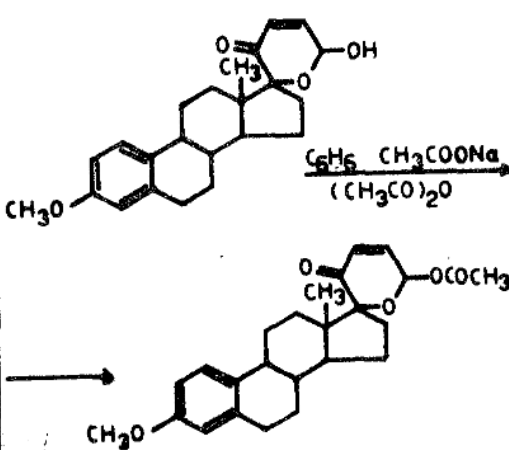
18 CH₃ : 1,03
 H₂₂ : 6,00 d J = 10 cps
 H₂₃ : 6,90
 H₂₄ : 5,76 m



=C-H 3090
 -C=C- 1610, 1500
 -C-H(OOP) 810
 =O 1700
 -OH 3510
 -C=C- 1635
 -O- 1705
 -CH₂, -CH₃ 2990, 2855, 2960
 1445, 1390

		ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ			
TLC								
ΑΝΑΛΥΣΗ	Ο	C	H	O	N	S		
	Π							

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

№	84-12		αποδοση	89%
№ Ε	ΕΣΠ 3		αναλυση	-
ΜΒ	410,49		TLC	ΠΟΣΟΛΟΓΕΣ ΟΞ.ΑΙΘ 2
ΣΤ	169 - 171° C		IR	-
(α) _D			NMR	-
ε			MS	-
διαλ. κρ.	ΑΣΕΤΟΝ - ΨΥΓΕΙΟ		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

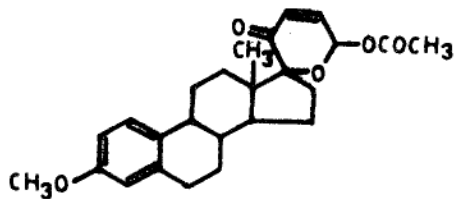
1 gr της ΕΠ, 2, 0,8 gr άνυδρο CH_3COONa , 15 ml C_6H_6 και 10 ml $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, τοποθετούνται σε σφαιρική φιάλη των 100 ml με κάλυμα CaCl_2 . Το διάλυμα αναδεύεται για 15 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το περιεχόμενο εξουδετερώνεται σε ποτήρι με κ.δ. NaHCO_3 και 2-3 παγάκια ($\theta = 15^\circ \text{C}$). Εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 . Η οργανική σιβάδα πλένεται με νερό μέχρι $\text{pH} = 7$, πλένεται με κ.δ. NaCl και ξηραίνεται με MgSO_4 . Συμπυκνώνεται και κρυσταλλώνει με ασετόν στο ψυγείο.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:


ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

118

NMR



IR

Η	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	-OCH ₃	: 3,67	s			
	-OCOCH ₃	: 2,07	s			
	H ₂	: 5,60	d	J = 8 cps		
	H αρωμ.	: 6,47	s			
						=C-H 3085
						-C=C- 1605, 1495
						=C-H (OOP) 805
						O=C 1700
						-O- 1155
						-OCOCH ₃ 1730
						-C=C- 1630
						-CH ₂ , -CH ₃ 2880, 2990, 2945
						2970, 1445, 1375

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ ΟΕ. ΑΙΘΥΛΑΕΤ.	π. H ₂ SO ₄	3,3/4,0	

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S		
		Π						

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

№	84-13		απόδοση	-
№ Ε	ΕΠΠ 4		ανάλυση	-
ΜΒ	453,5		TLC	ΤΟΛΟΥΟΛ ΟΞ. ΑΙΘ
ΣΤ	-		IR	-
$[\alpha]_D$	-		NMR	-
ε	-		MS	-
διαλ. κρ.	-		GC	-
χρώμα	-		UV/λ _{max}	-

ΜΕΘΟΔΟΣ:

Σε σφαιρική φιάλη των 250 ml τοποθετούνται 0,85 gr της ΕΠ 3 και διάλυμα $\text{CH}_3\text{COOH} - \text{THF}$ 30 ml (1:3). Προστίθενται 1,7 gr NaN_3 διαλυμένα σε λίγο νερό. Αναδεύονται σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC. Χρόνος 2,5 - 3 ώρες.

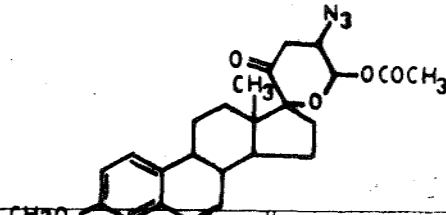
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

120

NMB

IR



Η	Μορφή	ΧΜ	CH ₃ O	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
---	-------	----	-------------------	---	-----------------------	-------	-------------

	=C-H	3060
	-C=C-	1610, 1500
	=C-H (OOP)	808
	-COOCH ₃	1766
	=O	1685
	-OCH ₃	1210, 1020
	-O-	1010
	-CH ₂ -, -CH ₃	1370, 1450, 2820, 2845
		2880, 2930, 2950, 2975
	-N ₃	2100

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ	8		
ΟΕ. ΑΙΘΥΛΑΕΣΤ.	2	π. H ₂ SO ₄	2,9/4	ΜΑΥΡΟ και μετά από λίγο κόκκινο

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S		
		66,20	6,89	17,64	9,27			
	Π							

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Ευδιάμεσο ασταθές προϊόν. Η ταυτοποίηση και ο χαρακτηρισμός

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

121

ΣΥΝΘΕΣΗ: 23-αζιδο-24-Ο-ακετυλο-20,24-διυδροξυ-17 β,24-εποξυ-19,21-δινορχολαν-

1,3,5(10)-τριένιο

№	84-14		αποδοση	
№ Ε	ΕΣΠ 5		αναλυση	84-14
ΜΒ	455,53		TLC	ΠΟΛΟΥΟΣ ΟΞ.ΑΙΘ.
ΞΤ	198° C D		IR	84-14
(α) _D			NMR	84-14
ε			MS	-
διαλ. κρ.			GC	
χρωμα			UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

Μετά το τέλος της αντίδρασης του ΑΖΙΔΙΟΥ η φιάλη ψύχεται στους 0° C και προστίθεται σε δόσεις NaBH₄ προσέχοντας η θερμοκρασία να παραμένει στους 0° C και το pH = 4.

Όταν η κηλίδα του προηγούμενου προϊόντος εξαφανισθεί στο TLC, στο διάλυμα της αντίδρασης προστίθεται σε κ.δ. NaHCO₃ και εκχυλίζεται με CH₂Cl₂. Η οργανική στιβάδα πλένεται με νερό, μετά με κ.δ. NaCl, ξηραίνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται.

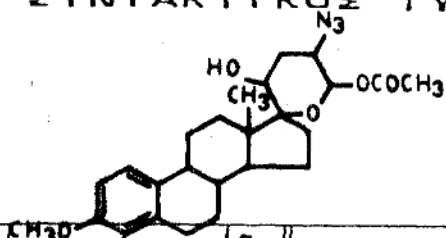
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:


ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

122

NMB

IR



Η	ΜΟΡΦΗ	ΧΜ	Δν J.	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
				 =C-H 3035 -C=O- 1608, 1500 -C-H (OOP) 800 -OCOCH ₃ 1755 -OH 3510 -N ₃ 2105 -OCH ₃ 1220, 1100 -O- 1015 -CH ₂ -, -CH ₃ 2960, 2930, 2805 2875, 1340, 1470 -OH 3515	

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΘ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ	8		
ΟΕ. ΑΙΘΥΛΑΕΣΤ.	2	π. H ₂ SO ₄	2/4,5	ΜΑΥΡΟ

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S		
		65,92	7,30		9,22			
	Π	65,77	7,24		9,31			

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

123

ΣΥΝΘΕΣΗ: 23-αμινο-24-Ο-ακετυλο-20,24-διυδροξυ-17β,24-εποξυ-3-μεθοξυ-19,21-
-δινορχολανιο-1,3,5(10)-τριένιο

№	84-15		αποδόση	
№ Ε	ΕΠΗ 6		ανάλυση	84-15
ΜΒ	429,53		TLC	ΤΟΛΟΥΟΛ ΟΕ.ΑΙΘ.
ΞΤ	288° C D		IR	84-15
(α) _D			NMR	84-15
ε			MS	-
διαλ.κρ.	CH ₃ OH Et ₂ O		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

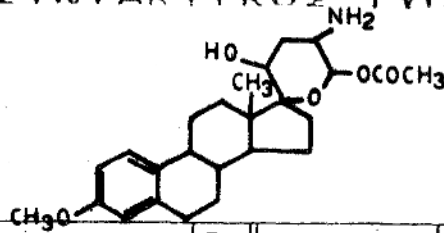
0,350 gr της ΕΠ 5 διαλύονται σε 120 ml οξικό αιθυλεστέρα, προστίθενται 70 mg Pd/C 10% και υδρογονώνονται για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και χωρίς πίεση.

Το διάλυμα διηθείται από celite και συμπυκνώνεται. Μετατρέπεται σε υδροχλωρικό αλάτι προσθέτοντας HCl-Et₂O.

Καθαρίζεται με CH₃OH-Et₂O.


ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



NMB

IR

Η	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
						=C-H 3040 -C=C- 1010, 1515 =C-H (OOP) 805 -OCOCH ₃ 1755 -OH 3480 NH ₃ ⁺ 1305 πλατ. κορυφή -OCH ₃ 1340 -O- 1080 -CH ₂ ⁻ , -CH ₃ 2960, 2930 2875, 1485 1330

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ			ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
		ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ-ΟΞ. ΑΙΘΥΛ. 8-2	π. H ₂ SO ₄	-		ΜΑΥΡΟ
	CH ₃ OH - EtOH - H ₂ O					
	4	4	2	NINΥΔΡΙΝΗ 2,9/4,1	ΚΟΚΚΙΝΟ-ΙΩΔΕΣ	
ΑΝΑΛΥΣΗ		C	H	O	N	S
	Θ	69,90	8,22		3,26	
	Π	69,69	8,33		3,20	

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

125

ΣΥΝΘΕΣΗ: Οξείμη της 3-μεθοξυ-1,3,5(10)-εστρατριέν-17-υδροξυ-17-υλ-θραύσης

№	84-16		αποδοση	83%
№ Ε	ΕΣΠ 7		αναλυση	84-16
ΜΒ	364,52		TLC	ΠΟΛΟΥΟ7 ΟΕ.ΑΙΘ3
ΣΤ	305° C D		IR	84-16
(α) _D			NMR	84-16
ε			MS	-
διαλ. κρ.	ΕΣΑΝΙΟ ΟΕ.ΑΙΘΥΛΕΣΤ.		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

200 mg της ΕΣΠ 5 και 20 ml διαλύματος CH₃OH - NaOH 0,1 N (8-2) αναδεύονται ήπια σε σφαιρική φιάλη των 100 ml και θερμοκρασία 0° C. Μετά 2 1/2 - 3 ώρες η αντίδραση έχει τελειώσει (TLC). Τότε αφού αποκτηθεί θερμοκρασία 35°-40° C και pH = 4,5 προστίθεται περίσσεια HONH₂·HCl και αναδεύεται για 30-45 min.

Σχηματίζονται λίγοι κρύσταλλοι, ένδειξη τέλους της αντίδρασης (TLC). Εξουδετερώνεται με διάλυμα NaHCO₃, εκχυλίζεται με CHCl₃, η οργανική στιβάδα πλένεται με νερό μέχρι ουδετέρας αντίδρασης, ξηραίνεται με MgSO₄, διηθείται και συμπυκνώνεται σε κενό.

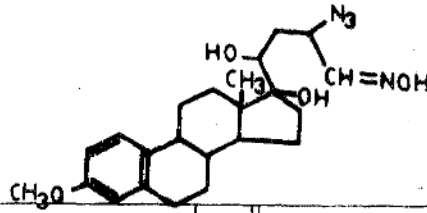
Κρυσταλλώνει κατά την συμπύκνωση.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ


ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

126

NMB



IR

Η	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
					-OH	3350 πλατείά κορυφή
					$\equiv\text{C}-\text{H}$	3035
					 -C=C-	1610, 1500
					=C-H (OOP)	815
					C=N-	1695
					-OCH ₃	1235, 1100
					-CH ₂ -, -CH ₃	2870, 2915, 2930, 2950 2960, 1310, 1465

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ		ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ	T 3			
ΟΞ. ΑΙΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ	7	π. H ₂ SO ₄		1,7/4	ΜΑΥΡΟ
ΟΞΙΜΗ					
ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ-ΟΞ. ΑΙΘΥΛΕΣ	7/3	"		1,5/4	ΜΑΥΡΟ

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S		
	Π							

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Ενδιάμεσο προϊόν που χαρακτηρίστηκε φασματοσκοπικά μόνο IR.

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

127

ΣΥΝΘΕΣΗ: 1,2-διάμινο-1,8,3-τριδεόξυ-4-(17β-υδροξυ-19,21-δινορχολαν-1,3,5(10)-
-τριενυλ-3-μεθόξυ)-ερνθριτόλη

№	84-17		αποδοση	71%
№ Ε	ΕΣΠ 8		αναλυση	84-17
ΜΒ	461,46		TLC	ΠΟΛΟΥΟ7 ΟΒ.ΑΙΘ3
ΣΤ	329° C D		IR	84-17
(α) _D			NMR	84-17
ε			MS	-
διαλ. κρ.	EtOH Et ₂ O		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

300 mgr της ΕΣΠ/7 διαλύονται σε 80 ml διαλύματος CH₃OH-EtOH-HCl 2N

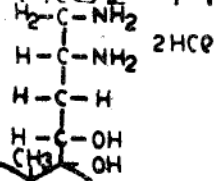
Προστίθενται 50 mgr PtO₂ και υδρογονώνονται για 4,5 ώρες χωρίς θέρμανση και πίεση 45 psi.

Διηθείται από celite, συμπυκνώνεται. Κρυσταλλώνει κατά την συμπύκνωση.

Ανακρυσταλλώνει από EtOH-Et₂O.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



NMR

IR

H	μορφή	ΧΜ	CH ₃	Δν J.	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
---	-------	----	-----------------	----------	-------	-------------

Οι μικρές ποσότητες α' ύλης δεν επέτρεψαν την λήψη NMR όπως και σε όλη την σειρά της μεθυλ-αιθέρα της εστρόνης.



=C-H	3020
-C=C-	1615, 1500
=C-H (OOP)	803
-OCH ₃	1230, 1112
-OH	3450
-NH ₃ ⁺	3380 πλατ. κορυφή
-CH ₂ -, -CH ₃	2940, 2890
	2860, 2830
	1440

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ		ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ	7			
ΟΕ. ΑΙΘΥΛΕΣΤ.	3	π. H ₂ SO ₄	-	ΜΑΥΡΟ	

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S	Cl
		56,65	8,08		5,73		14,51
	Π	56,58	8,39		5,74		14,53

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Το υδροχλωρικό αλάτι της παραπάνω ένωσης είναι υγροσκοπικό

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

129

ΣΥΝΘΕΣΗ: 3-μεθοξυ-Δ-3,5-πρεγναδιέν-20-όνη

№	83-50		αποδοση	91,5%
№ Ε	ΠΡΑ 1		αναλυση	
ΜΒ	328,48		TLC	ΤΟΛΟΥΟΣ ΟΕ.ΑΙΘ2
ΣΤ			IR	83-50
(α) _D			NMR	83-50
ε			MS	-
διαλ. κρ.	ΑΚΕΤΟΝΗ MeOH		GC	
χρωμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

3 gr Προγεστερόνης διαλύονται σε 25 ml 2,2-διμεθοξυ-προπάνιο και ίση ποσότητα DMF που περιέχει 80 mgp p-τουλουονοσουλφονικό οξύ. Προστίθεται 1 ml μεθανόλης και το διάλυμα βράζει με κάθετο ψυκτήρα για 3,5 ώρες. Μετά κρυώνεται, εξουδετερώνεται με 450 mgp NaHCO₃ και ρίχνεται σε 1 Lit νερό παγωμένο και αναδεύεται για μισή ώρα. Διηθείται, ανακρυσταλλώνεται από ακετόνη - μεθανόλη.

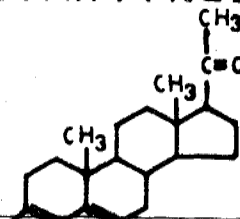
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

130

NMR

IR



H	μορφή	ΧΜ	CH ₃ O	Δν J.	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕ
	OCH ₃	: 3,53	s		C=O	1705
	CH ₃ (21)	: 2,17	s		C=C	1630, 1655
	CH ₃ (19)	: 0,97	s		-OCH ₃	1235, 1035
	CH ₃ (18)	: 0,65	s		-CH ₂ -, -CH ₃	2815, 2850, 2880
	H ₄ , H ₆	: 5,15	m			2900, 2920, 2945
	H ₁₇	: 3,5	m			2965, 1480, 1455
	-CH ₂ -	: 1,83	πλατειά κορυφή			1387, 1360

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ		ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ	8			
ΟΞ.ΑΙΘΥΛΕΣ.	2	π. H ₂ SO ₄	2,9/4	ΜΑΥΡΟ	

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S		
		π						

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

131

ΣΥΝΘΕΣΗ: 3-μεθόξυ-πρεγνάν-20-όνη

№	83-51		αποδοση	92%
№ Ε	ΠΡΔ 2		αναλυση	83-51
ΜΒ	332,51		TLC	ΤΟΛΟΥΟΣ ΟΕ.ΑΙΘ2
ΣΤ	145-148° C		IR	83-51
[α] _D			NMR	83-51
ε			MS	-
διαλ. κρ.	-		GC	
χρωμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη του 1 Lit που περιέχει 350 ml οξικό αιθυλεστέρα διαλύονται 2,5 gr της ΔΠ 1 και προστίθενται 350 mgx Pd/C 10%. Αναδεύεται στη συσκευή Υδρογόνωσης για 10 ώρες, χωρίς θέρμανση. Διηθείται από celite και συμπυκνώνεται. Κρυσταλλώνει κατά την συμπύκνωση.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

NMR

IR

H	μορφή	ΧΜ	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕ
---	-------	----	-----------------------	-------	------------

CH₃(21) : 2,12 sOCH₃ : 2,12 sH₃(18) : 0,65 s
1,03 sCH₃(19)CH₂, CH : πλατειά κορυφή 0,76-24

C=O 1708

-OCH₃ 1035-CH₂-, -CH₃ 2865, 2880, 2920, 2940

2955, 1450, 1385, 1355

		ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ			
TLC		ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ	8					
		ΟΕ. ΑΙΘΥΛΕΣΤ.	2	π. H ₂ SO ₄	3,1/4 ΜΑΥΡΟ			
ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S		
	Π	79,46	10,92					
		79,51	10,83					

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΘΕΣΗ: κυαναμίνη της 3-μεθοξυ-πρεγναν-20-όνη

№	83-52		αποδοση	64,5%
№ Ε	ΠΡΑ 3		ανάλυση	83-52
ΜΒ	358,5		TLC	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ ΟΞ.ΑΙΘΥΛΕΣΤ.
ΣΤ	172-174° C		IR	83-52
[α] _D			NMR	83-52
ε			MS	-
διαλ. κρ.	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ ΟΞ.ΑΙΘΥΛΕΣΤ.		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

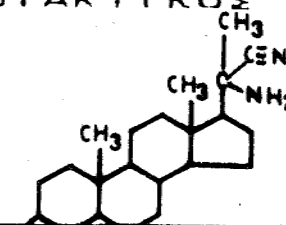
0,96 gr KCN (0,0147 moles) και 0,80 gr (0,0147 moles) NH₄Cl διαλύονται σε 5 ml DMSO-H₂O (9/1) σε κωνική φιάλη και αναδεύονται για 10 min. Σε άλλο ποτήρι διαλύονται 2,5 gr (0,0075 moles) της ΔΠ 2 σε 15 ml DMSO. Προστίθεται η κετόνη μονομιάς στο διάλυμα της φιάλης, και το περιεχόμενο αναδεύεται για 3 X 24 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το τέλος της αντίδρασης (TLC) ρίχνεται σε ποτήρι του 1 Lit με νερό και αναδεύεται για 10 min. Εκχυλίζεται με το λιγώτερο δυνατό CHCl₃. Επαναλαμβάνεται 3 φορές για απομάκρυνση του DMSO. Η οργανική στιβάδα πλένεται με κ.δ. NaCl, ξηραίνεται με MgSO₄, συμπυκνώνεται και κρυσταλλώνεται με Τολουόλιο - ΟΞ. αιθυλεστέρα. Προστίθεται Et₂O·HCl και μετατρέπεται σε αλάτι.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

NMB

II



H	μορφή	ΧΜ	CH ₃ O	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕ
---	-------	----	-------------------	-----------------------	-------	------------

CH ₃ (18)	0,83	s			-NH ₂	3380
CH ₃ (19)	0,53	s			-C≡N	2220
CH ₃ (21)	2,06	s			-OCH ₃	1090, 1225
CH ₃ O	2,51	s			-CH ₂ -, -CH ₃	2860, 2880, 2935
NH ₃ ⁺	9,53	πλατ. κορυφή				2980, 1460, 1445
H _{ΥΠΟΔ}	2,16 - 0,91					1385
H ₁₇	3,35	s				

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΘ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ	7		
ΟΕ. ΑΙΘΥΛΕΣΤ,	3	π. H ₂ SO ₄	2,2/4,1	ΜΑΥΡΟ

ΑΝΑΛΥΣΗ		C	H	O	N	S		
	Θ		77,05	10,68		7,81		
Π		76,80	10,82		7,55			

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΘΕΣΗ: 3-μεθοξυ-20-αμινο-20-αμινομεθυλ-πρεγνάνιο

№	83-53		αποδοση	86%
№ Ε	ΠΡΑ 4		αναλυση	83-53
ΜΒ	ΑΔ. 435,5		TLC	MeOH 4 EtOH 4 H ₂ O 2
ΣΤ	161-62° C		IR	83-53
[α] _D			NMR	83-53
ε			MS	-
διαλ. κρ.	EtOH Et ₂ O		GC	
χρωμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

200 mgr της ΠΡΑ 3 διαλύονται σε διάλυμα 100 ml CH₃OH-EtOH·HCl 2N (6-4) και προστίθενται 35 mgr PtO₂. Διαβιβάζεται H₂ υπό πίεση 45 psi και αναδεύεται χωρίς θέρμανση για 4,5 ώρες.
Διηθείται και συμπυκνώνεται σε κενό. Κρυσταλλώνει κατά την συμπύκνωση. Ανακρυσταλλώνεται με EtOH-Et₂O.

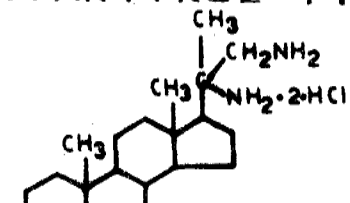
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

136

NMB

II



H	μορφή	ΧΜ	CH ₃ O	Δν J.	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕ
	CH ₃ (18)	0,80	s		-NH ₃ ⁺	3300 πλατειά κορυφή
	CH ₃ (19)	0,82	s		-OCH ₃	1090, 1030
	CH ₃ (21)	2,1	s		-CH ₂ -, -CH ₃	2860, 2880, 2930
	CH ₃ O	3,16	s			2950, 2980, 1460
	NH ₃ ⁺	9,35	πλατ. κορυφή			1445, 1390
	H ₁₇	3,11	s			
	H _{υπολ.}	0,9-2,18				

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ		ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
		CH ₃ OH	4		
	Et ₂ O	4	NINΥΔΡΙΝΗ	2,1/4	ΚΟΚΚΙΝΟ-ΙΩΔΕΣ
	H ₂ O	2			

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S	Cl
		58.58	10.26		5.94		15.03
	Π	58.82	10.49		5.78		15.28

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Το υδροχλωρικό αλάτι της παραπάνω ένωσης είναι υγροσκοπικό και αναλύθηκε υπό την μορφή του ενύδρου αλάτος:
 $C_{27}H_{47}ON_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$

ΣΥΝΘΕΣΗ: cis-διχλωρο-δι-(3-μεθοξυ-20-αμινο-20-αμινομεθυλ-πρεγνανιο)-

-λευκόχρυσος

Νο	83-53		αποδόση	55%
Νο Ε	ΠΡΑ 5		αναλυση	83-53
ΜΒ	628,73		TLC	-
ΣΤ	292° C καφέ 308° C Dec		IR	83-53
[α] _D			NMR	83-53
ε			MS	-
διαλ. κρ.	DMF Et ₂ O		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ-ΚΙΤΡΙΝΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

70 mgr της ΔΠ 3 διαλύονται σε 10 ml απεσταγμένου νερού και 80 mgr K₂PtCl₄ σε 5 ml απεσταγμένου νερού. Τα δύο διαλύματα αναμιγνύονται και αναδεύονται σε θερμοκρασία δωματίου. Παρακολουθείται το pH ώστε να παραμένει 6,6 με διάλυμα NaOH 0,2 N.

ώρες	5.45	14.05	16.00	18.45
pH	2,65	6,2	5,5	6,2
	6,6	6,6	6,6	-
ΔPH	3,95	0,4	1,1	-

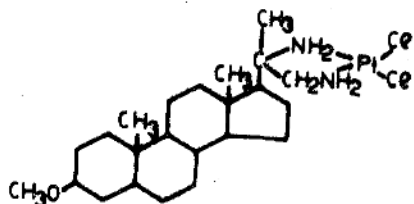
Το διάλυμα φυγοκεντρείται και το ίζημα ξηραίνεται

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

138

NMR



I.R

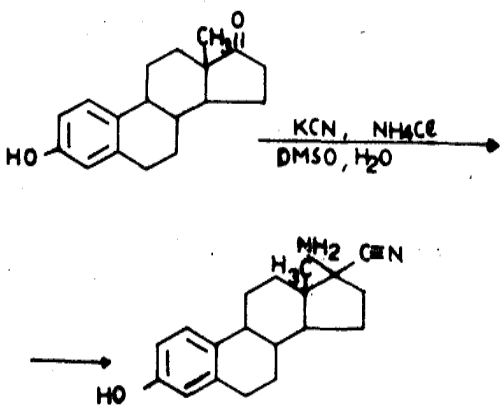
H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
CH ₃ (18)		1,03	s		Pt-Cl	318
CH ₃ (19)		0,63	s		NH	3210
CH ₃ (21)		2,13	s		-CH ₂ -, -CH ₃	2930, 2870
CH ₃ O		3,36	s			1465, 1455, 1450
H ₁₇		3,16				1385
H _{υπολ.}		1,1-2,8			Pt-N	528
NH ₂		5,01	πλατ. κορυφή			
NH ₂		5,40	" "			

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S	Pt	Cl
		43,94	6,74		4,45		31,05	11,28
	Π	43,74	6,72		4,51		31,23	11,14

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΘΕΣΗ: 3-υδροξυ-1,3,5(10)-εστρατριενυλο-17-αμινο-17-καρβονιτρίλιο

№	82-11		αποδοση	58%
№ Ε	ΕΣΔ 1		αναλυση	82-11
ΜΒ	296,4		TLC	ΤΟΛΟΥΟ8 ΟΕ.ΑΙΘ2
ΣΤ	175-176° C		IR	82-11
$[\alpha]_D$			NMR	82-11
ε			MS	-
διαλ. κρ.	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ ΑΙΘΕΡΑΣ		GC	
χρωμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

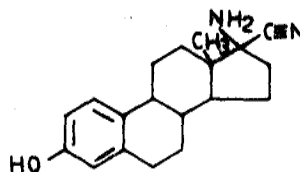
Σε κωνική των 100 ml τίθενται 0,480 gr KCN 0,400 gr NH₄Cl και 10 ml DMSO : H₂O (9 : 1) και αναδεύονται για 5-10 min. 1 gr εστρόνης διαλύεται σε 15 ml DMSO και ρίχνεται μονομιás στην κωνική. Το διάλυμα αναδεύεται για 3 X 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα ρίχνεται σε 500 ml H₂O και εκχυλίζεται με CHCl₃. Επαναλαμβάνεται τρεις φορές. Πλένεται με κ.δ. NaCl, Ξηραίνεται με MgSO₄ και συμπυκνούνται. Κρυσταλλώνει κατά την συμπύκνωση, ανακρυσταλλώνεται με τολουόλιο-αιθέρα.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

140

NMR



IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
H _{1,2,4}		6,87 m			-OH	3440
CH ₃		0,92 s			-NH ₂	3270
όλα τα άλλα		1,1-1,73			-C≡N	2225
OH		5,40 πλατειά κορυφή			=C-H	3030
					-C=C-	1610, 1500
					=C-H (OOP)	815
					-CH ₂ -, -CH ₂	2870, 2920, 2940, 2965
						1435, 1370

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ	8		
ΟΕ.ΑΙΘΥΛΕΣΤ.	2	π. H ₂ SO ₄	2,4/4,1	ΜΑΥΡΟ

ΑΝΑΛΥΣΗ		C	H	O	N	S	Cl
		Θ	68,58	7,56		8,42	
	Π	68,92	8,04		7,88		

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

141

ΣΥΝΘΕΣΗ: 3-υδροξυ-1,3,5(10)-εστρατριένυλο-17-αμινο-17-μεθυλαμίνη*

№	82-12		αποδόση	85%
№ Ε	ΕSΑ 2		αναλυση	82-12
ΜΒ	300,43 Αλ. 373,35		TLC	
ΣΤ	192 κάρτέ 201° C D		IR	82-12
$[\alpha]_D$			NMR	82-12
ε			MS	-
διαλ. κρ.	MeOH Et ₂ O		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

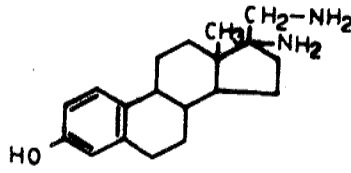
1 gr της ΕSΑ 1 διαλύονται σε 205 ml διαλύματος: MeOH 20 ml, EtOH 180 ml EtOH·HCl 5 ml 2N και προστίθενται 150 mgr PtO₂. Διαβιβάζεται H₂ υπό πίεση 45 psi και αναδύεται χωρίς θέρμανση για 4 1/2 ώρες.
Διηθείται και συμπυκνώνεται σε κενό. Ανακρυσταλλώνεται με CH₃OH-Et₂O.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

* Η 17-αμινο-17-μεθυλαμίνη 3-υδροξυ-1,3,5(10)-εστρατριένυλο


ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

142



NMR

IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
H _{1,2,4}		6,28	m		-OH	3440
NH ₃ ⁺		7,97	πλατειά κορυφή		-NH ₃ ⁺	3280 πλατειά κορυφή
CH ₃		0,85	s		=C-H	3020
20(CH ₂)		3,7	m		 -C=C-	1605, 1495
OH		6,7				=C-H(OOP)
όλα τα άλλα		1,1 = 2,77			-CH ₂ -, -CH ₃	2750, 2920 2880, 1425 1378

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	MeOH	1		
EtOH	1	π. H ₂ SO ₄		ΜΑΥΡΟ
Τολουόλιο, NH ₃	8		2,1/4,2	

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S	Cl		
		61,12	8,09		7,51		18,99		
	Π	61,48	8,26		7,13		18,69		

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Σύνθεση: 3-υδροξυ-1,3,5(10)-εστρατριενυλο-17-βενζυλαμινο-17-καρβονιτρίλιο

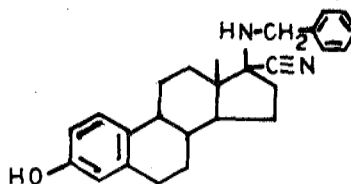
№	82-11α		αποδοση	70%
№ Ε	ΕΣΔ 2α		αναλυση	82-11c
ΜΒ	386,52		TLC	
ΣΤ	208° C D		IR	82-11c
(α) _D			NMR	82-11c
ε			MS	
διαλ. κρ.	MeOH Ασέτον		GC	
χρωμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

1 gr της Δ 1,3,5(10) εστρατριεν-3-ολη-17-όνης διαλύονται σε 100 ml MeOH και θερμαίνονται στους 70° C με κάθετο ψυκτήρα για 30 min. Αφού διαλυθεί, προσθέτουμε το KCN και τη βενζυλαμίνη. Αναδεύεται στην ίδια θερμοκρασία για 24 ώρες. Συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού, προστίθεται CHCl₃ και διπλάσια ποσότητα νερού. Η οργανική στιβάδα πλένεται με κ.δ. NaCl και ξηραίνεται με MgSO₄. Συμπυκνώνεται και προστίθεται Et₂O·HCl. Προτιμάται από την περιγραφείσα αντίδραση με DMSO·H₂O γιατί δεν υπάρχουν τα ίχνη S για να αδρανοποιήσουν τον καταλύτη στο επόμενο στάδιο.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



NMR

IR

Η	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	H _{1,2,4}	6,42	cm		-C≡N	2222
	NH ₂	7,91	πλ. κορυφή		-OH	3445 πλατ. κορυφή
	OH	6,73			-NH-	3310 πλατ. κορυφή
	CH ₃	0,965			=C-H	3040
	NH	1,60			-C=C-	1608, 1500
					=C-H(OOP)	810
					-CH ₂ -, -CH ₃	2870, 2925, 2950 2970, 1430, 1372

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ	8	π. H ₂ SO ₄	2.2/4.1
	ΟΕ: ΑΙΘΥΛΕΤ:	2		

ΑΝΑΛΥΣΗ		C	H	O	N	S	Cl
	Θ	73,88	7,41		6,54		
Π	73,45	8,13		6,74			

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

145

ΣΥΝΘΕΣΗ: 3-υδροξυ-1,3,5(10)-εστρατριένυλο-17-αμινο-17-μεθυλαμίνη

№	82-12α		αποδοση	68 %
№ Ε	ESA 2α		αναλυση	82-12α
ΜΒ	300,43		TLC	
ΣΤ	201° C D		IR	82-12α
(α) _D			NMR	82-12α
ε			MS	
διαλ. κρ.	MeOH Et ₂ O		GC	
χρωμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

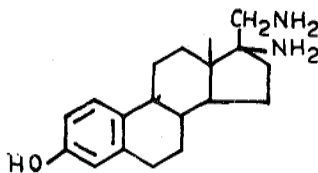
ΜΕΘΟΔΟΣ:

300 mgr της ESA 1α διαλύονται σε 100 ml διαλύματος, MeOH 80 ml -20 ml EtOH - HCl 2N και προστίθενται 35 mgr PtO₂. Διαβιβάζεται H₂ υπό πίεση 45 psi και αναδεύεται χωρίς θέρμανση για 4 1/2 ώρες. Διηθείται και συμπυκνώνεται σε κενό. Ανακρυσταλλώνεται με CH₃OH - Et₂O.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

146



NMR

IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
H _{1,2,4}		6,28	m		-OH	3440
NH ₃ ⁺		7,97	πλατ. κορυφή		-NH ₃ ⁺	3280
CH ₃		0,85	s		-C-H	3020
20(CH ₂)		3,7	m		-C=C-	1605, 1495
-OH		6,7			=C=H(OOP)	795
δια τα άλλα		1,1 = 2.77			-CH ₂ -, -CH ₃	2750, 2950 2880, 1425 1378

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ		ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	MeOH	1			
EtOH	1		Νυνυδρίνη	2,2/4,2	ΚΟΚΚΙΝΟ
Τολουόλιο	8				

ΑΝΑΛΥΣΗ *		C	H	O	N	S		
		Θ						
	Π							

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

* Βλέπε σελίδα 142.

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

147

ΣΥΝΘΕΣΗ: cis-διχλωρο-3-υδροξυ-1,3,5(10)-εστρατριενυλο-17-αμινο-17-μεθυλ-
 αμινο-λευκόχρυσος (II)

Νο	82-13		αποδοση	82%
Νο Ε	ΕΣΔ 3		αναλυση	82-13
ΜΒ	578,55		TLC	
ΣΤ	191 ^ο C καφέ 243 ^ο C Dec		IR	82-13
(α) _D			NMR	82-13
ε			MS	
διαλ. κρ.	H ₂ O		GC	
χρωμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

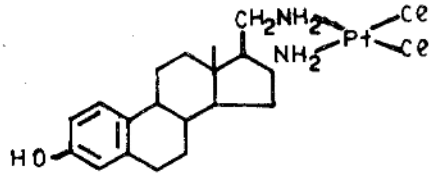
ΜΕΘΟΔΟΣ:

40 mgr α-υδροξυ-1,3(10)-εστρατιονυλο-17-αμινο-17-αμινομεθύλιο διαλύο-
 νται σε 5 ml H₂O καθώς και 45 mgr K₂PtCl₄ διαλύονται σε 5 ml H₂O
 Τα δύο διαλύματα αναδεύονται και παρακολουθείται το pH.
 Μετά δύο ώρες το σύμπλοκο έχει σχηματισθεί και το διάλυμα φυγοκεντρεί-
 ται και το ίζημα ξηραίνεται.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

148

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



NMB

IF

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕ			
H _{1,2,4}		6,31 m				-OH 3420 πλατειά κορυφή			
NH ₂		5,21 m				=C-H 3020			
CH ₃		0,86				-C=C- 1608			
CH ₂ (20)		3,75 m				=C-H 815			
H _{υπολ.}		1,15 - 2,82				-CH ₂ -, -CH ₃ 2930, 2860			
						1445, 1380			
						-NH- 3220 πλατειά κορυφή			
						Pt-Cl 318			
TLC		ΣΥΣΤΗΜΑ		ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ			
ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	Pt	Cl		
	Π	40,29	4,98		4,95	34,44	12,52		
	Π	40,35	5,03		4,78	34,70	12,48		

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΘΕΣΗ: α-αμινο-α-(p-μεθοξυ φαινυλ)-προπανονιτριλιο

№	83-01		αποδόση	63%
№ Ε	ΑΦΔ 1		αναλυση	83-01
ΜΒ	176,22		TLC	ΕΞΑΝΙΟ6 ΑΙΘΕΡΑ4
ΣΤ	173-175° C		IR	83-01
[α] _D			NMR	83-01
ε			MS	-
διαλ. κρ.	ΕΞΑΝΙΟ ΟΞ. ΑΙΘΥΛΕΣΤ.		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

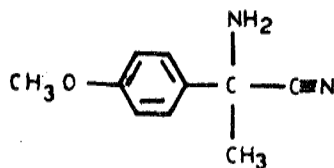
3,2 gr KCN και 3,5 gr NH₄Cl διαλύονται σε 20 ml DMSO-H₂O (9:1) και 10 gr p-μεθοξυ-ακετοφαινόνη σε 35 ml DMSO και ρίχνονται μονομεγας στο προηγούμενο διάλυμα.

Αναδεύεται για 3 X 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα δίχνεται σε ποτήρι του 1 Lit με νερό, ανάδευση 10 min. Εκχυλίζεται με αιθέρα. Επαναλαμβάνεται τρεις φορές. Ξηραίνεται με MgSO₄ και συμπυκνούνται. Προστίθεται αιθέρας -HCl 2N και κρυσταλλώνει από αιθέρα -ακετόνη ή εξάνιο -οξ. αιθυλεστέρα και ψυγείο 3 ημέρες.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

150



NMR

IR

Η	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	CH ₃	2,01 s			-NH ₂	3405, 3340
	NH ₂	4,01 s			-C≡N	2235
	H ₂ , H ₆	6,97 d			-OCH ₃	1260, 1040
	H ₅ , H ₃	7,63 d	$J_{H_5,6} = J_{H_3,2} = 8,5 \text{ Hz}$		=C-H	3030
					-C=C-	1605, 1510
					=C-H(OOP)	840
					-CH ₂ -, -CH ₃	2860, 2930, 2950 2985, 1430, 1370

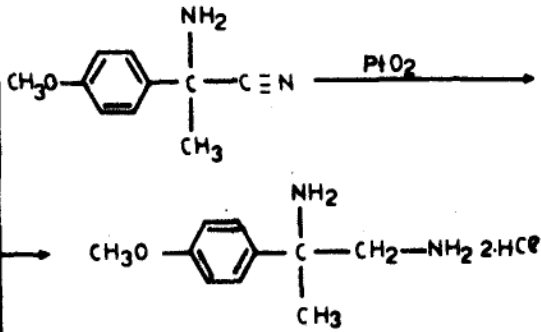
TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ	
	ΕΞΑΝΙΟ	6			
	ΑΙΘΕΡΑΣ	4	π. H ₂ SO ₄	2,4/4,1	ΜΑΥΡΟ

ΑΝΑΛΥΣΗ		C	H	O	N	S
	Θ	52,12	6,95			12,17
Π	52,07	6,57			12,19	

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Το υδροχλωρικό αλάτι της παραπάνω ένωσης είναι υγροσκοπικό και αναλύθηκε υπό την μορφή του ενύδρου άλατος.
C₁₁H₁₃N₂O HCl H₂O

ΣΥΝΘΕΣΗ: Υδροχλωρικό αλάτι της 2-(p-μεθοξυ-φαινυλ)-1,2 προπανοδιαμίνη

№	83-02		αποδοση	69%
№ Ε	ΑΦΔ 2		ανάλυση	83-02
ΜΒ	Αλ. 253,17		TLC	
ΣΤ	209-210° C		IR	83-02
(α) _D			NMR	83-02
ε			MS	-
διαλ. κρ.	CH ₃ OH Et ₂ O		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

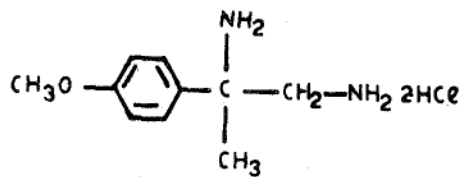
ΜΕΘΟΔΟΣ:

1 gr της ΑΦΔ 1 διαλύεται σε διάλυμα 100 ml: EtOH 95 ml και EtOH·HCl 2N 5 ml. Προστίθενται 150 mgr PtO₂ και υδρογονώνεται σε πίεση 45 psi, με συνεχή ανάδευση και χωρίς θέρμανση για 4,5 ώρες. Μετά το τέλος διηθείται από cellulose και συμπυκνώνεται.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:


ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟ ΚΑΙ ΤΥΠΟΣ

152



NMR

IR

Η	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕ
CH ₃		1,72	s		 =C-H 3015 -C=C- 1615, 1518 =C-H (OOP) 802 -OCH ₃ 1255, 1020 -NH ₃ ⁺ 3100 πλατειά κορυφή 2510 -CH ₂ ⁻ , -CH ₃ 2935 πλατειά κορυφή 1410, 1342	
CH ₃ O		3,55	s			
NH ₃ ⁺		8,1	πλατειά κορυφή			
H ₂ H ₆ '		6,52	d			
H ₅ H ₃		7,1	d	$J_{H_5 6} = J_{2,3} = 9 \text{ Hz}$		
CH ₂		3,28	m			

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ		ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
		MeOH	4		
	EtOH	4	NINIΔΡΙΝΗ	2,6/4,2	ΚΟΚΚΙΝΟ
	NH ₃	2			

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S	Cl
	Π						

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Ενδιάμεσο προϊόν που χαρακτηρίστηκε φασματοσκοπικά και ταυτοποιήθηκε με στοιχειακή ανάλυση του τελικού προϊόντος.

ΣΥΝΘΕΣΗ: cis-διχλωρο-2-(p-μεθοξυ-φαινυλ)-1,2-προπανοδιαμίνη | -λευκόχρυσος ΙΙ

№	83-03		αποδοση	94%
№ Ε	ΑΦΔ-3		αναλυση	83-03
ΜΒ	446,40		TLC	
ΣΤ	255-256° C		IR	83-03
(α) _D			NMR	83-03
ε			MS	
διαλ. κρ.	H ₂ O		GC	
χρωμα	ΛΕΥΚΟ-ΚΙΤΡΙΝΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

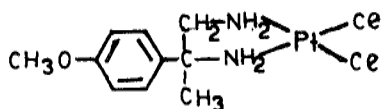
600 mgr 2-(p-μεθοξυ-φαινυλ)-1,2 προπανοδιαμίνη υδροχλωρική διαλύονται σε 10 ml H₂O και 4080 mgr K₂PtCl₄ διαλύονται σε 15 ml H₂O. Τα δύο διαλύματα αναμιγνύονται και αναδεύονται. Κατά την πραγματοποίηση της αντίδρασης το pH ελαττούται. Ανά ώρα με διάλυμα NaOH 0,1 N το ανεβάζουμε στο 6,5. (Βλέπε πίνακα). Το προϊόν πέφτει σαν ίζημα, διηθείται και στεγνώνεται.

ώρες	13.15	14.15	15.15	16.30	17.30	18.30
pH	2,5	3,45	4,00	4,60	5,70	6,0
	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6	-
ΔpH	4,1	3,15	2,6	2,00	0,90	-

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:


ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

154



NMR

IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ		
CH ₃	1,45	s			 =C-H 3045 -C=C- 1610, 1518 =C-H(OOP) 802 -OCH ₃ 1245, 1018 -NH ₂ 3250, 3210 3120 -CH ₂ -, -CH ₃ 2970, 2940 2845, 1465, 1345 >Pt< 318			
CH ₃ O	3,5	s						
H ₂ H ₆	6,4	d						
H ₅ H ₃	6,95	d	$J_{H_{56}} = J_{23} = 9 \text{ Hz}$					
NH ₂	5,25	m						
CH ₂	2,48	m						
Φ	7,16	m						
TLC		ΣΥΣΤΗΜΑ		ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ		
ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S	Pt	Cl
	Π	26,90	3,61		6,27		43,73	15,88
		27,03	3,42		6,33		44,03	13,55

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

155

ΣΥΝΘΕΣΗ: προπιονικός εστέρας της 5α-3-κετο-5α-ανδροσταν-17β-όλης

Νο	85-10		αποδοση	100%
Νο Ε	ΤΕΔ 1		αναλυση	
ΜΒ	346,49		TLC	ΤΟΛΟΥΟΣ ΟΞ.ΑΙΘ2
ΣΤ	76-78° C		IR	85-10
[α] _D			NMR	85-10
ε			MS	
διαλ. κρ.			GC	
χρωμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

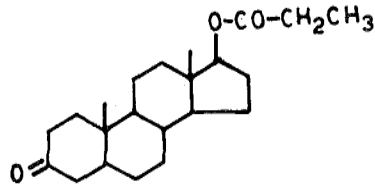
2 gr testosterone - propionate διαλύονται σε 250 ml οξεϊκού αιθυλεστέρα και προστίθενται 250 mgr Pd/C. Υδρογονώνονται χωρίς πίεση για 6 ώρες. Μετά το τέλος της αντίδρασης (TLC) γίνεται διήθηση από cellite και εν συνεχεία συμπύκνωση. Κρυσταλλώνει κατά την συμπύκνωση.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

156

NMR



IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
CH ₃ (18)		0,96	s		C-O	1712
CH ₃ (19)		0,75	s		OCOCH ₂ CH ₃	1735
CH ₃ (21)		2,23	q J = 7,5		-CH ₂ -, -CH ₃	2970, 2935, 2922
CH ₃ (22)		1,00	t J = 7,5			2870, 2830, 1452
H ₁₇		4,50				1390, 1380, 1342
H _{υπολ.}		2,33 - 1,16				

	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
TLC	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ			
	ΟΕ. ΑΙΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ	π. H ₂ SO ₄	3/4,7	ΚΑΦΕ

ΑΝΑΛΥΣΗ	Θ	C	H	O	N	S		
		π						

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Γνωστή ένωση χαρακτηρίσθηκε μόνο φασματοσκοπικά.

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

157

Σύνθεση: Ο-προπιονική-ανδροσταν-3-υλ-17β-ολη-3-βενζυλαμινο-καρβονι τρέλιο

№	85-11		αποδοση	95%
№ Ε	ΤΕΔ 2		αναλυση	
ΜΒ	462,66		TLC	ΠΟΛΟΥΟΣ ΟΕ.ΑΙΘ2
ΣΤ	223° C		IR	85-11
(α) _D			NMR	85-11
ε			MS	
διαλ. κρ.	MeOH Et ₂ O		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λmax	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

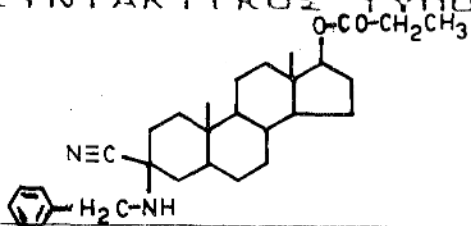
1 gr της ΤΕΔ 1 διαλύεται σε 30 ml CH₃OH και προστίθενται 400 mgr C₆H₅CH₂NH₂, 300 mgr KCN και 0,40 ml CH₃COOH. Το μίγμα σε σφαιρική φιάλη αναδεύεται στους 70° C με reflux για 24 ώρες. Μετά συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και προστίθενται 100 ml νερού και 50 ml CHCl₃. Η οργανική στιβάδα πλένεται με κ.δ. διάλυμα NaCl ξηραίνεται και κρυσταλλώνει κατά την συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

158

NMR



IR

Η	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
CH ₃ (18)	0,86	s			-NH-	3303
CH ₃ (19)	0,83	s			-C≡N-	2210
CH ₃ (21)	2,35	q	J = 0,75		-O-COCH ₂ CH ₃	1726
CH ₃ (22)	1,13	t	J = 0,65		-C-H	3018
CH ₂ (23)	3,85	s			-C=C-	1608, 1493
NH	1,58				=C-H (OOP)	305
H ₁₇	4,56				-CH ₂ -, -CH ₃	2980, 2960, 2930
φ	7,23	s				2870, 1023, 1385

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ
	ΤΟΛΟΥΟΛΙΟ 8	π. H ₂ SO ₄	2,8/4,8	ΜΑΥΡΟ
ΟΕ.ΑΙΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ 2				

ΑΝΑΛΥΣΗ		C	H	O	N	S		
	Θ	77,87	9,15			6,06		
Π	77,51	9,35			5,26			

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Σύνθεση: ανδροσταν-3-υλ-17β-ολη-3-αμινο-μεθυλαμίνη

№	85 -12		αποδοση	75%
№ Ε	ΤΕΔ 3		αναλυση	85-12
ΜΒ	320,51		TLC	
ΣΤ	226 - 228° C		IR	85-12
(α) _D			NMR	85-12
ε			MS	
διαλ. κρ.	MeOH Et ₂ O		GC	
χρωμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

ΜΕΘΟΔΟΣ:

1 gr της ΤΕΔ 2 διαλύονται σε 100 ml CH₃OH και 20 ml EtOH·HCl 2N, προστίθενται 150 mgr PtO₂ και υδρογονώνεται σε πίεση 50 psi γιὰ 4 ώρες.

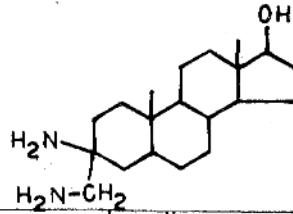
Μετά το τέλος διηθείται από cellulose και συμπυκνώνεται. Πλένεται με Et₂O·HCl. Κρυσταλλώνει από MeOH-Et₂O.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

160

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

NMR



IR

H	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
	CH ₃ (18)	0,63	s		-OH	3430
	CH ₃ (19)	0,64	s		-CH ₂ -CH ₃	2960, 2540, 2870
	CH ₂ (20)	3,33	s			1423, 1360
	OH	2,22	πλατειά κορυφή		-NH ₃ ⁺	3380 πλατειά κορυφή
	NH ₃ ⁺	8,7	πλατειά κορυφή			

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ

ΑΝΑΛΥΣΗ		C	H	O	N	S	Cl
		Θ	58,22	9,73	4,07	7,12	
	Π	58,45	9,83		6,77		

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

Το υδροχλωρικό αλάτι της παραπάνω ένωσης είναι υγροσκοπικό και αναλύθηκε υπό την μορφή του ενόδρου άλατος.

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

161

Σύνθεση: cis-διχλωρο-|ανδροσταν-3-υλ-17β-ολη-3-αμινο-μεθυλαμίνη|-λευκό-

		-χρυσός (II)		
№	85-13		αποδόση	73 %
№ Ε	ΤΕΔ 4		ανάλυση	85-13
ΜΒ	586,65		TLC	
ΣΤ	283° C D		IR	85-13
(α) _D			NMR	85-13
ε			MS	
διαλ. κρ.	H ₂ O		GC	
χρώμα	ΛΕΥΚΟ		UV/λ _{max}	

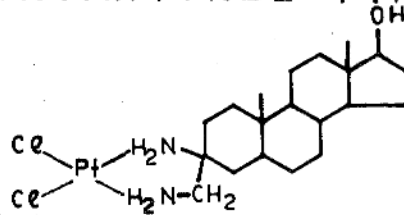
ΜΕΘΟΔΟΣ:

200 mgr της ανδροσταν-3-υλ-17β-ολη-3-αμινο-μεθυλαμίνη διαλύονται σε 10 ml H₂O και προστίθενται 215 mgr K₂PtCl₄ διαλυμένα σε 10 ml H₂O. Αναδεύονται σε θερμοκρασία δωματίου για 6 ώρες, αφού διορθώνεται το pH που μεταβάλλεται. Φυγοκεντρείται, πλένεται με αιθέρα και ξηραίνεται.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

NMR



IR

Η	μορφή	ΧΜ	J	$\frac{\Delta\nu}{J}$	ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΙ
---	-------	----	---	-----------------------	-------	-------------

-OH	3460
Pt-Cl	318
-NH-	3130
Pt-N	530
-CH ₂ -, -CH ₃	2930, 2890
	1455, 1445
	1360

TLC	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΜΦ	R _f	ΧΡΩΜΑ

ΑΝΑΛΥΣΗ		C	H	O	N	S	Cl	Pt
		Θ	40,04	6,19		4,77		12,09
	Π	40,71	6,08		4,51		11,97	33,49

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Georgiadis M. P., 1970-1971, Ayerst, Research Records.
Από προσωπική συζήτηση με τον Καθηγητή Μ. Π. Γεωργιάδη. Βλέπε επίσης Georgiadis M. P., J. Med. Chem., 1976, 19, 346-9.
2. Griegersen N., Pedersen C., Acta. Chem. Scand., 1972, 26, 2695-26702 και η εντός αυτής αναφερομένη βιβλιογραφία.
3. Gryniewicz G., Achmatowicz O. Jr., Barton H., Rocznikichemi (Polish) Chem., 1977, 51, 1663 και εντός αυτής αναφερομένη βιβλιογραφία.
4. Κουλαδούρος Η. Α., "Σύνθεση Αντικοκκιδιακών και Αμινοσακχάρων από Φουράνιο, καθώς και Μελέτη της Στερεοχημείας τους με NMR", Διδακτορική Διατριβή, ΑΓΣΑ, 1984, Κεφ. 9, σελ. 91 και εντός αυτής αναφερομένη βιβλιογραφία.
5. Lefebvre Y., Tetrahedron Letters, 1972, 133-6.
6. Georgiadis M. P., Couladouros E. A., υπό δημοσίευση.
7. Georgiadis M. P., J. Het. Chem., υπό εκτύπωση.
8. Georgiadis M. P., Haroutounian S. A., Bailar J. C. Jr., υπό δημοσίευση.
9. Rinehart K. L. Jr., Suami T., Aminocyclitol Antibiotics, 1980, ACS Symp. Ser. 125.
10. Holder N., Chem. Rev., 1982, 82, 287-322.
11. Martin St. F., Gluchowski C., Combet C., Champaign R., J. Org. Chem., 1984, 49, 2512.
12. Cavill G., Laing O., Williams P., Aust. J. Chem., 1969, 22, 2145-60.
13. Achmatowicz O., Bukowski R., Szeshner B., Swiezchowska Z., Zamojski A., Tetrahedron Letters, 1971, 1973-76.
14. Zamojski A., Barnaszek A., Gryniewicz G., Adv. in Carbohydr. and Biochem., 1982, 40, 1-129 and references within.
- 15.a) Zamojski A., Synthetic Communications, 1978, 49-496.
b) Gryniewicz G., Barsezak B., Zamojski A., Synthesis, 1979, 364-365.
16. Laliberte R., Medawar G., Lefebvre Y., J. Med. Chem., 1973, 16, 1084-9.
17. Piancatelli G., Scettri A., D' Auria M., Synthesis, 1982, 245.

18. Neeks D., Brennan M., Brannegan P., Kuhla E., Elliot L., Watson A., Nlodecki B., Breitenbanch R., J. Org. Chem., 1980, 45, 1109-13.
19. Georgiadis M. P., Synthetic Possibilities of 2H-pyran-3(6H)-ones, Balkan Chemistry Days, Varna, Bulgaria, 1983.
20. Tatsuya Shomo, Yoshihiro Matsumura, Tetrahedron Letters, 1976, 17, 1363-4.
21. Hanessian S., Tyler P. C., Chapleur Y., Tetrahedron Lett., 1981, 22, 4583-6.
22. Fraser-Reid B., Mc Lean A., Usherwood EW, Yunker M., Can. J. Chem., 1970, 48, 2877.
23. Lichtenthaler F. W., Jarglis V. P., Angew. Chem., 1982, 94, 140-1.
24. Paulsen H., Eberstein K., Koebernick W., Tetrahedron Lett., 1974, 49, 50, 4377-80.
25. Georgiadis M. P., Couladouros E. A., J. Org. Chem., υπό εκτύπωση.
26. Toromanoff E., Top. Stereochem., 1967, 2, 157.
27. Georgiadis M. P., Couladouros E. A., Polissiou M. G., Philippakis S. E., Mentzafos D., Terzis A., J. Org. Chem., 1982, 47, 3054.
28. Achmatowicz O. at al, Rocz. Chem., 1973, 47, 99-114.
29. Achmatowicz Jr., Szechner B., Tetrahedron Lett., 1972, 13, 1205-8.
30. Achmatowicz O., Burzyńska M., Polish. J. Chem., 1979, 53, 265.
31. Garbish E., J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 5561-4.
32. Karplus M., J. Chem. Phys., 1960, 33, 1842-9.
33. Karplus M., J. Chem. Phys., 1959, 30, 11-15.
34. Karplus M., J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2870-1.
35. Koga K., Yampda S., Yon M., Mizoguchi T., Carbohydr. Res., 1974, C 9 - 11.
36. Skinnemoen K., Undhein K., Acta. Chem. Scand., 1980, 34B, 295-7.
37. Rosenberg B., Naturwissenschaften, 1973, 60, 399.
38. The proceeding of Symposium on Coorination Chemistry and Cancer Chemotherapy Platinum Complexes and Cytochrome P-450 Enzymes Biochimie, 1978, 60, No 9.
39. Peyrone, Ann., 1845, 51, 15
40. Basolo F., Pearson R. C., Mechanisms of Organic Reaction (2nd ed.) Wiley New York p. 350.

41. Perrumareddi J. R., Adamson A. W. J., Phys. Chem., 1968, 72, 414.
42. Banerjea D., Basolo F., Pearson J., J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 4055.
43. Maquet J. P., Theophanides T., Biopolymers, 1975, 14, 781.
44. Maquet J. P., Theophanides T., Bioinorg. Chem., 1975, 5, 59.
45. Rosenberg B., Platinum Metals Rev., 1971, 15, 42.
46. Theophanides T., Chem. Canad., 1980, p. 30-32.
47. Kelman A. D., Buchinder M., Biochimie, 1978, 60, 893-99.
48. Ross I. A., G. Chem. Biol. Interact., 1977, 16, 39-55.
49. Zwelling L. A., Kohn K. W., Ross E., Cancer 1978, 38, 1762-68.
50. Thomson J., Williams P., Reslova S., Structure and Bonding 1972, 1746.
51. Clear J., Chemistry of Coordination Complexes p. 13 in Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy. Springer. Heidelberg 1974.
52. Ciak J., Haly E., Science, 1967, 156, 655.
53. Speer J. et al, Wadley Med. Bul., 1975, 5, 335.
54. Ridgway et al, J. Clin. Hemat. Oncol., 1977, 7, 220.
55. Bioinorg. Chem. 1973, 2, 187 - 210
56. Clear M. J., Chemotherapy, 1976, 7, 149.
57. Rosenberg B., Noble metal complexes in cancer Chemotherapy p. 129 in Inorganic and Nutritional Aspects of Cancer, Plenum Pub. N. York 1978.
58. Albert A., Chapter Ionization p. 282 in Selective Toxicity, 5th Ed. Chapman and Hall London 1973.
59. Rosenberg B., Mylonas S., Quarterly reports on cancer Research May 1970.
60. Karson J. et al, Acta Endocrin, 1966, 53, 505.
61. Jensen E. V. et al, Proc. Nat. Acad. Sci., 1968, 59, 632.
62. King R. J. B. et al, J. Steroid Bioch., 1980, 13, 377.
63. King R. J. B. et al, J. Steroid Bioch., 1982, 16, 21.
64. Stumpf W. E., J. Steroid Bioch., 1970, 7, 1170
65. Leibl H., Spona J., Endocrinology, 1982, 110, 265.
66. Horwitz K. B. Horwitz L. D., J. Clin. Invest., 1982, 69, 750.
67. Eldied M. R., Anderson R. N., J. Clin. End. Metab., 1982, 55, 1007.
68. Ogle T. F., Beyer B. K., J. Steroid Bioch., 1982, 16, 147.

69. Edwards D. P. et al, Bioch. Biophys. Acta, 1979, 560, 457.
70. Edwards D. P. et al, Exp. Cell. Research, 1980, 127, 197.
71. Mc Cuire , Carbone R. R., Sears and Escher in overview in Estrogen Receptors in Human Breast Cancer New York Raven Press, 1975, p. 1-7.
72. Mc Even B. S. et al, Brain Research, 1976, 105, 129.
73. Pedy W. et al, Endocrinology, 1974, 94, 117.
74. Morali G. et al, Horm. Behav., 1974, 9, 203.
75. Tsawdaroglo N. et al, Eur. J. Bioch., 1981, 14, 305.
76. Alexis M. N., Seieris G., Biol. Res. Cent. National Hel. Res. Foun. Αδημοσέυτη εργασία.
77. Theophanides T., Chem. Can., 1980, Sept.
78. Coodman L. S., Gilman A., The pharmacological Basis of Therapeutics, Eds Millan, N. York Aed., 1970, 478-523.
79. Imhof R., KyBurtz E., Pharmaceutical Research Department F. Hofman, La Roche and Limited Company, CH-4002 Basle, Switzerland.
80. Cooper J. R., Bloon F. E., Potli R. H., The Biochemical Basis of Neuropharmacology, Oxford UP., N. York 1978.
81. Hallister L. E., Clinical Pharmacology with Phythotherapeutic drugs Chutcieill Litingstone, New York, 1978.
82. Krassner M. B., Chemical and Engineering News, 1983,
83. Banks J. E., Naming Organic Compounds, W. B. Saunders Company, Philadelphia, USA, 1976.
84. Coodman L., Gilman A., The Pharmacol. Basis of Therap., 4th Ed., 1970,
85. Κουλαδούρος Η. Α., Σύνθεση αντικοκκιδικών και αμινοσακχάρων από Φουράνιο, Διδακτορική Διατριβή ΑΓΣΑ, 1984.
86. Georgiadis M. P., Lefebvre Y., Chem. Chr. New Ser., 1983, 12, 45-54.
87. Lycam W., Puntambeker S., Marvel C., Org. Synth. Coll., 1934, 2, 318
88. Georgiadis M. P., Lefebvre Y., Can. J. Chem., 1981, 59, 1433-8.
89. Blackwood J., Clody C., Loening K., Petrarca A., Rush J., (ονοματολογία οξυμών), J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 509-10.
90. Lemieux R., Nagabhusham T., James K., Can. J. Chem., 1973, 51, 1-6, 718.
91. Georgiadis M. P., Haroutounian S. A., υπό εκτύπωση.
92. Nussbaum A., Yuan E., Dincer D. and Oliveto E. P., J. Org. Chem., 1961, 26, 3925.

93. Edwards D. R. et al, *Biochim-Biophys. Acta*, 1979, 560, 457.
94. Georgiadis M. P., Haroutounian S. A., Bailar Jr., Pt-N-, *JOC* 1986.
95. Mylonas S., Valavanidis A., Voukouvalidis V., Polissiou M.,
Inorg. Chim. Acta, 1981, 55, 125.
96. Κουλαδούρος Η., Σύνθεση Αντικοκκινιδιακών και Αμινοσακχάρων από
Φουράνιο, Διδακτ. Διατριβή, ΑΓΣΑ, 1984.
97. McDonald R., Steppee R., Dorsey J., *Org. Synth.*, 1970, 50, 15-18

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	5
Μ Ε Ρ Ο Σ Α'	
Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο Ι	
Σκοπός και αιτιολόγηση της εργασίας	9
Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο 2	
Χημεία των 2H-πυράν-3(6H)-ονών	22
ΠΑΡΑΣΚΕΥΕΣ	
1. Μέθοδος Br ₂ /όξινης υδρόλυσης	24
2. Μέθοδος υπεροξέων	25
3. Μέθοδος ηλεκτρολυτική	25
4. Μέθοδος σακχάρων	26
5. Μέθοδος N B S	27
6. Άλλες μέθοδοι	28
Μηχανισμός οξείδωσης της φουρφουρυλ αλκοόλης	28
Ονοματολογία	31
Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο 3	
Θέματα σχετικά με την έρευνα που περιγράφονται στην παρούσα διατριβή	35
A-1 Καρκίνος	36
A-2 Θεραπεία καρκίνου	38
A-3 cis - Platinum	39
Υδρόλυση του cis - Platinum	40
Γεωμετρία του cis - Platinum	41
A-4 Κριτήρια παρασκευής συμπλόκων ενώσεων Pt (II) με αντικαρκινική δράση	45
A-5 Ανάλογες ενώσεις του cis - Platinum και μέθοδοι χημειοθεραπείας του καρκίνου	46
A-6 Κατανομή του cis - Pt(NH ₃)Cl ₂ στα διάφορα όργανα του σώματος	48

A-7 Στεροειδή	49
A-7α Εισαγωγή στο μηχανισμό δράσης των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών	50
A-7β Υποδοχείς και καρκίνος	52
A-7γ Υποδοχείς στον εγκέφαλο	53
ΑΝΑΛΟΓΑ ΣΥΜΠΑΘΟΜΙΜΗΤΙΚΩΝ ΑΜΙΝΩΝ	
B Συμπαθομιμητικές Αμίνες	57
Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο 4	
Συζήτηση	
Μέρος Α'	65
Μέρος Β'	70
Μ Ε Ρ Ο Σ Β'	
Πειραματικό μέρος	81
Παρασκευή πρώτων υλών	82
Εκθέσεις προϊόντων	83
Βιβλιογραφία	165
Περιεχόμενα	171