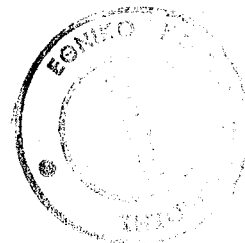


Γ Ε Ω Ρ Γ Ι Κ Ο Π Α Ν Ε Π Ι Σ Τ Η Μ Ι Ο Α Θ Η Ν Ω Ν

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Καθηγητής Μ. Π. Γεωργιάδης



**ΠΟΡΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΕΩΣ ΚΑΙ ΗΜΙΣΥΝΘΕΣΕΩΣ
ΝΕΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ Ή ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΤΟΥΣ**

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η

**ΒΙΟΛΕΤΤΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ - ΚΟΚΟΤΟΥ
ΧΗΜΙΚΟΥ**

ΑΘΗΝΑ 1989

Γ Ε Ω Ρ Γ Ι Κ Ο Π Α Ν Ε Π Ι Σ Τ Η Μ Ι Ο Α Θ Η Ν Ω Ν

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Καθηγητής Μ. Π. Γεωργιάδης

ΠΟΡΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΕΩΣ ΚΑΙ ΗΜΙΣΥΝΘΕΣΕΩΣ
ΝΕΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ Ή ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΤΟΥΣ

1. Σύνθεση δομικών λίθων για μετασύνθεση αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικών
2. Ολική σύνθεση της 3-δεοξυπρουμυκίνης
3. Σύνθεση οπτικώς ενεργών 2H-πυραν-3(6H)-ονών, χρήσιμων στη σύνθεση ενώσεων βιολογικού ενδιαφέροντος.

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η

ΤΗΣ

ΒΙΟΛΕΤΤΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ - ΚΟΚΟΤΟΥ

ΑΘΗΝΑ 1989

"Η Έγκριση της παρούσης διδακτορικής διατριβής υπό της
'Ανωτάτης Γεωπονικής Σχολής 'Αθηνών δέν υποδηλοῖ ἀποδο-
χήν τῶν γνώμων τοῦ συγγραφέως"

(Νομ.5343/1932 ἀρθρ. 202)

Στους γονείς μου
με ευγνωμοσύνη

Στο Γιώργο
στο Χριστόφορο
στη Μαρούλα

Η εργασία αυτή έγινε στο Εργαστήριο Γενικής Χημείας του Γεωργικού Πανεπιστημίου Αθηνών από το 1983 έως το 1988 και εντάσσεται στο πλαίσιο των επιστημονικών ερευνών του Καθηγητή Μ. Π. Γεωργιάδη, που αφορά τη σύνθεση αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικών και τη χημεία των 2H-πυραν-3(6H)-ονών.

Οφείλω να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου προς τον ανωτέρω Καθηγητή για το συνεχές ενδιαφέρον του και τη συμπαράστασή του, τόσο κατά τη διεξαγωγή της πειραματικής εργασίας, όσο και κατά τη συγγραφή αυτής της διατριβής. Καθώς επίσης και για την παραχώρηση μικρής ποσότητας από την 6'-αμινο-1,3,2'-τρι-N-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-5,6-3',4'-δι-Ο-ισοπροπυλιδενο-νεαμίνη, η σύζευξη της οποίας με τη φαινυλαλανίνη οδήγησε στην πρώτη ένωση της διατριβής.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ το σύντροφό μου, Δέκτορα της Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών Δρ. Γ. Κόκοτο, για την επιστημονική βοήθεια και ουσιαστική συμβολή του στη διεξαγωγή της διατριβής, ιδίως σε θέματα που αφορούν τη χημεία των αμινοξέων και πεπτιδίων. Επίσης, για την παραχώρηση ορισμένων N-προστατευμένων αμινοξέων.

Οφείλω να ευχαριστήσω το Δέκτορα Δρ. Η. Κουλαδούρο τόσο για την επιστημονική του βοήθεια στη σύνθεση της 3-δεοξυπρουμυκίνης, την ηθική του υποστήριξη στις δυσκολίες που αντιμετώπισα κατά την πορεία της διατριβής, όσο και για την παραχώρηση της 6-υδροξυ-2-(π-βενζολοσουλφονυλο)-φαινυλο-2-μεθυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνης που χρησιμοποιήθηκε στο διαχωρισμό των οπτικών αντιπόδων της.

Ευχαριστώ επίσης τον Επίκουρο Καθηγητή του Εργαστηρίου μας, Δρ. Μ. Πολυσίου, ιδιαίτερα για τις εύστοχες υποδείξεις και παρατηρήσεις του κατά την συγγραφή της διατριβής.

Τον Καθηγητή Κ. Μπαλή, καθώς και όλο το προσωπικό του Εργαστηρίου Μικροβιολογίας του Γεωργικού Πανεπιστημίου, για τη βοήθειά του κατά την εκτέλεση των αντιμικροβιακών πειραμάτων.

Τον Δέκτορα Δρ. Σ. Χαρουτουνιάν για τις στοιχειακές αναλύσεις και μερικά από τα φάσματα μάζης FAB που πήρε πάνω στα αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικά κατά την παραμονή του στο Πανεπιστήμιο του

Illinois.

Την Επίκουρη Καθηγήτρια Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών Δρ. Χ. Τζουγκράκη για μερικά φάσματα μάζης FAB των αμινοκυκλιτολών όταν ευρίσκετο στο Ινστιτούτο Max Planck.

Τον Καθηγητή του Ε.Ι.Ε. Κ. Σκρέτα και τη σύζυγό του για τη ψη των φασμάτων του ^{13}C NMR των οπτιώς καθαρών 2H-πυραν-3(6H)-ονώ

Τον κ. Ταξιάρχη Μ. Γεωργιάδη για τα ομοπυρηνικά, ετεροπυρηνικά και χαμηλών θερμοκρασιών φάσματα NMR καθώς και για τις στοιχειακές αναλύσεις που πήρε στο Πανεπιστήμιο της Καλλιφόρνιας που με βοήθησαν στην πορεία της σύνθεσης της 3-δεοξυπρουμυκίνης.

Τον Καθηγητή Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης Ν. Αλεξάνδρου για τις στοιχειακές αναλύσεις και τις εύστοχες υποδείξεις του, καθώς και τον αναπληρωτή Καθηγητή Ν. Ρόδιο του ίδιου Πανεπιστημίου για την επιμελή διόρθωση των κειμένων της διατριβής και τις εποικοδομητικές συζητήσεις του. Επίσης τον Καθηγητή της Πολυτεχνικής Σχολής Θεσσαλονίκης Β. Παπαγεωργίου.

Τους υποψήφιους διδάκτορες του Εργαστηρίου μας, τους παρασκευαστές μας, καθώς και τη δ. Θ. Ηλιοπούλου.

Τις πιο μεγάλες όμως ευχαριστίες οφείλω να εκφράσω στους γονείς μου για τη συμπαράστασή τους και τις θυσίες τους, καθώς και το σύζυγό μου και τα παιδιά μου που στερήθηκαν αρκετά για να μπορέσω να ανταπεξέλθω στις απαιτήσεις αυτής της εργασίας.

ΒΙΟΛΕΤΤΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ - ΚΟΚΣΤΟΥ

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

	Σελίδα
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	7
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	9
 Α' ΜΕΡΟΣ	
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ I	
1. ΑΜΙΝΟΚΥΚΛΙΤΟΛΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ	
1.1. Δομή - Τρόπος δράσης - Χρήσεις - Μειονεκτήματα . .	13
1.2. Νεαμίνη	17
1.2.Α. Ολική σύνθεση νεαμίνης	17
1.2.Β. Χημικές τροποποιήσεις νεαμίνης - Σχέση δομής και δραστηριότητας	17
1.3. Μουτασύνθεση	27
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ II	
2. 6-ΥΔΡΟΞΥ-2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΕΣ	
2.1. Ονοματολογία	33
2.2. Στερεοχημεία	34
2.3. Μέθοδοι παρασκευής	35
2.3.Α. i) Μέθοδος $Br_2 / MeOH$	35
2.3.Α. ii) Μέθοδος των υπεροξέων	37
Μηχανισμός οξειδώσης φουρφουρυλαλκοολών	37
2.3.Α.iii) Μέθοδος του PCC	39
2.3.Β. Μέθοδοι παρασκευής από σάκχαρα	39
2.4. Αντιδράσεις 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών	40
2.4.Α. Αναγωγή του καρβονυλίου	40
2.4.Β. Αντιδράσεις προσθήκης	44
i) Προσθήκη NH_3 και NaN_3	44
ii) Προσθήκη αμινών	47
iii) Προσθήκη διενίων	48
iv) Προσθήκη καρβανιόντων	48
v) Προσθήκη βενζυλυδροξυλαμίνης	49
vi) Προσθήκη αμινοξέων	49

2.5. Χρήσεις των 2H-πυραν-3(6H)-ονών	50
--	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

3. ΠΡΟΥΜΥΚΙΝΗ

3.1. Ασθένειες οφειλόμενες στο <i>Botrytis cinerea</i>	
3.1.Α. Εισαγωγή	54
3.1.Β. Χημική καταπολέμηση	55
3.2. Προυμυκίνη	
3.2.Α. Απομόνωση - Δομή - Τρόπος δράσης	56
3.2.Β. Παρασκευές της προμυκίνης	57
3.2.Γ. Ανάλογα προμυκίνης. 3-Δεοξυπρουμυκίνη	59

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙV

4. ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΑ

4.1. Σύνθεση αμινοσακχάρων	62
4.1.Α. Από σουλφονυλοξυ-εστέρες	62
4.1.Β. Από εποξειδία	65
4.1.Γ. Από γλυκάλες	65
4.1.Δ. Από αλδόζες	65
4.1.Ε. Από οξίμες	66
4.2. Αντιδράσεις αμινοσακχάρων	66
4.3. Σημασία των L-σακχάρων	67

Β' ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ V

5. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	73
---	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI

6. ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΝΕΑΜΙΝΗΣ ΚΑΙ 2-ΔΕΟΞΥΣΤΡΕΠΤΑΜΙΝΗΣ ΜΕ ΑΜΙΝΟΞΕΑ	77
6.1. 6'-N παράγωγα νεαμίνης	79
6.2. Παράγωγα της 2-δεοξυστρεπταμίνης με αμινοξέα	90
6.2.1. Σύνθεση διπαραγώγων της 2-δεοξυστρεπταμίνης	90
6.2.2. Σύνθεση N-μονοπαραγώγων της 2-δεοξυστρεπταμίνης	95
6.3. Εκτίμηση αντιμικροβιακής δράσης 6'-N-παραγώγων της νεαμίνης	100

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VII

7. ΟΛΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ 3-ΔΕΟΞΥΠΡΟΥΜΥΚΙΝΗΣ	102
7.1. Στάδιο I. Οξείδωση της φουρφουριλαλκοόλης	106
7.2. Στάδιο II. Προστασία ημιακεταλικού υδροξυλίου	108
7.3. Προσθήκες Michael. Σταθεροποίηση προϊόντων	
7.3.1. Στάδιο III και IV. Προσθήκη αζιδίου -	
- Αναγωγή καρβονυλίου	110
7.3.1.A. Ανάλυση διαμόρφωσης του <u>170</u>	113
7.3.1.B. Ανάλυση διαμόρφωσης του <u>171</u>	119
7.3.2. Προσθήκη βενζυλαμίνης - Σχηματισμός οξείμης	125
7.3.2.A. Σύνθεση του βενζυλ-2,3-διδεοξυ-4-εξιμινο-α, D, L-πεντοπυρανο-ζίτη <u>180</u>	126
7.3.2.B. Προσθήκη βενζυλαμίνης - Σταθεροποίηση προϊόντων Michael	127
7.4. Σύνθεση εστέρων	
7.4.1. Στάδιο V. Σύνθεση μεθανοσουλφονικών εστέρων	131
7.4.2. Σύνθεση 3,5-δινιτροβενζοϋλεστέρων	133
7.5. Στάδιο VI. Αναγωγή αζιδίου στη θέση C-2	134
7.6. Στάδιο VII. Προστασία της 2-αμινομάδας με τη καρβοβενζοξυ-ομάδα	134
7.7. Στάδιο VIII. Αντικατάσταση της 4-μεθανοσουλφονυλοξυ-ομάδας από αζίδιο - Διαχωρισμός προϊόντων	135
7.8. Στάδιο IX. Αναγωγή αζιδίου	
7.8.1. Εκλεκτική υδρογόνωση παρουσία καρβοβενζοξυ-ομάδ.	142
7.8.2. Σύνθεση 2,4-διαμινοσακχάρων	143
7.9. Στάδιο X. Σχηματισμός αμιδιικού δεσμού	143
7.9.1. Προστασία αμινομάδας H-D-Ala-OH	143
7.9.2. Ενεργοποίηση καρβοξυλίου της Z-D-Ala-OH - Σύζευξη	146
7.9.3. Σύνθεση 2,4-δι-(D-αλανυλο-) παραγώγων	147
7.10. Στάδιο XI. Απομάκρυνση προστατευτικών ομάδων -	
- Απομόνωση της 3-δεοξυπρουμυκίνης	148

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VIII

8. ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΟΠΤΙΚΩΝ ΑΝΤΙΠΟΔΩΝ ΤΩΝ 2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΩΝ	150
8.1. Σχεδιασμός διαχωρισμού	151
8.2. Εκτέλεση σχεδιασμού	

8.2.1. Δημιουργία εστερικού δεσμού - Διαχωρισμός διαστερομερών	154
8.2.2. Μελέτη υδρόλυσης του εστερικού δεσμού - Σύνθεση της D και L ακουλόζης	162
8.2.3. Μηχανισμός υδρόλυσης των 6-ακυλοξυ- παραγώγων των 2H-πυραν-3(6H)-ονών	164
8.3. Σύνθεση εστέρων των φουρφουρυλ-αλκοολών με αμινοξέα	165
8.4. Σύνθεση D και L σακχάρων	166

Γ' ΜΕΡΟΣ

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	171
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	287
SUMMARY	291
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	295

Σ Υ Ν Τ Ο Μ Ο Γ Ρ Α Φ Ι Ε Σ

Ac = $\text{CH}_3\text{CO}-$	ακετυλο-
AcOEt	οξικός αιθυλεστέρας
H-Ala-OH	αλανίνη
Bn = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	βενζυλο-
Boc	tert-βουτυλοξυκαρβονυλο
m-CPBA	μ-χλωροϋπερβενζοϊκό οξύ
DMAP	4-διμεθυλαμινοπυριδίνη
DCC	δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμίδιο
DCU	δικυκλοεξυλουρία
DMF	διμεθυλοφορμαμίδιο
DMSO	διμεθυλοσουλφοξείδιο
DOS	δεοξυστρεπταμίνη
Et = C_2H_5-	αιθυλο-
Et_3N	τριαιθυλαμίνη
FAB	βομβαρδισμός με ταχέως κινούμενα άτομα
HMPT	εξαμεθυλοφωσφοροτριαμίδιο
HABA	2-υδροξυ-4-αμινο-βουτυρικό οξύ
IR	υπερυθρο
H-Lys-OH	λυσίνη
Me = CH_3-	μεθυλο-
Ms = CH_3SO_2-	μεθανοσουλφονυλο-
MS	φάσμα μάζης
Moz = $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}-$	π-μεθοξυ-βενζυλοξυκαρβονυλο-
Moz-S	π-μεθοξυ-βενζυλ-S-(4,6-διμεθυλπυριμιδιν- -2-υλο)-θειοκαρβονικός εστέρας

NBS	N-βρωμοηλεκτριμίδιο
NMM	N-μεθυλομορφολίνη
^1H NMR	πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός ^1H
^{13}C NMR	πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός ^{13}C
2D NMR	πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός δύο διαστάσεων
-OPfp	πεντα-φθοροφαινυλο-
-OSu	υδροξυηλεκτριμιδο-
H-Phe-OH	φαινυλαλανίνη
T.L.C.	χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας
THF	τετραϋδροφουράνιο
Z = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}-$	βενζυλοξυκαρβονυλο-

Π Ρ Ο Λ Ο Γ Ο Σ

Η απομόνωση, πριν από πέντε περίπου δεκαετίες, της πενικιλίνης και της στρεπτομυκίνης από μικρόβια προανήγγειλε την έναρξη μιας νέας εποχής, της "εποχής των αντιβιοτικών". Σήμερα, ο αριθμός των αντιβιοτικών που έχουν ανακαλυφθεί ανέρχεται σε αρκετές χιλιάδες. Λίγα όμως χρησιμοποιούνται επιτυχώς στην ιατρική για τη θεραπεία διαφόρων λοιμώξεων. Αυτά κυρίως είναι οι β-λακτάμες και τα αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικά. Τα τελευταία από χημική άποψη είναι ψευδοσακχαρίτες της 2-δεοξυστρεπταμίνης με αμινοσάκχαρα.

Πολλά αντιβιοτικά όμως, πέραν της ιατρικής, χρησιμοποιούνται ευρέως στη γεωργία και την κτηνιατρική για την καταπολέμηση ασθενειών των ζώων και των φυτών. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η προυμυκίνη, που έχει δομικό λίθο της ένα αμινοσάκχαρο και απομονώθηκε από καλλιέργεια στρεπτομυκήτων.

Η συνεχής όμως χρήση των αντιβιοτικών σε ευρεία κλίμακα, έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη ανθεκτικών παθογόνων. Η ανάγκη της καταπολέμησης αυτών των ανθεκτικών στελεχών καθώς και το πρόβλημα της τοξικότητας που παρουσιάζουν πολλά αντιβιοτικά, απαιτούν συνεχώς την εύρεση νέων και με βελτιωμένες ιδιότητες. Έτσι λοιπόν ένας μεγάλος αριθμός ερευνητών σε όλο τον κόσμο έχει στρέψει τις προσπάθειές του προς την παραγωγή αυτών των νέων αντιβιοτικών, είτε με σύνθεση (καθαρά χημική μέθοδο), είτε με βιοσύνθεση, είτε με ημισύνθεση (συνδυασμός βιοσύνθεσης και χημικών μεθόδων).

Στόχος λοιπόν αυτής της διατριβής είναι η ανάπτυξη μεθόδων σύνθεσης νέων αντιβιοτικών. Ειδικότερα μεθόδων που οδηγούν στη σύνθεση :

- 1ον. Παραγώγων με αμινοξέα της νεαμίνης και της 2-δεοξυστρεπταμίνης που θα αποτελέσουν τους δομικούς λίθους για τη μουτασύνθεση νέων αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικών.
- 2ον. Του μυκητοκτόνου αντιβιοτικού 3-δεοξυπρουμυκίνη
- 3ον. Οπτικώς καθαρών D ή L σακχάρων, από μη σακχαρικούς προδρομους, μέσω των 2H-πυραν-3(6H)-ονών.

Στο Α' μέρος της διατριβής, όπου γίνεται βιβλιογραφική α-

νασκόπιση, στο Κεφάλαιο I, παρουσιάζονται συνοπτικά τα αμινοκυκλιτόλο-αντιβιοτικά. Στο Κεφάλαιο II αναφέρονται όλες οι μέχρι σήμερα εργασίες πάνω στις 2H-πυραν-3(6H)-όνες, οι σχετικές με τις δικές μας έρευνες. Στο Κεφάλαιο III αναφέρεται η προουμικίνη. Και στο Κεφάλαιο IV η σύνθεση των αμινοσακχάρων και η σημασία των L σακχάρων.

Στο Β' μέρος παρουσιάζεται ο στόχος της διατριβής (Κεφάλαιο VI, VII, VIII) και τα αποτελέσματα που επιτεύχθηκαν.

Στο Γ' μέρος παρουσιάζονται λεπτομερειακά τα πειραματικά και φασματοσκοπικά δεδομένα των ενώσεων που παρασκευάστηκαν.

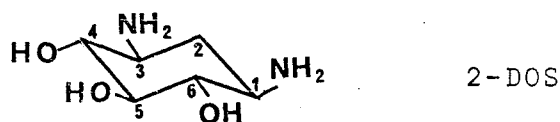
ΜΕΡΟΣ Α΄

Α Μ Ι Ν Ο Κ Υ Κ Λ Ι Τ Ο Λ Ο - Α Ν Τ Ι Β Ι Ο Τ Ι Κ Α

1.1. ΔΟΜΗ - ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ - ΧΡΗΣΕΙΣ - ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

Τα αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικά αποτελούν μια από τις σπουδαιότερες τάξεις των κλινικά χρησιμοποιούμενων σήμερα θεραπευτικών μέσων, κυρίως κατά των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων. Η ανακάλυψή τους αρχίζει το 1944, όταν ο Waksman απομόνωσε από καλλιέργεια του στρεπτομύκητα *griseus*, τη στρεπτομυκίνη.

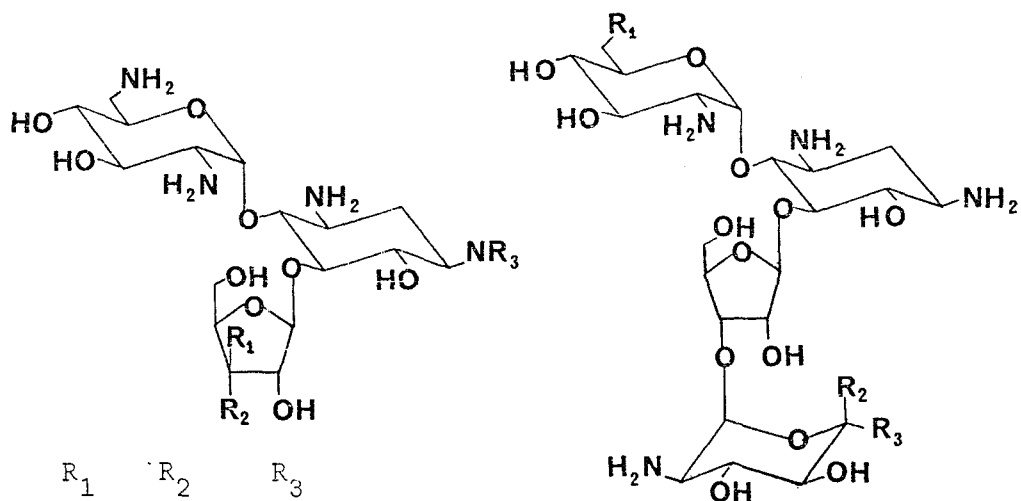
Μπορούν να ταξινομηθούν σε κατηγορίες, ανάλογα με τη φύση της αμινοκυκλιτόλης που περιέχουν. Η μεγαλύτερη από αυτές κατηγορία περιλαμβάνει τα αντιβιοτικά που έχουν στο μόριό τους το δακτύλιο της αμινοκυκλιτόλης, 2-δεοξυστρεπταμίνης (2-DOS).



Αυτά μπορούν επί πλέον να διαιρεθούν σε ομάδες, όπου το μόριο της 2-DOS είναι⁶ :

- α) 4,5-διυποκατεστημένο (Σχήμα 1), όπως στις νεομυκίνες, στις παρομομυκίνες, στις βουτιροσίνες (*butirosin*) κλπ.
- β) 4,6-διυποκατεστημένο (Σχήμα 2), όπως στις καναμυκίνες, τις τομπραμυκίνες, στις γενταμυκίνες.
- γ) 4-μονοϋποκατεστημένο (Σχήμα 3), όπως στην απραμυκίνη.

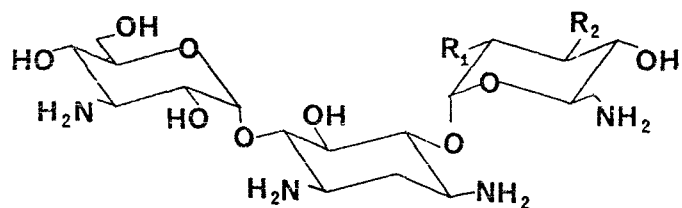
Η μεγάλη δραστηκότητά τους οφείλεται στην παρεμπόδιση της πρωτεϊνοσύνθεσης των βακτηρίων. Είναι γνωστό, ότι οι οργανισμοί συνθέτουν τις πρωτεΐνες κυρίως μέσα στο κυτόπλασμα, πάνω στα ριβοσώματα, με συνδυασμό των αμινοξέων. Δηλαδή, ένα ενεργοποιημένο αμινοξύ μεταφέρεται με τον μεταφορέα tRNA στο ριβόσωμα. Με τη



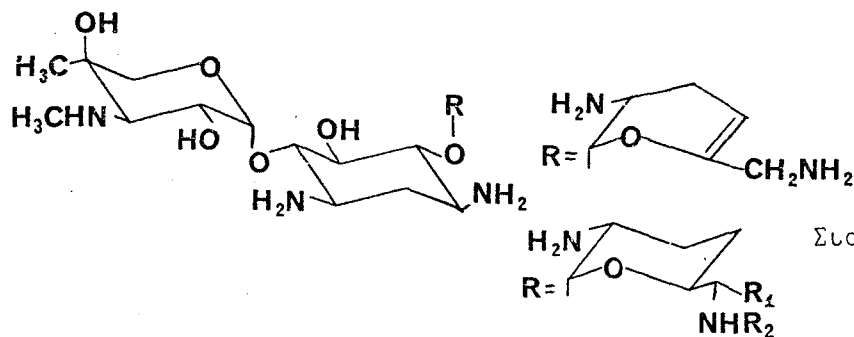
	R ₁	R ₂	R ₃
Ευλοστασίνη	OH	H	H
Ριβοσταμικίνη	H	OH	H
Βουτιροσίνη Α	OH	H	HABA
Βουτιροσίνη Β	H	OH	HABA

	R ₁	R ₂	R ₃
Νεομικίνη Β	NH ₂	CH ₂ NH ₂	H
Νεομικίνη C	NH ₂	H	CH ₂ NH ₂
Παρομομικίνη Ι	OH	CH ₂ NH ₂	H
Παρομομικίνη ΙΙ	OH	H	CH ₂ NH ₂

Σχήμα 1. Δομή των 4,5-δυσποκατεστημένων 2-δεοξυστρεπταμινών.



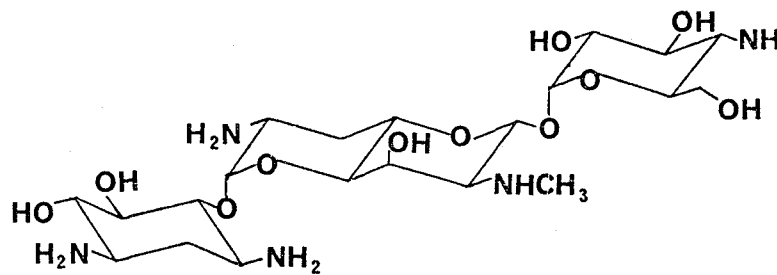
	R ₁	R ₂
Καναμικίνη Α	OH	OH
Καναμικίνη Β	NH ₂	OH
Τομπραμικίνη	NH ₂	H



Σισσομικίνη

	R ₁	R ₂
Γενταμικίνη C ₁	Me	Me
Γενταμικίνη C ₂	Me	H
Γενταμικίνη C _{1a}	H	H

Σχήμα 2. Δομή των 4,6-δυσποκατεστημένων 2-δεοξυστρεπταμινών.



Σχήμα 3. Δομή της απραμυκίνης: 4-μονοϋποκατεστημένη 2-DOS

βοήθεια δε του αγγελιοφ. mRNA, που καθορίζει τη σειρά των αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα, συνδυάζεται με τα άλλα αμινοξέα και η πρωτεϊνοσύνθεση προχωρά.

Τα αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικά όμως, επιδρούν εκλεκτικά σε κάποιο τμήμα του ριβοσώματος^{1α} και παρεμποδίζουν τον εφοδιασμό του με αμινοξέα, οπότε η πρωτεϊνοσύνθεση των βακτηρίων σταματά.

Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται τόσο στην ιατρική, όσο στη γεωπονία, την κτηνιατρική και τη βιομηχανία τροφίμων.

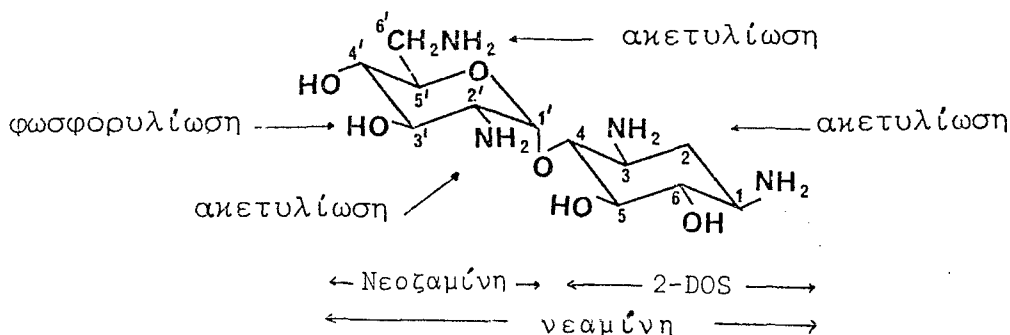
Στη γεωπονία ειδικότερα, χρησιμοποιούνται για την ελεγχόμενη ανάπτυξη των φυτών, που προσβάλλονται και αυτά από ποικίλους παθογόνους οργανισμούς. Η καταπολέμησή τους γίνεται: είτε προσθέτοντας το αντιβιοτικό στο χώμα, οπότε απορροφάται από τις ρίζες, είτε ψεκάζοντας (κυρίως οπωροφόρα και λαχανικά) με διάλυμα αντιβιοτικού. Έτσι επιτυγχάνεται η παρεμπόδιση της ανάπτυξης των παθογόνων ή η καταστροφή τους. Π.χ. η καζουγκαμυκίνη^{1β} χρησιμοποιείται κατά της *Piricularia oryzae* σε συγκέντρωση μικρότερη του 1 mg/ml.

Επίσης, τα αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία και πρόληψη ασθενειών και στην κτηνιατρική^{1β}.

Τα τελευταία χρόνια ο αριθμός των αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικών που έχουν είτε απομονωθεί από τη φύση, είτε παρασκευασθεί με χημική τροποποίηση των αντιβιοτικών που ήδη υπάρχουν, είναι μεγάλος. Και τούτο διότι παρουσιάζουν προβλήματα, όπως το πρόβλημα της νεφρο- και ωτοτοξικότητας και απαιτούν αυστηρό έλεγχο της ακολουθούμενης δοσολογίας στους ασθενείς. Μάλιστα η νεφροτοξικότητα συνήθως αποκαθίσταται μετά τη διακοπή της θεραπείας, όχι όμως και η βλάβη που προκαλείται στην ακοή². Επίσης, είναι γνωστό

από το 1965, ότι τα αντιβιοτικά δεν δρουν σε ορισμένα παθογόνα βακτήρια. Έχει δε αποδειχθεί ότι ο μηχανισμός της αντοχής των βακτηρίων στηρίζεται σε ενζυμική τροποποίηση του αντιβιοτικού³ με Ο-φωσφορυλίωση, Ο-αδενυλίωση ή Ν-ακετυλίωση^{4, 5}.

Στο σχήμα 4 φαίνεται για παράδειγμα η ενζυμική τροποποίηση της νεαμίνης από ανθεκτικά στελέχη⁶.



Σχήμα 4. Δομή της νεαμίνης - αρίθμηση και ονομασία των δακτυλίων της - ενζυμική τροποποίηση από ανθεκτικά στελέχη.

Η ευρύτατη λοιπόν χρήση των αμινογλυκοσιδο-αντιβιοτικών καθώς και τα προβλήματα που παρουσιάζουν αυτά που ήδη υπάρχουν, καθιστούν επιτακτική την ανάγκη για τη σύνθεση και ανακάλυψη νέων φαρμάκων, περισσότερο δραστικών κατά των παθογόνων βακτηρίων και λιγότερο τοξικών. Τα νέα αυτά αντιβιοτικά μπορούν να παρασκευασθούν με τρεις γενικά τρόπους:

- α) με ολική σύνθεση. Είναι όμως αντιοικονομική και χρησιμοποιείται πλέον μόνο για την ταυτοποίηση των αντιβιοτικών που απομονώνονται.
- β) με χημική τροποποίηση των αντιβιοτικών που ήδη υπάρχουν. Μέθοδος που συνήθως αυξάνει την πρόσθετη αξία του προϊόντος και
- γ) με μουτασύνθεση.

Στη συνέχεια αναφέρουμε μερικές από τις μεθόδους ολικής σύνθεσης της νεαμίνης, τις χημικές τροποποιήσεις που έχουν γίνει στο μόριό της, στην προσπάθεια βελτίωσης των κλινικών της ιδιοτήτων, μια και η νεαμίνη αποτελεί αντικείμενο και της δικής μας έρευνας. Αναπτύσσουμε επίσης τη μέθοδο της μουτασύνθεσης και ανα-

φέρουμε περιληπτικά τις επιτυχείς χημικές τροποποιήσεις που έχουν γίνει στα αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικά.

1.2. NEAMINH

Η νεαμίνη (σχήμα 4) είναι συστατικό της νεομυκίνης, της καναμυκίνης Β και της βουτιροσίνης. Παρουσιάζει από μόνη της αντιβακτηριακή δράση. Μικρότερη βέβαια από την καναμυκίνη ή τη γενταμυκίνη⁵, αλλά συγχρόνως είναι λιγότερο τοξική.

1.2.A. Ολική Σύνθεση Νεαμίνης

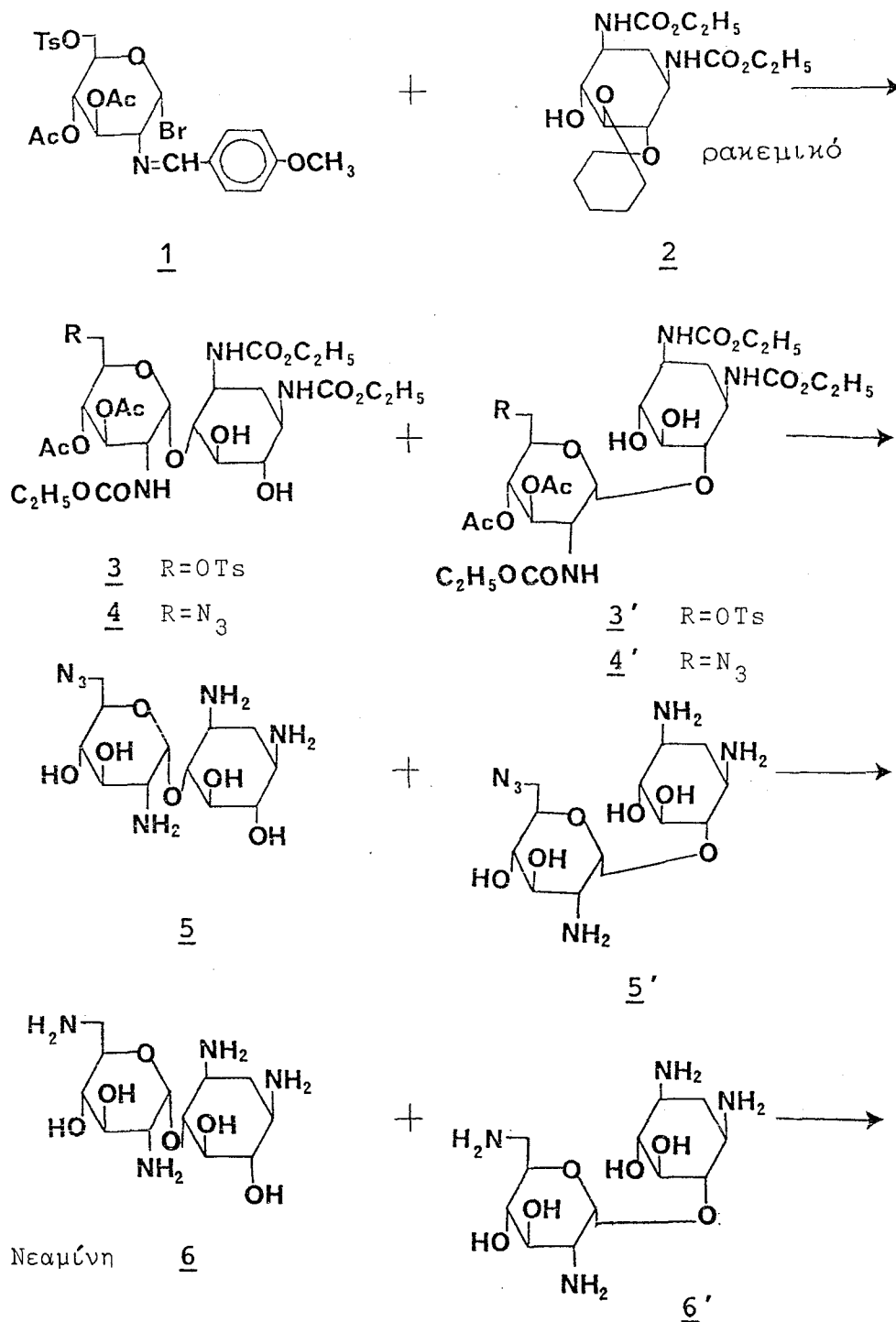
Η πρώτη σύνθεση της νεαμίνης έγινε το 1967 από τον Umezawa, με πρώτη ύλη την παρομομυκίνη⁷. Η δεύτερη από τον Kohno⁸. Ενδεικτικά εδώ αναφέρουμε τη σύνθεσή⁹ της από το βρωμίδιο 1 και το παράγωγο της στρεπταμίνης 2 (Σχήμα 5). Το παράγωγο αυτό της στρεπταμίνης είναι όμως ρακεμικό και οδηγεί εκτός από τη σύνθεση της νεαμίνης 6 και στη σύνθεση της ισομερούς της ένωσης 6' που έχει πολύ ασθενή αντιβακτηριακή δράση.

Η μέθοδος αυτή, μολονότι δεν έχει εμπορική αξία, δείχνει τις συνθετικές δυσκολίες που αντιμετωπίζονται στην ολική σύνθεση των αντιβιοτικών. Γενικά η ολική σύνθεσή τους είναι επίπονη επειδή δημιουργούνται πολλά ασύμμετρα κέντρα και απαιτούνται εκλεκτικές αντιδράσεις, με αποτέλεσμα τα διάφορα ερευνητικά εργαστήρια να στρέφονται σε χημικές τροποποιήσεις των αντιβιοτικών που ήδη υπάρχουν ή να δοκιμάζουν τη μουτασύνθεση.

1.2.B. Χημικές Τροποποιήσεις της Νεαμίνης

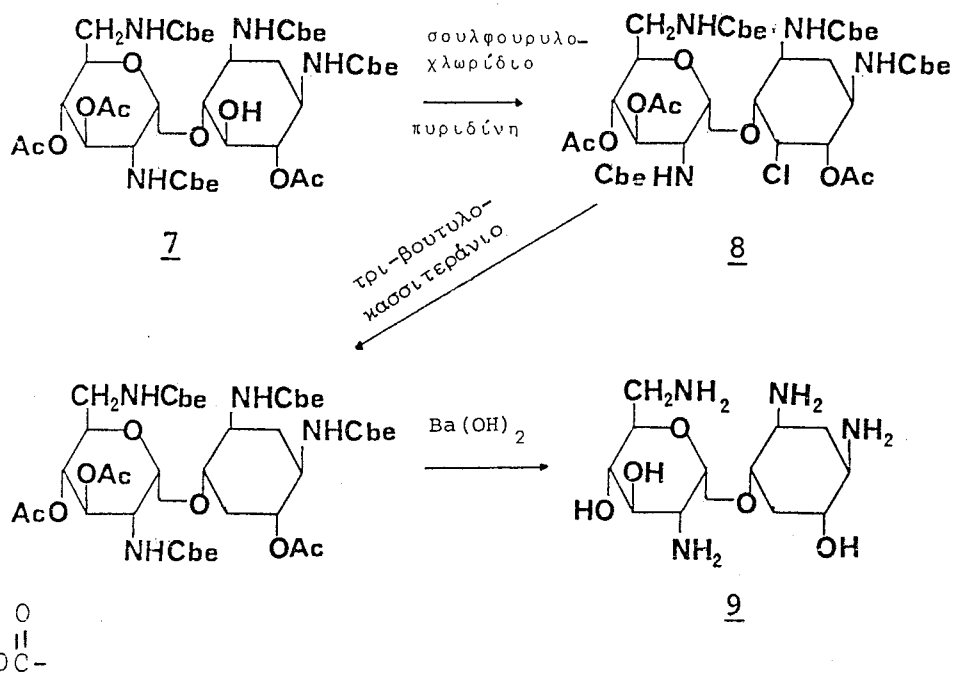
Σχέση Δομής και Δραστηριότητας

Οι τροποποιήσεις που έχουν γίνει στο δακτύλιο της 2-DOS της νεαμίνης αφορούν τις θέσεις C-5 και C-6. Οι υδροξυλομάδες αυτών των θέσεων μπορούν να απομακρυνθούν^{10,11} εκλεκτικά ή πλήρως οπότε λαμβάνονται τα προϊόντα 9, 12 και 14 που αντιστοιχούν στα

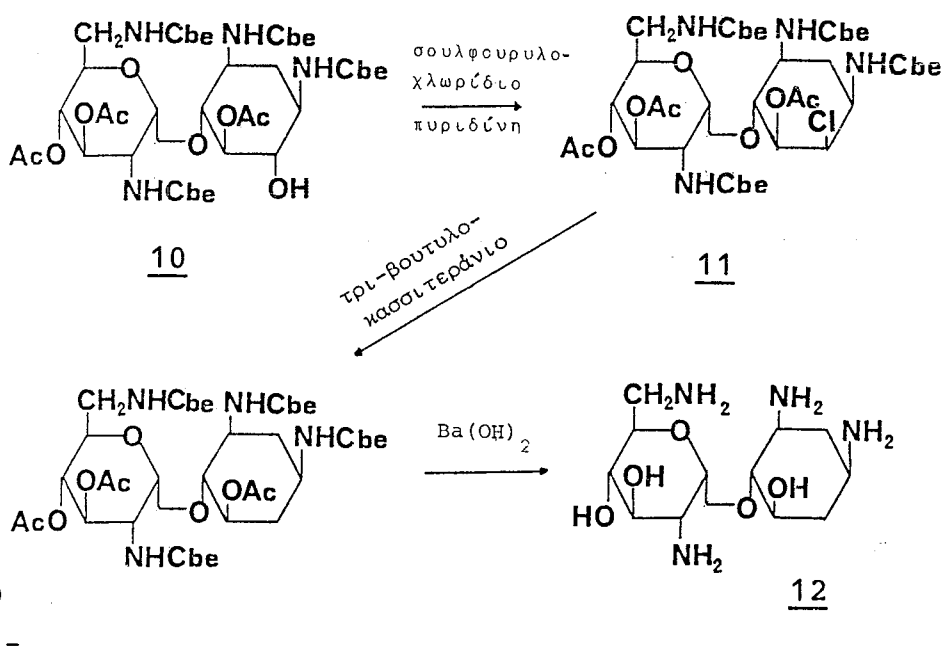


Σχήμα 5. Σύνθεση της νεαμίνης.

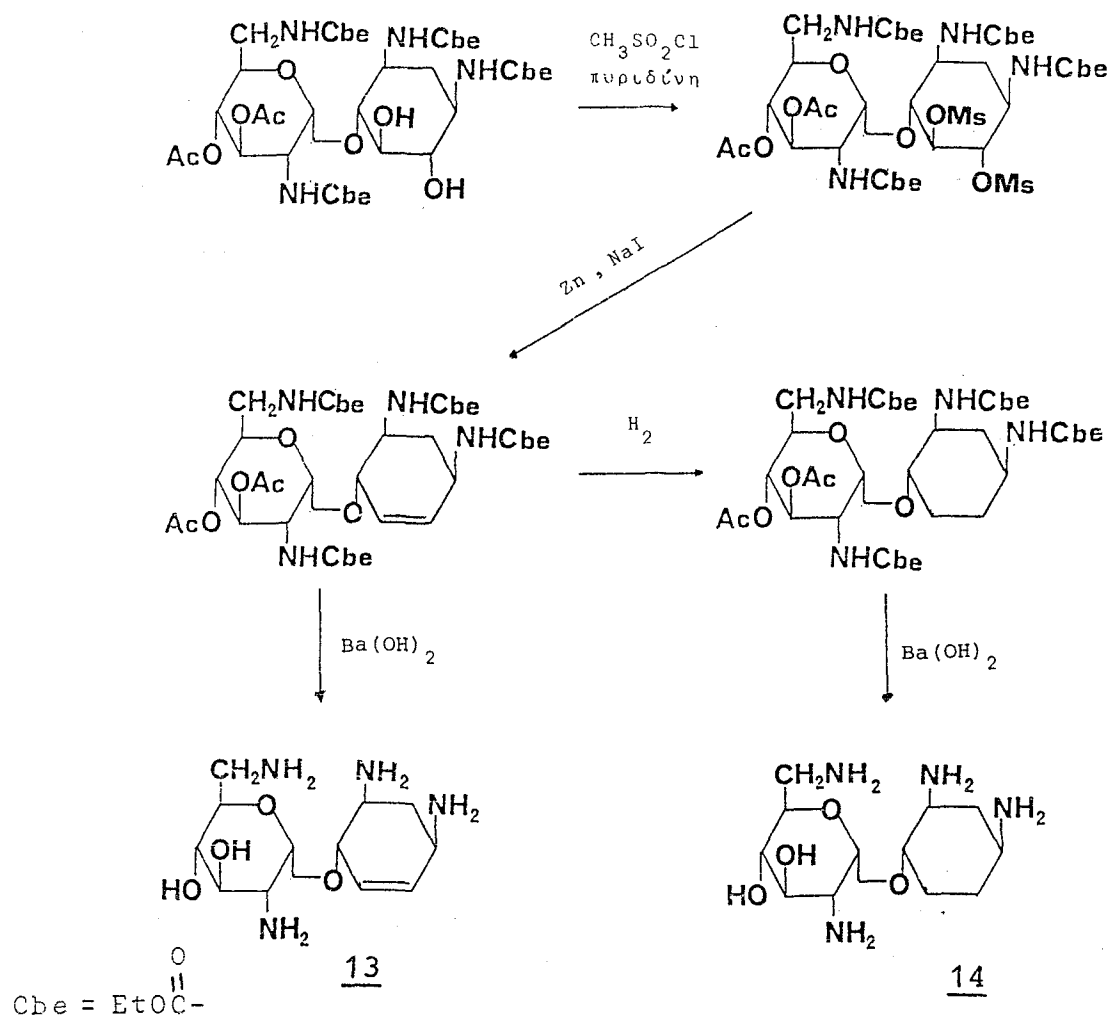
5-δεοξυ- (Σχήμα 6), 6-δεοξυ- (Σχήμα 7) και 5,6-διδεοξυ- (Σχήμα 8) ανάλογα της νεαμίνης. Για την εκλεκτική απομάκρυνση βέβαια αυτών των υδροξυλίων απαιτείται και εκλεκτική προστασία αυτών. Η αιθοξυ-αιθυλιδένο ομάδα που προστατεύει γειτονικές trans διόλες χρη-



Σχήμα 6. Σύνθεση 5-δεοξυνεαμίνης, 9



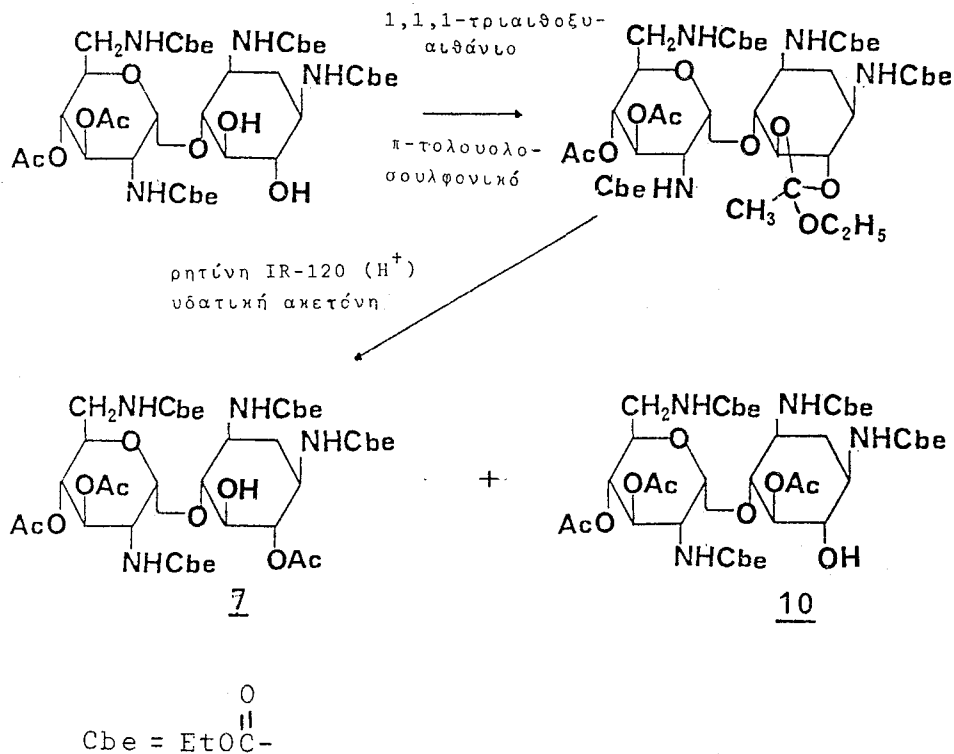
Σχήμα 7. Σύνθεση 6-δεοξυνεαμίνης, 12



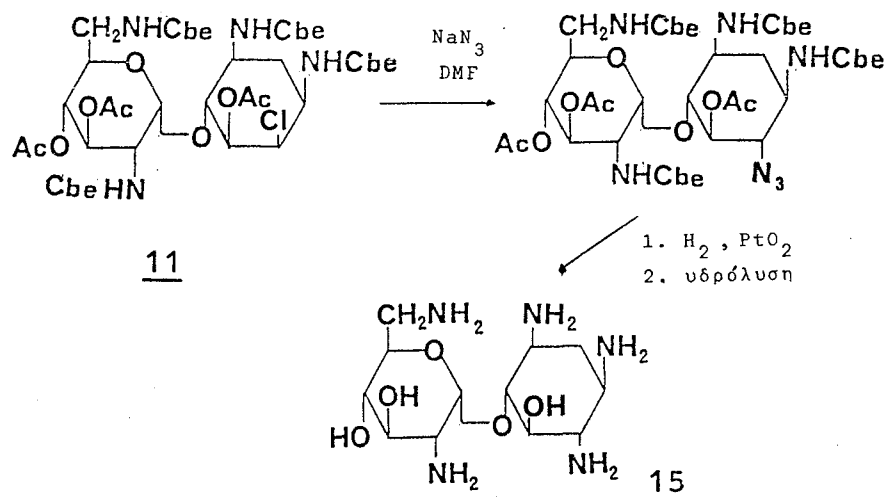
Σχήμα 8. Σύνθεση 5,6-διδεοξυνεαμίνης, 14 και 5,6-διδεοξυνεαμίνης-5-ενο 13

σιμοποιείται σ' αυτή την περίπτωση. Το άνοιγμα δε του δακτυλίου με όξινη ρητίνη οδηγεί στα προϊόντα 7 και 10 που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση των 9 και 12 (Σχήμα 9). Από αυτά τα προϊόντα μόνο η 5-δεοξυνεαμίνη παρουσιάζει δραστηριότητα, ειδικά κατά ορισμένων ανθεκτικών στελεχών.

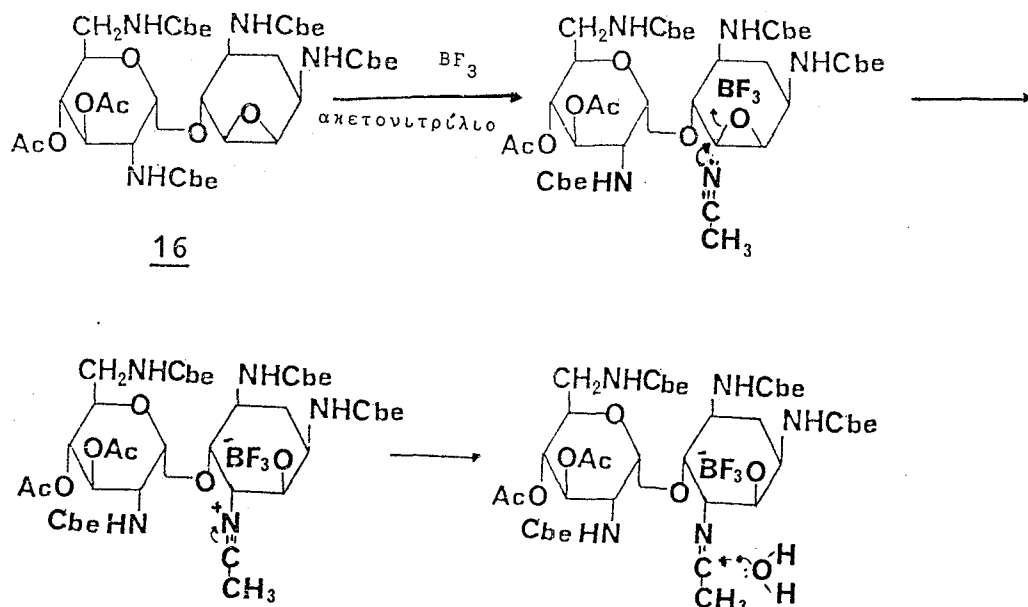
Η αντικατάσταση των υδροξυλομάδων του C-5 ή του C-6 της 2-DOS από αμινομάδα ^{12,13,14}, πραγματοποιείται με πρώτη ύλη είτε την 6-χλωρο-6-δεοξυνεαμίνη 11 (Σχήμα 10), είτε το παράγωγο 16 (Σχήμα 11), μετά την εισαγωγή της ακεταμιδο ομάδας, με ανάλογο μηχανισμό με αυτόν που ισχύει στα σάκχαρα. Η προσθήκη όμως μιας επί πλέον αμινομάδας στο δακτύλιο της 2-DOS προκαλεί μείωση της δραστηριότητας.



Σχήμα 9. Η εκλεκτική προστασία των υδροξυλομάδων 5 ή 6 της νεαμίνης αποτελεί το πρώτο βήμα στη σύνθεση των δεοξυ-παραγώγων της.

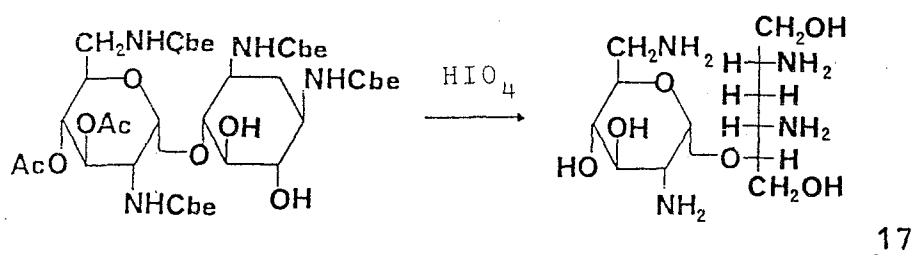


Σχήμα 10. Σύνθεση της 6-αμινο-6-δεοξυνεαμίνης.



Σχήμα 11. Μηχανισμός εισαγωγής ακετάμιδο ομάδας.

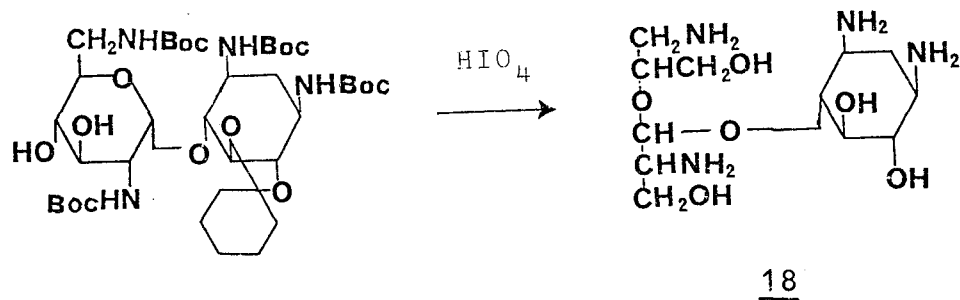
Η οξείδωση τώρα του κυκλοεξανικού δακτυλίου της νεαμίνης οδηγεί σε διάνοιξη του δακτυλίου στις θέσεις C-5 και C-6. Το προϊόν που λαμβάνεται 17 δεν είναι επίσης δραστικό (Σχήμα 12).



Σχήμα 12. Σύνθεση του 17

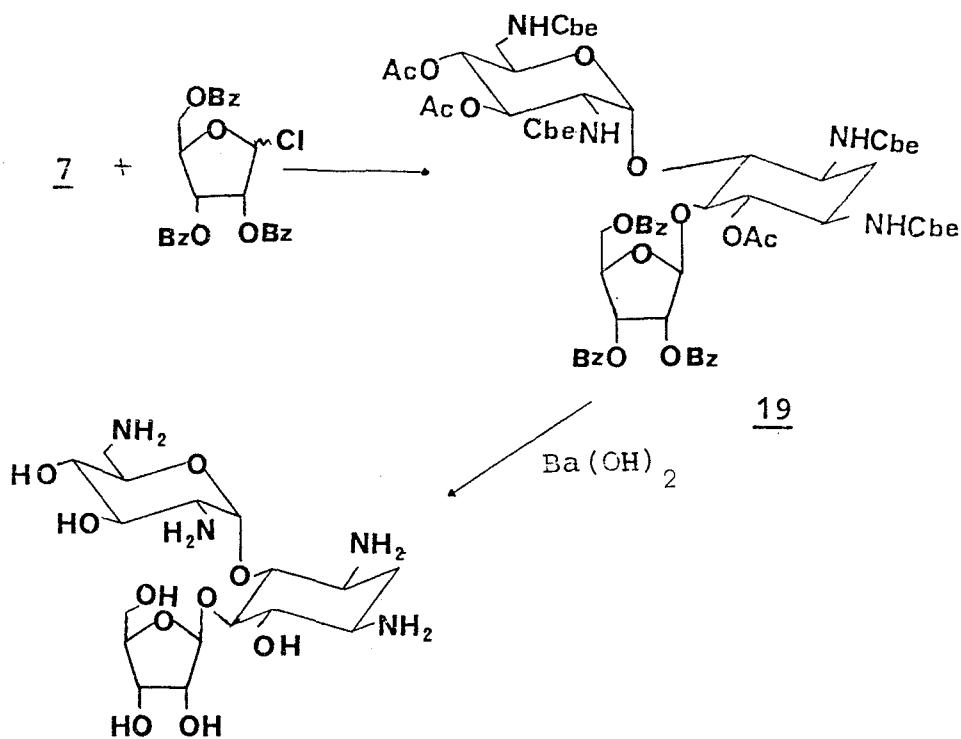
Ελπιδοφόρο κατά της Ψευδομονάδας aeruginosa είναι το προϊόν 18 (Σχήμα 13) που λαμβάνεται με διάνοιξη του σακχαρικού δακτυλίου¹⁶.

Η δημιουργία του γλυκοζιτικού δεσμού στις θέσεις C-5 και C-6 δίνει ενεργό προϊόν μόνο στην περίπτωση της εισαγωγής της β-D-ριβοφουρανοζυλο-ομάδας στη θέση C-5, ενώ το αντίστοιχο 6-O



Σχήμα 13. Σύνθεση του 18.

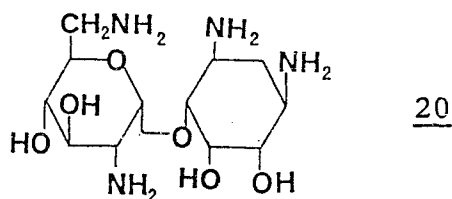
ισομερές της είναι χαμηλότερης δραστηριότητας^{17,18,19,20} (Σχήμα 14). Το ίδιο παρατηρείται και στις παροαμίνες, όπου το 6-Ο υποκατεστημένο ισομερές είναι λιγότερο ενεργό από το αντίστοιχο 5-Ο ισομερές^{21,22}.



Σχήμα 14. Σύνθεση της ριβοσταμυκίνης 19.

Η στεreoχημεία τώρα των υδροξυλίων στις θέσεις C-5 και C-6 φαίνεται ότι σχετίζεται με την αντιμικροβιακή τους δράση^{23,24,25,26,12}.

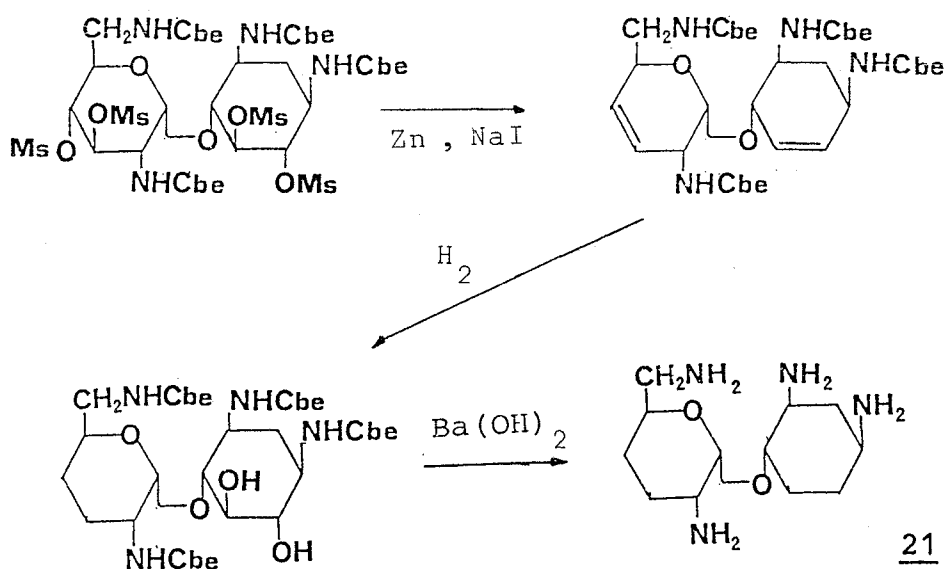
Μόνο όμως η 5-επινεαμίνη 20 (Σχήμα 15) δίνει ελπιδοφόρα αποτελέσματα κατά των ανθεκτικών στελεχών των βακτηρίων, ενώ η 6-επινεαμίνη και η 5,6-διεπινεαμίνη, έχουν μικρότερη δράση κατά των συνηθισμένων βακτηρίων από το μητρικό αντιβιοτικό.



Σχήμα 15. Η 5-επινεαμίνη 20.

Τροποποιήσεις στο μόριο της νεαμίνης γίνονται εκτός από αυτές που αναφέραμε στο δακτύλιο της 2-DOS και στο δακτύλιο της νεοζαμίνης ή συγχρόνως και στους δύο δακτυλίους.

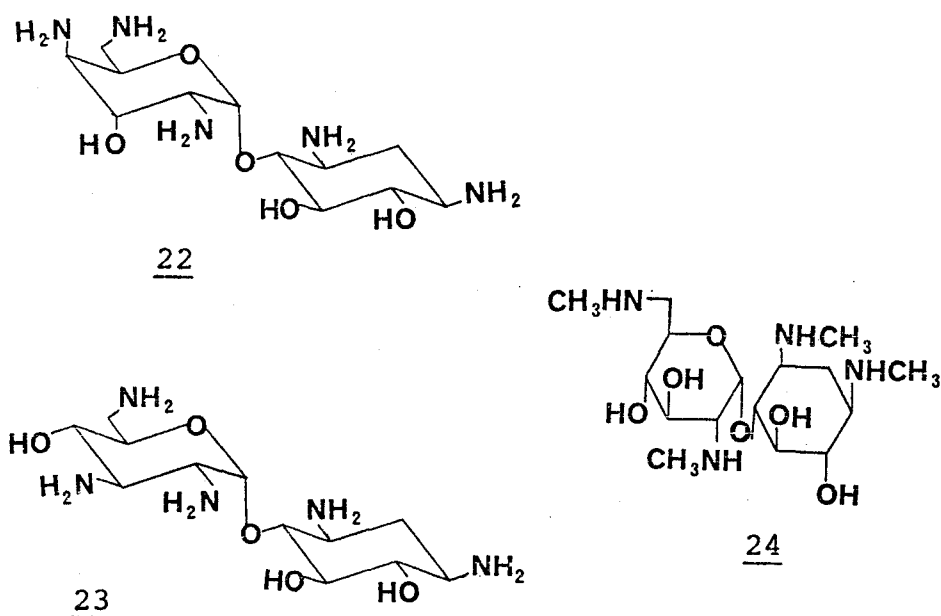
Η απομάκρυνση των υδροξυλομάδων^{27,28,29,30} του C-3' και C-4' δίνει προϊόντα δραστικά κατά της ψευδομονάδας και της *E. Coli*, ενώ η 3'- και 4'-O-μεθυλ-προστασία τους μειώνει τη δραστηριότητα. Επίσης η απομάκρυνση και των τεσσάρων³¹ υδροξυλομάδων από τις θέσεις C-3', C-4', C-5 και C-6 δίνει το προϊόν 21 (Σχήμα 16) που είναι τοξικό.



Σχήμα 16. Σύνθεση της 3',4',5,6-τετραδεοξυνεαμίνης 21.

Φαίνεται λοιπόν ότι η παρουσία των υδροξυλίων σε ορισμένες θέσεις είναι υπεύθυνη για την ευαισθησία των αντιβιοτικών στα βακτήρια και επί πλέον παίζει σπουδαίο ρόλο στη μείωση της τοξικότητας. Συγκεκριμένα η υδροξυλομάδα στη θέση C-4' προσβάλλεται από τα βακτήρια ενώ η παρουσία της στη θέση C-3' μειώνει την τοξικότητα. Από τη φύση έχουν απομονωθεί αρκετά 4'-δεοξυ-παράγωγα αμινοκυκλιτολών, που οδήγησαν τον Hanessian στη σύνθεση της 4'-δεοξυνεαμίνης³².

Η αντικατάσταση των υδροξυλίων του C-3' και C-4' από αμινομάδες^{33,34} δίδει τα προϊόντα 22 και 23 που έχουν μειωμένη δραστηριότητα, όπως και το προϊόν 24 που προκύπτει από μεθυλίωση των αμινομάδων^{14,35} (Σχήμα 17).



Σχήμα 17.

Στον Πίνακα 1 φαίνεται η σχετική αντιμικροβιακή δράση της νεαμίνης και ορισμένων χημικά τροποποιημένων νεαμινών.

Εδώ πρέπει να αναφέρουμε και τις πιο επιτυχείς χημικές τροποποιήσεις που έχουν γίνει γενικά σε αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικά και είναι:

- α) η απομάκρυνση των υδροξυλομάδων του C-3' και C-4' της καναμυκίνης B³⁶
- β) η 6'-N μεθυλίωση της καναμυκίνης³⁷

Πίνακας 1. Σχετική αντιμικροβιακή δραστηριότητα νεαμίνης και αναλόγων της

Προϊόν (συνγένετραση 1 mg/ml)	<i>B. subtilis</i> 6633	<i>S. aureus</i> 6538P	<i>E. coli</i> K-12	<i>Myc. smeg.</i> 607	<i>E. coli</i> ML-1629	<i>K. pneumo.</i> 7
Νεαμίνη	1	1	1	1	-	-
5-Δεοξυνεαμίνη	1.7	1.4	1.5	1	+	+
6-Δεοξυνεαμίνη	1.2	0.8	1	0.6	-	-
5,6-ΔιΔεοξυνεαμίνη	1.8	1	1	0.5	+	+
5,6-ΔιΔεοξυνεαμίνη-5-εν	0.7	0.6	0.5	0	-	+
3'-4'-5,6-Τετραδεοξυνεαμίνη	0.6	1	0.3	0.3	+	+
5-Επινεαμίνη	1	1	1.6	0.7	+	+
6-Επινεαμίνη	0.06	0	0.8	0.05	-	-
5,6-ΔιΕπινεαμίνη	0.05	0	0.05	0	-	-
5-Αμυνο-5-δεοξυνεαμίνη	0.4	0.3	0.3	0.5	+	-
6-Αμυνο-6-δεοξυνεαμίνη	0.1	0.2	0.08	0	-	-
5-Αμυνο-5-δεοξυ-5,6-διεπινεαμίνη	0.02	0	0	0	-	-
Ριβοσταμικίνη	2.4	2.2	3.7	10	-	-
6-O-(β-D-Ριβοφουρανοζυλο)-νεαμίνη	0.02	0	0.08	0	-	-

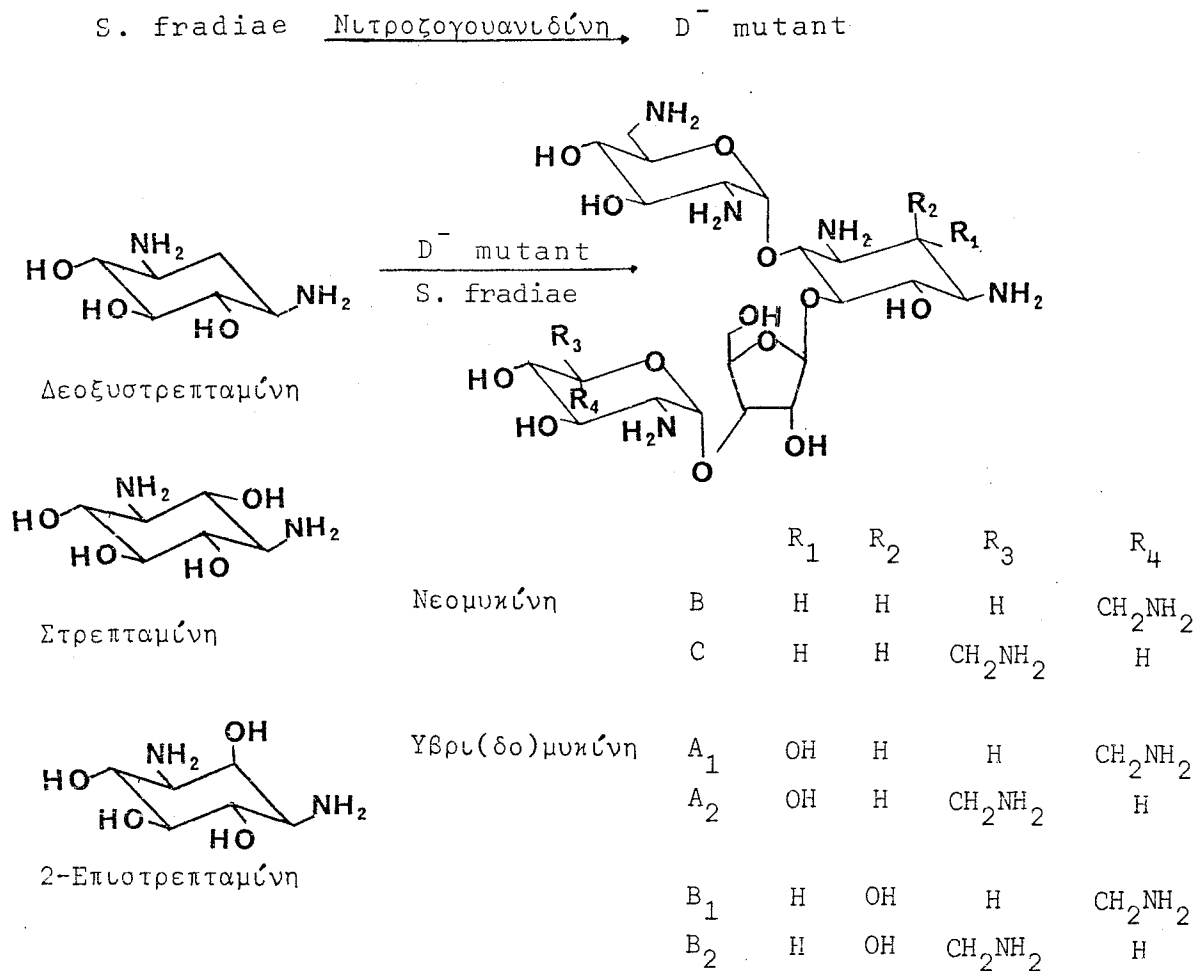
- γ) η ακυλίωση της 1-αμινομάδας της στρεπταμίνης στην καναμυκίνη A, με το γ-αμινο-α-υδροξυβουτυρικό οξύ (HABA) ³⁸.
- δ) η ακυλίωση της αμινομάδας του C-1 της σισομικίνης ³⁹.
- ε) η επιμερίωση του C-5 της κανοζαμίνης στην καναμυκίνη A ⁴⁰.

Ο συνδυασμός τέτοιων χημικών τροποποιήσεων όπως για παράδειγμα η 1-N ακυλίωση μαζί με την 6'-N μεθυλίωση και την απομάκρυνση των υδροξυλομάδων των C-3' και C-4' δίνουν προϊόν με πολύ καλή δράση κατά ποικίλων ανθεκτικών στελεχών. Όμως αυτό το προϊόν δεν είναι εμπορεύσιμο, λόγω του υψηλού κόστους παρασκευής του. Έτσι οι ερευνητικές προσπάθειες έχουν στραφεί προς τη μουτασύνθεση.

1.3. ΜΟΥΤΑΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Μουτασύνθεση ή μεταλλακτική βιοσύνθεση ορίζουμε τη σύνθεση ενός αντιβιοτικού από ένα μικροοργανισμό που έχει μεταλλαγεί. Η μετάλλαξη έχει γίνει κατά τέτοιο τρόπο ώστε ο μικροοργανισμός να μη μπορεί πλέον να βιοσυνθέσει το αντιβιοτικό, παρά μόνο αν του δοθούν εξωτερικά δομικοί λίθοι (δηλαδή τμήματα του μορίου του αντιβιοτικού). Π.χ. ο στρεπτομύκητας *fradiae* παράγει από μόνος του τη νεομυκίνη. Το 1969 ο Rinehart ⁴¹ απομόνωσε ένα μεταλλαγμένο στρεπτομύκητα *fradiae* (mutant, D⁻) που είναι ικανός να παράγει τη νεομυκίνη, μόνο εφ' όσον του δοθεί εξωτερικά το μόριο της 2-DOS (mutasynthon) (Σχήμα 18). Για να έχει επιτυχή μετάλλαξη προσέθεσε τη νιτροζογουνιδίνη στο θρεπτικό υλικό του μύκητα σε ποσότητα ικανή να σκοτώσει σχεδόν όλα τα κύτταρα. Από εκείνα που επέζησαν διάλεξε τα επιθυμητά D⁻. Στη συνέχεια έλεγξε κατά πόσον ο ίδιος μεταλλαγμένος μύκητας, με αντικατάσταση της 2-DOS από παράγωγό της, μπορεί να συνθέσει ανάλογα της νεομυκίνης.

Έτσι οδηγήθηκε στη σύνθεση της υβρι(δο)μυκίνης (Hybrimycins) A₁ και A₂ και της υβρι(δο)μυκίνης B₁ και B₂ με προσθήκη της στρεπταμίνης και της 2-επιστρεπταμίνης αντίστοιχα, αντί της 2-DOS στο θρεπτικό υλικό του μύκητα ⁴¹ (Σχήμα 18). Όμοια ο Gerro ^{42,43} συνέθεσε την 6-δεοξυνεαμίνη από την 2,6-διδεοξυστρεπταμίνη. Η 2,5-διδεοξυστρεπταμίνη ²⁴ δεν μπορεί βέβαια να βιοσυνθεθεί σε ανάλογο νεομυκίνης, επειδή στερείται υδροξυλομάδας στη



Σχήμα 18. Βιομετατροπή των 1,3-διαμινοκυκλιτολών σε υβρι(δο)μυκίνες από τον *S. fradiae*.

θέση C-5, δίνει όμως ανάλογα νεαμίνης.

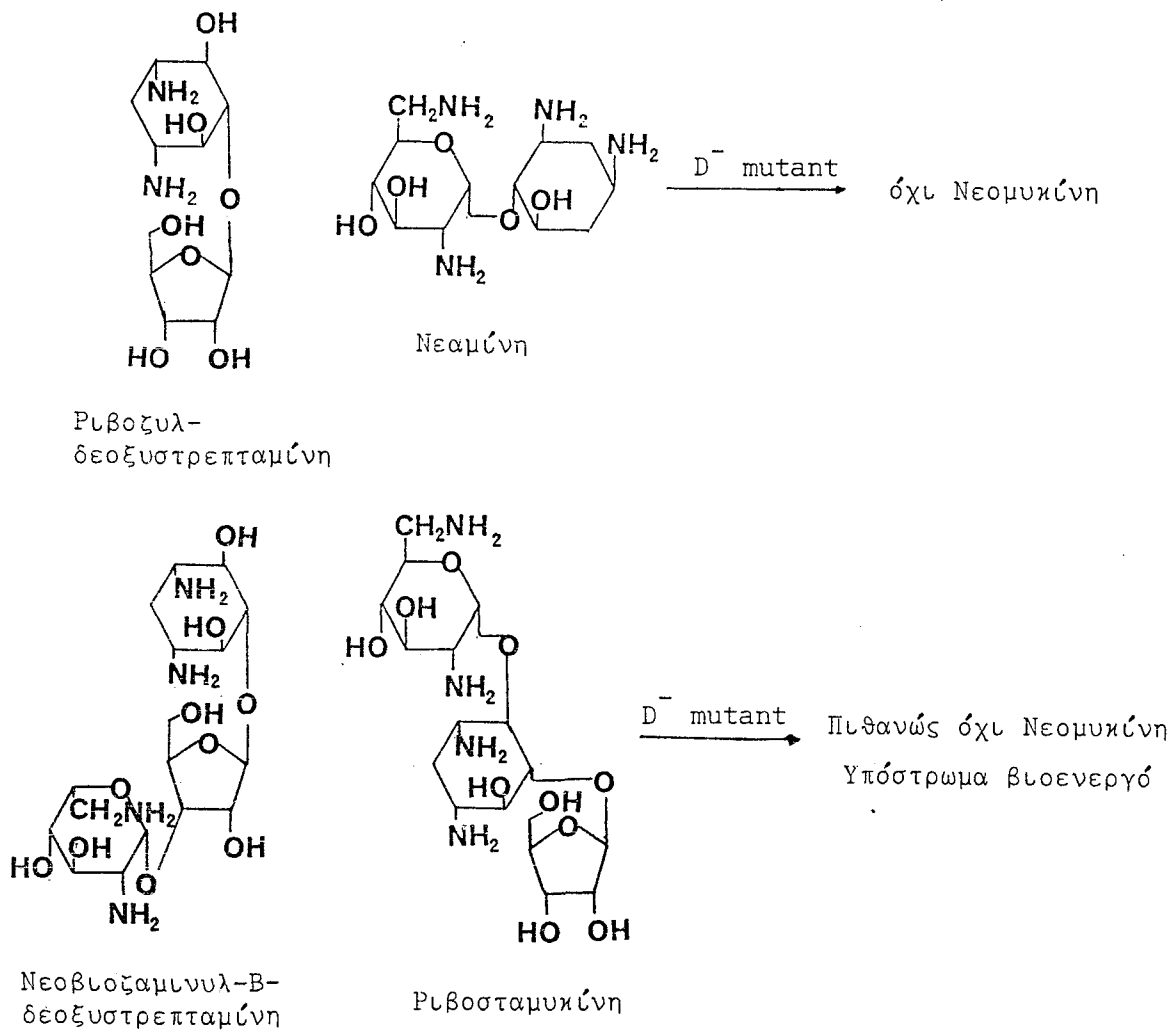
Φαίνεται λοιπόν ότι η μουτασύνθεση παρέχει τις δυνατότητες παρασκευής υβρι(δο)παραγώγων αντιβιοτικών, που δεν υπάρχουν στη φύση. Τα τελευταία χρόνια έχει απομονωθεί ένας σημαντικός αριθμός μεταλλαγμένων στελεχών, που μπορούν να βιοσυνθέσουν αντιβιοτικά από 2-DOS ή παράγωγά της. Θεωρητικά με την τεχνική της μουτασύνθεσης μπορεί να παρασκευασθεί από τον κατάλληλο μύκητα και το μόριο της 2-DOS ή επιλεγμένο παράγωγό της, οποιοδήποτε αντιβιοτικό σχεδιασθεί και επί πλέον να μελετηθεί η βιοσύνθεσή του.

Στον Πίνακα 2 βλέπουμε μερικά μεταλλαγμένα στελέχη (mutant), το αντιβιοτικό που παράγουν κανονικά (normal antibiotic), το δομικό λίθο (mutasynthon) που τους προστίθεται εξωτερικά και το αντι-

Πίνακας 2. Περίληψη μεταλλαγμένων στελεχών (mutant), δομικών λίθων (mutasynthons) και αντιβιοτικών που παράγονται με μουτασύνθεση (mutasynthetic antibiotics).

Μεταλλαγμένο στέλεχος (Mutant) (Βιβλ. παραπομπή)	Κανονικό αντιβιοτικό	Δομικός λίθος (Mutasynthon)	Αντιβιοτικό από μουτασύνθεση (Mutasynthetic antibiotic)
<i>S. fradiae</i> (D ⁻) (41, 42, 44)	Νεομυκίνη	Στρεπταμίνη 2-Επιστρεπταμίνη 2,6-Διδεοξυστρεπταμίνη 2,5-Διδεοξυστρεπταμίνη 6-Ο-Μεθυλοδεοξυστρεπταμίνη 3-Ν-Μεθυλοδεοξυστρεπταμίνη 2-Βρωμο-2-δεοξυστρεπταμίνη 6-Βρωμο-6-δεοξυστρεπταμίνη 2,5,6-Τριδεοξυστρεπταμίνη	2-Υδροξυνεομυκίνες Β, C (υβριδομυκίνες A ₁ , A ₂) 2-Επιυδροξυνεομυκίνες (υβριδομυκίνες B ₁ , B ₂) 6-Δεοξυνεομυκίνες Β, C Δεν απομονώνεται Δεν απομονώνεται Δεν απομονώνεται Δεν απομονώνεται Δεν απομονώνεται 5,6-Διδεοξυνεομυκίνη
<i>S. rimosus</i> (D ⁻) (45, 42)	Παρομομυκίνη	Στρεπταμίνη 2,6-Διδεοξυστρεπταμίνη	2-Υδροξυπαρομομυκίνες I, II (υβριδομυκίνες C ₁ , C ₂) 6-Δεοξυπαρομομυκίνες I, II
<i>S. ribosidificus</i> (D ⁻) (46)	Ριβοσταμυκίνη	Στρεπταμίνη Επιστρεπταμίνη 1-Ν-Μεθυλοδεοξυστρεπταμίνη Γενταμίνη C _{1a}	2-Υδροξυριβοσταμυκίνη 2-Επιυδροξυριβοσταμυκίνη 1-Ν-Μεθυλοριβοσταμυκίνη 3',4'-Διδεοξυριβοσταμυκίνη
<i>B. circulans</i> (D ⁻ , N ⁻) (47-50)	Βουτιροσίνη	Στρεπταμίνη 2,5-Διδεοξυστρεπταμίνη Γενταμίνη C _{1a} 6'-Ν-Μεθυλονεομυκίνη 6'-Ν-Μεθυλογενταμίνη C _{1a} Γενταμίνη C ₂	2-Υδροξυβουτιροσίνες Α, Β 5-Δεοξυβουτιροσίνη 3',4'-Διδεοξυβουτιροσίνες Α, Β 6'-Ν-Μεθυλοβουτιροσίνες Α, Β 3',4'-Διδεοξυ-6'-Ν-μεθυλοβουτιροσίνες Α, Β 3',4'-Διδεοξυ-6'-C-μεθυλοβουτιροσίνες Α, Β
<i>S. kanamyceticus</i> (D ⁻)	Καναμυκίνη	2-Επιστρεπταμίνη 1-Ν-Μεθυλοστρεπταμίνη	6'-Υδροξυ-6'-δεαμινο-2-επιυδροξυκαναμυκίνη Α 6'-Υδροξυ-6'-δεαμινο-1-Ν-μεθυλοκαναμυκίνη Α
<i>M. purpurea</i> (D ⁻) (51-53)	Γενταμυκίνη	Στρεπταμίνη Σκυλλο-ινοσόζη Πεντακετυλο-σκυλλο-ινοσόζη 2,5-Διδεοξυστρεπταμίνη 4,6-Υδραζινο-1,3-κυκλοεξανοδιόλη 1,3-Δι-Ν-βενζιλιδεν-2,5-διδεοξυστρεπταμίνη Επιστρεπταμίνη	2-Υδροξυγενταμυκίνες C ₁ , C ₂ , C _{2a} 2-Υδροξυγενταμυκίνη 2-Υδροξυγενταμυκίνη 5-Δεοξυγενταμυκίνες C ₁ , C ₂ , C _{2a} Δεν απομονώνεται Δεν απομονώνεται
<i>M. inyoensis</i> (D ⁻) (54, 55)	Σισσομυκίνη	Στρεπταμίνη 2,5-Διδεοξυστρεπταμίνη 2-Επιστρεπταμίνη 5-Αμινο-2,5-διδεοξυστρεπταμίνη 5-Επι-2-δεοξυστρεπταμίνη 3-Ν-Μεθυλο-2-δεοξυστρεπταμίνη 1-Ν-Μεθυλο-2,5-διδεοξυστρεπταμίνη 5-Επιφθορο-2-δεοξυστρεπταμίνη	2-Υδροξυσισομυκίνη (Mu 1) 3''-Ν-Διμεθυλο-3''-Ν-ακετυλο-2-υδροξυσισομυκίνη (Mu 1a) 3''-Ν-Διμεθυλο-2-υδροξυσισομυκίνη (Mu 1b) 5-Δεοξυσισομυκίνη (Mu 2) 5-Δεοξυγενταμυκίνη Α (Mu 2a) 2-Επιυδροξυσισομυκίνη (Mu 4) 5-Αμινο-5-δεοξυσισομυκίνη (Mu 5) 5-Επισισσομυκίνη (Mu 6) 3-Ν-Μεθυλοσισομυκίνη (Mu 7) 1-Ν-Μεθυλο-5-δεοξυσισομυκίνη (Mu 8) 5-Επιφθοροσισομυκίνη (Mu X)
<i>S. griseus</i> (S ⁻) (56)	Στρεπομυκίνη	2-Δεοξυστρεπτιδίνη	Δεν απομονώνεται
<i>S. spectabilis</i> (A ⁻)	Σπεκτινομυκίνη	Στρεπταμίνη Ν',Ν'-Διμεθυλοστρεπταμίνη	Δεν απομονώνεται Δεν απομονώνεται

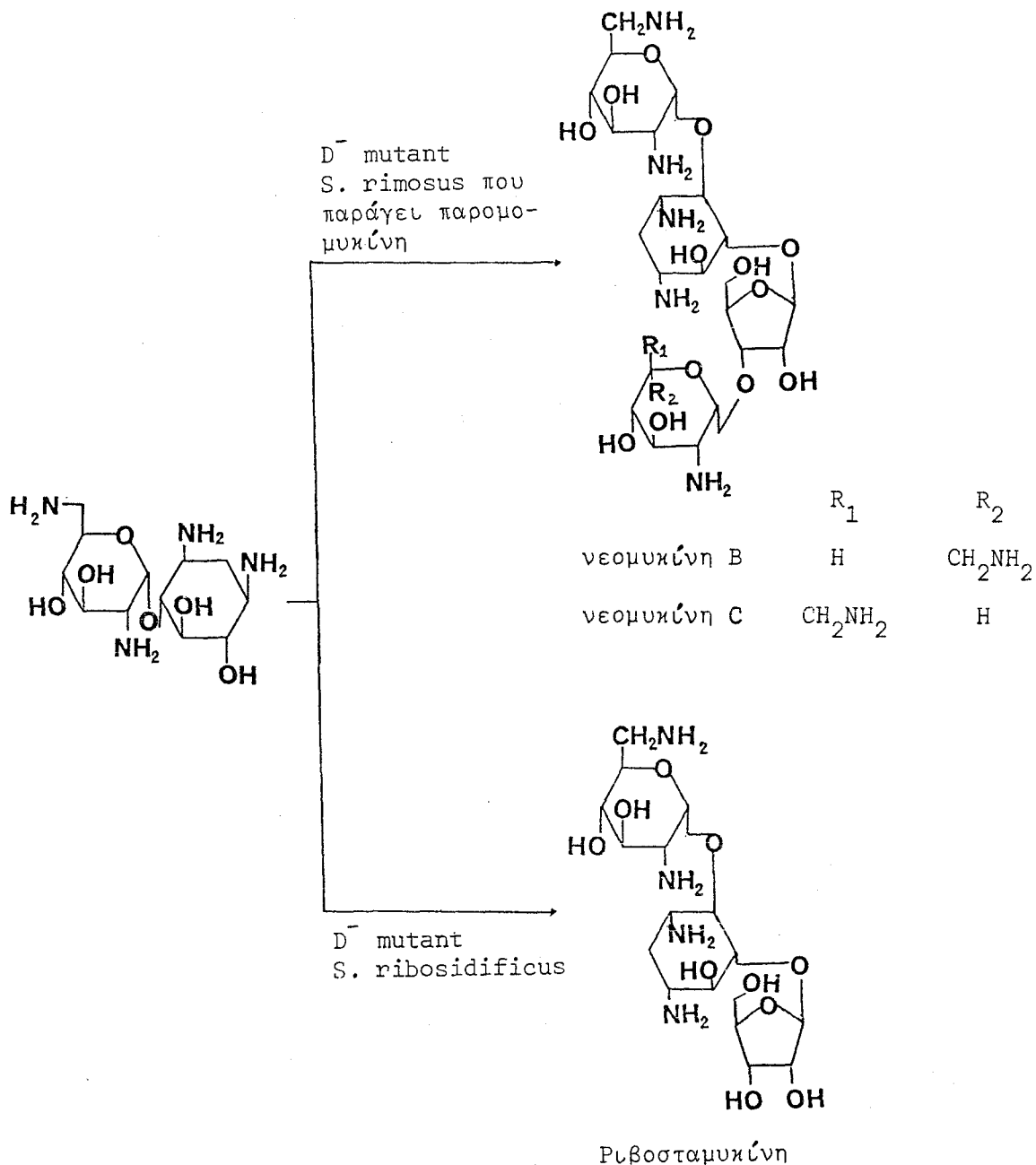
βιοτικό που παράγουν με τη μουτασύνθεση (mutasynthetic antibiotic). Εδώ πρέπει να σημειώσουμε ότι υπάρχουν αρκετές παραπομπές που αναφέρουν την αποτυχία της βιοσύνθεσης από τα μεταλλαγμένα βακτήρια. Δεν είναι γνωστές όμως οι χημικές μεταβολές των δομικών λίθων που είναι υπεύθυνες γι' αυτή την αποτυχία. Έτσι η νεομυκίνη δεν βιοσυντίθεται όταν εξωτερικά δοθεί στο μύκητα *D⁻ S. fradiae* κάποιος ψευδοσακχαρίτης της 2-DOS^{41,45} όπως φαίνεται στο σχήμα 19.



Σχήμα 19.

Όταν όμως ο *S. fradiae D⁻* αντικατασταθεί από τον μεταλλαγμένο *S. rimosus* που κανονικά βιοσυνθέτει παρομομυκίνη, τότε η νεαμίνη βιομετατρέπεται σε νεομυκίνη (Σχήμα 20). Άλλωστε η χρησιμοποίηση του *S. ribosidifucus D⁻* (που κανονικά παράγει ριβοσταμυκίνη) βιοσυνθέτει τη ριβοσταμυκίνη από νεαμίνη^{42,45}.

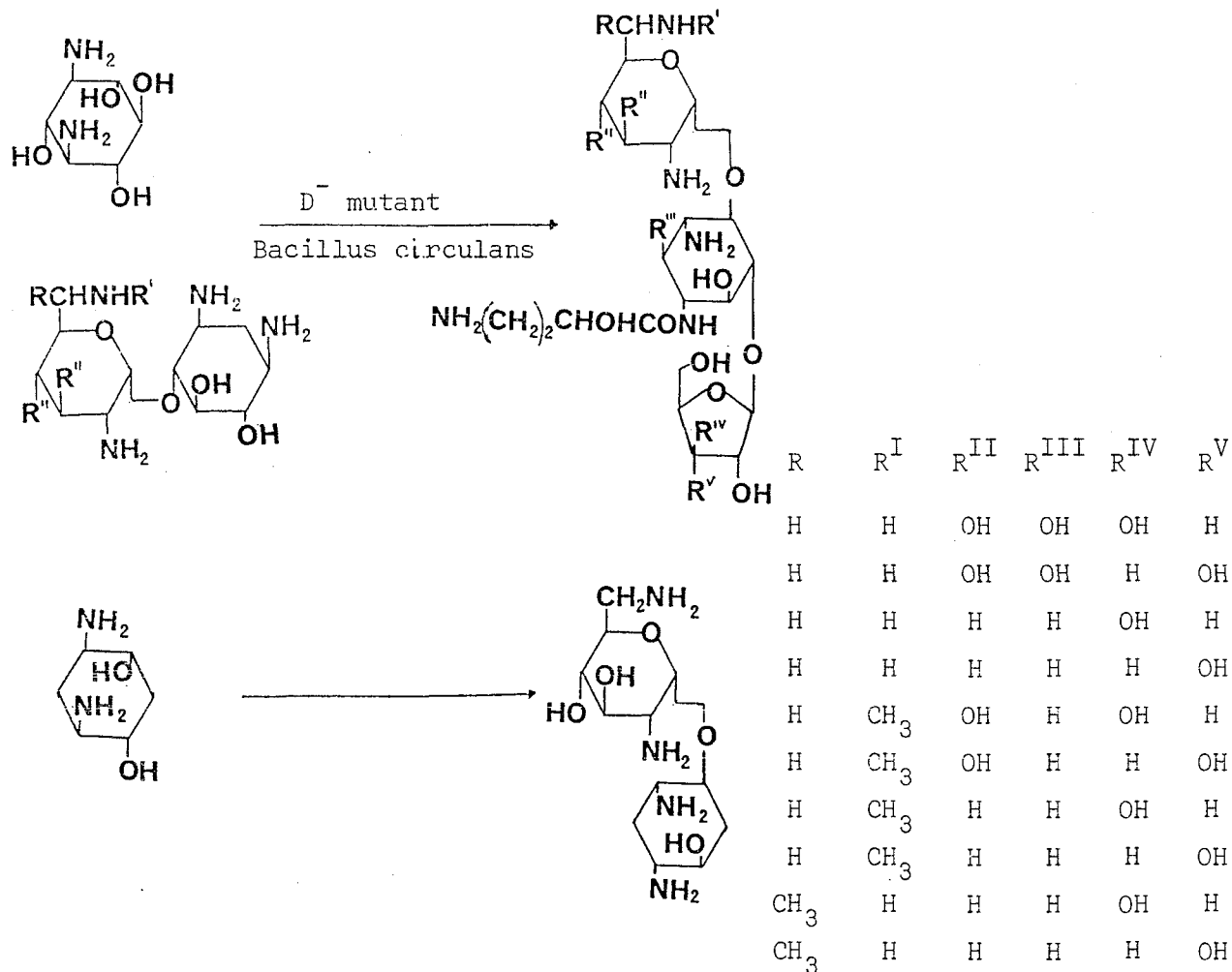
Επίσης ανάλογα νεαμίνης μετατρέπονται σε ανάλογα βουτιροσί-



Σχήμα 20. Βιομετατροπή της νεαμίνης σε νεομυκίνες και ριβοσταμυκίνη από D⁻ mutant.

νης με τη βοήθεια μεταλλαγμένου *B. circulans*⁵⁷ (Σχήμα 21).

Συμπερασματικά η μουτασύνθεση υπόσχεται πολλά στον τομέα της δημιουργίας νέων αντιβιοτικών μια και οι ανάγκες για τη σύνθεση φαρμάκων με λιγότερη τοξικότητα, ευρύτερο αντιβακτηριακό φάσμα και μεγαλύτερη δραστηριότητα κατά των ανθεκτικών βακτηρίων, όχι μόνο δεν έχουν εκλείψει, αλλά γίνονται συνέχεια και μεγαλύτερες.



Σχήμα 21. Σύνθεση αναλόγων βουτιροσίνης με μουτασύνθεση.

Θα πρέπει να τονισθεί όμως, ότι απαιτούνται ακόμη μακροχρόνιες προσπάθειες καθ' όσον από τα μέχρι σήμερα γνωστά αποτελέσματα δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί εκ των προτέρων: ποιο τροποποιημένο παράγωγο της 2-DOS πρέπει να χρησιμοποιηθεί με ένα ορισμένο μεταλλαγμένο στέλεχος, ώστε να παραχθεί το καινούργιο αντιβιοτικό. Η όλη προσπάθεια γίνεται ακόμη ημιεμπειρικά. Η διαλεύκανση δε των ενζυματικών σταδίων της βιοσύνθεσης των αντιβιοτικών θα επιτρέψει την κατά βούληση σύνθεσή τους (Βιοτεχνολογία σιοπιμότητας).

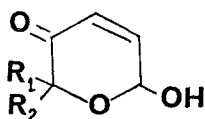
6 - Υ Δ Ρ Ο Ξ Υ - 2 Η - Π Υ Ρ Α Ν - 3 (6 Η) - Ο Ν Ε Σ

Πριν αναπτύξουμε τα απαραίτητα θεωρητικά κεφάλαια, πρέπει να τονίσουμε τη διεθνή συμβολή του εργαστηρίου μας στη χημεία των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών. Ο Καθηγητής Μ. Π. Γεωργιάδης άρχισε να εργάζεται με τις χαρισματικές αυτές ενώσεις από το 1970 στον Καναδά και η προσπάθειά του συνεχίζεται στο εργαστήριο της Γενικής Χημείας της Α.Γ.Σ.Α.

Από τα τρία βασικά άρθρα ανασκοπήσεως που υπάρχουν στις 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες το ένα είναι του Holder⁷¹, το άλλο του Zamojski^{58α} και το τρίτο του Γεωργιάδη^{58β}. Σ' αυτό το τελευταίο παρουσιάζονται όλες οι εργασίες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα στο εργαστήριό μας πάνω στις 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες.

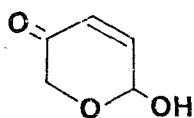
2.1. ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Τα παράγωγα του 2Η-πυρανίου που ανταποκρίνονται στον τύπο του Σχήματος 22 ονομάζονται 6-υδροξυ-2Η-πυραν-3(6Η)-όνες. Είναι

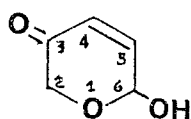


Σχήμα 22.

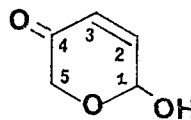
α,β-ακόρεστες κετόνες με ημιακεταλικό υδροξύλιο. Εκτός από την ονοματολογία αυτή που γίνεται με βάση το 2Η-πυράνιο, μπορούν να ονομασθούν και σαν σάκχαρα. Έτσι, η ένωση του Σχήματος 23, σαν παράγωγο του 2Η-πυρανίου ονομάζεται 6-υδροξυ-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, ενώ σαν σάκχαρο 2,3-διυδροξυ-DL-πεντο-2-ενοπυρανο-4-ουλόζη (Σχ. 24).



Σχήμα 23.



αρίθμηση
πυρανικού δακτυλίου



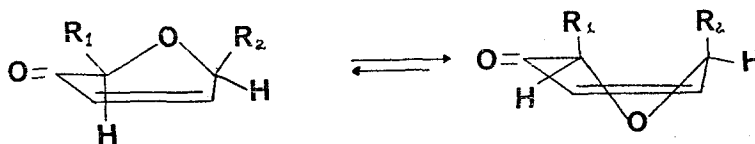
αρίθμηση
σακχάρου

Σχήμα 24.

Στη διατριβή αυτή, μολονότι αναφέρονται σύντομα ως 2H-πυραν-3(6H)-όνες, χρησιμοποιείται η αρίθμηση των σακχάρων.

2.2. ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΕΙΑ

Η στερεοχημεία των 2H-πυραν-3(6H)-ονών μελετήθηκε από τον Achmatowicz⁵⁹ και συμπληρώθηκε αργότερα από τον Γεωργιάδη⁶⁰ και τους συνεργάτες του. Τα πέντε ανθρακοάτομα του πυρανικού δακτυλίου βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο, ενώ το άτομο του οξυγόνου πάνω ή κάτω από αυτό (διαμόρφωση sofa, σχήμα 25).

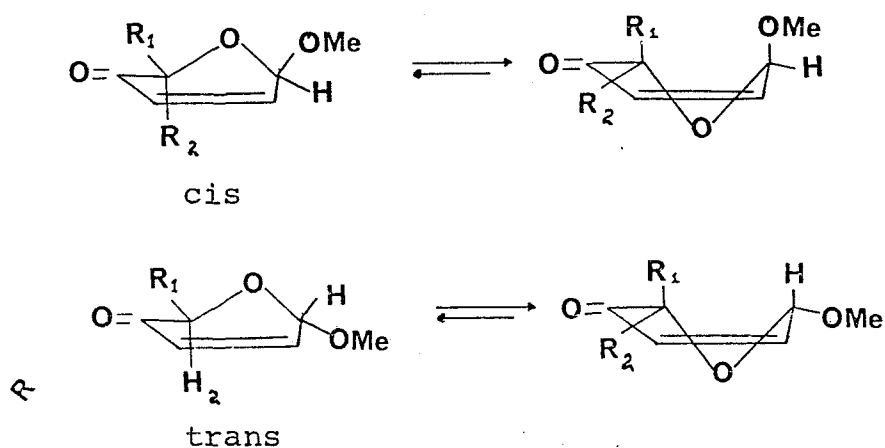


Σχήμα 25.

Στα φάσματα ^1H NMR, η στερεοχημεία του ανωμερικού πρωτονίου καθορίζεται από το μέγεθος των σταθερών συζεύξεως, της γειτονικής $J_{1,2}$ (ή 3J) και αλλυλικής $J_{1,3}$ (ή 4J). Η δίεδρος γωνία μεταξύ του H_1 και των πρωτονίων του διπλού δεσμού H_2 και H_3 είναι 40° και 80° για ψευδοϊσημερινή και ψευδοαξονική θέση αντίστοιχα του H_1 . Έτσι στις 5-μονο-υποκατεστημένες ενώσεις του σχήματος 22, θεωρώντας τον 5-υποκαταστάτη ψευδοϊσημερινό, η μεγάλη τιμή της $J_{1,2}$ και η μικρή τιμή της $J_{1,3}$ δείχνει ότι το H_1 είναι ισημερινό. Ενώ όταν οι συζεύξεις $J_{1,2}$ και $J_{1,3}$ είναι περίπου ίδιες, το H_1 είναι αξονικό.

Στις 5-διυποκατεστημένες ενώσεις του σχήματος 22, με υποκαταστάτες μεθύλιο και φαινύλιο, το φαινύλιο είναι ψευδο-αξονικό. Όταν δε ο λόγος των συζεύξεων γειτονικής και αλλυλικής

$J_{\text{quotient}} = \frac{J_{1,2}}{J_{1,3}} = 1$, τότε το H_1 είναι trans ως προς το μικρότερο σε μέγεθος C-5 υποκαταστάτη. Ενώ, όταν ο λόγος αυτός $J_{\text{quotient}} \approx 2$, το H_1 είναι cis ως προς τον ίδιο υποκαταστάτη στη θέση C-5 (Σχήμα 26).



Σχήμα 26.

2.3. ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

Διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

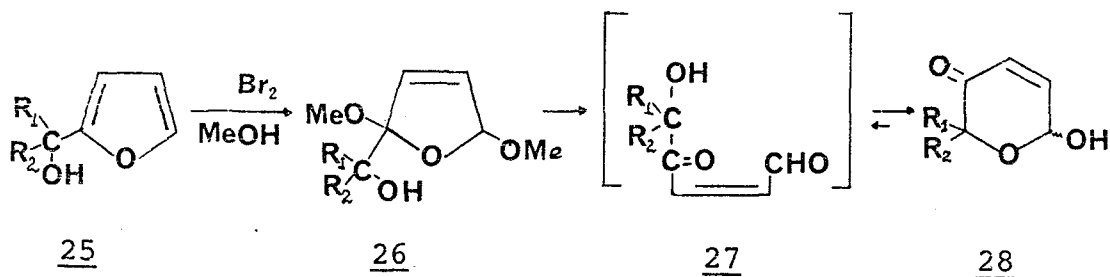
- A. εκείνες που χρησιμοποιούν πρώτη ύλη, ενώσεις που δεν είναι σάκχαρα. Τις ανέπτυξαν συγχρόνως και ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλον, ο Achmatowicz στην Πολωνία και ο Lefebvre στον Καναδά και
- B. εκείνες που χρησιμοποιούν τα σάκχαρα.

2.3.A. i) Μέθοδος $Br_2 / MeOH$

Το 1971 παρουσιάστηκε από τον Achmatowicz⁵⁹ και τους συνεργάτες του η σύνθεση μονοσακχαριτών από φουρφοφυραλκοόλες,

με ενδιάμεσο σχηματισμό των 2-αλκυλ-6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-ονών. Η πορεία αυτή είναι η αντίστροφη της γνωστής μετατροπής μονο- και πολυ-σακχαριτών σε παράγωγα φουρανίου, που παρουσίασε το 1832 ο Döbereiner⁶¹, όταν συνέθεσε τη φουρφουράλη με θέρμανση σακχάρου παρουσία H_2SO_4 και MnO_2 .

Κατά την πορεία Achmatowicz η παρασκευή της 2H-πυραν-3(6H)-όνης γίνεται από τη φουρουλο-καρβινόλη 25 σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο γίνεται 1,4 προσθήκη βρωμίου στο φουρανικό δακτύλιο⁶², ακολουθούμενη από μεθανόλυση, οπότε λαμβάνεται το 2,5-διμεθοξυ-2,5-διυδροφουρανο-παράγωγο 26. Στο δεύτερο στάδιο γίνεται όξινη υδρόλυση του 26, δίνοντας το δικαρβονυλικό παράγωγο 27, που δεν απομονώνεται, αλλά τελικά σταθεροποιείται στη μορφή 28 (σχήμα 27). Το στάδιο της οξείνισης είναι η Αχίλλειος πτέρνα της

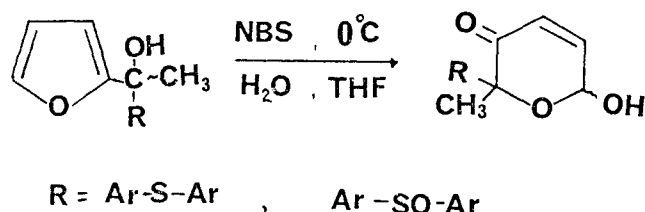


Σχήμα 27.

μεθόδου, γιατί οι 2H-πυραν-3(6H)-όνες καταστρέφονται στο όξινο περιβάλλον. Η απόδοση της μεθόδου αναφέρεται ότι είναι 64 - 100%, εξαρτώμενη από τα χρησιμοποιούμενα R_1 και R_2 .

Παραλλαγή της μεθόδου χρησιμοποιεί, αντί της MeOH, νερό. Οπότε, σ' ένα στάδιο γίνεται η διαλυτοποίηση και η υδρόλυση⁶³. Η απόδοση όμως είναι πολύ χαμηλότερη (17%). Η 1,4 προσθήκη της CH_3OH μπορεί να γίνει και ηλεκτρολυτικά^{64,65}, το στάδιο δε της υδρόλυσης με Dowex 50 ή $HClO_4$.

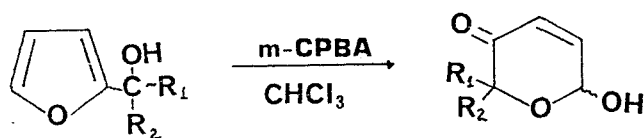
Εδώ πρέπει να αναφέρουμε και τη χρήση του N-βρωμοηλεκτριμιδίου (NBS) που χρησιμοποιήθηκε σαν ηπιότερο οξειδωτικό από τους Γεωργιάδη - Κουλαδούρο⁶⁶ για την οξείδωση φουρανικών παραγώγων με ευαίσθητες -S- ή -SO- ομάδες. Η μέθοδος αυτή συνδυάζει τη μέθοδο Weeks^{63β} και τη μέθοδο Wiesner^{63γ}. Έχει καλύτερη απόδοση και είναι ιδιαίτερα ελκυστική καθ' όσον είναι ταχύτατη (τόσο γρήγορη, όσο μια τιτλοδότηση) και οικονομική.



Σχήμα 28.

ii) Μέθοδος των υπεροξείων

Το 1972 ο Y. Lefebvre⁶⁷ ανακοίνωσε τη σύνθεση των 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-ονών από φουρφουρυλαλκοόλη χρησιμοποιώντας για οξειδωτικό το m-χλωρο-υπερβενζοϊκό οξύ (m-CPBA, Σχήμα 29).

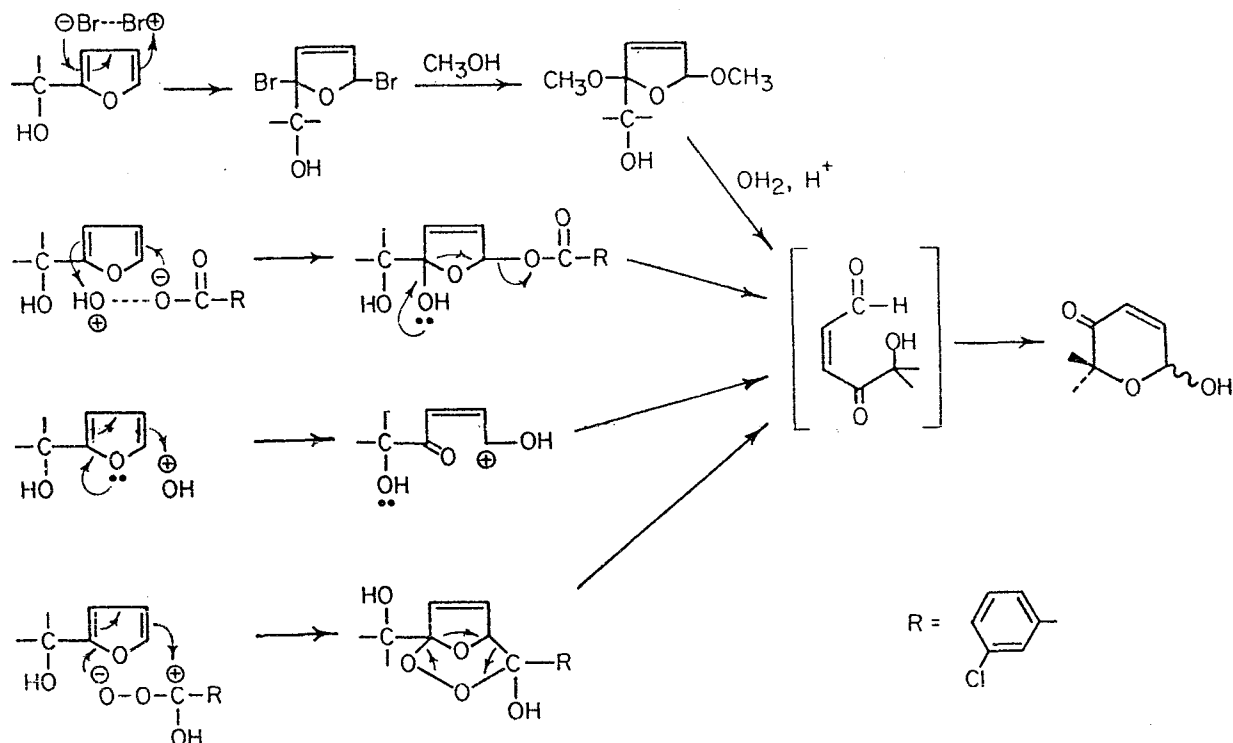


Σχήμα 29.

Η μέθοδος αυτή, αν και ακριβότερη, είναι περισσότερο εύχρηστη και με γενικά καλύτερη απόδοση. Έχει όμως το μειονέκτημα ότι πολλές φορές συγκαταβυθίζεται η 2H-πυραν-3(6H)-όνη με το m-χλωροβενζοϊκό οξύ. Έτσι προτάθηκε από τον ίδιο ερευνητή⁶⁸, η χρήση μεγαλύτερης ποσότητας διαλύτη ή χρησιμοποίηση του υπεροξικού οξέος ως οξειδωτικού. Οι αποδόσεις όμως με το υπεροξικό οξύ ήταν χαμηλότερες από το m-CPBA. Η εμπειρία του εργαστηρίου μας θέλει την απομάκρυνση των οξέων με ψύξη, οπότε το μειονέκτημα της μεθόδου εξαλείφεται.

Μηχανισμός οξείδωσης των φουρφουρυλαλκοολών

Το 1983 οι Γεωργιάδης και Lefebvre⁶⁹ πρότειναν το μηχανισμό οξείδωσης των φουρφουρυλαλκοολών (Σχήμα 30) με Br₂ και m-CPBA. Ο μηχανισμός και στις δυο περιπτώσεις είναι ο ίδιος. Γίνεται 1,4 προσθήκη του Br₂ ή του υπεροξέος, ο δακτύλιος ανοίγει δίνοντας μια αλδεΰδη που ισομεριώνεται στην τελική 2H-πυραν-3(6H)-όνη.



Σχήμα 30.

iii) Μέθοδος του PCC

Οι Piancatelli και Scettri⁷⁰ χρησιμοποιούν το υδροχλωρικό άλας του συμπλόκου της πυριδίνης με τριοξείδιο του χρωμίου (PCC), για την οξείδωση φουρφουραλκοολών προς 2H-πυραν-3(6H)-όνες σ' ένα στάδιο και με καλές αποδόσεις.

2.3.B. Από Σάκχαρα

Η σύνθεση των πυρανονών από σάκχαρα, στη βιβλιογραφία είναι αρκετά εκτεταμένη⁷¹. Περιλαμβάνει δε γενικά τρία στάδια:

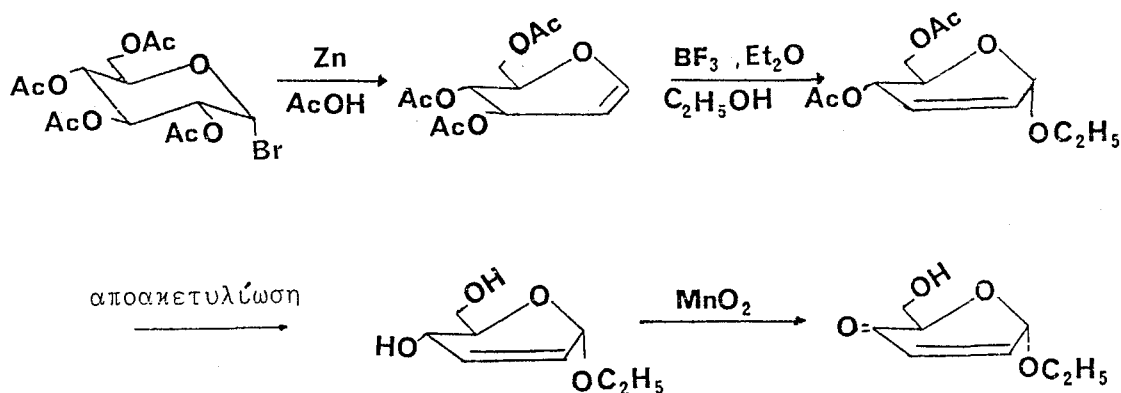
α) Την προστασία των υδροξυλομάδων του αρχικού σακχάρου

Γι' αυτό το σκοπό έχει χρησιμοποιηθεί ποικιλία υποκαταστατών με ποιά κοινές την i) βενζυλιδενο- και ισοπρόπυλιδενο-⁷² ομάδα, που έχουν το πλεονέκτημα να είναι σταθερές σε αλκαλικό περιβάλλον και να υδρολύονται εύκολα σε όξινα διαλύματα

ii) την ακετυλο- και βενζοϋλο- ομάδα και iii) την τριφαινυλο-μεθυλο-ομάδα⁷³.

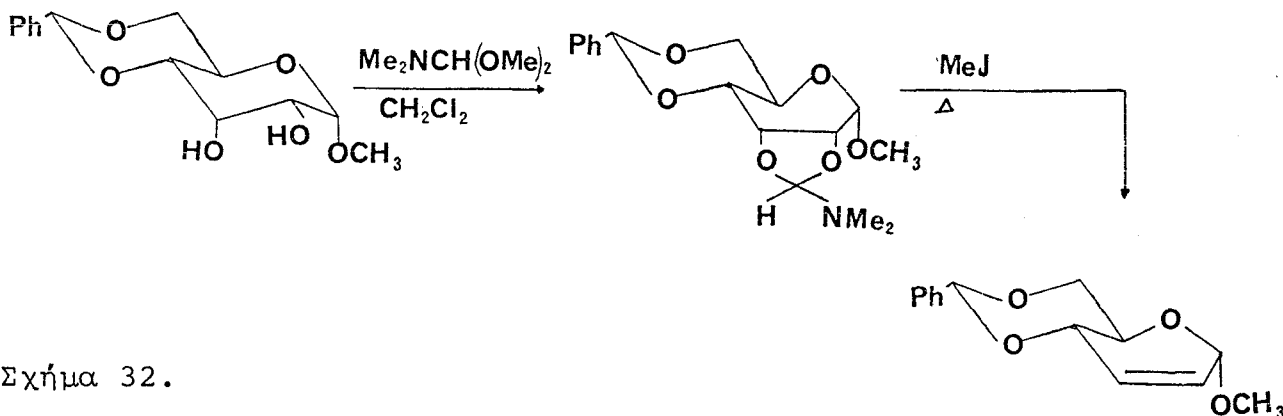
β) Τη δημιουργία του διπλού δεσμού

Η εισαγωγή του διπλού δεσμού σ' ένα γλυκοζίτη μπορεί γενικά να δημιουργηθεί είτε i) με την απόσπαση αλογόνου και της γειτονικής του ακετυλομάδας⁷⁴ (Σχήμα 31), είτε ii) με μετάθεση του διπλού δεσμού^{74, 84} είτε iii) με απ' ευθείας εισαγωγή του διπλού δεσμού^{75, 79} (Σχήμα 32).



αποακετυλίωση

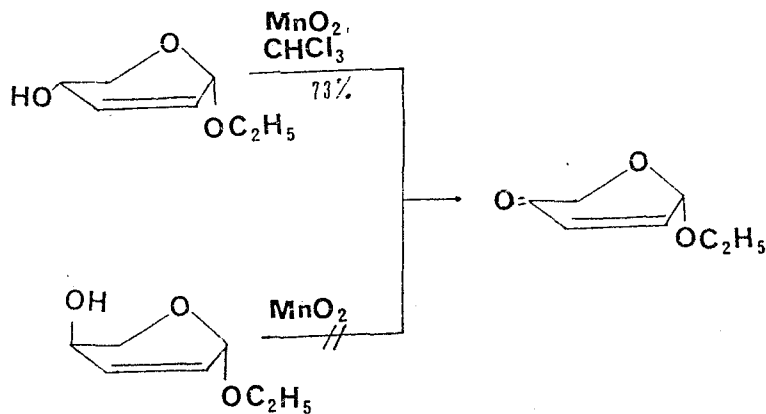
Σχήμα 31



Σχήμα 32.

γ) Την οξείδωση της αλλυλικής αλκοόλης

Το 1948 ο Morton⁸⁰ ανακοίνωσε την οξείδωση αλλυλικών αλκοολών με MnO₂. Η χρησιμοποίησή του όμως στα σάκχαρα παρουσίασε μερικές ανωμαλίες, όπως τη μη δυνατότητα οξείδωσης αξονικών υδροξυλομάδων (Σχήμα 33).



Σχήμα 33.

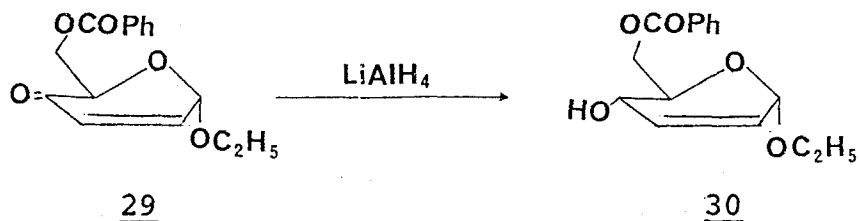
Άλλα οξειδωτικά που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι το Cr_2O_3 ⁸² και το σύμπλοκο Cr_2O_3 - πυριδίνης σε CH_2Cl_2 ^{83,73}.

Η σύνθεση των 2H-πυραν-3(6H)-ονών από σάκχαρα περιορίζει τη δυνατότητα επιλογής των υποκαταστατών. Έχει όμως το πλεονέκτημα ότι οδηγεί σε οπτικώς καθαρά προϊόντα.

2.4. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ 2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΩΝ

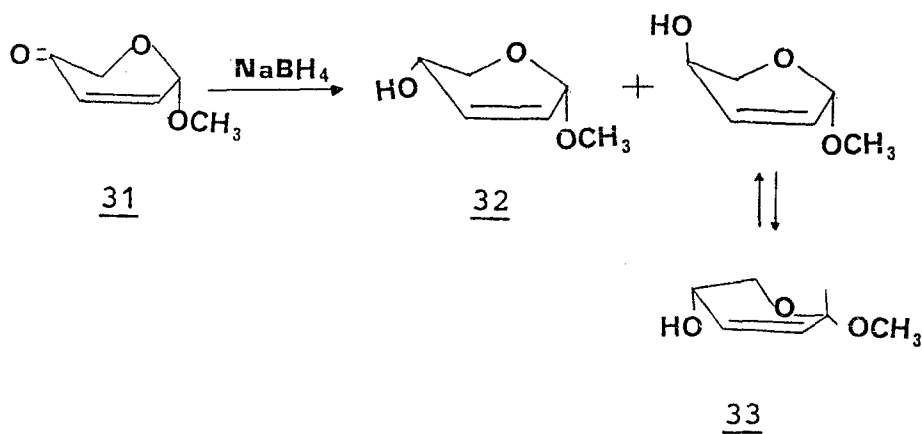
2.4.A. Αναγωγή του καρβονυλίου

Η αναγωγή του καρβονυλίου των 2H-πυραν-3(6H)-ονών με υδρίδια των μετάλλων έχει μελετηθεί λεπτομερέστατα και παρουσιάζει στερεοεπιλεκτικότητα ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο υδρίδιο και τον υποκαταστάτη στον C-5. Έτσι, η 29 με LiAlH_4 ⁸⁵ δίνει το έρυθρο- παράγωγο 30 σε απόδοση 100% (Σχήμα 34).



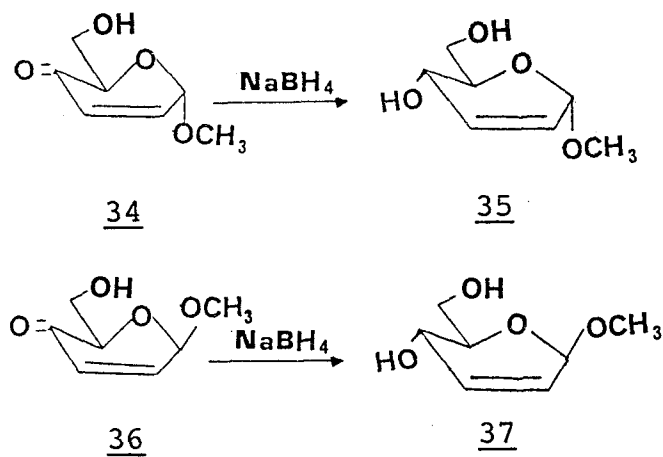
Σχήμα 34.

Η 31 με NaBH_4 σε υδατικό διάλυμα^{89,59} THF δίνει τα 32 και 33 σε αναλογία 9 : 1 (Σχήμα 35).



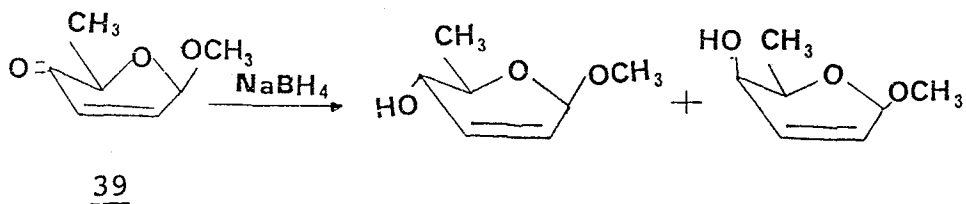
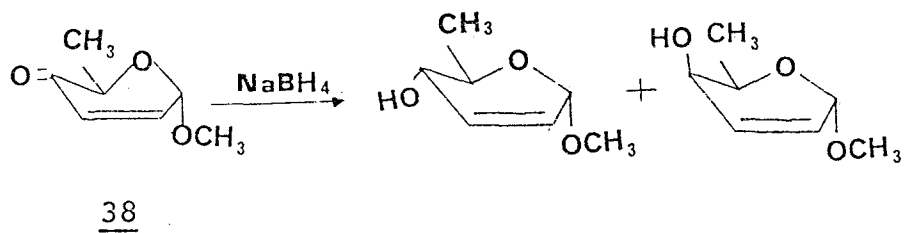
Σχήμα 35.

Η 34 και 36 δίνουν με NaBH_4 από ένα προϊόν, αντίστοιχα το 35 και 37 όπου η υδροξυλομάδα και ο υποκαταστάτης στη θέση C-5 είναι σε έρυθρο - θέση (Σχήμα 36).



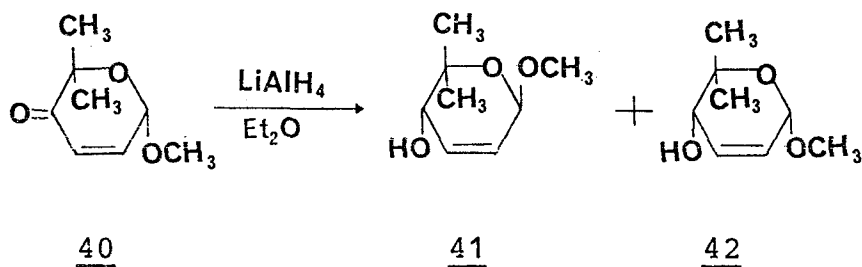
Σχήμα 36.

Οι 38 και 39 δίνουν από δύο προϊόντα αναγωγής (Σχήμα 37).



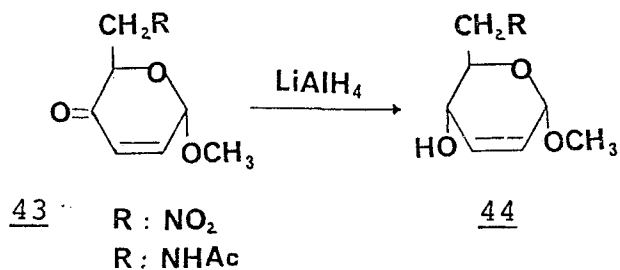
Σχήμα 37.

Η 40 δίνει τα 41 και 42 σε αναλογία 9 : 1⁸⁶ (Σχήμα 38).



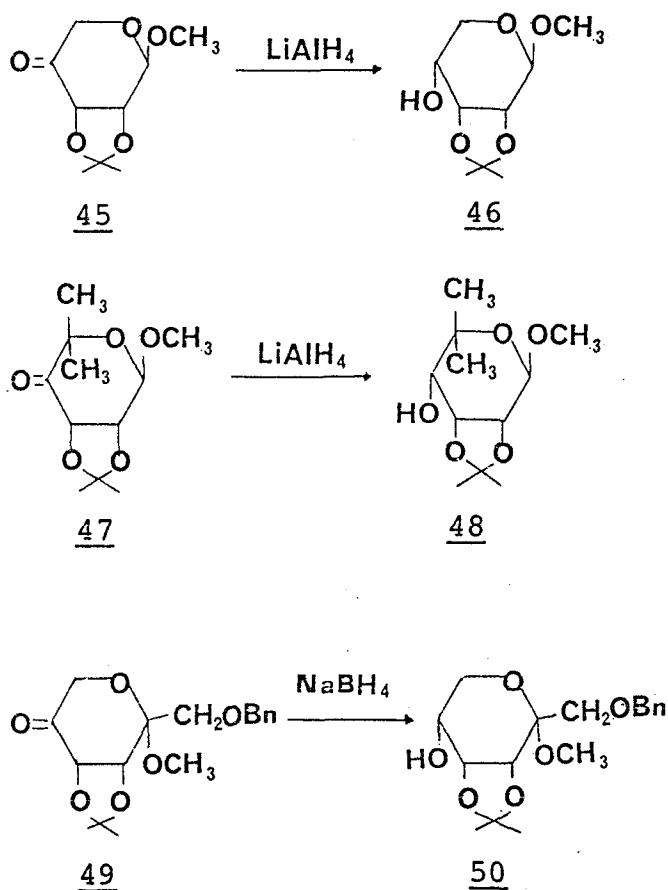
Σχήμα 38.

Η παρουσία υποκαταστατών στον C-5, όπως $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ ή $-\text{CH}_2\text{NHAc}$ δημιουργεί στερεοχημικό πρόβλημα⁸⁷ στην αναγωγή του καρβονυλίου, που δεν γίνεται με NaBH_4 . Αντίθετα με LiAlH_4 λαμβάνεται το προϊόν 44 με την υδροξυλομάδα σε έρυθρο-θέση (Σχήμα 39).



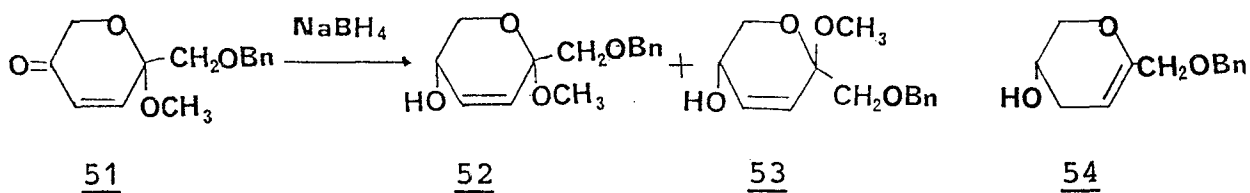
Σχήμα 39.

Για λόγους στεreoχημικούς επίσης ευνοείται η αναγωγή του καρβονυλίου της 45, 47 και 49 προς τις μοναδικές αντίστοιχα ενώσεις 46, 48 και 50 με την υδροξυλομάδα σε έρυθρο - θέση⁸⁹ (Σχήμα 40).



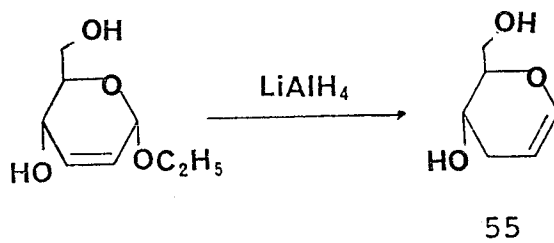
Σχήμα 40.

Η αναγωγή της 51 με NaBH_4 δίνει τα 52 και 53 σε αναλογία 14 : 1, ενώ με LiAlH_4 δίνει ως παραπροϊόν και το 54 (Σχήμα 41).



Σχήμα 41.

Δηλαδή η χρησιμοποίηση του LiAlH_4 ως αναγωγικού μειονεκτεί καθ' όσον η περίσσεια του οδηγεί στο σχηματισμό της 3-δεοξυ-γλυκάλης^{90,91} 55 (Σχήμα 42).



Σχήμα 42.

Παρατηρούμε λοιπόν από τα σχήματα 35, 38 και 41 όπου και οι δύο υποκαταστάτες του C-5 είναι ίδιοι (-H ή CH₃), ότι το καρβονύλιο αναγόμενο δίνει υδροξυλομάδα με ορισμένη διευθέτηση.

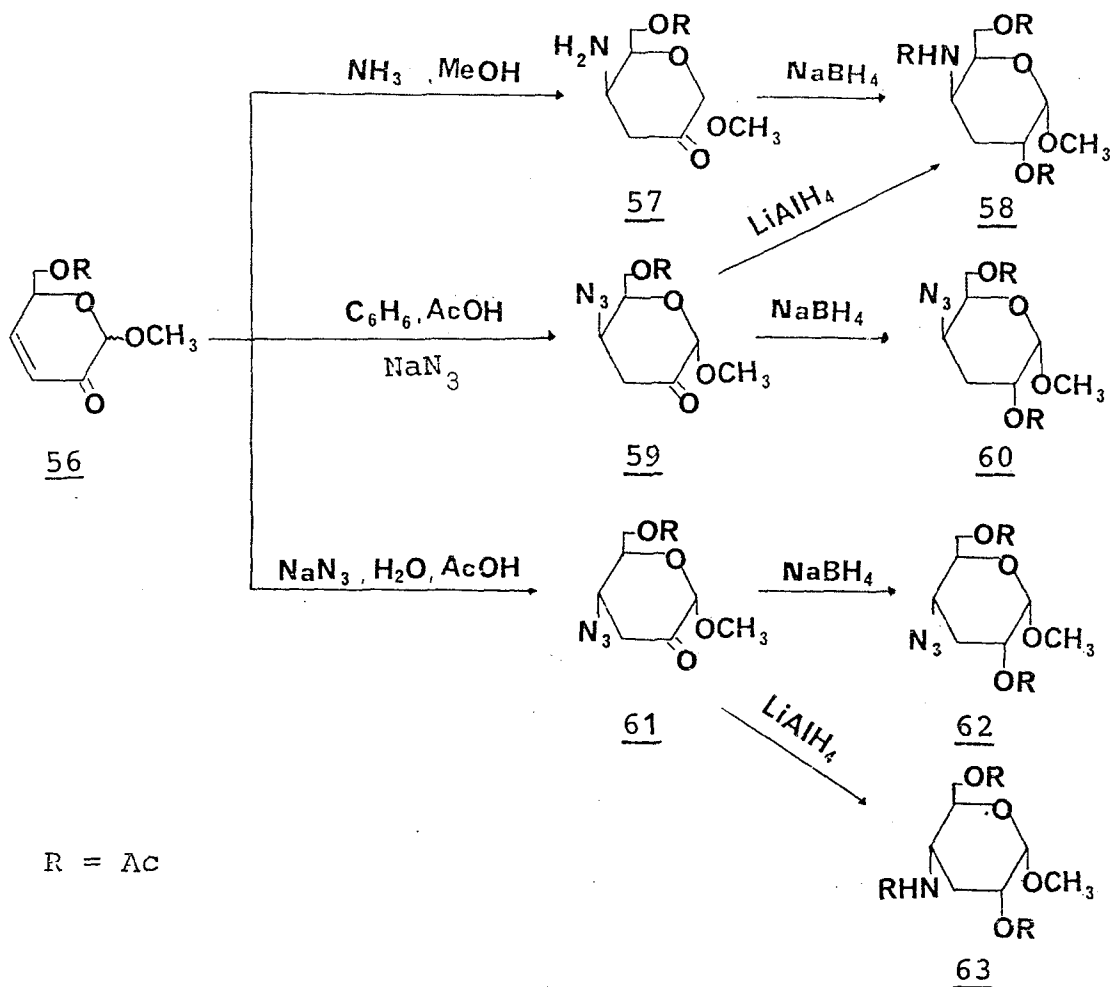
2.4.B. Αντιδράσεις Προσθήκης

Οι 2H-πυραν-3(6H)-όνες δρουν ως διενόφιλα και δίνουν αντιδράσεις 1,2 προσθήκης. Γενικά η προσθήκη Michael σε α,β-ακόρεστες κετόνες γίνεται σε ελεγχόμενο αλκαλικό περιβάλλον και συχνά το προϊόν αντιδρά περαιτέρω παρουσία της βάσης. Έχουν όμως αναφερθεί και Michael παρουσία οξέων κατά Lewis.

i) Προσθήκη NH_3 και NaN_3

Οι Gregersen - Pedersen μελέτησαν την προσθήκη αμμωνίας και υδραζοϊκού οξέος στην α,β-ακόρεστη κετόνη 56⁹² (Σχήμα 43). Η προσθήκη της αμμωνίας γίνεται στερεοεπιλεκτικά δίνοντας το προϊόν 57 με την αμινομάδα σε θρέο-θέση. Αυτό ανάγεται με NaBH_4 παρουσία μεθανόλης και δίνει το 58.

Για την εισαγωγή τώρα του $-\text{N}_3$ υποστηρίζουν ότι, όταν η προσθήκη του υδραζοϊκού οξέος γίνεται σε βενζόλιο-οξικό οξύ-π-τολουολοσουλφονικό οξύ λαμβάνεται το κινητικά σταθερό προϊόν 59 με το $-\text{N}_3$ σε θρέο-θέση. Η αναγωγή του δίνει με NaBH_4 το 60,



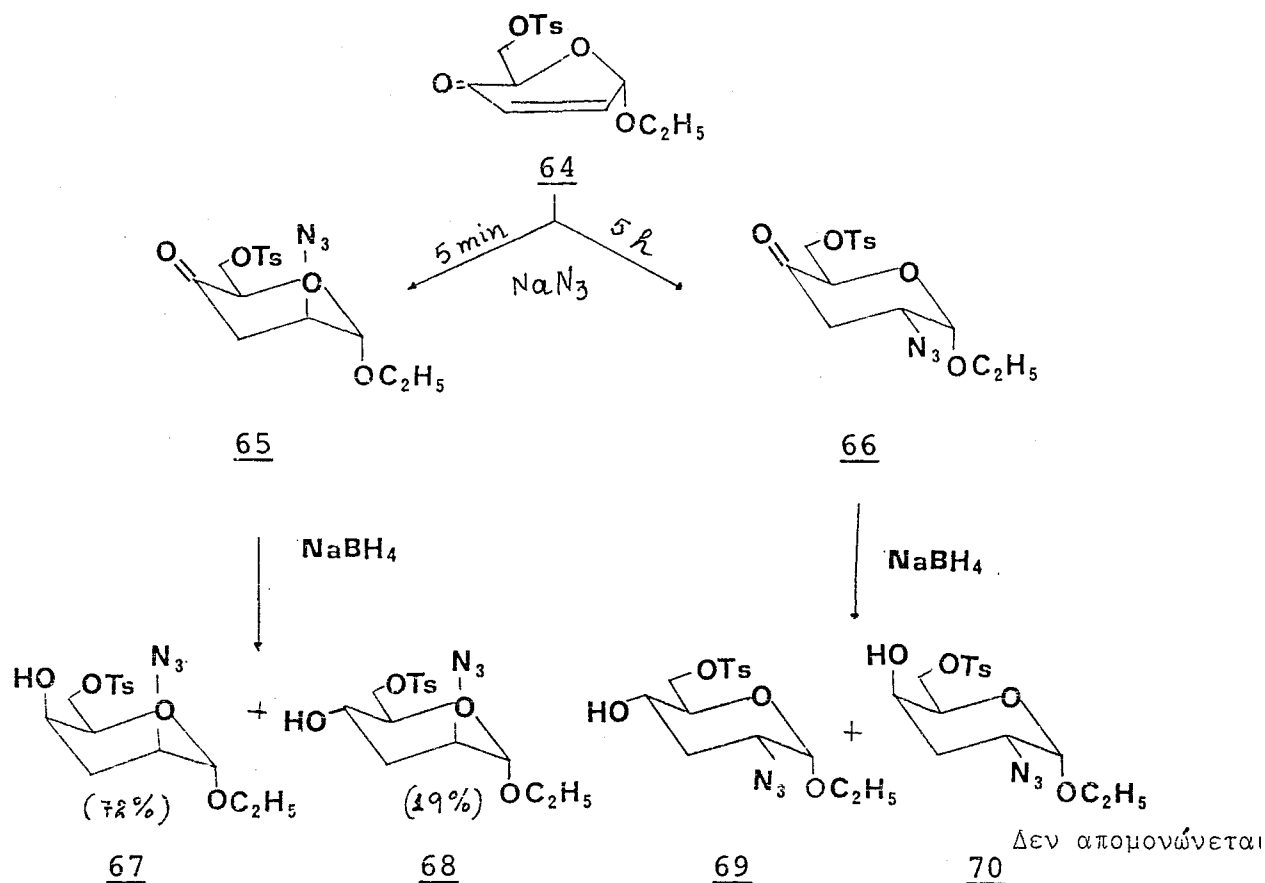
Σχήμα 43.

ενώ με LiAlH_4 το 58. Το LiAlH_4 δηλαδή ανάγει και το καρβονύλιο και το αζίδιο της κετόνης 59.

Όταν όμως η προσθήκη του NaN_3 γίνεται σε υδατικό διάλυμα παρουσία οξικού οξέος, λαμβάνεται το θερμοδυναμικά σταθερό προϊόν 61 με το $-\text{N}_3$ σε έρυθρο-θέση. Αναγωγή του 61 με NaBH_4 δίνει το 62 και με LiAlH_4 το 63.

Το 1977, οι Le Boul - Gero υποστηρίζουν^{93,94} ότι η επίδραση υδατικού διαλύματος NaN_3 στην 64 (Σχήμα 44) παρουσία οξικού οξέος, σε συνήθη θερμοκρασία, μετά πέντε λεπτά, δίνει το κινητικά σταθερό προϊόν 65 με το $-\text{N}_3$ σε θέση αξονική. Η απ' ευθείας δε αναγωγή του με NaBH_4 σε διάλυμα μεθανόλης δίνει τα 67 και 68 με απόδοση 72% και 19% αντίστοιχα.

Όταν όμως η αντίδραση προσθήκης αφεθεί περισσότερο χρόνο, σχηματίζεται το θερμοδυναμικά σταθερό προϊόν 66, με το $-\text{N}_3$ σε

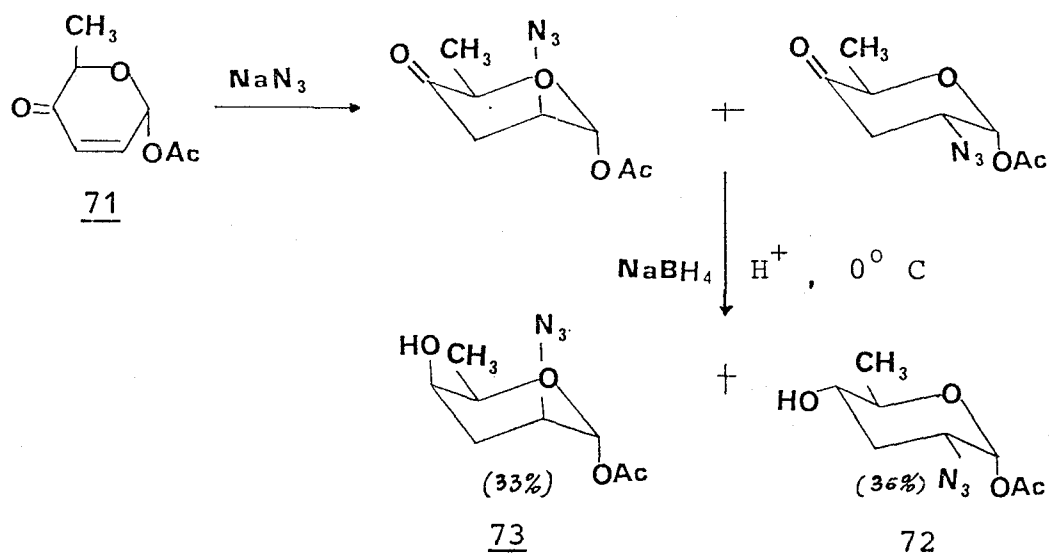


Σχήμα 44.

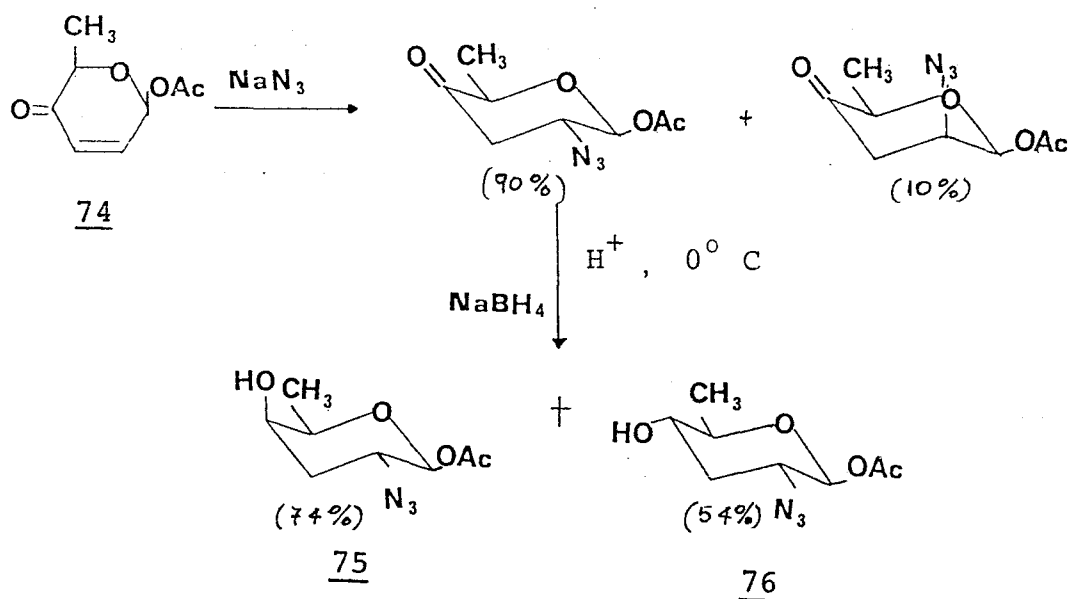
θέση ισημερινή. Μετά παραμονή πέντε ωρών, η αναλογία των **65** και **66** είναι 4 : 6. Η αναγωγή δε του μίγματος τους με NaBH₄ δίνει τα **67**, **68** και **69**, ενώ δεν παράγεται καθόλου το προϊόν **70**. Φαίνεται δηλαδή ότι η αναγωγή της αζιδοκετόνης **66** γίνεται στερεοεπιλεκτικά.

Ο Η. Κουλαδούρος στη διδακτορική του διατριβή⁹⁵ υποστηρίζει ότι στην 6-ακετυλοξυ-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη **71** με την ακετυλοξυ-ομάδα σε θέση αξονική, η προσθήκη του αζιδίου γίνεται και από τις δυο πλευρές του διπλού δεσμού. Η αναγωγή όμως με NaBH₄ in situ, μετά την προσθήκη του NaN₃, γίνεται στερεοεπιλεκτικά. Έτσι το ισομερές με το -N₃ ισημερινό, δίνει και την υδροξυλομάδα ισημερινή (**72**), ενώ το ισομερές με το αξονικό -N₃ δίνει και την υδροξυλομάδα αξονική (**73**) (Σχήμα 45).

Στην **74** με την ακετυλοξυ-ομάδα ισημερινή γίνεται στερεοεπιλεκτικά η προσθήκη του αζιδίου στην ισημερινή θέση, ενώ η αναγωγή δίνει και τα δυο αναμενόμενα προϊόντα **75** και **76** (Σχήμα 46).



Σχήμα 45.



Σχήμα 46.

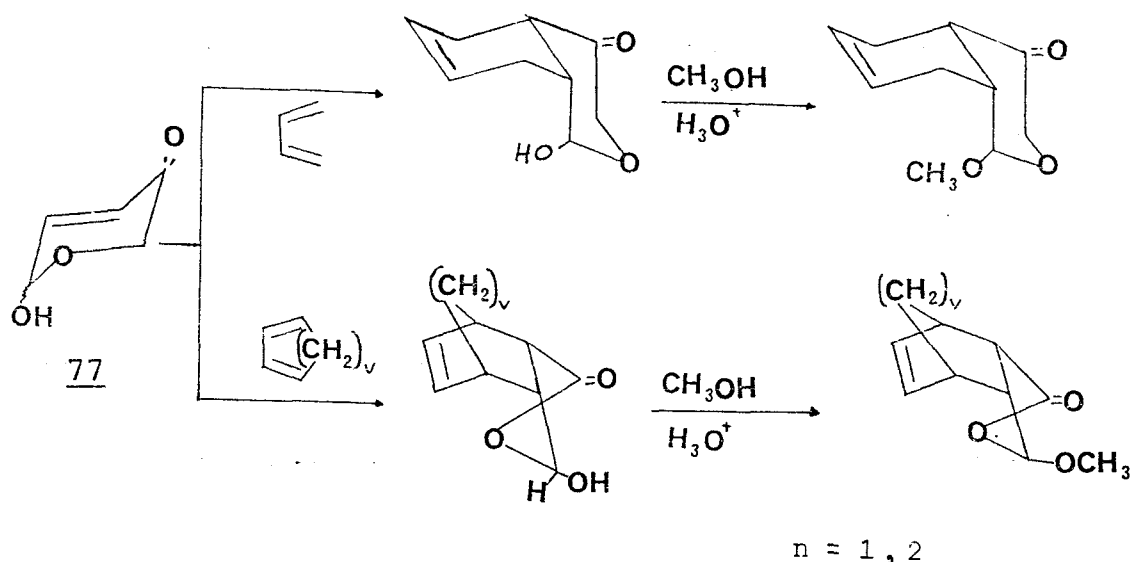
ii) Προσθήκη αμινών

Η προσθήκη μεθυλαμίνης, διμεθυλαμίνης και N-μεθυλοπιπεραζίνης στις 2-δισυποκατεστημένες 2H-πυραν-3(6H)-όνες μελετήθηκε από τον Μ. Γεωργιάδη⁹⁶ και έδωσε προϊόντα, που έχουν μεν την ίδια αντιμικροβιακή δράση με τις αρχικές 2H-πυραν-3(6H)-όνες,

αλλά μεγαλύτερη αντιοξειδωτική. Η δράση δε αυτή χάνεται μετά την αναγωγή του καρβονυλίου.

iii) Προσθήκη διενίων (Diels - Alder)

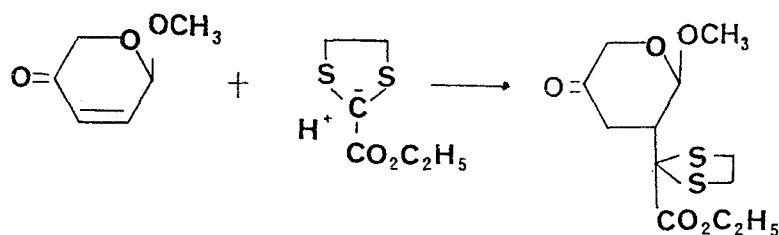
Η 77 ως διενόφιλο αντιδρά εύκολα μ' έναν αριθμό συμμετρικών και κυκλικών διενίων⁹⁷ (Σχήμα 47).



Σχήμα 47.

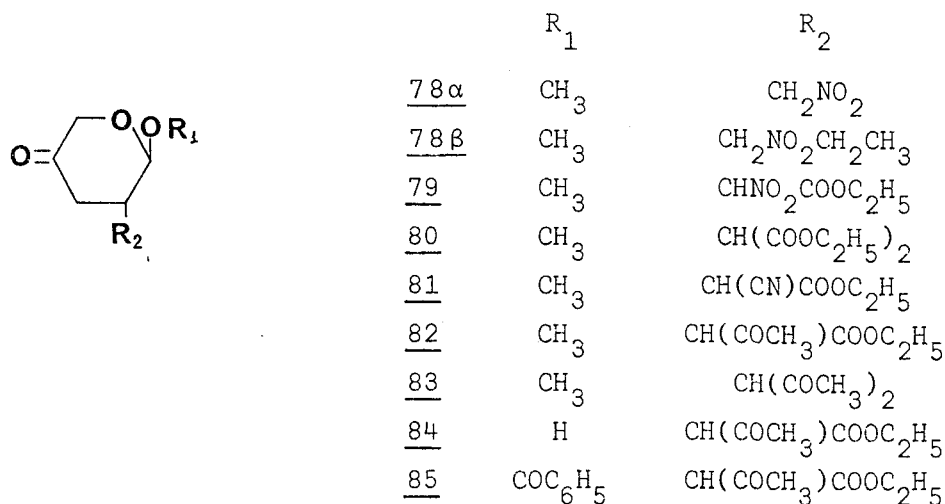
iv) Προσθήκη καρβανιόντων

Το 1976, ο Paulsen⁹⁸ μελέτησε την προσθήκη καρβανιόντων στο διπλό δεσμό των 2H-πυραν-3(6H)-ονών (Σχήμα 48) και παρατήρησε ότι ο υποκαταστάτης εισάγεται *trans* ως προς τη μεθοξυ-ομάδα.



Σχήμα 48.

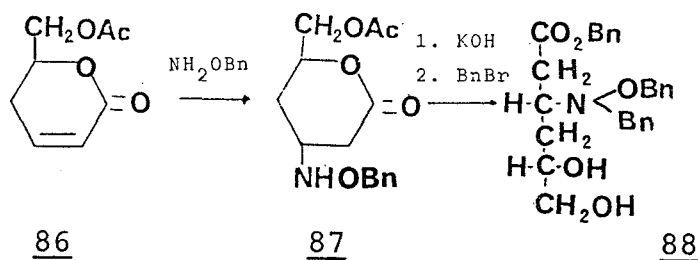
Ένα χρόνο αργότερα γίνεται η προσθήκη ενώσεων με ενεργό μεθυλενική ομάδα⁹⁹ παρουσία κορεσμένων μεθανολικού διαλύματος NaHCO_3 , που οδηγεί στα προϊόντα 78α - 85, όπου ο υποκαταστάτης εισέρχεται αξονικά.



Σχήμα 49.

v) Προσθήκη βενζυλο-υδροξυλαμίνης

Η προσθήκη της O-βενζυλο-υδροξυλαμίνης¹⁰⁰ γίνεται στερεοεπιλεκτικά και ο υποκαταστάτης εισέρχεται αξονικά. Έτσι το προϊόν 86 δίνει το 87 που σταθεροποιείται στη μορφή 88 (Σχήμα 50).

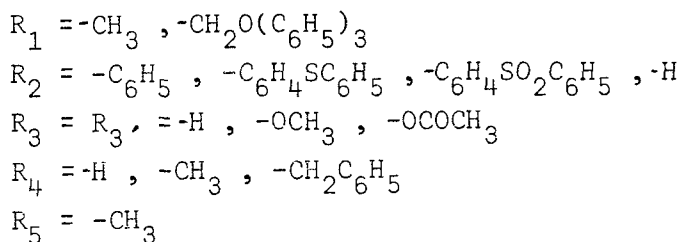
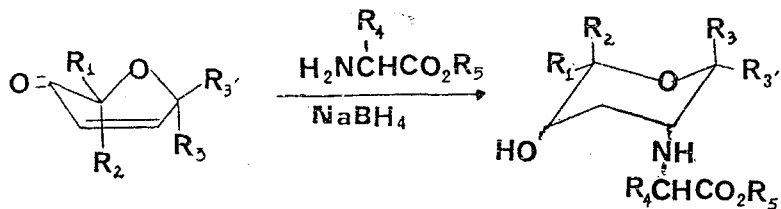


Σχήμα 50.

vi) Προσθήκη αμινοξέων

Η προσθήκη των αμινοξέων στο κέντρο Michael των 2H-πυραν-3(6H)-ονών έχει γίνει στο εργαστήριο Γενικής Χημείας του Γ.Π.Α.¹⁰¹

και οδηγεί σε προϊόντα που η στεreoχημεία τους εξαρτάται από τους υποκαταστάτες R_1 και R_2 (Σχήμα 51).



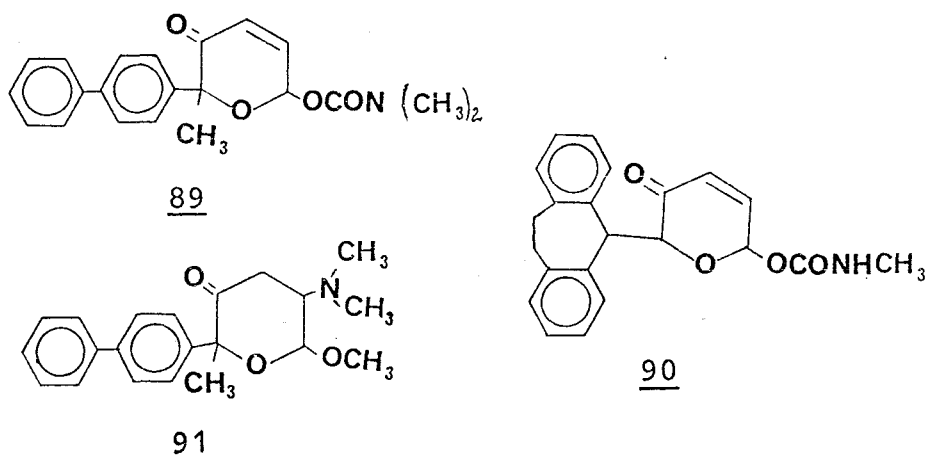
Σχήμα 51.

2.5. ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΩΝ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ

Οι 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον τόσο για την κοκκιδιοστατική^{68,96}, μυκητοκτόνο και αντιμικροβιακή συμπεριφορά τους, όσο και ως ενδιάμεσα στη σύνθεση σπανίων σακχαρώων, φερομονών^{102,166}, αντιβιοτικών¹⁰³, αναλόγων κουμαρινών¹⁰⁴, παραγώγων στεροειδών⁶⁷ κλπ.

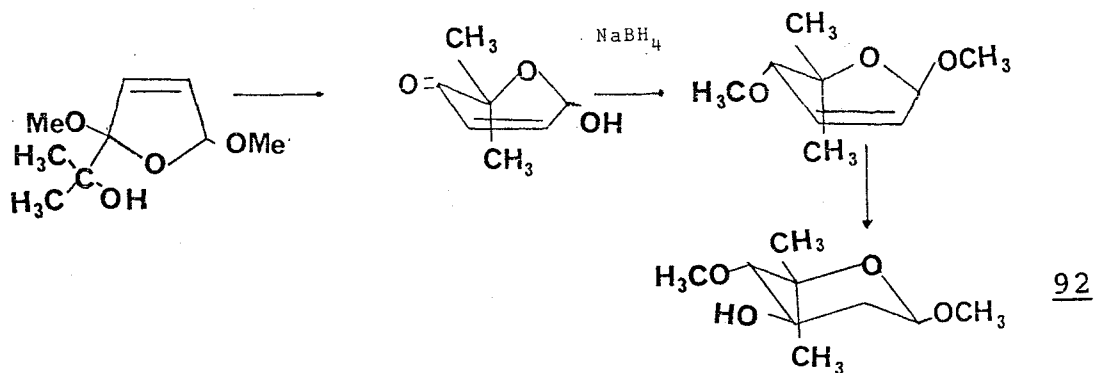
Η μελέτη της βιολογικής τους δράσης οδήγησε στα παρακάτω συμπεράσματα :

- α) Την καλύτερη αντικοκκιδιακή συμπεριφορά έχουν τα καρβαμιδικά παράγωγα των 2-διυποκατεστημένων πυρανονών και συγκεκριμένα οι ενώσεις 89 και 90, όπως και το προϊόν 91 που οδήγησε σε μια νέα κατηγορία παραγώγων με ηυξημένη δράση.
- β) Τα 1-Ο αιθερικά παράγωγα καθώς και μερικά καρβαμιδικά που συνδυάζονται με υποκαταστάτες στη θέση C-5 που φέρουν χλώριο, είναι δραστικά κατά των θετικών κατά Gram βακτηρίων.
- γ) Μυκητοκτόνο δράση παρουσιάζουν κατά της *Microsporum gypseum*, του *Trichophyton granulorum* και της *Candida albicans*.



Ως ενδιάμεσα έχουν χρησιμοποιηθεί στη σύνθεση πολλών ερα-
στικών μορίων, όπως π.χ. στη σύνθεση :

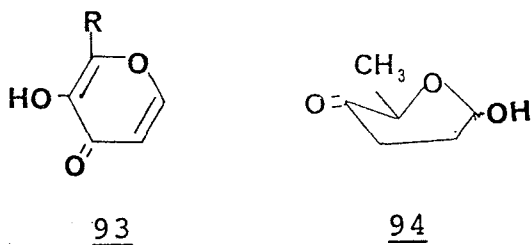
- α) της νοβοβιόζης 92⁸⁶ (Σχήμα 52), δηλαδή στη σύνθεση του
σακχαρικού δακτυλίου της νοβοβιοσύνης.



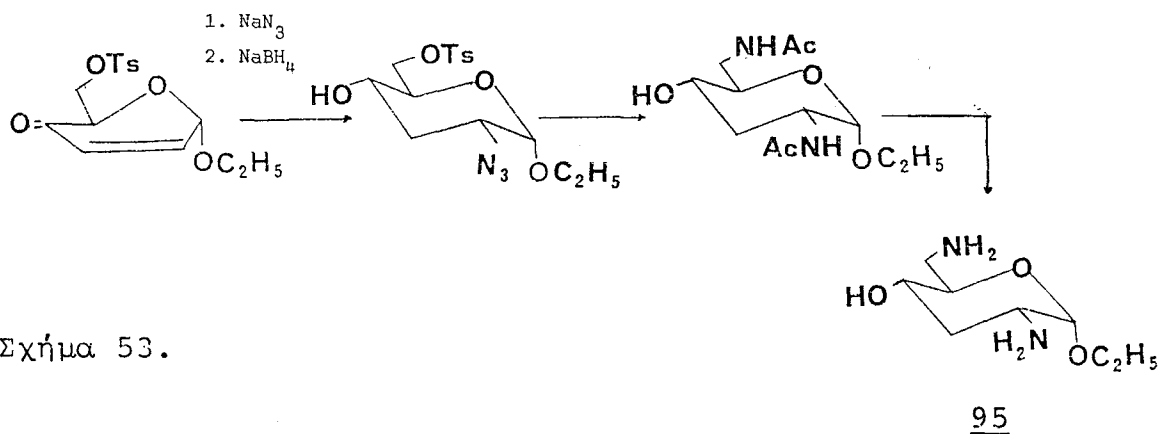
Σχήμα 52.

- β) των παραγώγων μαλτόλης 93^{64,65,63α}

- γ) της Cinerulose A 94¹⁰⁵

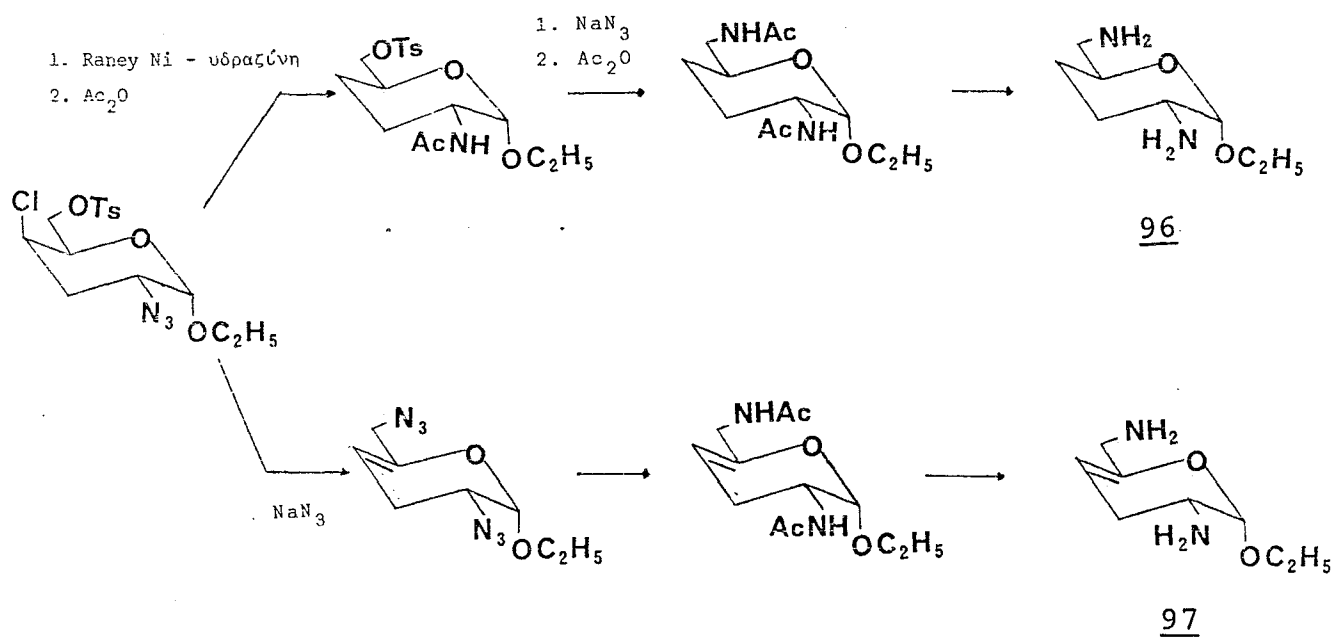


δ) της τομπροζαμίνης 95⁹³ (Σχήμα 53).



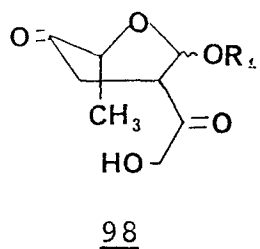
Σχήμα 53.

ε) της σισοζαμίνης 97⁶⁸ και της πουρπουροζαμίνης 96¹⁰⁶ (Σχήμα 54).

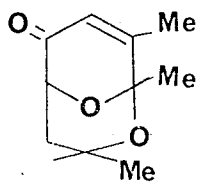


Σχήμα 54.

στ) της πιλλαρόζης 98^{107,108,109,110}



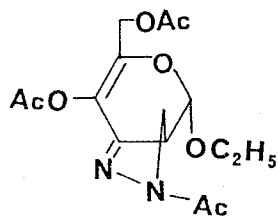
ζ) του αντιβιοτικού τριανταμυκίνη^{111,112} 99



99

η) της λακτόνης Prelong - Gerassi^{113,114,115}

θ) ενώσεων με αντιθρομβωτικές ιδιότητες 100¹¹⁶



100

ι) βάσεων Mannich¹¹⁷, φερομονών¹⁰²

κ) συμπαθομιμητικών αμινών^{165,167}

Π Ρ Ο Υ Μ Υ Κ Ι Ν Η

3.1. ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΕΣ ΣΤΟ BOTRYTIS CINEREA ^{118,119}3.1.A. Εισαγωγή

Ο *Botrytis cinerea* ανήκει στα παθογόνα που προκαλούν σημαντικές ζημιές, τόσο στον αγρό (σταφύλια, φράουλες, κηπευτικά), όσο και μετά τη συγκομιδή (μήλα, αχλάδια). Προσβάλλει ακόμα και τα καλλωπιστικά φυτά.

Ο μύκητας αυτός που είναι υπεύθυνος για τις ασθένειες τις γνωστές ως γκρίζες (ή τεφρές) σήψεις, αναπτύσσεται στους υγρείς, στους εξασθενημένους, ακόμη και στους νεκρούς φυτικούς ιστούς. Προσβάλλει τα φυτά όλων των ηλικιών και σε όλα σχεδόν τα μέρη τους (φύλλα, άνθη, καρπούς, στελέχη, ρίζες). Σε συνθήκες υψηλής ατμοσφαιρικής υγρασίας, τα όργανα που έχουν προσβληθεί καλύπτονται από τη χαρακτηριστική γκρίζα εξάνθηση του παράσιτου. Οι εξανθήσεις είναι πυκνές και αποτελούνται από τους κονιδιοφόρους και τα κονίδια. Επάνω δε ή μέσα στους ιστούς μπορούν να σχηματισθούν και τα σκληρώτια.

Για τα μηλοειδή αποτελεί τη δεύτερη, μετά το φουζικλάδιο, από άποψη σπουδαιότητας, μετασυλλεκτική ασθένεια. Και αυτό γιατί δεν ελέγχεται η αύξηση του μύκητα, με αποθήκευση στους 0° C. Ο *Botrytis* προσβάλλει και τα κεράσια καθώς και άλλα πυρηνόκαρπα, ιδίως όταν επικρατεί υγρός καιρός πριν από τη συγκομιδή. Ξεκινά με μια κηλίδα στο φλοιό, ανοικτού κίτρινου ή καστανού χρώματος, για να εμφανισθεί αργότερα η αρχικά λευκή και μετά η χαρακτηριστική γκρίζα μούχλα.

Τη μεγαλύτερη όμως καταστροφή ο *Botrytis cinerea* προκαλεί στα σταφύλια. Η περιοχή της ρόγας που προσβάλλεται εμφανίζεται

αρχικά ανοικτοκαστανή, γρήγορα όμως χάνει την υγρασία της, ζαρώ-
νει και στο τέλος "μουμιοποιείται". Όταν βρεθεί στην αποθήκη
εξαπλώνεται και στις γειτονικές ρόγες, οπότε δημιουργούνται φω-
λιές από ρόγες που σαπίζουν.

Στη χώρα μας ζημιές προκαλούνται και στον αμπελώνα, στις
όψιμες ποικιλίες (σιδερίτης), όταν υπάρχουν βροχές νωρίς το φθι-
νόπωρο. Άλλωστε επειδή ο μύκητας αναπτύσσεται σε μεγάλη ποικι-
λία φυτικών υποστρωμάτων που μπορεί να υπάρχουν στον αμπελώνα,
μεταφέρονται τα κονίδιά του με τον αέρα πάνω στα σταφύλια.

Ακόμη, δημιουργεί σημαντικό πρόβλημα στην τοματοκαλλιέρ-
γεια. Τόσο στην υπαίθρια, όσο και στην υπό κάλυψη. Η σήψη προ-
χωρεί σε βάθος και στις πράσινες και στις ώριμες τομάτες, ακόμη
και σε χαμηλές θερμοκρασίες. Μπορεί να προκαλέσει πλήρη κατα-
στροφή της παραγωγής, όταν εκδηλωθεί σε φυτώρια, ενώ οι απώλειες
σε ηπιώτερες προσβολές φθάνουν το 12%.

Στους καρπούς της τομάτας και στα άνθη της τριανταφυλλιάς
η προσβολή μπορεί να εμφανιστεί και με τη μορφή της κηλίδας φα-
ντάσματος (ghost spot), δηλαδή με την εμφάνιση στην επιφάνεια
των καρπών ή των πετάλων μικρών λευκών κηλίδων με σκούρο πράσινο
κέντρο.

3.1.Β. Χημική Καταπολέμηση

Για την προστασία των εναέριων φυτικών μερών συνιστάται
προληπτικός ψεκασμός κάθε επτά μέρες με κάποιο οργανικό μυκητοκτό-
νο. Συνήθως τα φάρμακα εναλλάσσονται, γιατί σε πολλές περιοχές
έχει εμφανιστεί ανθεκτικότητα του παράσιτου.

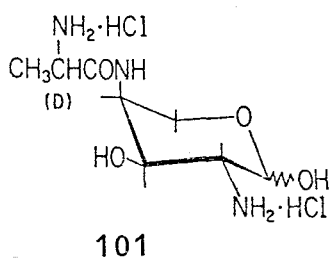
Συμπερασματικά λοιπόν, ο *Botrytis cinerea* αποτελεί μάλιστα
στις καλλιέργειες και η ανάγκη της εύρεσης ενός αντιβιοτικού που
να τον καταπολεμά είναι μεγάλη.

3.2. ΠΡΟΥΜΥΚΙΝΗ

3.2.A. Απομόνωση - Δομή - Τρόπος Δράσης

Το αντιμυκητιακό αντιβιοτικό, προουμυκίνη, απομονώθηκε από τον Hata ¹²⁰ και τους συνεργάτες του το 1971, στη μορφή του διυδροχλωρικού της άλατος, από καλλιέργεια στρεπτομυκήτων. Παρεμποδίζει ισχυρά την ανάπτυξη φυτοπαθογόνων μυκήτων, όπως τη *Sclerotinia sclerotiorum* και του *Botrytis cinerea* ^{121α} αναστέλλοντας την πρωτεϊνοσύνθεση και τη σύνθεση των ριβονουκλεϊνικών τους οξέων ^{121β}.

Τελευταία, ανακοινώθηκε και η αντικαρκινική της δράση ¹²². Είναι ¹²³ η 4-D-αλανυλαμινο-2-αμινο-2,4-διδεοξυ-L-αραβινοπυρανόζη 101 (Σχήμα 55).



Σχήμα 55. Προουμυκίνη

Το β ανωμερές της κρυσταλλώνει από MeOH και το α ανωμερές από EtOH και H₂O. Στον πίνακα 3 φαίνονται οι φυσικές σταθερές των δύο ανωμερών της.

Πίνακας 3. Φυσικές σταθερές ανωμερών προουμυκίνης

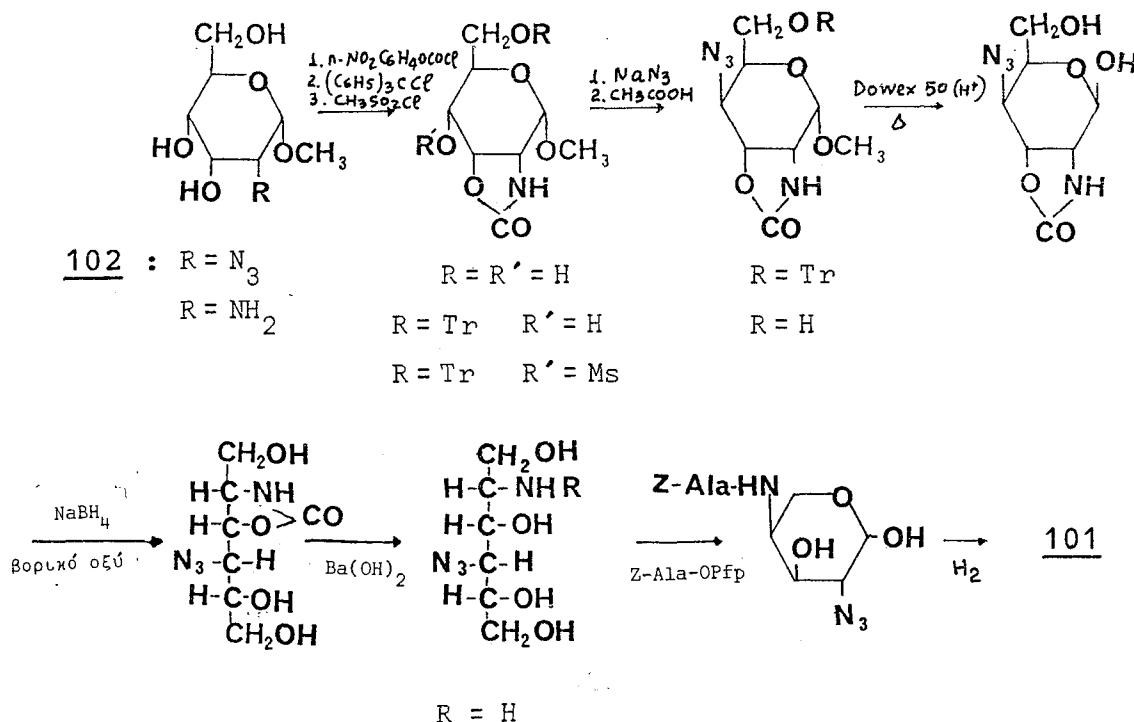
	Σημείο τήξεως	$[\alpha]_D$
α ανωμερές διυδροχ. άλας	184 - 185° C	+68.8° C = 0.5 MeOH
β ανωμερές διυδροχ. άλας	198 - 200° C	+115.0° C = 0.5 MeOH

Για τη σύνθεση των μεθυλογλυκοζιτών της με MeOH παρουσία οξέος¹²³, απαιτείται αρχικά η προστασία των αμινομάδων π.χ. με την καρβοβενζοξυ-ομάδα. Και τούτο διότι σ' όλα τα 2-αμινο-2-δεοξυσάκχαρα η πρωτονίωση της αμινομάδας παρεμποδίζει τη γλυκοζι-δίωση στον C-1¹²⁴.

3.2.B. Παρασκευές της Προυμυκίνης

Από τις μεθόδους παρασκευής της προμυκίνης, που υπάρχουν μέχρι σήμερα, οι τρεις χρησιμοποιούν ως πρώτη ύλη τα σάκχαρα και η τέταρτη κάποιο παράγωγο της L-σερίνης.

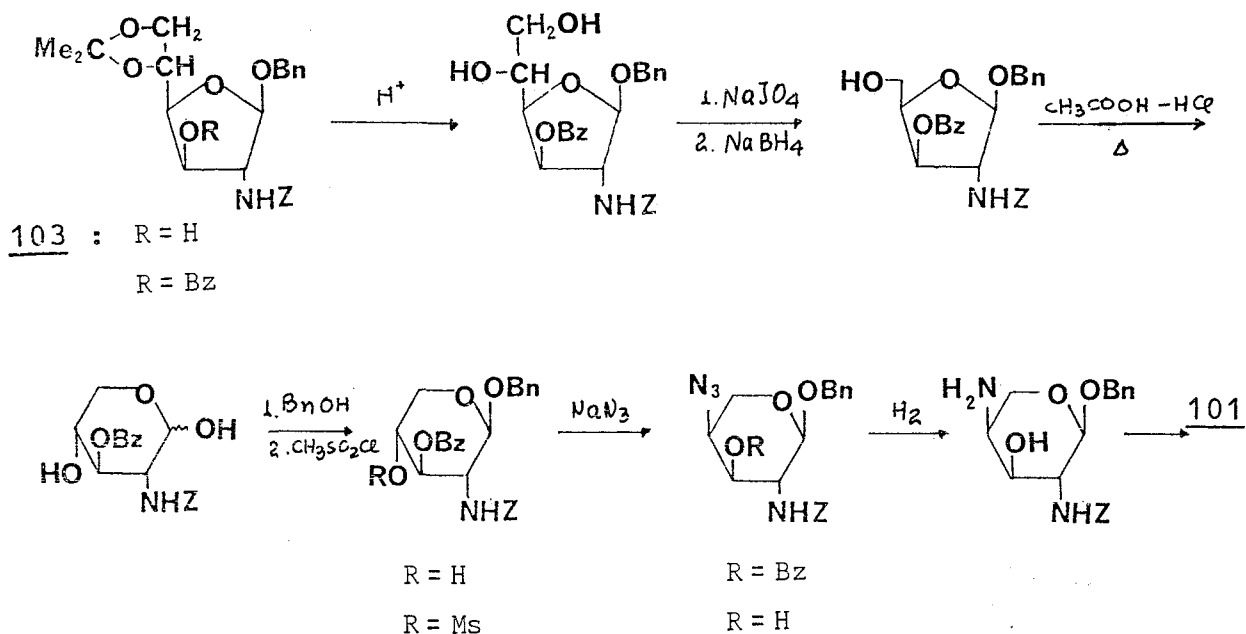
Η πρώτη σύνθεσή της, που επιβεβαίωσε και τη δομή της, έγινε από τον Kuzuhara¹²⁵. Χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη ο μεθυλο-2-αζιδο-2-δεοξυ-α-D-αλλοπυρανοζίτης 102, που παρασκευάζεται από τη γλυκόζη ύστερα από αρκετά στάδια¹²⁶. Η πορεία που ακολουθείται φαίνεται στο σχήμα 56.



Tr = τριτυλο-

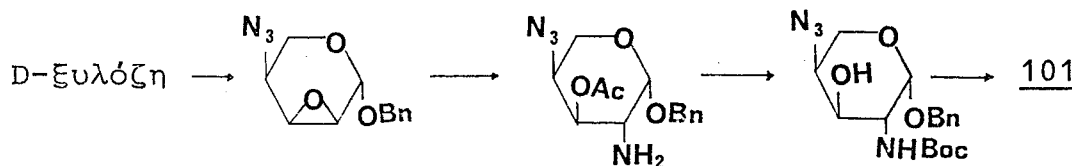
Σχήμα 56. Σύνθεση της προμυκίνης από τον μεθυλο-2-αζιδο-2-δεοξυ-α-D-αλλοπυρανοζίτη 102.

Στη δεύτερη σύνθεσή της¹²⁷, χρησιμοποιείται ο βενζυλ-2-(βενζυλοξυκαρβονυλ-) αμινο-2-δεοξυ-5,6-Ο-ισοπροπυλιδενο-β-D-γλυκοφουρανοζίτης 103, που επίσης παρασκευάζεται από τη γλυκόζη (Σχήμα 57).



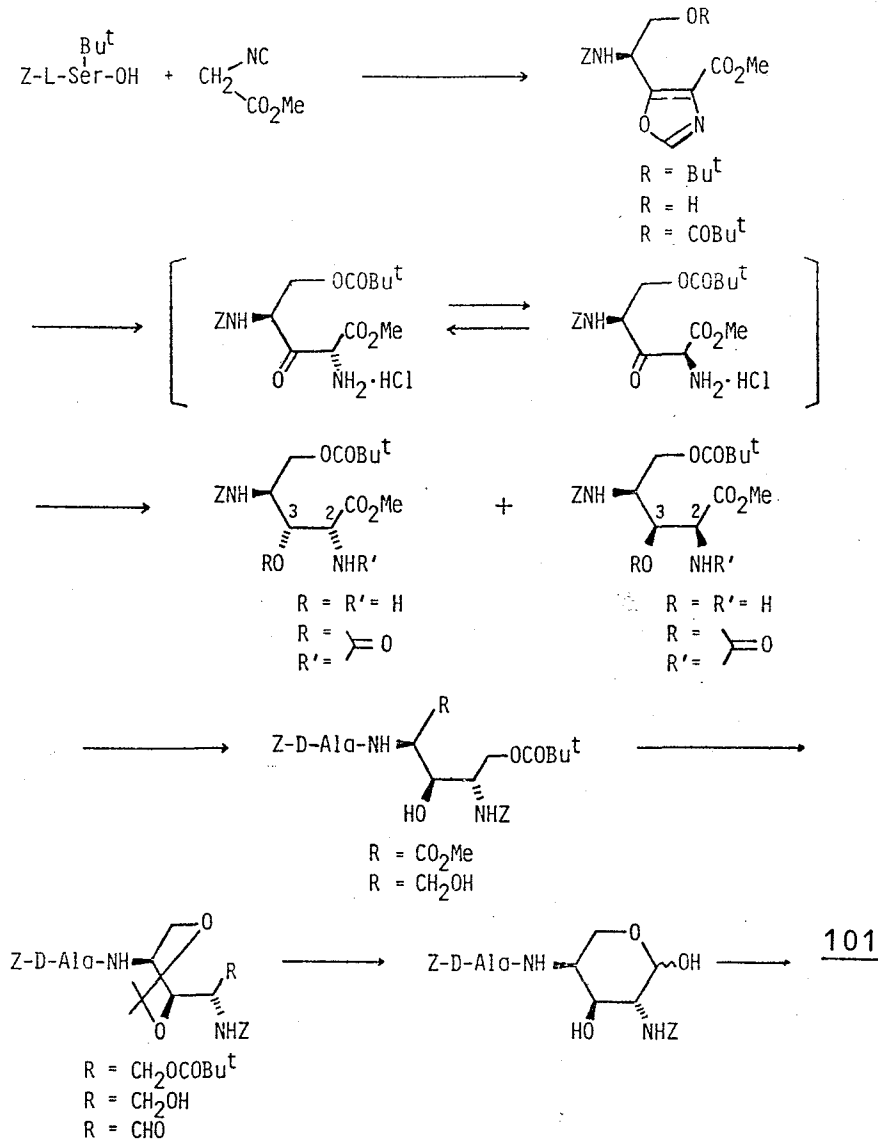
Σχήμα 57. Σύνθεση της προμυκίνης από τον βενζυλ-2-(βενζυλοξυκαρβονυλ-) αμινο-2-δεοξυ-5,6-Ο-ισοπροπυλιδενο-β-D-γλυκοφουρανοζίτη.

Στην τρίτη σύνθεσή της, η πρώτη ύλη είναι η D-ξυλόζη¹²⁸ (Σχήμα 58).



Σχήμα 58. Σύνθεση της προμυκίνης από D-ξυλόζη

Και στην τέταρτη ολική της σύνθεση, που δεν χρησιμοποιείται η "συνταγή" των τριών προηγούμενων μεθόδων (δηλαδή η μετατροπή σακχάρου σε σάκχαρο), οι πρώτες ύλες είναι η L-σερίνη και ο ισοκυανοξικός μεθυλεστέρας¹²⁹ (Σχήμα 59).



Σχήμα 59. Σύνθεση της προουμκίνης από L-σερίνη

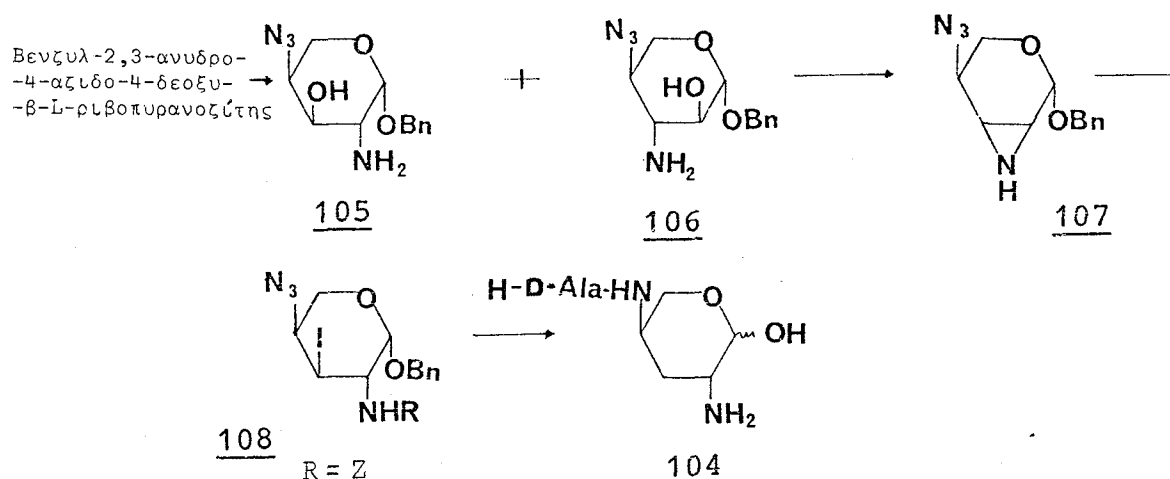
3.2.Γ. Ανάλογα Πroumκίνης. 3-Δεοξυπroumκίνη

Για τη συσχέτιση τώρα της δομής με τη βιολογική δράση της προουμκίνης, έχει παρασκευαστεί μια σειρά αναλόγων της, όπου οι χημικές τροποποιήσεις έχουν γίνει στο σακχαρικό της τμήμα.

Ο Hashimoto¹³⁰ οδηγήθηκε στη σύνθεση της 3-δεοξυπroumκίνης 104, μετά τα αποτελέσματα των ερευνητικών δραστηριοτήτων του Umezawa πάνω στα αμινοκυκλιτόλο-αντιβιοτικά, όπου η απομάκρυνση της υδροξυλομάδας του C-3' στη καναμκίνη^{131,132,36} οδήγησε σε αύξηση της δραστηριότητας. Ενώ η μετατροπή της σε μεθυλ-αιθέρα¹³³

κατέστησε το προϊόν ανενεργό λόγω της στερεοχημικής παρεμπόδισης, που προκαλεί η μεθοξυ-ομάδα, στη σύνδεση του αντιβιοτικού και του βακτηριακού ριβοσώματος.

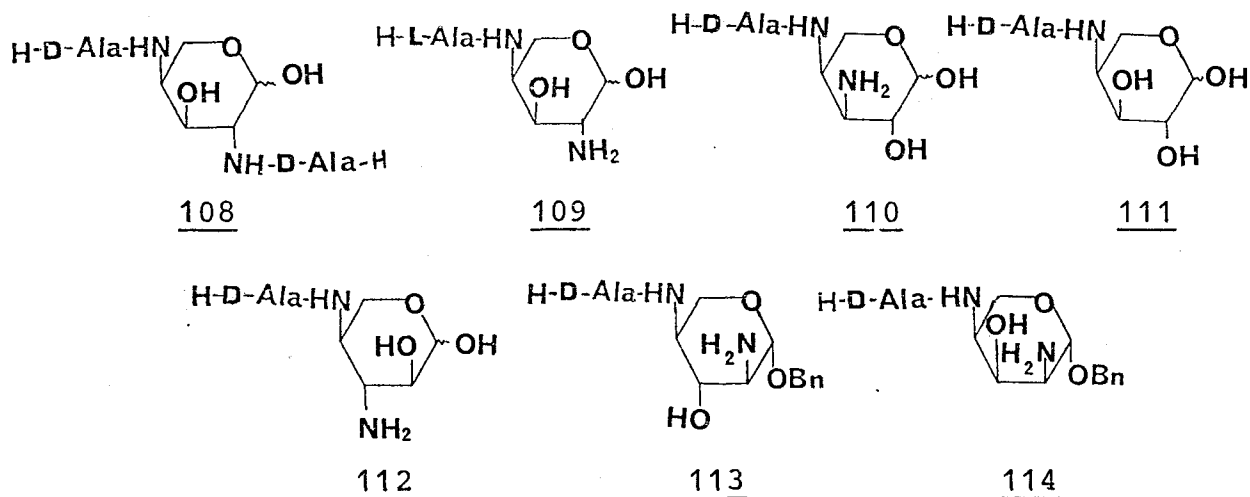
Χρησιμοποιεί ως πρώτη ύλη τον βενζυλ-2,3-ανυδρο-4-αζιδο-4-δεοξυ-β-L-ριβοπυρανοζίτη, η αμμωνόλυση του οποίου δίνει το μείγμα των 105 και 106 (Σχήμα 60). Ακολουθεί ο σχηματισμός ενός δακτυλίου αζιριδίνης (107) και άνοιγμα αυτού με NaI (108). Η αναγωγή του 108, η σύζευξή του με την D-αλανίνη και η απομάκρυνση των προστατευτικών ομάδων δίνει την 3-δεοξυπρουμικίνη 104.



Σχήμα 60. Σύνθεση της 3-δεοξυπρουμικίνης

Επίσης έχει παρασκευαστεί το ανάλογο 108¹²⁷ όπου με την D-αλανίνη έχει ακυλιωθεί εκτός από την αμινομάδα του C-4 και η αμινομάδα του C-2. Στο 109¹²⁷ η D-αλανίνη έχει αντικατασταθεί από την L-αλανίνη. Στο 110¹³⁰ έχει γίνει αμοιβαία ανταλλαγή της αμινομάδας του C-2 με την υδροξυλομάδα του C-3, ενώ στο 111¹³⁰ η αμινομάδα του C-2 έχει αντικατασταθεί από υδροξυλομάδα. Επί πλέον έχουν παρασκευαστεί τα ανάλογα 112¹²⁸, 113 και 114¹³⁴.

Η εξέταση των αντιμυκητιακών ιδιοτήτων αυτών των συνθετικών αναλόγων έδειξε ότι η παρουσία της D-αλανίνης στη θέση C-4 και της αμινομάδας στη θέση C-2, είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη της βιολογικής δράσης. Επίσης η 3-δεοξυπρουμικίνη είναι γενικά ισχυρότερο μυκητοκτόνο από την προυμικίνη (Πίνακας 4) και έχει παρόμοια με αυτήν αντιλευχαιμική δράση (Πίνακας 5)¹³⁰.



Πίνακας 4. Μυκητοκτόνος δράση προυμικίνης και 3-δεοξυπρουμικίνης¹³⁰

	3-δεοξυπρουμικίνη σε mg / ml			Βιβλιογραφικές MIC τιμές της προυμικίνης
	100	10	1	
<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	100	30.4	13.0	< 25
<i>Botrytis cinerea</i>	100	65.8	31.6	< 25
<i>Diaporthe citri</i>	100	12.1	15.2	200 - 400
<i>Cochliobolus miyabeanus</i>	44.0	10.0	10.0	400 - 800
<i>Piricularia oryzae</i>	18.6	7.1	0	800
<i>Rhizoctonia solani</i>	54.8	19.4	0	>800
<i>Pythium debaryanum</i>	16.9	1.1	0	>800
<i>Fusarium (oxysporum)</i>	15.6	0	0	>800
<i>Vabalsa ceratoperum</i>	100	16.2	0	-
<i>Colletoriclum lagenorium</i>	100	13.0	4.3	-
<i>Roseltinia necatrix</i>	60.7	0	0	-
<i>Alternaria mali</i>	23.9	13.0	13.0	-

Πίνακας 5. Αντιλευχαιμική δράση¹³⁰

Προϊόν	Δόση mg / kg	Μέσος χρόνος επιζώντων σε μέρες (T)	T / C
Έλεγχος	-	10.6 (C)	1.00
3-Δεοξυπρουμικίνη	50	12.2	1.15
3-Δεοξυπρουμικίνη	100	12.8	1.21
3-Δεοξυπρουμικίνη	200	12.9	1.22
Προυμικίνη	100	-	1.35

Α Μ Ι Ν Ο Σ Α Κ Χ Α Ρ Α

4.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΩΝ

Τα αμινοσάκχαρα είναι ενώσεις ευρέως διαδεδομένες στη φύση και αποτελούν βασικά τμήματα διάφορων φυσικών προϊόντων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν αυτά που απαντώνται ως συστατικά αντιβιοτικών, όπως είναι η δαφνοζαμίνη (συστατικό των αντικαρκινικών αντιβιοτικών ανθρακυκλίνης, όπως η δαφνομυκίνη και αντριαμυκίνη) και η νεοζαμίνη C (συστατικό της νεομυκίνης C).

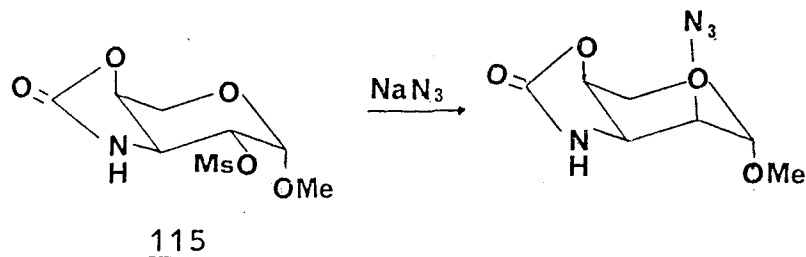
Κατά τη διάρκεια των δυο τελευταίων δεκαετιών, ιδιαίτερες προσπάθειες έχουν καταβληθεί για τη σύνθεση τέτοιων αμινοσακχάρων, παραγώγων, ισομερών και αναλόγων τους. Τέτοιες συνθέσεις, εκτός από την καθαρά χημική αξία τους, συμβάλλουν στη χημεία των αντιβιοτικών δίνοντας διαθέσιμες :

- α) χρήσιμες ενώσεις - μοντέλα, για την ταυτοποίηση και τον προσδιορισμό της δομής των νέων αντιβιοτικών
- β) ενδιάμεσες ενώσεις - κλειδιά, για την ολική χημική σύνθεση των αντιβιοτικών και
- γ) συνθετικά ανάλογα, για τη σύνθεση αντιβιοτικών με βελτιωμένες ιδιότητες.

Στο σημείο αυτό θα αναπτύξουμε τις μεθόδους εισαγωγής της αμινομάδας σε σάκχαρο, χωρίς να ασχοληθούμε με τη δυνατότητα σύνθεσης των αμινοσακχάρων από τους μη σακχαρικούς προδρόμους.

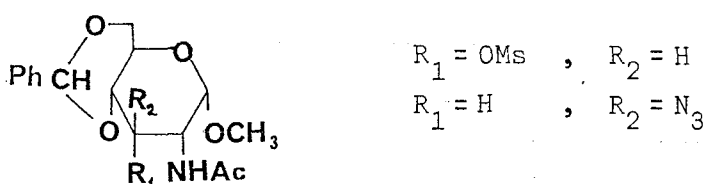
- A. Οι σουλφονυλοξυ-ομάδες αντικαθίστανται με σύγχρονη αναστροφή της δομής τους (μηχανισμός SN_2) από ποικιλία νουκλεόφιλων ανιόντων. Όπως το ανιόν αζιδίου¹³⁵ και την υδραζίνη, που μετά την αναγωγή τους¹³⁶ οδηγούν σε αμινομάδα. Η αντικατάσταση όμως ομάδων στα σάκχαρα δεν είναι πάντοτε τόσο απλή και εξαρ-

τάται από στερεοηλεκτρονικούς παράγοντες. Π.χ. η αντικατάσταση στον C-2, κοντά στο ανωμερικό κέντρο, δεν είναι και τόσο επιτυχής, ωστόσο, αναφέρεται¹³⁷ η σύνθεση της 2,3-διαμινο-2,3-διδεοξυ-ριβόζης από ποσοτική αντικατάσταση του μεθανοσουλφονυλο-παραγώγου 115 με αζίδιο (Σχήμα 61).



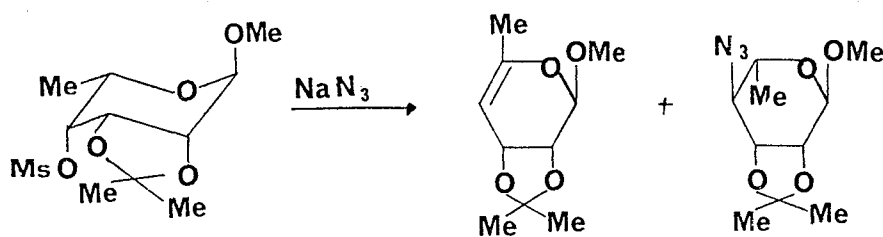
Σχήμα 61.

Η αντικατάσταση στον C-3 γίνεται μόνο στους ριβο-πυρανοζίτες και με καλή σχετικά απόδοση¹³⁸ (Σχήμα 62).



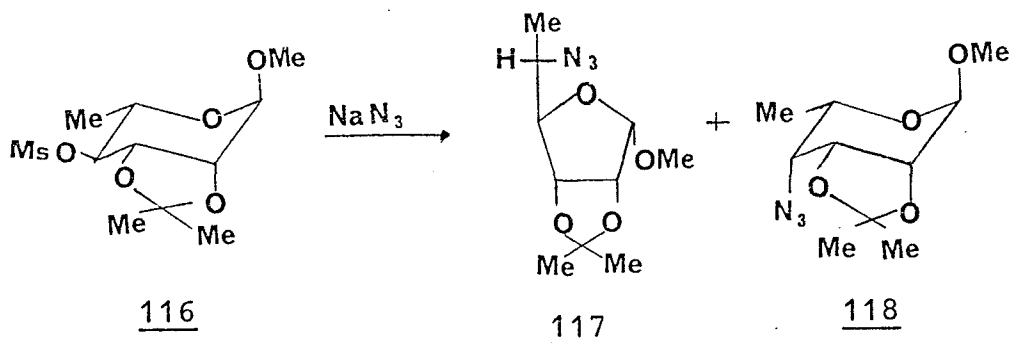
Σχήμα 62.

Η αντικατάσταση στον C-4 που γίνεται μόνο στους γλυκο-, γαλακτο-, ταλο-, ξυλο- και αραβινο-πυρανοζίτες, συνοδεύεται στους ταλο- και γλυκο- και από β-απόσπαση^{139,140} (Σχήμα 63).



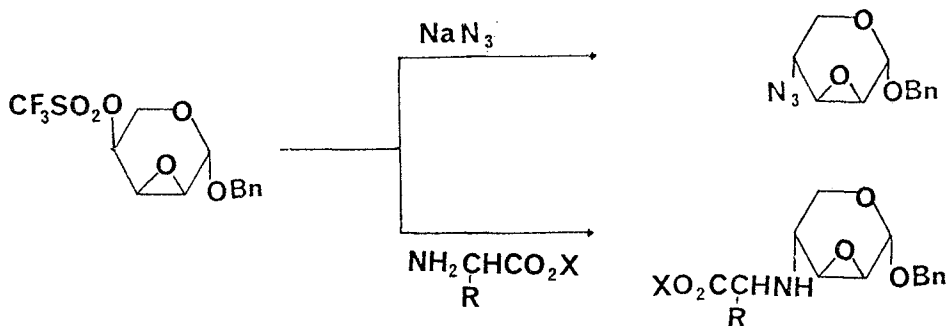
Σχήμα 63.

Ενώ έχει αναφερθεί και η μετατροπή του πυρανοζίτη σε φουρανοζίτη ¹⁴¹ (Σχήμα 64). Π.χ. η 116 δίνει σε DMF κυρίως τον φουρανοζίτη 117 και σε πολύ μικρή απόδοση το προϊόν της αντικατάστασης 118.



Σχήμα 64.

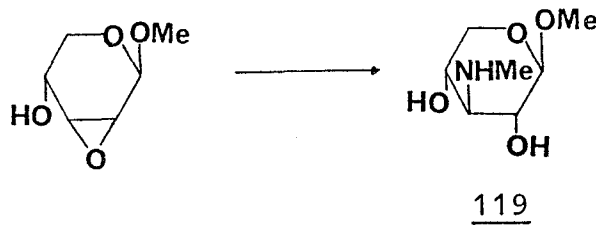
Για να αντιμετωπισθούν οι δυσκολίες της αντικατάστασης των σουλφονυλοξυ- ομάδων από νουκλεόφιλα, ο Woelter πρότεινε τη σύνθεση των τριφθορομεθανοσουλφονυλο- εστέρων που αντικαθίστανται πολύ εύκολα τόσο σε πρωτοταγές όσο και δευτεροταγές ανθρακοάτομο κατά την επίδραση NaN_3 ¹⁴², NH_3 ¹⁴³ και καταλλήλως προστατευμένων αμινοξέων ¹⁴⁴ (Σχήμα 65).



Σχήμα 65.

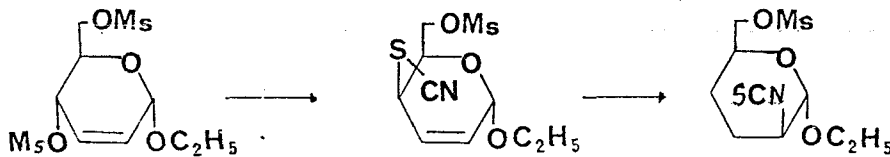
Ακόμη πρέπει να σημειώσουμε ότι είναι δυνατή η διατήρηση ¹⁴⁵ της στερεοχημείας του C που φέρει την υδροξυλομάδα κατά τη σύνθεση των αμινοσακχάρων, όταν η υδροξυλομάδα αντικατασταθεί στο πρώτο στάδιο με χλώριο (μηχανισμός SN_2) και στο δεύτερο στάδιο αντικατασταθεί το χλώριο από αζίδιο (πάλι με μηχανισμό SN_2).

Β. Το άνοιγμα ενός εποξειδίου με αμμωνία, αλκυλαμίνες ή αζίδιο είναι η πιο συνηθισμένη μέθοδος σύνθεσης των αμινοσακχαρών ^{146,147}. Το άνοιγμα γίνεται συνήθως διαξονικά (αν και έχει αναφερθεί και cis άνοιγμα του οξιρανικού δακτυλίου). Π.χ. στο σχήμα 66 φαίνεται η σύνθεση της γεντοζαμίνης ¹⁴⁸ 119, όπου η γλυκοζιτική μεθοξυ-ομάδα παρεμποδίζει στερεοχημικά την προσέγγιση της αμινομάδας στον C-2 και αυτή εισέρχεται στον C-3.



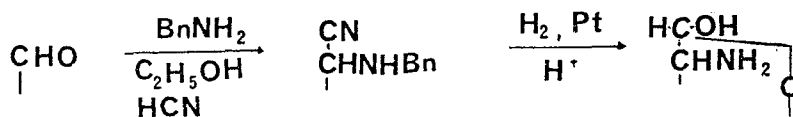
Σχήμα 66.

Γ. Οι γλυκάλες χρησιμοποιούνται από τον Ferrier ¹⁴⁹ για την εισαγωγή της αμινομάδας σε πυρανοζίτη με μετάθεση (Σχήμα 67).



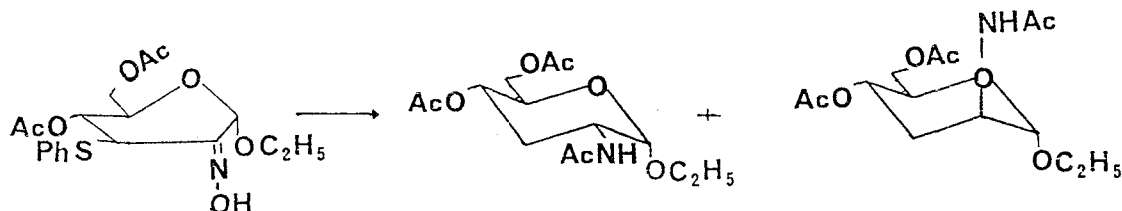
Σχήμα 67.

Δ. Οι αλδόζες με επίδραση HCN παρουσία αμμωνίας ή βενζυλαμίνης δίνουν μετά από υδρογόνωση σε όξινες συνθήκες τα 2-αμινο-2-δεοξυ-σάκχαρα ¹⁵⁰ (Σχήμα 68).



Σχήμα 68.

Ε. Οι οξείμες αναγόμενες με LiAlH_4 ^{151,152}, με διβοράνια ή καταλυτική υδρογόνωση¹⁵³ δίνουν τα αντίστοιχα αμινοσάκχαρα, ως μίγμα συνήθως των δύο επιμερών (Σχήμα 69).



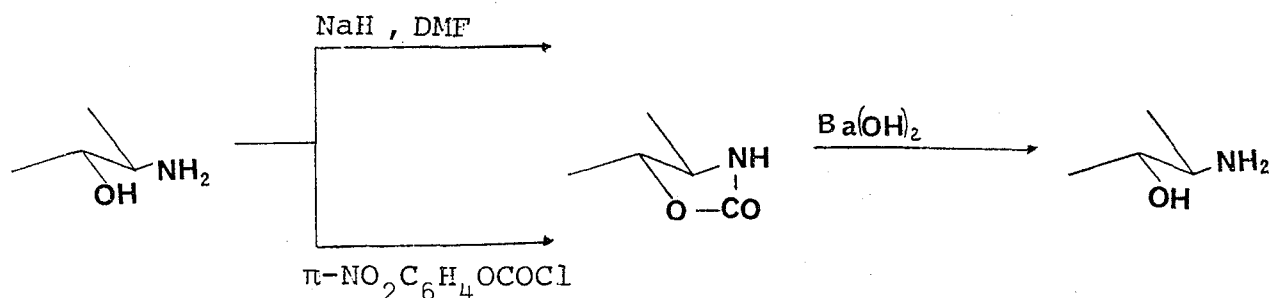
Σχήμα 69.

4.2. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΩΝ

Από τις αντιδράσεις αμινοσακχάρων αναφέρουμε μόνο το σχηματισμό των ακυλο-παράγωγών τους.

Οι αμινομάδες επειδή είναι δραστικότερες των αλκοολικών υδροξυλίων μετατρέπονται εύκολα και εκλεκτικά σε ακετυλο-παράγωγα. Ο Wolfrom¹⁵⁴ εισήγαγε γι' αυτό το σκοπό την τριφθοροακετυλο-ομάδα που απομακρύνεται εύκολα σε μεθανολική αμμωνία.

Αναφέρουμε επίσης τη σύγχρονη προστασία μιας αμινομάδας και ενός γειτονικού trans υδροξυλίου^{155,156} (Σχήμα 70). Η μεγάλη αξία αυτής της προστασίας οφείλεται στο ότι εφαρμόζεται μόνο σε αμινοαλκοόλες και όχι σε διόλες.



Σχήμα 70. Σύγχρονη προστασία $-\text{NH}_2$ και γειτονικού trans $-\text{OH}$.

4.3. ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ L - ΣΑΚΧΑΡΩΝ

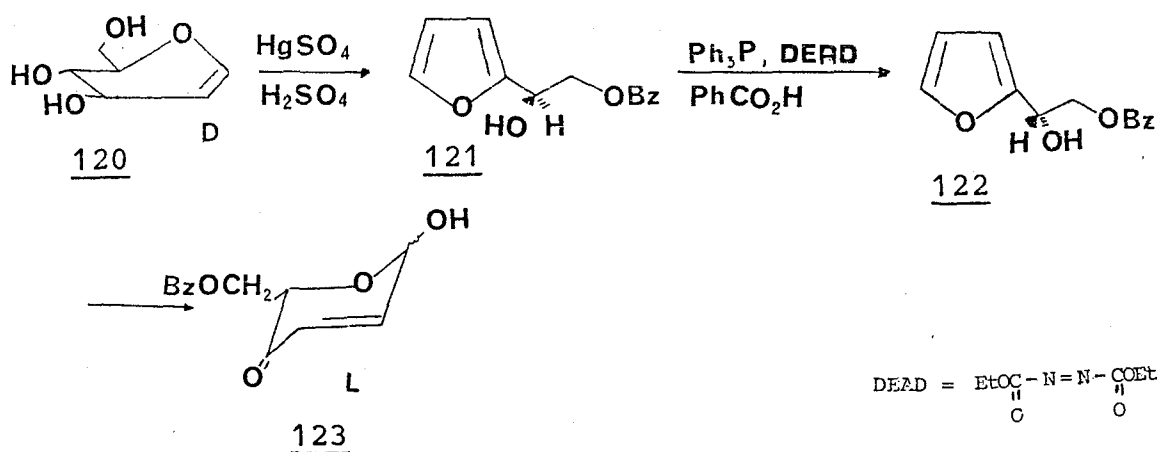
ΣΥΝΘΕΣΗ ΟΠΤΙΚΩΣ ΚΑΘΑΡΩΝ ΣΑΚΧΑΡΩΝ ΑΠΟ ΜΗ ΣΑΚΧΑΡΑ

Είναι γνωστό ότι ενώ τα D-σάκχαρα είναι πανταχού παρόντα στη φύση, μόνο περιορισμένος αριθμός L-σακχάρων υπάρχει. Τα κυριώτερα δε από αυτά είναι L-αμινοσάκχαρα και συστατικά σπουδαίων αντιβιοτικών όπως της δαφνομυκίνης, της αντριάμυκίνης¹⁵⁷, των αντιβιοτικών των αμινοκυκλιτολών.

Δύο όμως εναντιομερή σάκχαρα έχουν συνήθως τελείως διαφορετική βιολογική συμπεριφορά. Για παράδειγμα, ενώ αρκετά από τα L-σάκχαρα έχουν το ίδιο γλυκεϊά γεύση με το D-ισομερές τους, εντούτοις δεν έχουν θρεπτική αξία^{158,159} και μπορούν επομένως να χρησιμοποιηθούν ως γλυκαντικές ύλες στη διατροφή διαβητικών και παχύσαρκων ατόμων.

Από τα παραπάνω είναι σαφής η σημασία των L-σακχάρων και η ανάγκη εύρεσης μεθόδων παρασκευής τους.

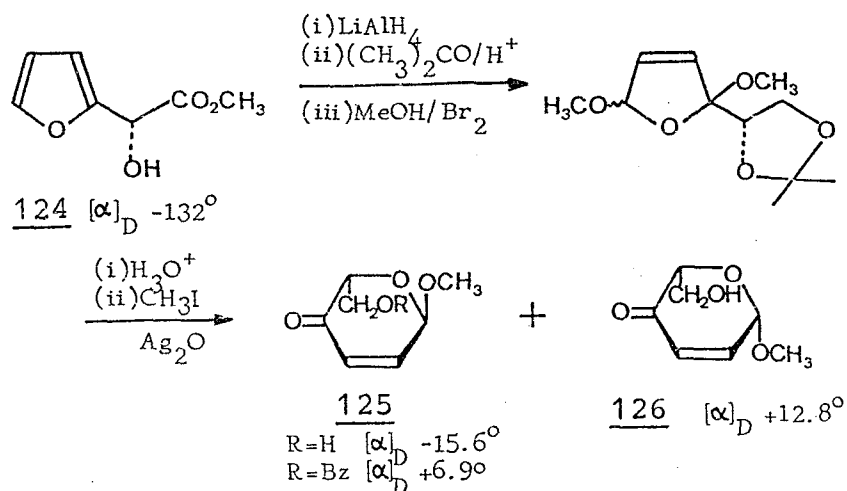
Για τη μετατροπή D-σακχάρου σε L- αναφέρουμε την πιο πρόσφατη μέθοδο¹⁶⁰, όπου η D-γλυκάλη 120 μετατρέπεται στο παράγωγο της 2-φουρφυρουλογλυκόλης 121. Αυτή με αντίδραση Mitsunobu δίδει την 122, όπου το ασύμμετρο κέντρο στον C-2 έχει αναστραφεί και με οξείδωση δίδει το L-σάκχαρο 123 (Σχήμα 71).



Σχήμα 71. Σύνθεση L-σακχάρου από D- .

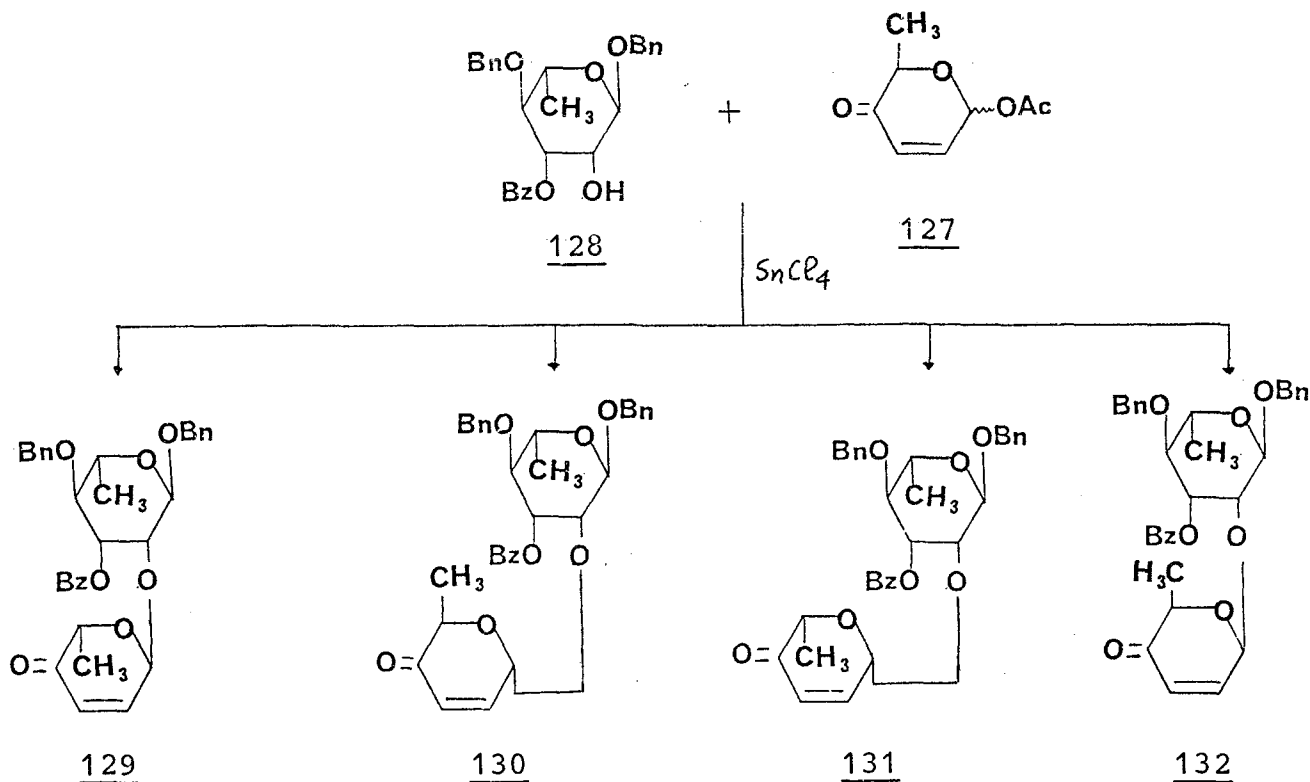
Από ενόνες που προέρχονται από μη σακχαρικούς προδρόμους, ο Achmatowicz συνέθεσε οπτικά καθαρά σάκχαρα αφού διεχώρισε τους

οπτικούς αντίποδες του 2-φουρυλο-γλυκολικού οξέος με βρυκίνη^{161,162}. Έτσι, χρησιμοποιώντας τον R(-)-2-φουρυλο-γλυκολικό μεθυλεστέρα 124 με την πορεία του σχήματος 72 συνέθεσε τις ενώσεις 125 και 126.



Σχήμα 72.

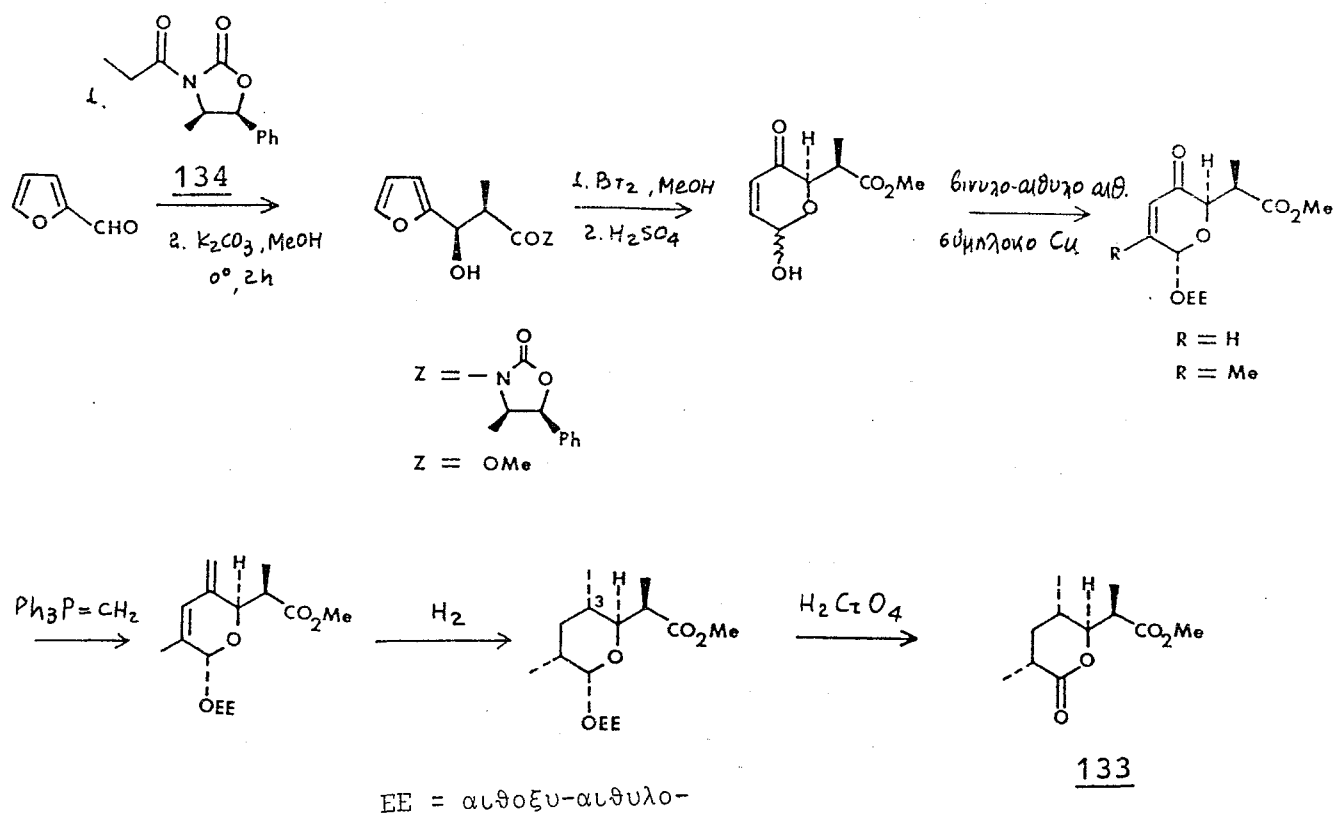
Η γλυκοζιδίωση επίσης της ρακεμικής πυρανόνης 127 με τον 3-Ο-βενζοΐλο-4-α-βενζυλο-α-L-ραμνοπυρανοζίτη 128¹⁶³, οδηγεί στις οπτικώς καθαρές ενώσεις 129, 130, 131 και 132 (Σχήμα 73).



Σχήμα 73.

Η αναλογία των 129 : 130 : 131 : 132 είναι 10 : 10 : 1 : 1

Όμως, ούτε η πρώτη ούτε η δεύτερη σύνθεση είναι γενικές, ώστε να χρησιμοποιηθούν στην παρασκευή ενός σακχάρου με καθορισμένη απεικόνιση. Και τούτο διότι η πρώτη μεν μέθοδος απαιτεί την παρουσία ενός καρβοξυλίου στο φουρανοπαράγωγο δια να διαχωριστεί ο οπτικώς καθαρός εστέρας, η δε δεύτερη δίνει την ενόνη αναγαστικά γλυκοζιδιωμένη με το σάκχαρο. Τέλος, ο Martin¹⁶⁴ παρασκεύασε από φουρφουράλη τον μεθυλεστέρα της λακτόνης Prelong - Djerassi 133 προσθέτοντας το οπτικά καθαρό ιμίδιο 134 (Σχήμα 74, Μέθοδος Evans).



Σχήμα 74.

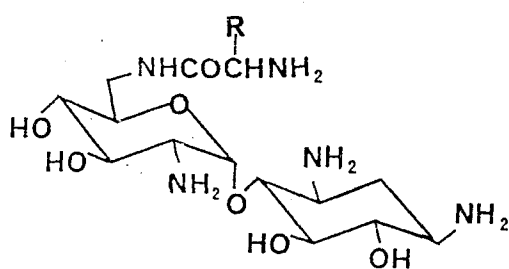
ΜΕΡΟΣ Β'

Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο V

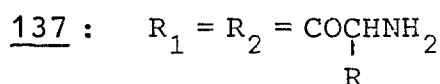
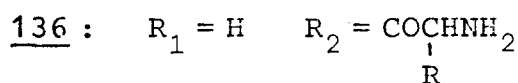
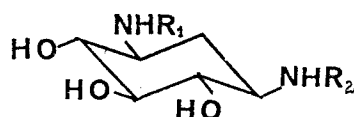
Σ Κ Ο Π Ο Σ Κ Α Ι Α Ι Τ Ι Ο Λ Ο Γ Η Σ Η Τ Η Σ Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η Σ

Απ' όσα αναφέρθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια, είναι προφανής η αναγκαιότητα για την εύρεση νέων αντιβιοτικών, ώστε να ξεπεραστούν τα προβλήματα της τοξικότητας και της ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών. Όσον αφορά τα αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικά, η μέθοδος της μουταςύνθεσης για την παρασκευή τροποποιημένων αντιβιοτικών με βελτιωμένες ιδιότητες, φαίνεται ιδιαίτερα ελκυστική και κερδίζει συνεχώς έδαφος σε σχέση με τις καθαρά χημικές μεθόδους, την ολική σύνθεση ή τη χημική τροποποίηση.

Σ' αυτόν τον τομέα στρεφόμενοι και εμείς, θέσαμε ως πρώτο στόχο τη σύνθεση παραγώγων της νεαμίνης (135) και της 2-δεοξυστρεπταμίνης με αμινοξέα (136) και (137) ώστε να χρησιμοποιηθούν στη μουταςύνθεση νέων αντιβιοτικών.



135



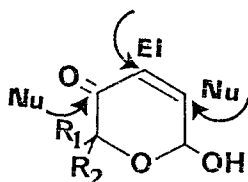
Η 2-δεοξυστρεπταμίνη αποτελεί δομικό λίθο των αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικών και η νεαμίνη, συστατικό της νεομυκίνης, έχει από μόνη της αντιβακτηριακή δράση. Η παρουσία του αμινοξέος που συνή-

θως μειώνει την τοξικότητα και αυξάνει τη διαλυτότητα, ελπίζουμε ότι θα οδηγήσει σε προϊόντα μετά τη μουτασύνθεση με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα. Ιδίως αναμένεται ότι τα αντιβιοτικά που θα προκύψουν θα είναι δραστικά έναντι των ανθεκτικών στελεχών που αδρανοποιούν ενζυματικά τα μητρικά στις θέσεις 6', 1 και 3, αφού αυτές έχουν ήδη τροποποιηθεί.

Συγχρόνως, κρίναμε απαραίτητη τη μελέτη της αντιμικροβιακής δράσης των παραγώγων της νεαμίνης με τα διάφορα αμινοξέα, ώστε να συσχετισθεί το είδος του αμινοξέος με τη βιολογική δράση. Η σωστή επιλογή του αμινοξέος πιστεύουμε ότι θα οδηγήσει μετά τη μουτασύνθεση σε αντιβιοτικό με βελτιωμένες ιδιότητες.

Τα αμινοσάκχαρα όμως που απαντώνται στα αμινογλυκοζιδικά αντιβιοτικά μπορούν να παρασκευασθούν και από μη σακχαρικούς προδρόμους.

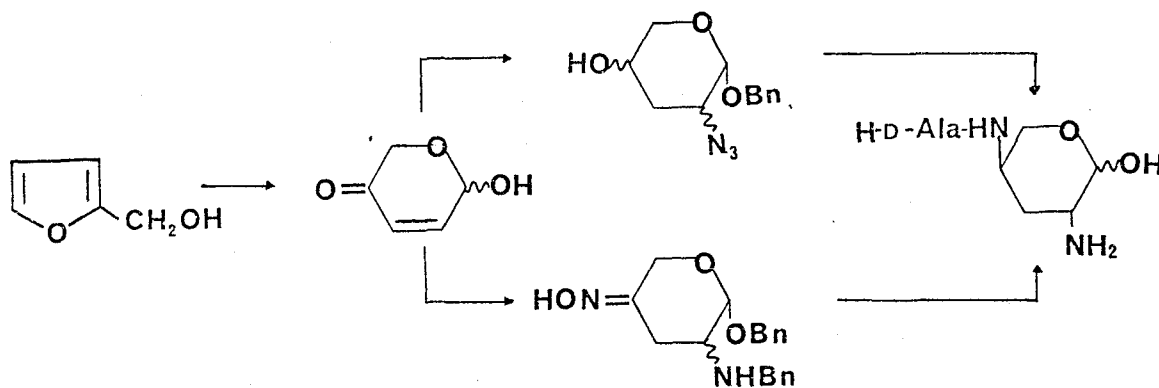
Οι 2H-πυραν-3(6H)-όνες, ενώσεις που παρουσιάζουν από μόνες τους αξιόλογη βιολογική δράση (μυκητοκτόνο, αντιβακτηριακή, αντι-κοκκιδιακή) μας παρέχουν αυτές τις συνθετικές δυνατότητες. Λόγω της δομής τους, μπορούν να αντιδράσουν με πυρηνόφιλα και ηλεκτρονιόφιλα αντιδραστήρια (Σχήμα 75).



Σχήμα 75.

Ειμεταλλευόμενοι λοιπόν τις ιδιότητες αυτές των 2H-πυραν-3(6H)-ονών, σκεφθήκαμε ότι θα μπορούσαμε να συνθέσουμε την 3-δεοξυπρουμικίνη που συνδυάζει αφ' ενός μεν ισχυρή μυκητοκτόνο δράση κατά του *Botrytis cinerea* που μαστίζει την Ελληνική Γεωργία και αφ' ετέρου αντιλευχαιμική δράση, από φθηνή πρώτη ύλη.

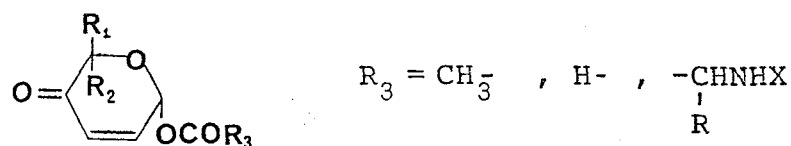
Για να μπορέσουμε όμως να προχωρήσουμε σ' αυτή τη σύνθεση έπρεπε να μελετηθεί πρώτα η προσθήκη του αζιδίου και της βενζυλαμίνης στις 2H-πυραν-3(6H)-όνες καθώς και η στερεοχημεία των προϊόντων τους (Σχήμα 76). Έπρεπε επί πλέον να βρεθούν οι κατάλληλες συνθετικές πορείες που οδηγούν στο επιθυμητό διαμινοσάκχαρο ποσο-



Σχήμα 76.

τικά, χωρίς ενδιάμεσους καθαρισμούς και σε λίγα στάδια.

Επίσης, είναι γνωστό ότι ο σχηματισμός του ακετυλο-παραγώγου των 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-ονών παρουσία πυριδίνης ή CH_3COONa οδηγεί σε μείγμα των δύο ανωμερών στον C-1. Για να συνεχισθεί βέβαια η σύνθεση, απαιτείται ο διαχωρισμός των ισομερών αυτών. Θέλαμε λοιπόν να αναπτύξουμε μια γενική μέθοδο παρασκευής ακυλοπαραγώγων των 2H-πυραν-3(6H)-ονών (138) σε συνθήκες που να μη συμβαίνει ανωμερίωση και συγχρόνως τα παράγωγα αυτά να υπόσχονται βιολογική δράση.

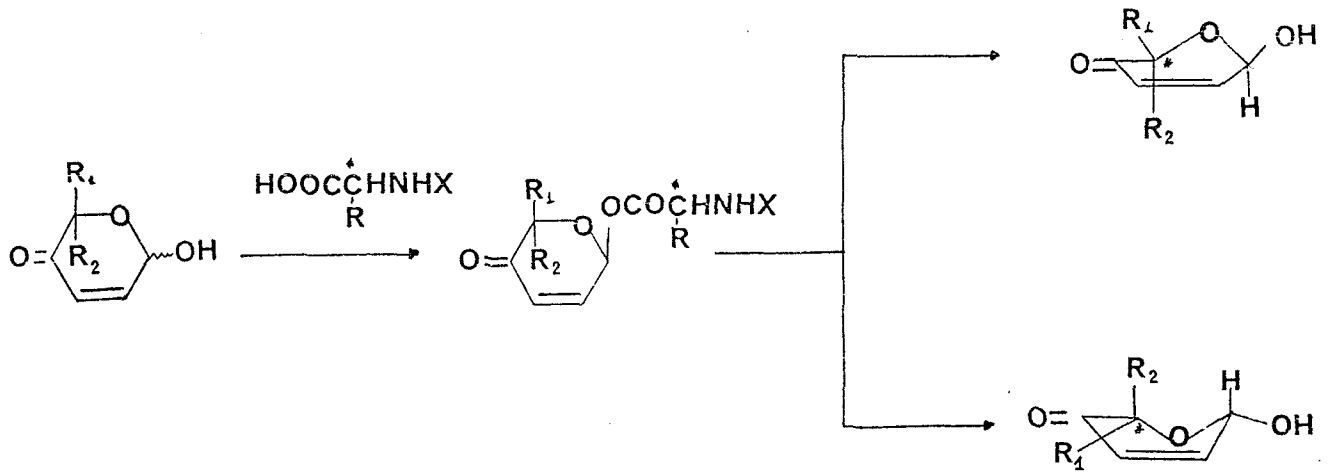


138

Επί πλέον, η ανάγκη της παρασκευής D και L σακχάρων από μη σακχαρικούς προδρόμους, που είναι το επίκεντρο των πρόσφατων ερευνών, απαιτεί το διαχωρισμό των οπτικών αντιπόδων σε κάποιο στάδιο της σύνθεσης ή την ανάπτυξη στερεοεκλεκτικών αντιδράσεων. Οδηγήσαμε λοιπόν στη σκέψη να εκμεταλλευθούμε τα ακυλοπαραγώγα των 2H-πυραν-3(6H)-ονών με τα οπτικώς καθαρά αμινοξέα για το διαχωρισμό των οπτικών αντιπόδων των 2H-πυραν-3(6H)-ονών (Σχήμα 77).

Η σύνθεση ενός φυσικού προϊόντος, π.χ. της L-ακουλόζης θα επιβεβαίωνε τον επιτυχή διαχωρισμό των ρακεμικών 2H-πυραν-3(6H)-

-ονών. Από τις οπτικά καθαρές τώρα 2H-πυραν-3(6H)-όνες, μπορούμε να οδηγηθούμε σε D και L σάκχαρα.



Σχήμα 77.

Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο V I

Σ Υ Ν Θ Ε Σ Η Π Α Ρ Α Γ Ω Γ Ω Ν Ν Ε Α Μ Ι Ν Η Σ Κ Α Ι 2 - Δ Ε Ο Ε Υ Σ Τ Ρ Ε Π Τ Α Μ Ι Ν Η Σ Μ Ε Α Μ Ι Ν Ο Ε Ε Α

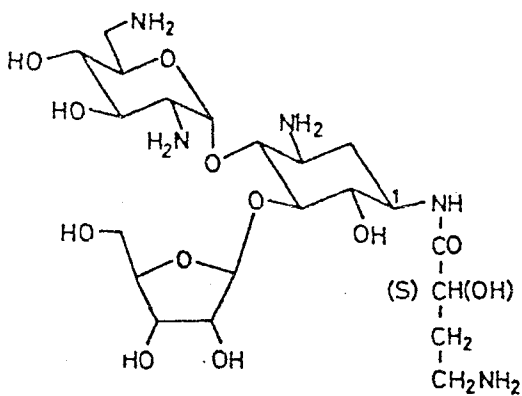
Είναι γνωστό ότι τα αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικά είναι πολύ δραστικά. Παρουσιάζουν όμως το πρόβλημα της τοξικότητας, που περιορίζει τη χρήση τους. Και βέβαια δεν ξεφεύγουν από το γενικό μειονέκτημα των αντιβιοτικών, δηλαδή τη δημιουργία ανθεκτικών στελεχών, όταν χρησιμοποιούνται για μακρό χρονικό διάστημα.

Η παρουσία του αμινοξέος είναι συνδεδεμένη με τη μείωση της τοξικότητας των αντιβιοτικών^{168,169}. Μερικά μάλιστα από τα αμινοκυκλιτόλο αντιβιοτικά που έχουν απομονωθεί από τη φύση, περιέχουν στο μόριό τους αμινοξέα. Όπως η βουτιροσίνη (139), που περιέχει το 4-αμινο-2-υδροξυ-βουτυρικό οξύ (HABA), η φορτιμυκίνη (140) τη γλυκίνη, η μινοζαμινομυκίνη (141) τη λευκίνη (Σχήμα 78). Άλλως τε η σύζευξη της αμινομάδας του C-1 στην καναμυκίνη Α με το HABA οδήγησε στο γνωστό αντιβιοτικό αμικασίνη (142) που χρησιμοποιείται ευρύτατα κλινικά σήμερα^{37,170,171}.

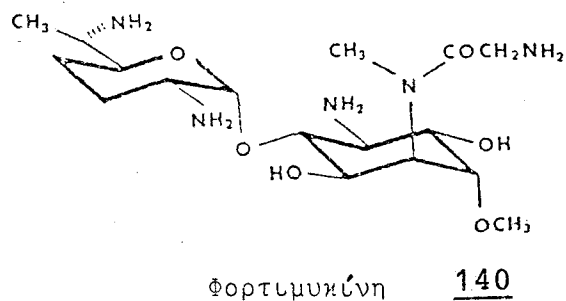
Επίσης η μελέτη της δράσης των αναλόγων της βουτιροσίνης¹⁷² έδειξε ότι αυτή σχετίζεται με το είδος και τον αριθμό των πολικών ομάδων στην αλυσίδα του αμινοξέος. Έτσι,

- α) η L- διαμόρφωση του αμινοξέος είναι απαραίτητη
- β) η ακετυλίωση της υδροξυλομάδας στον C-2 μειώνει τη δραστηριότητα
- γ) η αντικατάσταση της αμινομάδας από ισχυρότερη βάση και της υδροξυλομάδας στον C-2 από αμινομάδα ή υδρογόνο, μειώνει τη δράση κατά της ψευδομονάδας.

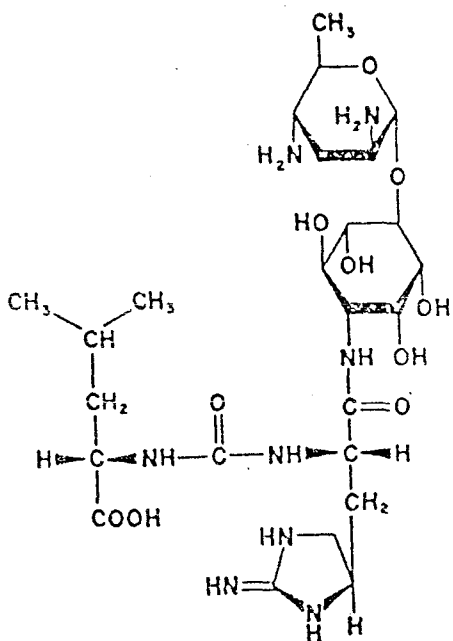
Άλλωστε 1-N-αλκοξυκαρβονυλο-, 1-N-αμιναλκοξυκαρβονυλο-, 1-N-καρβοξαμιδο-, 1-N-αλκυλοκαρβοξαμιδο- και 1-N-αμινοαλκυλοκαρβοξαμιδο- παράγωγα διαφόρων αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικών έχουν



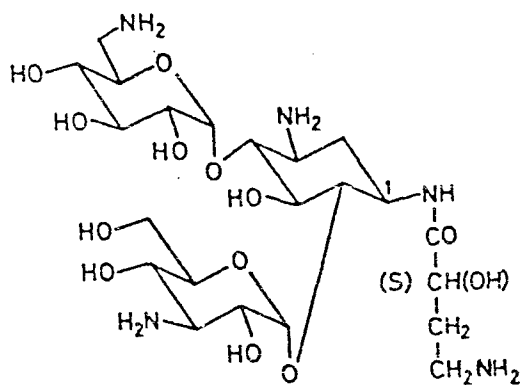
Βουτιροσίνη 139



Φορτιμυκίνη 140



Μινοζομινομυκίνη 141



Αμικασίνη 142

Σχήμα 78.

παρασκευασθεί ¹⁷³. Από αυτά η 1-N-(2-αμινοαιθοξυκαρβονυλο)-καναμυκίνη Α, παρουσιάζει παρόμοια δραστηριότητα με την αμικασίνη ¹⁷⁴.

Επίσης, όταν η ριβοσταμυκίνη ακυλιωθεί από το HABA στη θέση C-6' αντί της C-1 το προϊόν που προκύπτει είναι λιγότερο δραστικό. Ενώ το C-2' και C-3' ισομερές της είναι τελείως ανενεργό ¹⁷⁵.

Ακόμη, τα 1-N-ακυλο- και τα 6-O-ακυλο-παράγωγα της νεαμί-

νης και της ριβοσταμυκίνης στο δακτύλιο της 2-DOS, παρουσιάζουν ιδιαίτερη δραστηριότητα ¹⁷⁶.

Έτσι τα τελευταία οκτώ χρόνια, οι διάφοροι ερευνητές παρασκευάζουν σειρά αναλόγων με αμινοξέα των αντιβιοτικών όπως της σισομυκίνης, της γενταμυκίνης, της καναμυκίνης ^{177,178,173} στην προσπάθεια της σύνθεσης νέων αντιβιοτικών με βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα. Δηλαδή με ελαττωμένη τοξικότητα και αυξημένο αντιβακτηριακό φάσμα.

Η συμβολή η δική μας σ' αυτή την προσπάθεια είναι η σύνθεση των 6'-N παραγώγων της νεαμίνης με τα αμινοξέα L-αλανίνη, L-φαινυλαλανίνη και L-λυσίνη (Σχήμα 81) καθώς και των μόνο και διπαραγώγων της 2-DOS με τα ίδια αμινοξέα (Σχήμα 87).

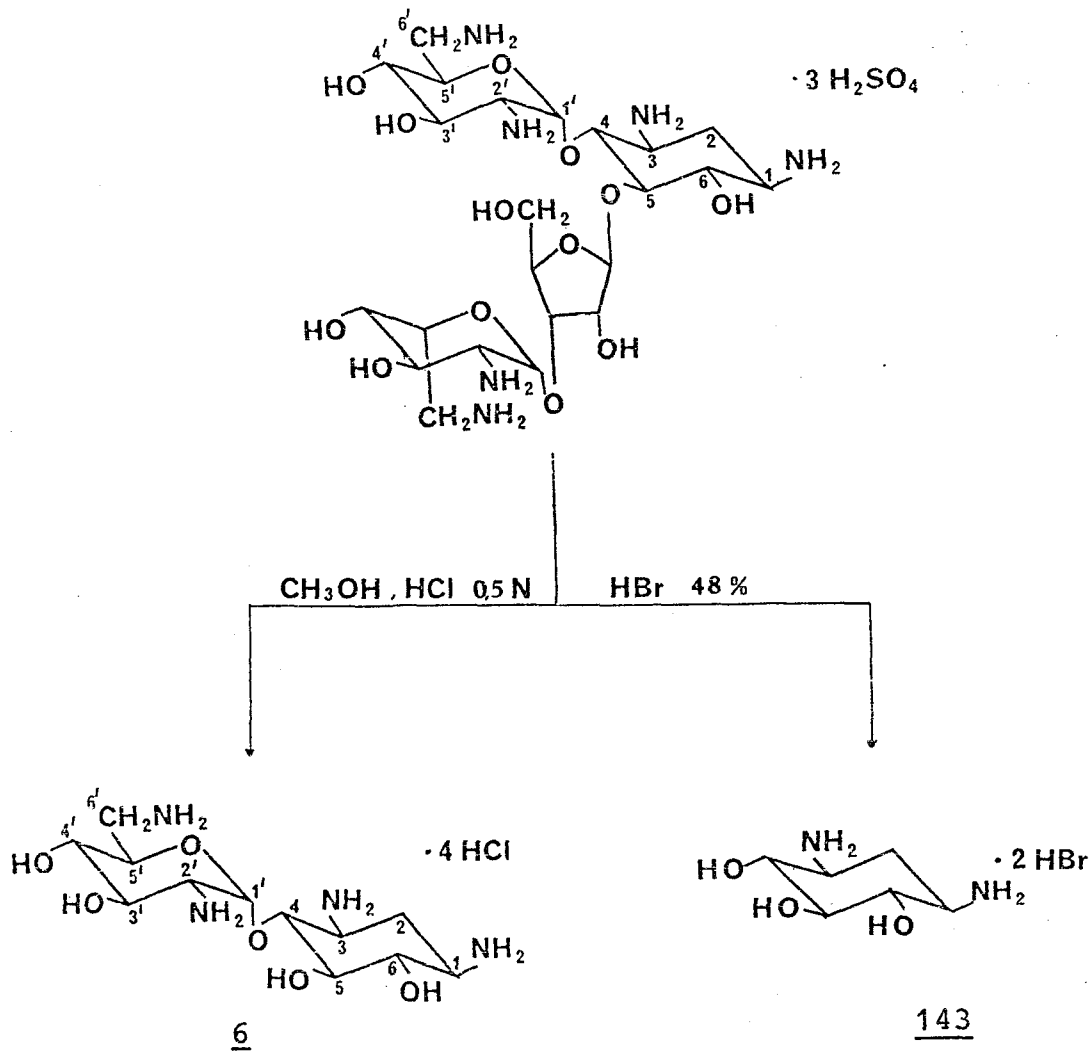
Τα παράγωγα αυτά είναι έτοιμα προϊόντα για μουτασύνθεση νέων αντιβιοτικών, καθ' όσον περιέχουν τον απαραίτητο δομικό λίθο των αμινοκυκλιτολών, δηλαδή την 2-DOS. Ανάλογα δε με τον μεταλλαγμένο μύκητα που θα χρησιμοποιηθεί, μπορούν να ληφθούν ανάλογα νεομυκίνης, καναμυκίνης, παρομομυκίνης, βουτιροσίνης, γενταμυκίνης κλπ., εφ' όσον ο δακτύλιος της 2-DOS απαντάται σχεδόν σε όλα τα αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικά και η νεαμίνη σε αρκετά από αυτά (σελ. 13).

Από την άλλη πλευρά τα παράγωγα της νεαμίνης μπορούν να εξετασθούν απ' ευθείας ως προς την αντιβακτηριακή τους δράση. Και ειδικά ως προς τα στελέχη που προκαλούν ενζυμική αδρανοποίηση της νεαμίνης στην 6'-N θέση (σελ. 16).

6.1. 6'-N ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΕΑΜΙΝΗΣ

Η νεαμίνη 6 που χρησιμοποιούμε προέρχεται από μεθανόλυση της θειικής νεομυκίνης παρουσία HCl 0.5 N και μετά από ανακρυστάλλωση σε MeOH (Σχήμα 79).

Αρχικά για την εκλεκτική παραγωγή της 6'-N ομάδας της νεαμίνης ακολουθήσαμε τις εμπειρίες του καθηγητή Μ. Γεωργιάδη (αδημοσίευτη εργασία). Ο ερευνητής αυτός είχε για στόχο την ελεύθερη αμινομάδα στο C-6' της νεαμίνης για να την χρησιμοποιήσει στην αναστροφή της χειρομορφίας του C-5'. Παρασκεύασε λοιπόν ένα μόριο νεαμίνης όπου όλες οι χαρακτηριστικές ομάδες είναι δεσμευμένες,

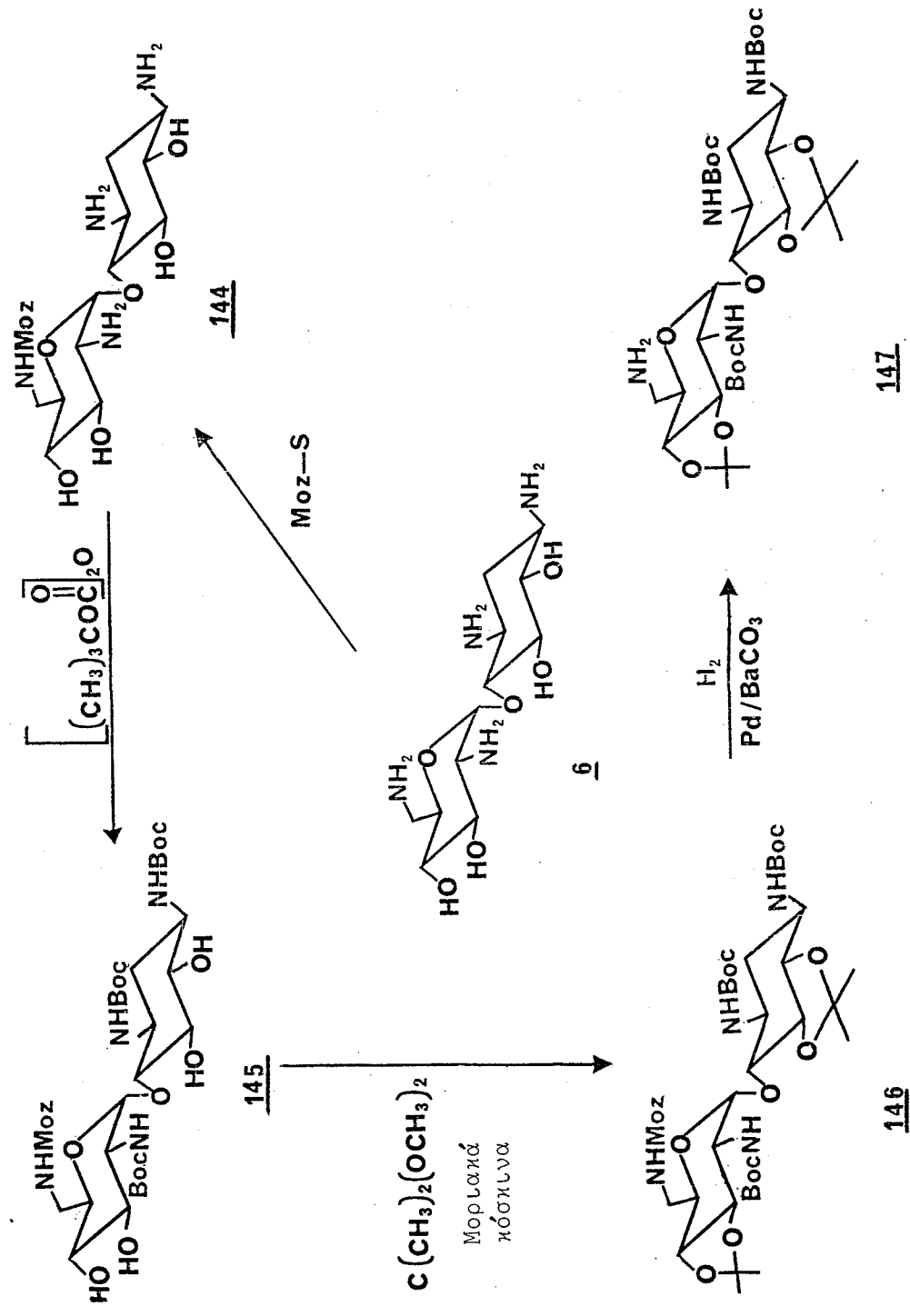


Σχήμα 79. Σύνθεση νεαμίνης και 2-DOS από νεομυκίνη.

εκτός από την 6'-N ομάδα. Πρέπει να σημειωθεί, ότι η αδημοσίευτη αυτή εργασία περιέχει χρήσιμες μεθόδους και τεχνικές. Για τους σκοπούς μας περισσότερο χρήσιμη είναι η ποσοτική παρασκευή της νεαμίνης από νεομυκίνη, σε καθαρή μορφή, χωρίς προσμίξεις και ο τρόπος ελέγχου της καθαρότητας των ενώσεων αυτών με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας.

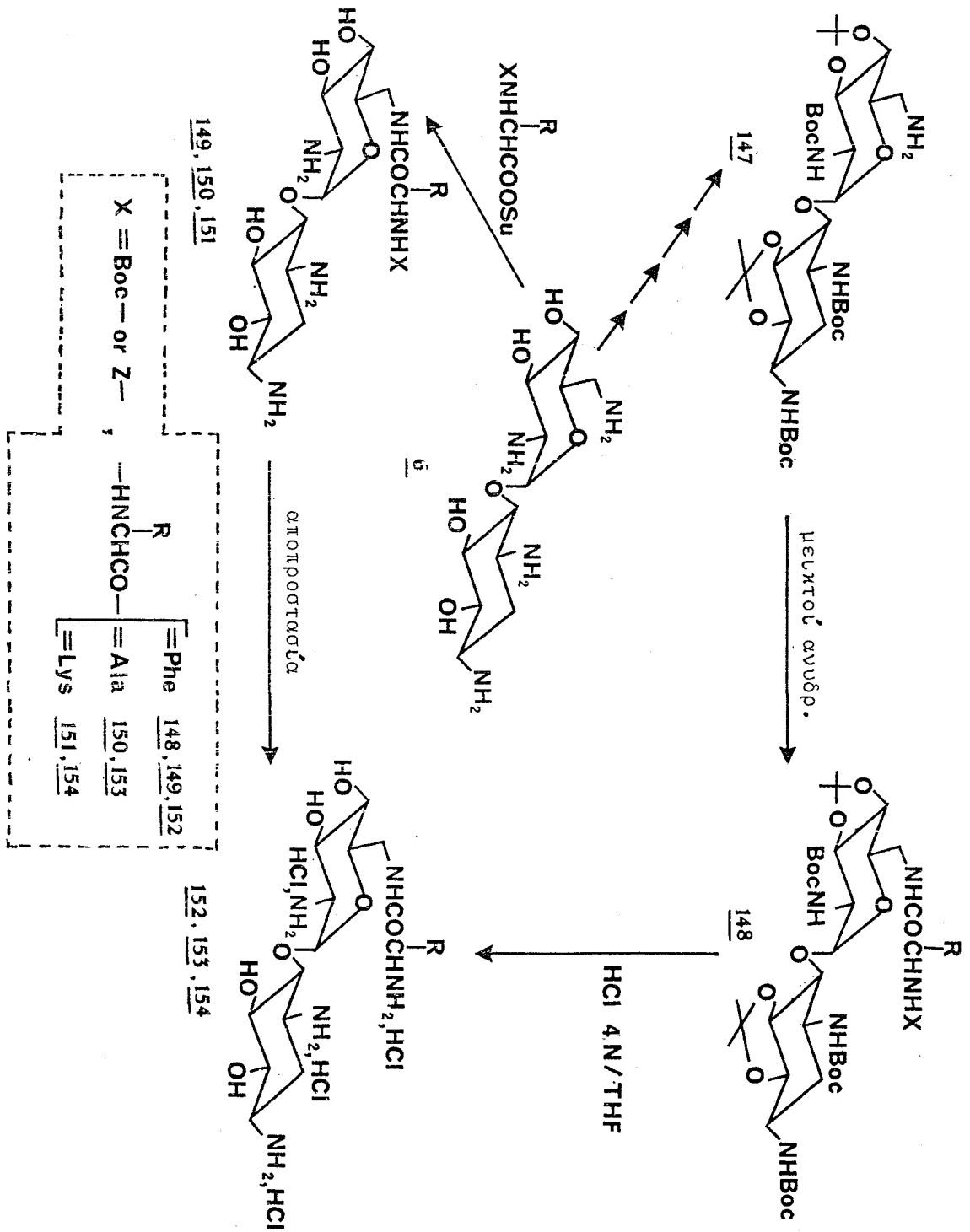
Δεδομένου ότι μετά από αρκετές δεκαετίες από την εύρεση του τύπου της νεομυκίνης και της νεαμίνης και την έρευνα που επακολούθησε στον τομέα των αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικών, οι τεχνικές ελέγχου που έχουν χρησιμοποιηθεί δεν αναφέρονται στη βιβλιογραφία.

Από την 6 παρασκευάζεται λοιπόν, όπως φαίνεται στο Σχήμα 80, η 147 σε τέσσερα στάδια¹⁷⁹



Σχήμα 80. Σύνθεση της 6'-αμινο-1,3,2'-τρι-*N*-βουτυλοξυκαρβονυλο-5,6-3',4'-δι-
 -ισοπροπυλιδανο-νεαμίνης 147

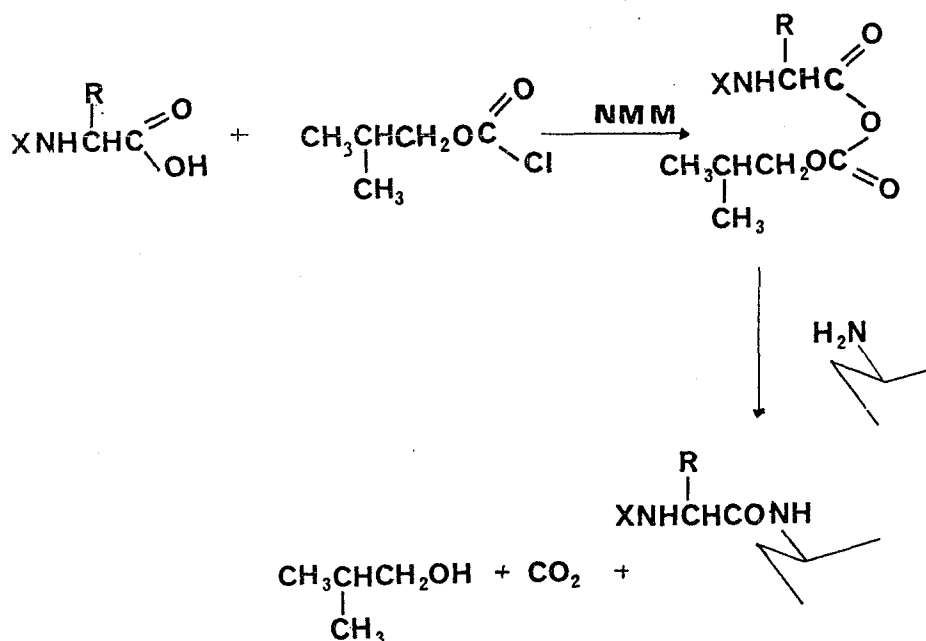
Σχήμα 81. Σύθεση 6'-N παραγώγων νεαμίνης



- α) προστατεύεται εκλεκτικά η 6' αμινομάδα με την π-μεθοξυκαρβο-βενζοξυ-ομάδα (Moz-) (144)
- β) προστατεύονται οι αμινομάδες στους C-2', C-1 και C-3 με την tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-ομάδα (Boc-) (145)¹⁸⁰
- γ) προστατεύονται οι υδροξυλομάδες του C-5, C-6 και C-3', C-4' με την ισοπροπυλιδενο-ομάδα παρουσία μοριακών κόσκινων, οπότε λαμβάνεται ένα προϊόν το 146
- δ) απομακρύνεται η προστασία της αμινομάδας του C-6' με καταλυτική υδρογόνωση παρουσία Pd / BaCO₃ (147)

Η μέθοδος που επιλέχθηκε στη συνέχεια να χρησιμοποιηθεί για τη σύζευξη των N-προστατευμένων αμινοξέων με την αμινομάδα του C-6' στο παράγωγο 147 είναι η μέθοδος των μεικτών ανυδριτών¹⁸¹ (Σχήμα 81).

Η μέθοδος αυτή (Σχήμα 82) δίνει προϊόντα σχετικά υψηλής καθαρότητας με ικανοποιητικές αποδόσεις, τα παραπροϊόντα της είναι πτητικά και δεν συμβαίνουν παράπλευρες αντιδράσεις. Χρησιμοποιείται η Boc-Phe-OH γιατί οι ομάδες τύπου ουρεθάνης, όπως η βουτυλοξυκαρβονυλο-, αφ' ενός μεν περιορίζουν στο ελάχιστο τον κίνδυνο ρακεμίσωσης, αφ' ετέρου δε, μπορούν να απομακρυνθούν σε ήπιες συνθήκες.



NMM = N-μεθυλομορφολίνη

Σχήμα 82. Σύζευξη αμινοξέων με τη μέθοδο των μεικτών ανυδριτών

Ως αντιδραστήριο για την παρασκευή του μεικτού ανυδρίτη χρησιμοποιούμε τον χλωρομυρμηκικό ισοβουτυλεστέρα και ως βάση τη Ν-μεθυλομορφολίνη (NMM), που ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο ρακεμίσωσης επειδή είναι ασθενής. Ενώ συγχρόνως είναι τόσο ισχυρή όσο χρειάζεται για τον σχηματισμό του ανυδρίτη.

Ως διαλύτης χρησιμοποιείται το THF επειδή δίνει τις καλύτερες αποδόσεις με τον μικρότερο κίνδυνο ρακεμίσωσης, ενώ ο χρόνος ενεργοποίησης είναι 5' στους -10°C ¹⁸².

Στο σχήμα 83 βλέπουμε το φάσμα μάζης της 6'-N-Boc-Phe-1,3,2'-τρι-N-Boc-5,6-3',4-δι-ισοπροπυλιδένο-νεαμίνης 148 που πάρθηκε με την τεχνική FAB.

Το MB της ένωσης είναι 950 και δίνει μοριακά ιόντα $[M+H]^+ = 951$ και $[M+2H]^+ = 952$. Στο φάσμα υπάρχουν και τα μοριακά θραύσματα 704 και 553 που αντιστοιχούν στην απομάκρυνση του αμινοξέος και των ισοπροπυλιδένο-ομάδων.

Επίσης, από τις εργασίες των Heerma και Kulik ¹⁸³, είναι γνωστό ότι η περιοχή των θραυσμάτων η μικρότερη των 200 μονάδων μάζης στη φασματοσκοπία μάζης με την τεχνική FAB, χρησιμοποιείται για την ταυτοποίηση των αμινοξέων. Για τη φαινυλαλανίνη το χαρακτηριστικό θραύσμα είναι αυτό με $m/z = 120$, που υπάρχει στο φάσμα της 148.

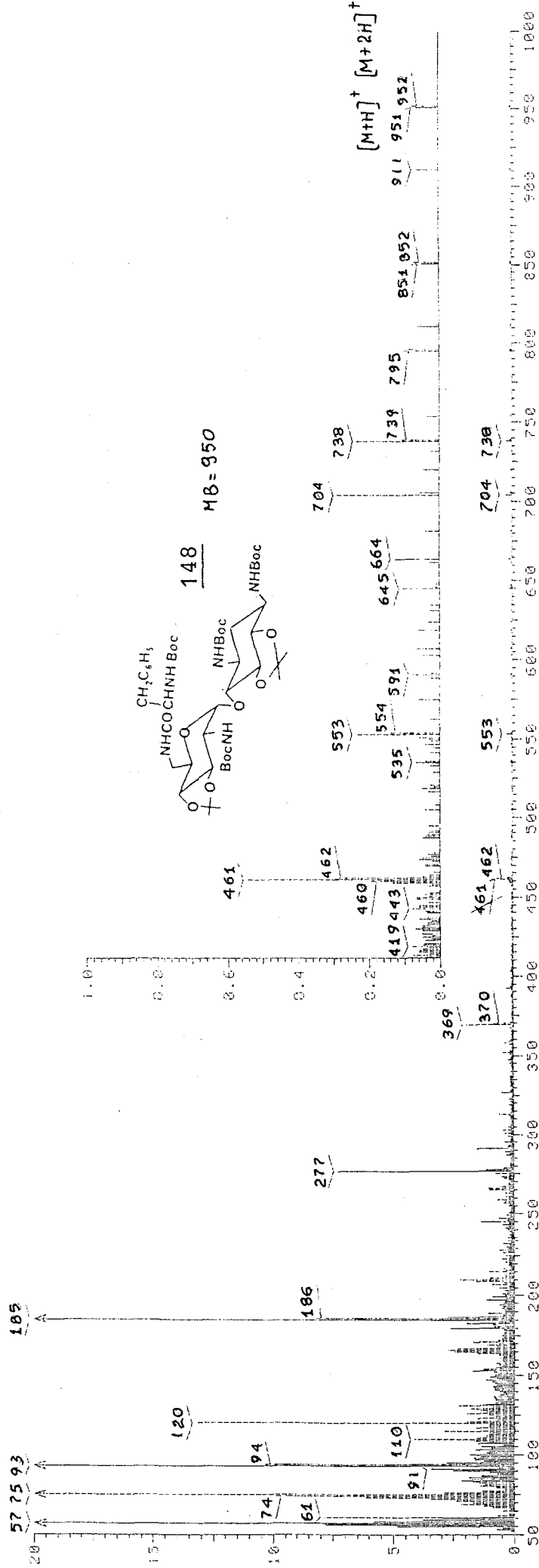
Όταν στην 148 (Σχήμα 81) επιδράσει HCl 4 N σε THF, αποσπώνται οι προστατευτικές ομάδες και λαμβάνεται η 6'-N-φαινυλαλανυλο-νεαμίνη 152.

Στο σημείο αυτό θα αναπτύξουμε και τη μέθοδο παρασκευής σε ένα στάδιο των 6'-N παραγώγων της νεαμίνης με τα αμινοξέα που επιτύχαμε. Η μέθοδος αυτή είναι απλή και χρησιμοποιεί την ελεύθερη νεαμίνη ως πρώτη ύλη για τη σύνθεση της 152.

Η αρχική πορεία της σύνθεσης μέσω του παραγώγου 147 μας βοηθά στον έλεγχο του προϊόντος που λαμβάνεται κατά την πορεία της σ' ένα στάδιο σύνθεσης.

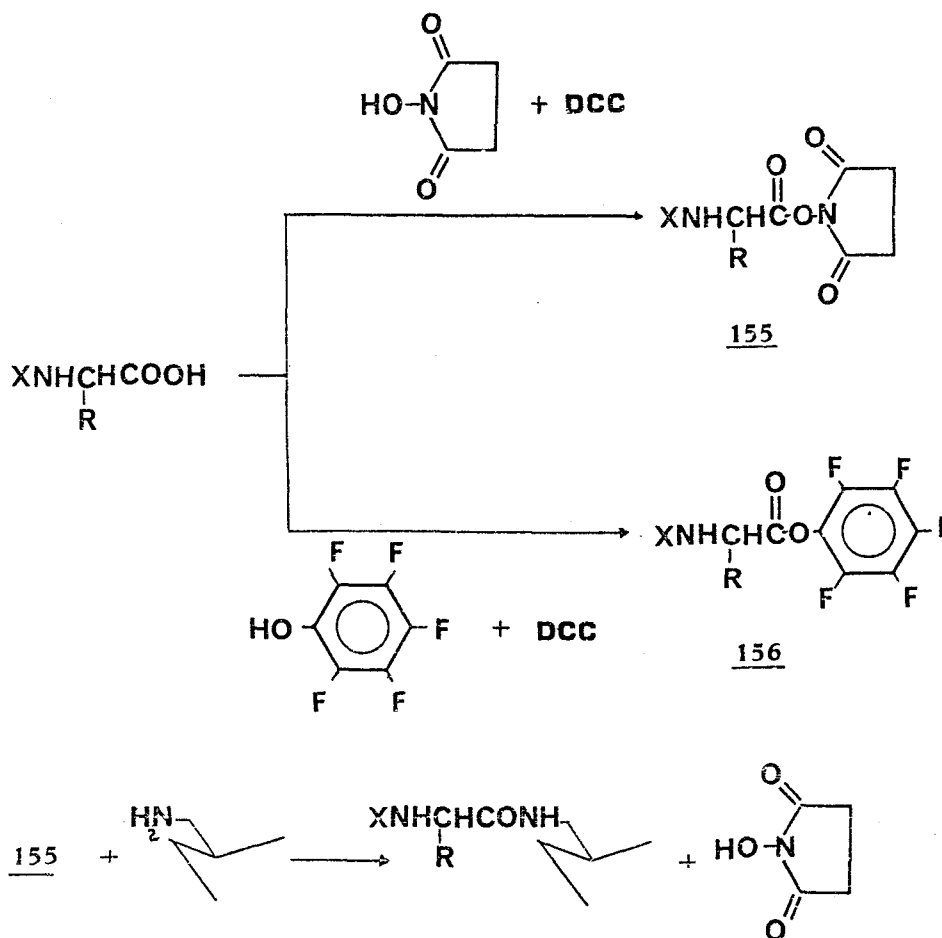
Για την απ' ευθείας σύζευξη της tert-βουτυλοξυκαρβονυλοφαινυλαλανίνης (Boc-Phe-OH) καθώς και των λοιπών N-προστατευμένων αμινοξέων χρησιμοποιείται η μέθοδος των ενεργών εστέρων ¹⁸⁴ (Σχήμα 84). Χρησιμοποιούνται οι ενεργοί εστέρες της πενταφθοροφαινόλης ¹⁸⁵ ή οι εστέρες του Ν-υδροξυηλεκτριμιδίου ^{186,187}.

Είναι γνωστό ότι με τη μέθοδο αυτή παρασκευάζεται πρώτα το ενεργοποιημένο παράγωγο του καρβοξυλίου του αμινοξέος (155 ή 156)



16-MAR-84 11:14 FAB CI 31
 ANALYSIS NAME: SAMP17798.DAT; SPEC# 17 NORM: B YSCALE: 124854
 DATE: MAR 16 84 11:34:25 W04.0

Σχήμα 83. Φάσμα μάζης FAB θετικών ιόντων της 148



Σχήμα 84. Σύζευξη αμινοξέων με τη μέθοδο ενεργών εστέρων.

το οποίο μπορεί να απομονωθεί. Στη συνέχεια αυτό αντιδρά με την ελεύθερη αμινομάδα που πρόκειται να ακυλιωθεί.

Με τη μέθοδο αυτή δεν υπάρχει φόβος Ο-ακυλίωσης των ελεύθερων υδροξυλίων, ενώ συγχρόνως ελαχιστοποιείται η πιθανότητα σύζευξης με τις άλλες ελεύθερες αμινομάδες της νεαμίνης, εκτός από αυτή που βρίσκεται στη 6' θέση. Από τις αμινομάδες αυτές, για στερεοχημικούς λόγους, αντιδρά ευκολότερα η C-6' αμινομάδα, ακολουθεί η C-1 και C-3 και τέλος η C-2'. Ακόμη, η προτεινόμενη αυτή μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο για τη σύζευξη με αμινοξέα, αλλά και με πεπτίδια.

Η σύζευξη γίνεται σε υδατικό διοξάνιο περιεκτικότητας 50 % καθ' όσον η μεν νεαμίνη είναι υδατοδιαλυτή, ενώ ο ενεργός εστέρας των N-προστατευμένων αμινοξέων διαλυτός σε οργανικό διαλύτη. Το 6'-N παράγωγο που παρασκευάζεται, διαχωρίζεται από τα ίχνη των πολυπαραγώγων, χρησιμοποιώντας amberlite CG-50 αμμωνιακού τύπου

και εκλύονται με διαλύτη μείγμα διοξανίου : H₂O αναλογίας 2 : 1 , που περιέχει 2 % NH₃ πυκνή. Η 149 παρασκευάζεται από τον ενεργό εστέρα της Boc-Phe-OH με την πενταφθοροφαινόλη, ενώ η 150 και 151 από τον ενεργό εστέρα της Boc-Ala-OH και της Na,Ne,-δι-Z-Lys-OH με το N-υδροξυηλεκτριμίδιο αντίστοιχα (Σχήμα 81). Η επίδραση HCl 4 N σε THF στην 149 και 150 και η καταλυτική υδρογόνωση παρουσία Pd / C στην 151 οδηγεί στα 152 , 153 και 154 που αντιστοιχούν στην 6'-N-φαινυλαλανυλο-, στην 6'-N-αλανυλο- και στην 6'-N-λυσυλο-νεαμίνη.

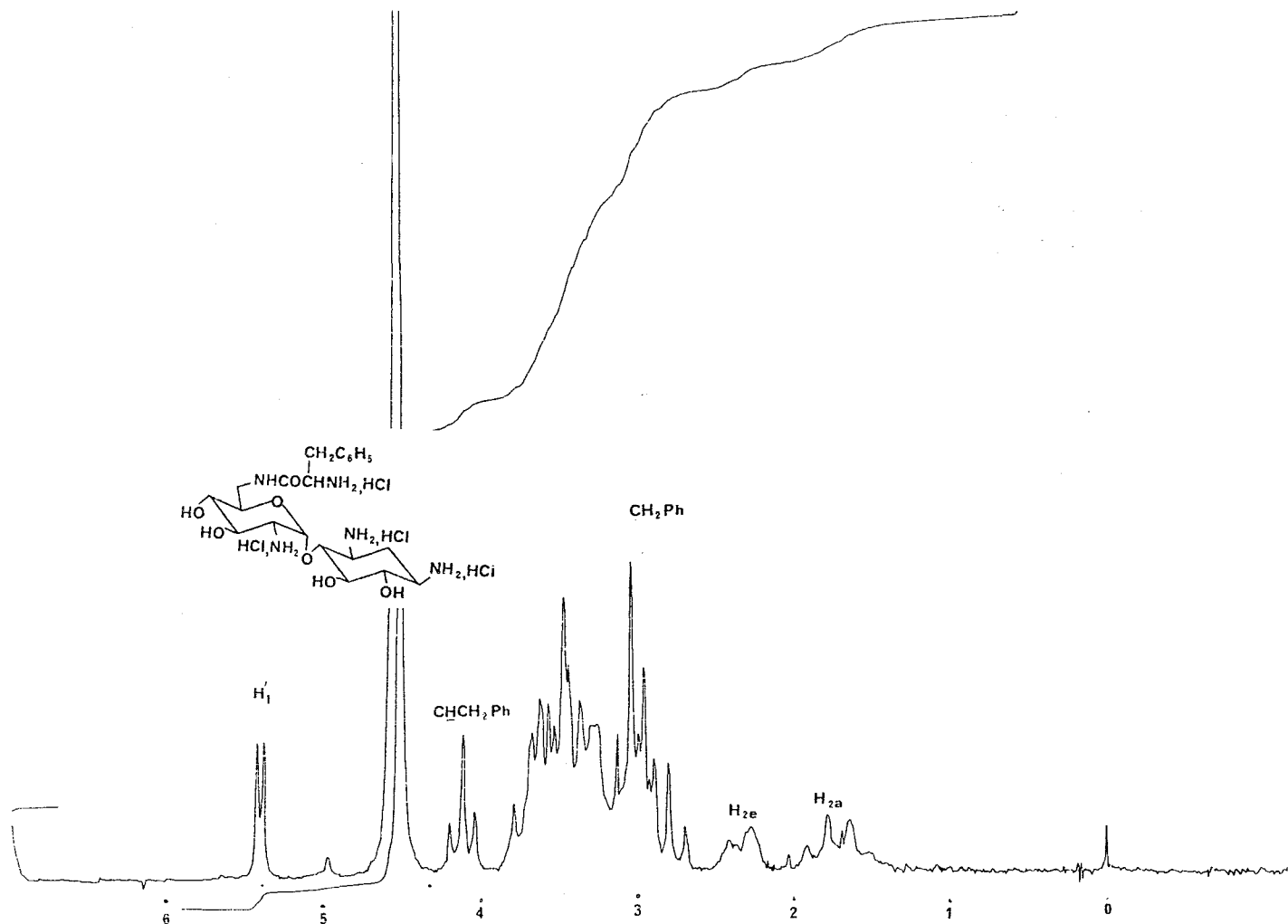
Στο φάσμα ¹H NMR των 6'-N παραγώγων της νεαμίνης, το πρωτόνιο H_{1'}, έχει χημική μετατόπιση στα 5.6 ppm, ενώ στην ελεύθερη νεαμίνη εμφανίζεται στα 5.3 ppm. Δηλαδή η υποκατάσταση στη θέση C-6' επηρεάζει στερεοχημικά το ανωμερικό πρωτόνιο¹⁸⁸, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Χημικές μετατοπίσεις H_{1'} νεαμίνης και 6'-N παραγώγων της στο φάσμα ¹H NMR

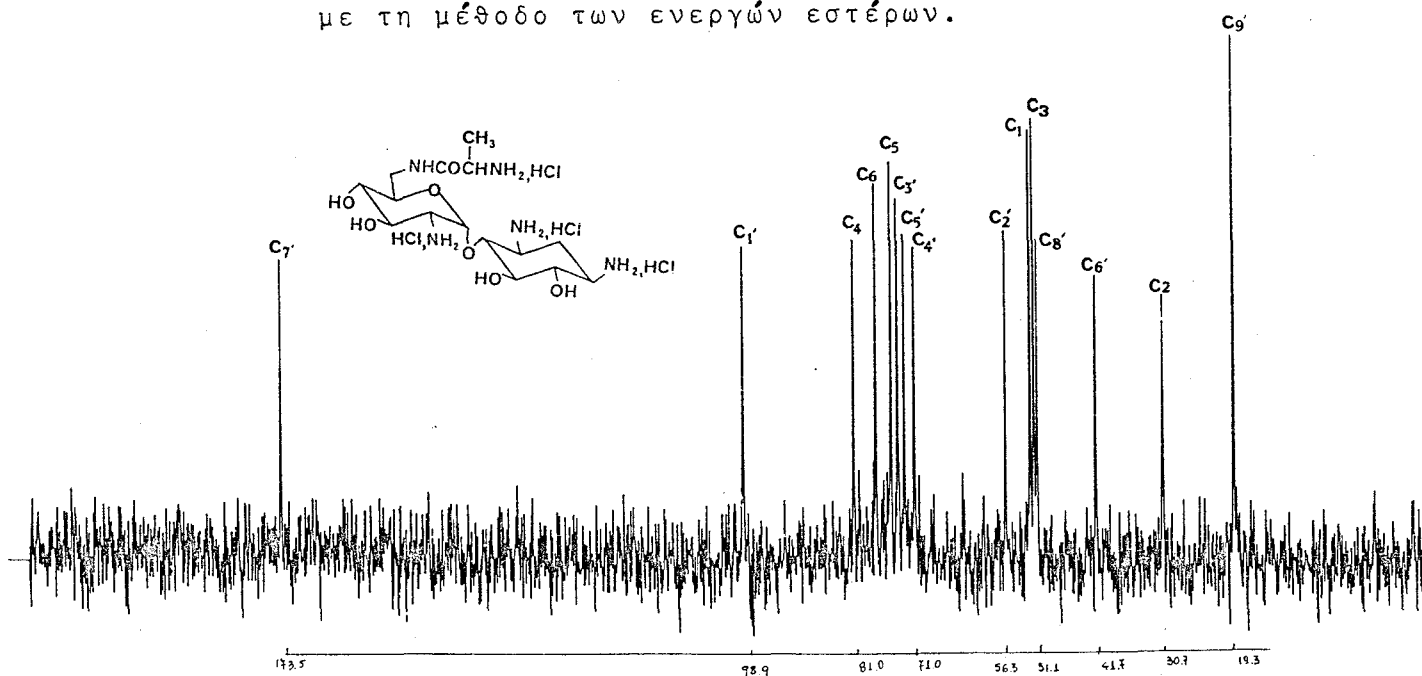
	6'-N - Ala - Νεαμίνη	6'-N - Phe - Νεαμίνη 4·HCl	6'-N - Lys - Νεαμίνη 4·HCl
	<u>6</u>	<u>153</u>	<u>154</u>
δ σε ppm	5.3	5.6	5.6
H _{1'}			

Στο σχήμα 85 παραθέτουμε ενδεικτικά το φάσμα ¹H NMR της 6'-N-φαινυλαλανυλο-νεαμίνης 152, και στο σχήμα 86 το φάσμα ¹³C NMR της 6'-N-αλανυλο-νεαμίνης 153.

Οι χημικές μετατοπίσεις στο φάσμα ¹H NMR του πρωτονίου που βρίσκεται στο ανθρακοάτομο με υποκαταστάτη αμινομάδα, καθώς και οι χημικές μετατοπίσεις στο φάσμα ¹³C των ανθρακοατόμων που φέρουν υποκαταστάτη αμινομάδα, επηρεάζονται από το pH του διαλύματος που λαμβάνεται το φάσμα, όταν ο διαλύτης είναι νερό. Έτσι, σε όξινο περιβάλλον, η πρωτονίωση της αμινομάδας στο αμινοσάκχαρο μετατοπίζει το πρωτόνιο του άνθρακα, με τον οποίο είναι ενωμένη,



Σχήμα 85. Φάσμα ^1H NMR 90 MHz της 152 σε D_2O που παρασκευάσθηκε με τη μέθοδο των ενεργών εστέρων.



Σχήμα 86. Φάσμα ^{13}C NMR της 153 σε D_2O .

σε χαμηλότερα πεδία. Το αντίθετο συμβαίνει στα φάσματα του ^{13}C . Μάλιστα στο β ανθρακόατομο παρατηρείται μεγαλύτερη μετατόπιση προς υψηλότερα πεδία απ' ό τι στο α ανθρακόατομο και αυτό έχει διαγνωστική σημασία¹⁸⁹.

Στον πίνακα 7 φαίνονται οι χημικές μετατοπίσεις των ανθρακοατόμων της νεαμίνης και των 6'-N παραγώγων της.

Πίνακας 7. Χημικές μετατοπίσεις ^{13}C

C	Νεαμίνη			6'-N-Ala- Νεαμίνη, 4·HCl		6'-N-Phe Νεαμίνη, 4·HCl	
	Βάση ¹⁸⁹	H ⁺	Δδ ¹⁹⁰	H ⁺	Δδ	H ⁺	Δδ
C ₁	51.4	49.9	0.5	52.2	-0.8	52.1	-0.7
C ₂	36.5	29.0	7.5	30.7	5.8	30.7	5.8
C ₃	50.3	49.5	0.8	51.6	-1.3	51.1	-0.8
C ₄	87.7	77.4	10.3	81.0	6.7	80.9	6.8
C ₅	76.9	76.0	0.9	74.9	2.0	77.4	-0.5
C ₆	78.1	73.1	5.0	77.4	0.7	77.5	0.6
C ₁ '	101.5	95.0	5.5	98.9	2.6	98.8	2.7
C ₂ '	56.2	54.6	1.6	56.3	-0.1	56.1	0.1
C ₃ '	74.4	69.8	4.6	73.8	0.6	73.5	0.9
C ₄ '	72.4	71.8	0.5	71.0	1.4	70.9	1.5
C ₅ '	73.4	68.6	4.8	72.6	0.8	72.1	1.3
C ₆ '	42.6	41.3	1.3	41.7	0.9	41.4	1.2

Οι χημικές μετατοπίσεις των C₂, C₄ και C₁' στα φάσματα του ^{13}C των παραγώγων της νεαμίνης με τα αμινοξέα, όταν συγκριθούν με τις χημικές μετατοπίσεις της νεαμίνης^{190,191,192,193,194} σε βασικό και όξινο περιβάλλον, δείχνουν ότι οι αμινομάδες του δακτυλίου της 2-DOS και η αμινομάδα στον C-2' της νεοζαμίνης είναι πρωτονιομένες. Οι διαφορές που παρουσιάζουν είναι της τάξης μεγέθους

που αναμένεται από την επίδραση της πρωτονίωσης της αμινομάδας στο β-ανθρακοάτομο ¹⁸⁹.

Άλλωστε η ακυλίωση έχει γίνει στη θέση C-6', όπως πιστοποιείται από τις χημικές μετατοπίσεις των C₅ και C₆, σε υψηλότερα πεδία. Η μετατόπιση αυτή είναι της τάξεως του 1 - 1.5 ppm όπως αναμένεται. Για παράδειγμα, στον πίνακα 8 φαίνεται η επίδραση της ακυλίωσης της καναμυκίνης ^{195,196} στις χημικές μετατοπίσεις του α και β ανθρακοατόμου που είναι της αυτής τάξης μεγέθους.

Πίνακας 8. Μεταβολές στη χημική μετατόπιση στον ¹³C με ακυλίωση

Αρχικό αντιβιοτικό	Θέση ακυλίωσης	Δδ N-ακυλ-παραγώγου στο α ανθρακοάτομο	Δδ N-ακυλ-παραγώγου στο β ανθρακοάτομο
	1-N	1.1 ppm	1 ppm (C-2)
	3-N	0.8 ppm	1.1 ppm (C-2)
	6'-N	1.1 ppm	1.7 ppm (C-5')

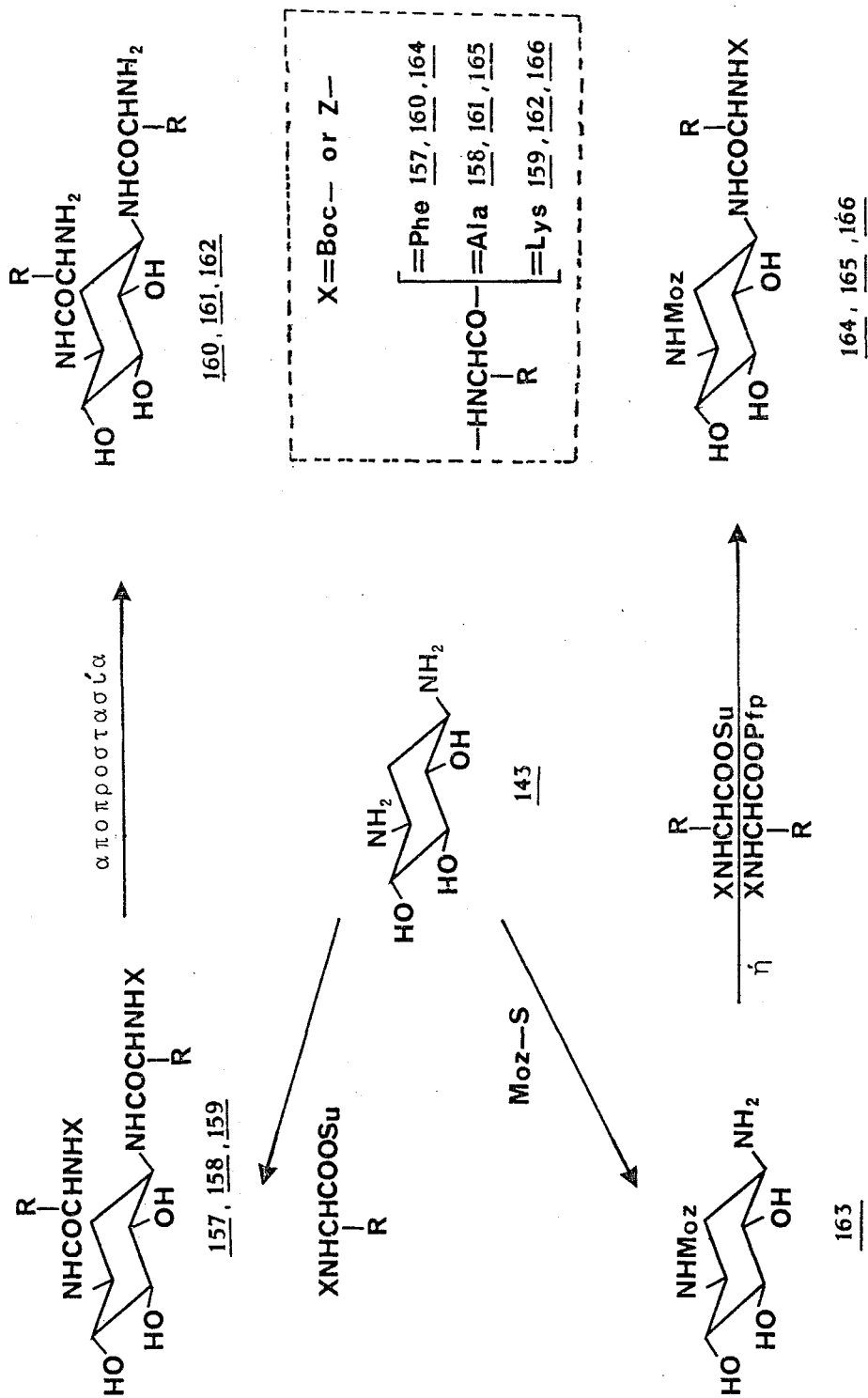
6.2. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΗΣ 2-DOS ΜΕ ΑΜΙΝΟΞΕΑ

Η 2-δεοξυστρεπταμίνη (2-DOS) που χρησιμοποιείται προέρχεται από υδρόλυση της θειικής νεομυκίνης με HBr 48 % για 20 h (Σχήμα 79). Ελεύθερη του υδροβρωμικού της άλατος παραλαμβάνεται μετά την έκλυση της από ρητίνη IRA-410 με νερό.

6.2.A. Σύνθεση Διπαραγώγων της 2-DOS

Τα N,N'-διπαραγώγα της 2-DOS με τα αμινοξέα φαινυλαλανίνη, αλανίνη και λυσίνη παρασκευάζονται κατά την επίδραση των υδροξυηλεκτριμιδο- ή πενταφθοροφαινυλο-εστέρων των N-προστατευμένων αμινοξέων στη 2-DOS σε αναλογία 2 : 1.

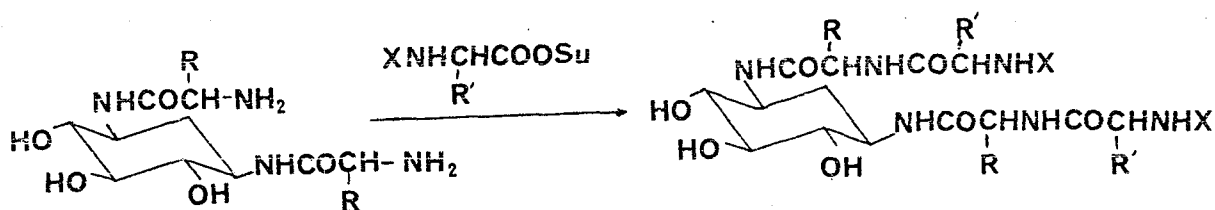
Προστατεύεται δηλαδή αρχικά η αμινομάδα των αμινοξέων με τη βενζυλοξυκαρβονυλο- ή tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-ομάδα και στη



Σχήμα 87. Σύνθεση παραγώγων της 2-δεοξυστραπταμίνης, 143, με αμινοξέα

συνέχεια ενεργοποιείται το καρβοξύλιο με τη μετατροπή του σε N-υδροξυηλεκτριμιέο- ή πενταφθοροφαινυλο- εστέρα. Η σύζευξη γίνεται σε διαλύτη διοξάνιο : H₂O αναλογίας 4 : 1. Και τούτο διότι η 2-DOS είναι διαλυτή στο H₂O, ενώ τα προστατευμένα παράγωγα των αμινοξέων διαλυτά σε οργανικό διαλύτη. Αυτή η αναλογία είναι η καλύτερη για να διατηρούνται στους -2° C που γίνεται η σύζευξη διαλυτά τα αντιδρώντα. Έτσι παρασκευάζονται τα 157, 158 και 159 (Σχήμα 87) από τα οποία λαμβάνονται μετά από απομάκρυνση των προστατευτικών ομάδων με καταλυτική υδρογόνωση ή με επίδραση HCl 4 N σε THF, είτε τριφθοροξικού οξέος τα 160, 161 και 162. Αυτά είναι η 1,3-N,N'-δι-φαινυλαλανυλο-, η 1,3-N,N'-δι-αλανυλο-, και η 1,3-N,N'-δι-λυσυλο-2-δεοξυστρεπταμίνη αντίστοιχα.

Βέβαια σύμφωνα με την παραπάνω πορεία μπορούν να παρασκευασθούν και διπάργωγα της 2-DOS με πεπτίδια αν χρησιμοποιηθούν ενεργοί εστέρες πεπτιδίων. Υπάρχει όμως και η δυνατότητα μετά την απομάκρυνση των N- προστατευτικών ομάδων των αμινοξέων να επιμηκυνθεί η πεπτιδική αλυσίδα κατά το σχήμα 88.



Σχήμα 88.

Στα φάσματα ¹H NMR των 160, 161 και 162 φαίνονται οι χαρακτηριστικές απορροφήσεις των πρωτονίων των αμινοξέων καθώς και των πρωτονίων του δακτυλίου της 2-DOS. Το H_{2e} είναι ddd με J_{2e,2a} = J_{geminal} ≈ 12 και J_{2e,1a} = J_{2e,3a} = J_{vicinal} ≈ 4 Hz και το H_{2a} είναι ddd και εμφανίζεται ως dd. Στο σχήμα 89 ενδεικτικά παραθέτουμε το φάσμα ¹H NMR της 1,3-διφαινυλαλανυλο-2-δεοξυστρεπταμίνης και στο σχήμα 90 το φάσμα ¹³C της 1,3-δι-αλανυλο-2-δεοξυστρεπταμίνης.

Στον πίνακα 9 δίνονται οι χημικές μετατοπίσεις των ανθρακοατόμων της 2-DOS¹⁷⁸ στα φάσματα του ¹³C ανάλογα με το pH που πάρθηκε το φάσμα. Το όξινο περιβάλλον προκαλεί μια μείωση στις

χημικές μετατοπίσεις των ανθρακοατόμων C_2 , C_4 και C_6 σε σχέση με τις χημικές μετατοπίσεις τους στην ελεύθερη του υδροβρωμικού της άλατος 2-DOS. Στον ίδιο πίνακα δίνονται και οι χημικές μετατοπίσεις των ανθρακοατόμων των 160 και 161 από τα φάσματα ^{13}C NMR.

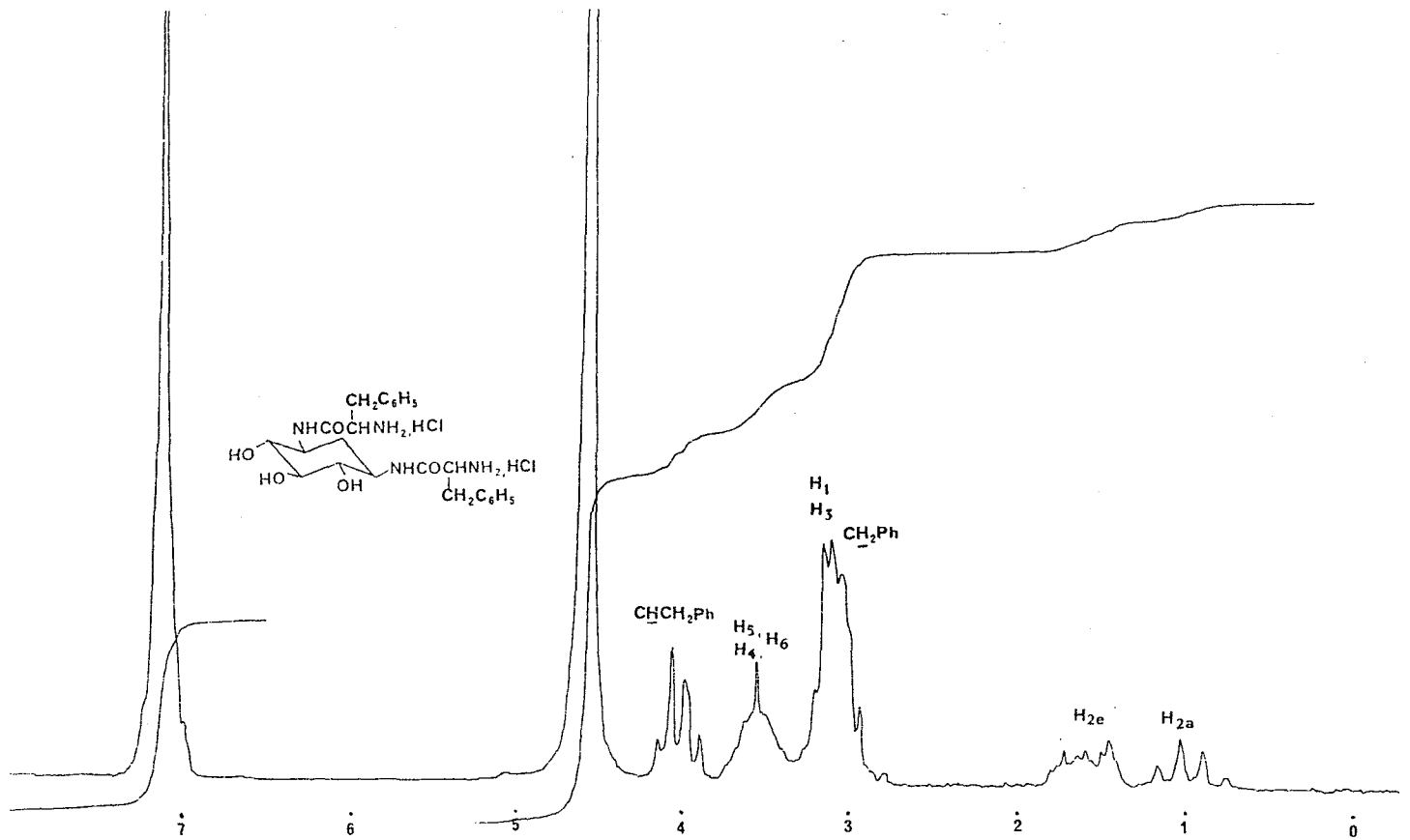
Πίνακας 9. Χημικές μετατοπίσεις ^{13}C σε ppm

C	2-DOS			1,3-διφαινυλαλανυλ-2-DOS 4·HCl (<u>160</u>)		1,3-διαλανυλ-2-DOS 4·HCl (<u>161</u>)	
	Βάση	H ⁺	Δδ	H ⁺	Δδ	H ⁺	Δδ
	C_1, C_3	51.6	51.0	0.6	51.8	-0.2	52.4
C_2	37.0	29.0	8.0	34.1	2.9	34.9	2.1
C_4, C_6	78.5	73.2	5.3	76.2	2.3	76.7	1.8
C_5	76.6	75.5	1.1	78.2	-1.6	78.6	-2.0

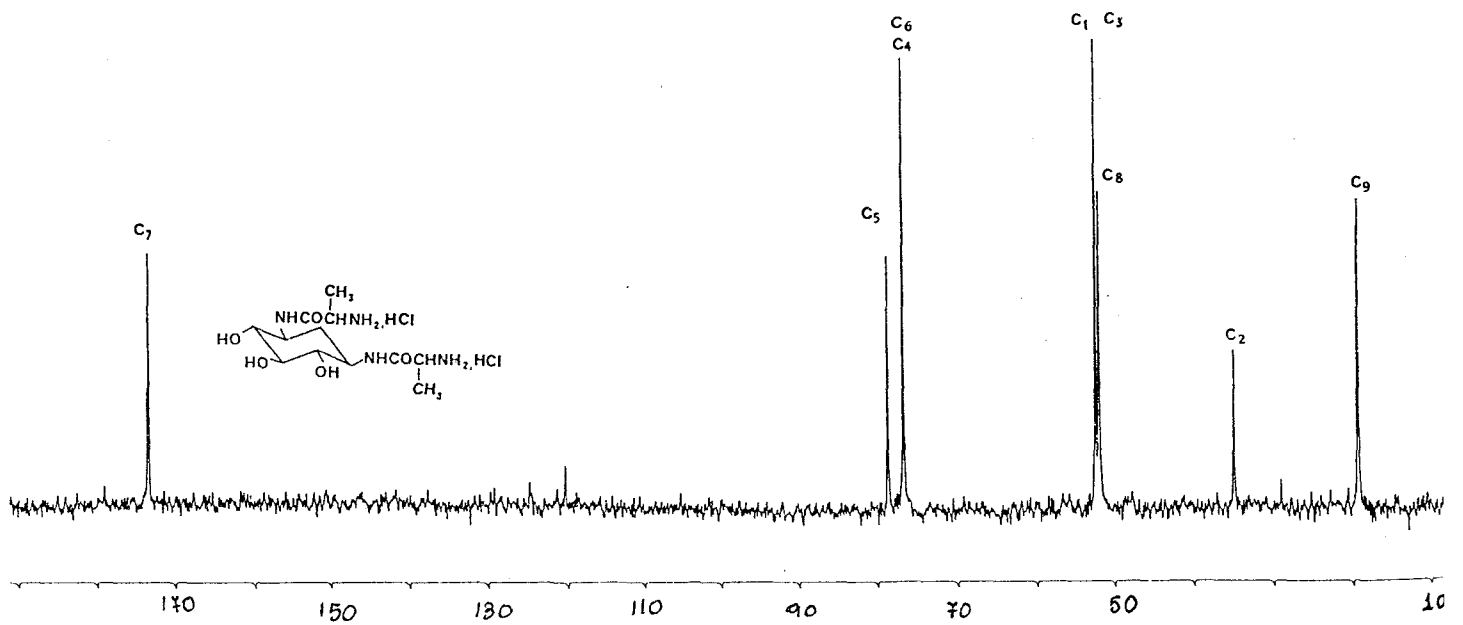
Κατά την αποτίμηση του φάσματος της 161 (όμοια για την 160), η χημική μετατόπιση στα 76.7 (Σχήμα 90) αποδίδεται στους C_4 και C_6 , ενώ η χημική μετατόπιση στα 78.6 στον C_5 . Και τούτο διότι λαμβάνοντας υπόψη ότι ο χρόνος αποδιέγερσης για τους τρεις αυτούς άνθρακες πρέπει να είναι ο ίδιος, από τις εντάσεις των κορυφών συμπεραίνουμε ότι στη μεγαλύτερης έντασης κορυφή αντιστοιχούν οι χημικές μετατοπίσεις δύο ανθρακοατόμων και στη μικρότερης έντασης η χημική μετατόπιση ενός ανθρακοατόμου. Όμοια αποδίδονται οι χημικές μετατοπίσεις των C_1 , C_3 και C_8 .

Επίσης είναι γνωστό ότι η ακυλίωση προκαλεί μετατόπιση των β ανθρακοατόμων σε υψηλότερα πεδία. Και πράγματι ο C_2 , ο C_4 και C_6 μετατοπίζονται κατά 2 - 3 ppm.

Η σύνθεση άλλωστε των διπαραγώγων της 2-DOS διατηρεί τη συμμετρικότητα του μορίου και συνεπώς αναμένεται οι χημικές μετατοπίσεις των C_1 , C_3 και C_4 , C_5 να είναι αντίστοιχα ίσες. Έτσι οι μεταβολές των χημικών μετατοπίσεων των C_2 , C_4 , C_6 στα παράγωγα 160, 161, 162 καθώς και ίσες χημικές μετατοπίσεις $\delta C_1 = \delta C_3$



Σχήμα 89. Φάσμα ^1H NMR (90 MHz, D_2O) της 160

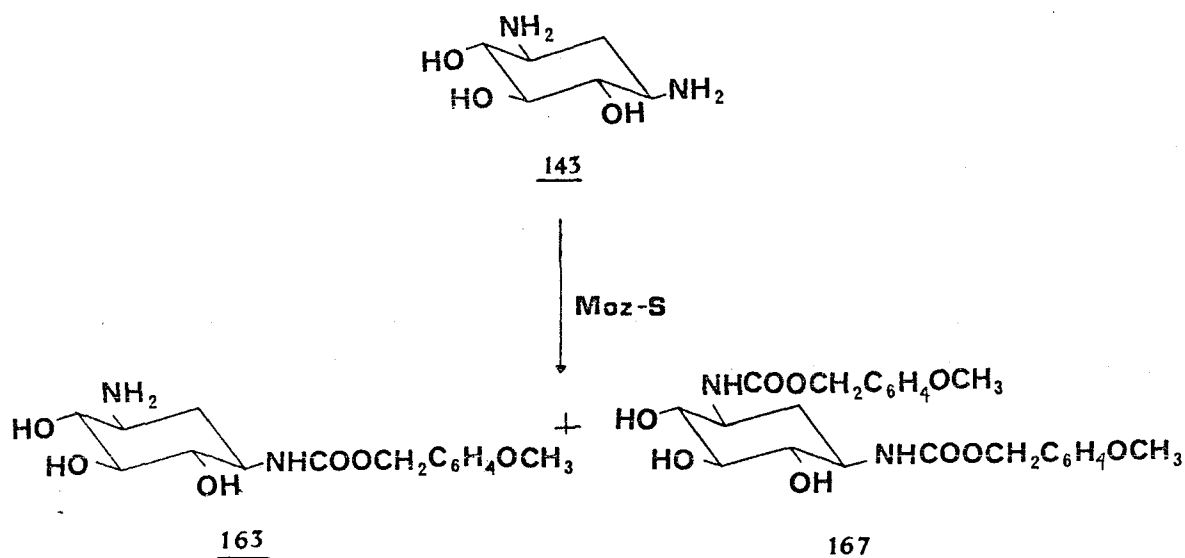


Σχήμα 90. Φάσμα ^{13}C NMR της 161 (D_2O)

και $\delta C_4 = \delta C_5$ μας οδηγούν στο συμπέρασμα της παρουσίας της ίδιας υποκατάστασης στους C_1 και C_3 .

6.2.B. Σύνθεση N-Μονοπαραγώγων της 2-DOS

Κατά την επίδραση 1 mol του αντιδραστηρίου εισαγωγής της π-μεθοξυ-βενζυλοξυ-καρβονύλο ομάδας [π-μεθοξυβενζυλ-5-(4,6-διμεθυλ-πυριμιδιν-2-υλ-) θειοκαρβονικού εστέρα, Moz-S] σε 1.1 mol της 2-DOS χρησιμοποιώντας για διαλύτη μείγμα διοξάνιου : H_2O , λαμβάνονται τα προϊόντα 163 και 167 σε αναλογία 60 : 40 (Σχήμα 91).



Σχήμα 91.

Η μεγιστοποίηση της απόδοσης σε μονοπαραγώγο επιτυγχάνεται με τη χρησιμοποίηση αραιών υδατικών διαλυμάτων διοξάνιου, περιεκτικότητας 75 % κ.ο., σε χαμηλή θερμοκρασία και με την παρουσία ελαφράς περίσσειας 10 % της 2-DOS. Η αραίωση του διαλύματος της αντίδρασης είναι καθοριστική για την απόδοση σε μονοπαραγώγο. Αρκεί να αναφερθεί ότι η μείωση του όγκου του διαλύτη στο 1/2 για τα ίδια moles αντιδρώντων, μειώνει σχεδόν στο μισό και την απόδοση σε μονοπαραγώγο. Τα προϊόντα 167 και 163 καθώς και η περίσσεια της 2-DOS διαχωρίζονται ποσοτικά με τη χρησιμοποίηση amberlite CG-50 αμμωνιακού τύπου. Αρχικά απομακρύνεται το διπαραγώγο

167 εκλούοντας με αιθανόλη και στη συνέχεια με μείγμα διοξάνιου : H_2O αναλογίας 2 : 1 . Ακολουθεί η παραλαβή του μονοπαραγώγου 163 , εκλούοντας με διοξάνιο : νερό αναλογίας 2 : 1 που περιέχει NH_3 1 % . Και τέλος παραλαμβάνεται η 2-DOS που δεν αντέδρασε εκλούοντας με μείγμα διοξάνιου : H_2O αναλογίας 2 : 1 που περιέχει 5 % NH_3 . Πρέπει να σημειώσουμε ότι οι συγκεντρώσεις της αμμωνίας που προαναφέρονται είναι καθοριστικές για τον ποσοτικό διαχωρισμό του μονοπαραγώγου .

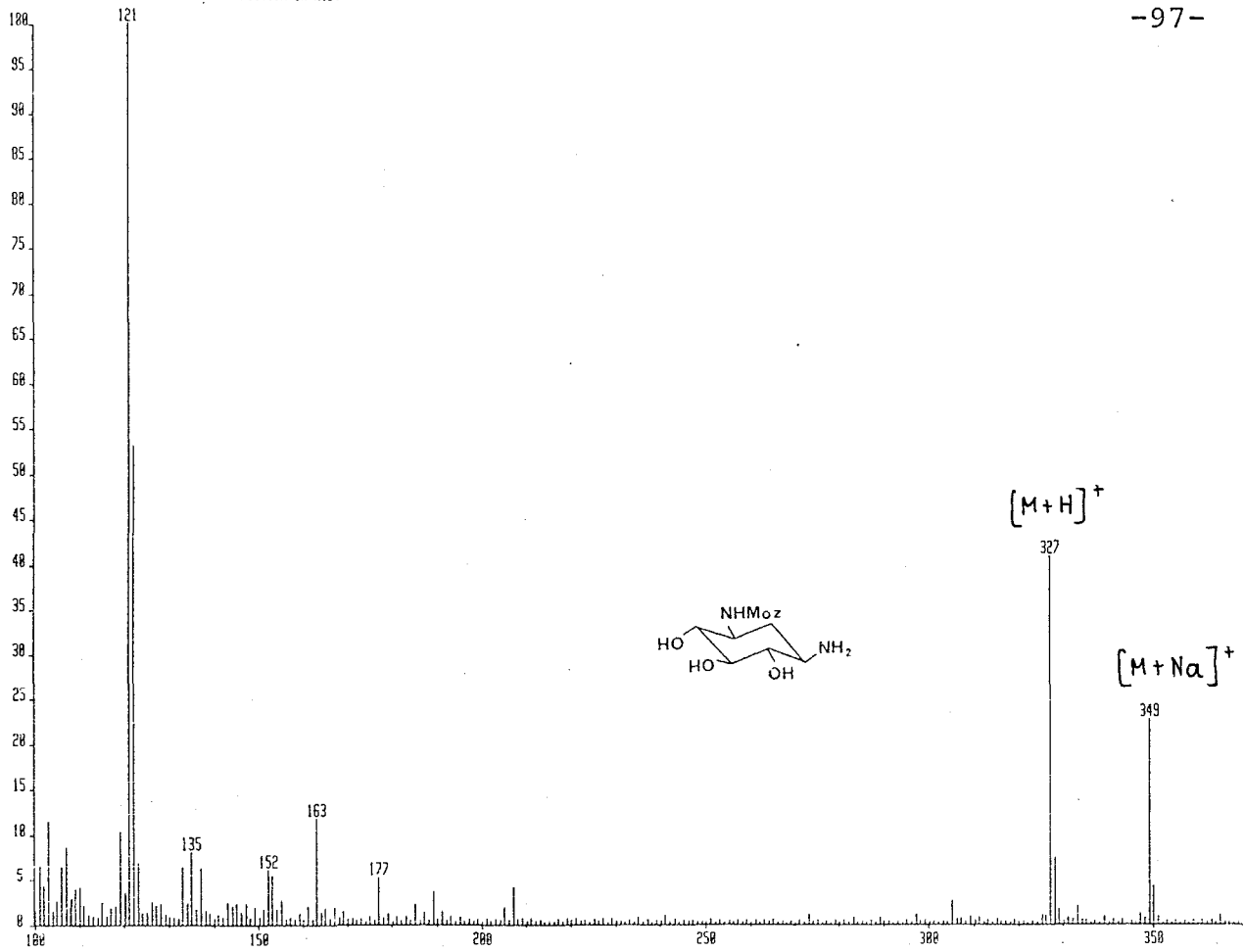
Στο φάσμα μάζης FAB θετικών ιόντων της 163 που υπάρχει στο σχήμα 92 φαίνεται το μοριακό ιόν της, $|M+H|^+$, στα 327, καθώς και η κορυφή που αντιστοιχεί στο μοριακό της βάρος ηυξημένο κατά 23 , (όπου 23 το ατομικό βάρος του νατρίου που χρησιμοποιείται κατά τη λήψη του φάσματος) . Επίσης φαίνεται ότι η θραύση του μορίου γίνεται με απομάκρυνση της π-μεθοξυ-βενζυλοξυκαρβονυλο- ομάδας (m/z 163) που διασπάται στη συνέχεια στην π-μεθοξυβενζυλομάδα (m/z 121) και διοξείδιο του άνθρακα .

Στο φάσμα 1H NMR (Σχήμα 93) εμφανίζονται τα πρωτόνια του μεθυλενίου της βενζυλοξυ- ομάδας και του μεθυλίου της μεθοξυ- ομάδας ως απλές κορυφές στα 4.9 και 3.8 ppm αντίστοιχα . Επίσης φαίνεται καθαρά από το δακτύλιο της 2-DOS το H_{2e} ως dt στα 2.1 ppm και το H_{2a} ως dd στα 1.4 ppm με συζεύξεις $J_{1a,2e} = J_{3a,2e} = 4$ Hz και $J_{1a,2a} = J_{2a,2e} = J_{2a,3a} = 12$ Hz ($J_{Geminal} = J_{Vicinal}$) .

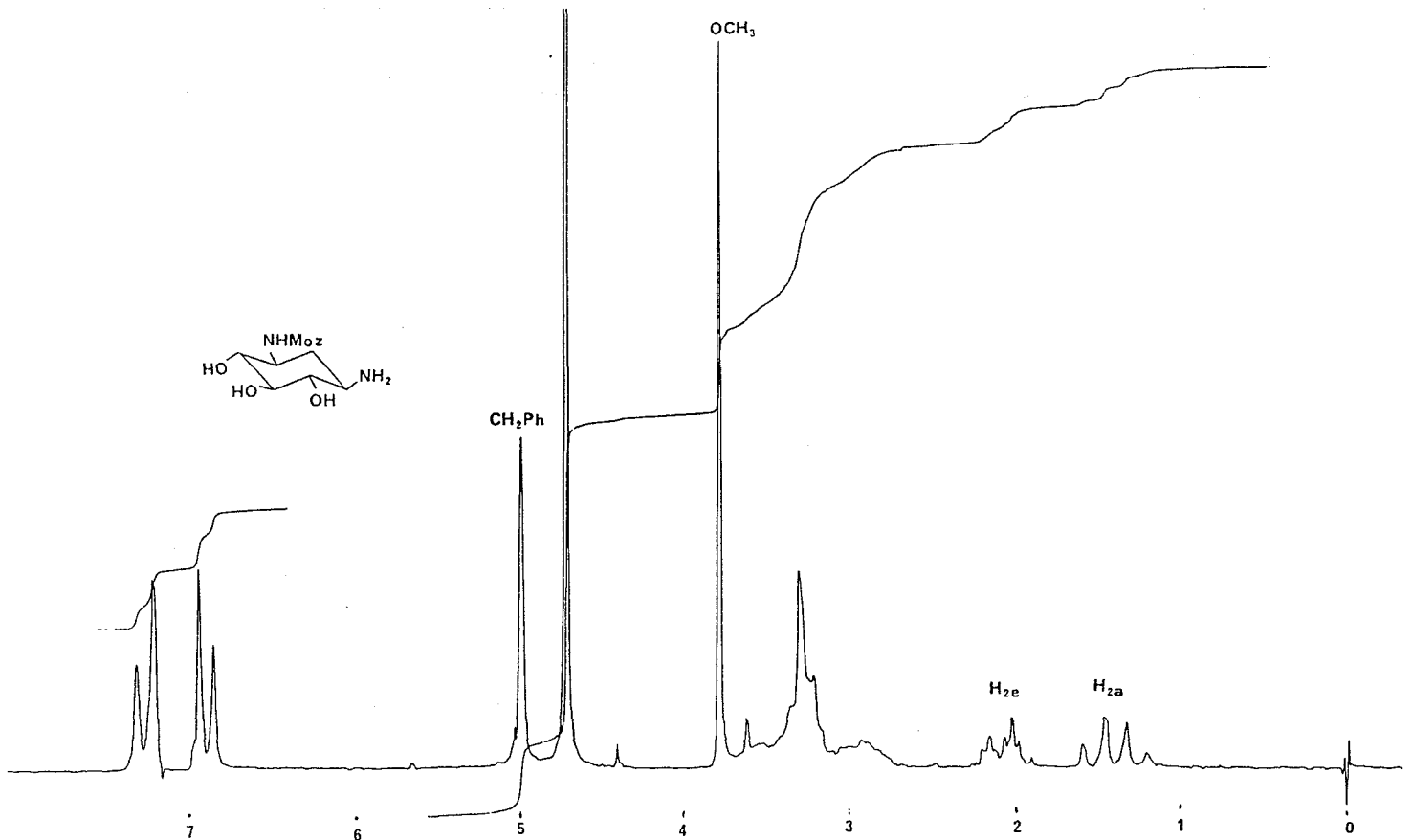
Στο φάσμα του ^{13}C (Πίνακας 10) , η διαφοροποίηση των χημι-

Πίνακας 10. Χημικές μετατοπίσεις ανθρακοατόμων ^{13}C σε ppm

	1-N-ακετυλο-2-DOS 173,178			1-N-Moz-2-DOS			
	Βάση	H^+	$\Delta\delta$	Βάση	H^+	$\Delta\delta$	Βάση
C_1	50.8	50.1	0.7	51.1	51.5	-0.4	53.8
C_2	35.2	31.1	4.1	35.2	31.1	4.1	35.2
C_3	51.1	51.5	-0.4	50.8	50.1	0.7	53.0
C_4	78.1	73.5	4.6	75.5	74.6	0.9	77.1
C_5	76.7	76.1	0.6	76.7	76.1	0.6	77.4
C_6	75.5	74.6	0.9	78.1	73.5	4.6	78.1



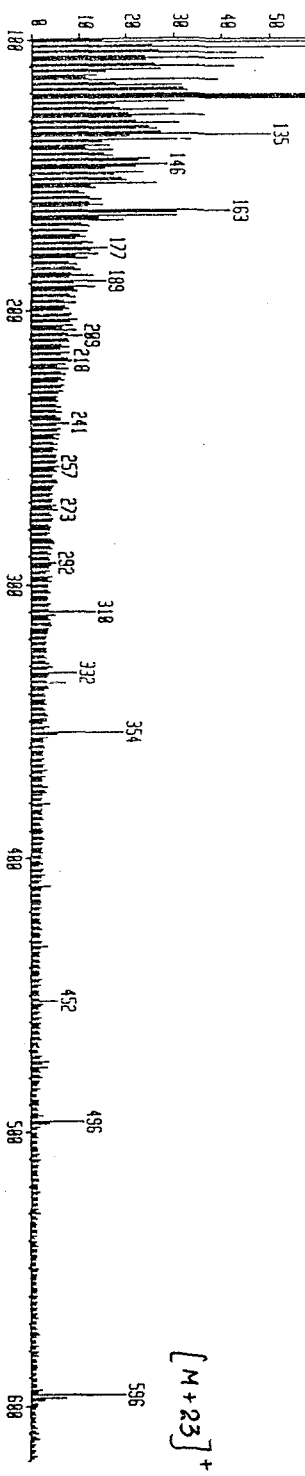
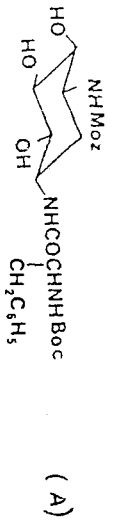
Σχήμα 92. Φάσμα μάζης FAB θετικών ιόντων της N-Moz-2-DOS 163



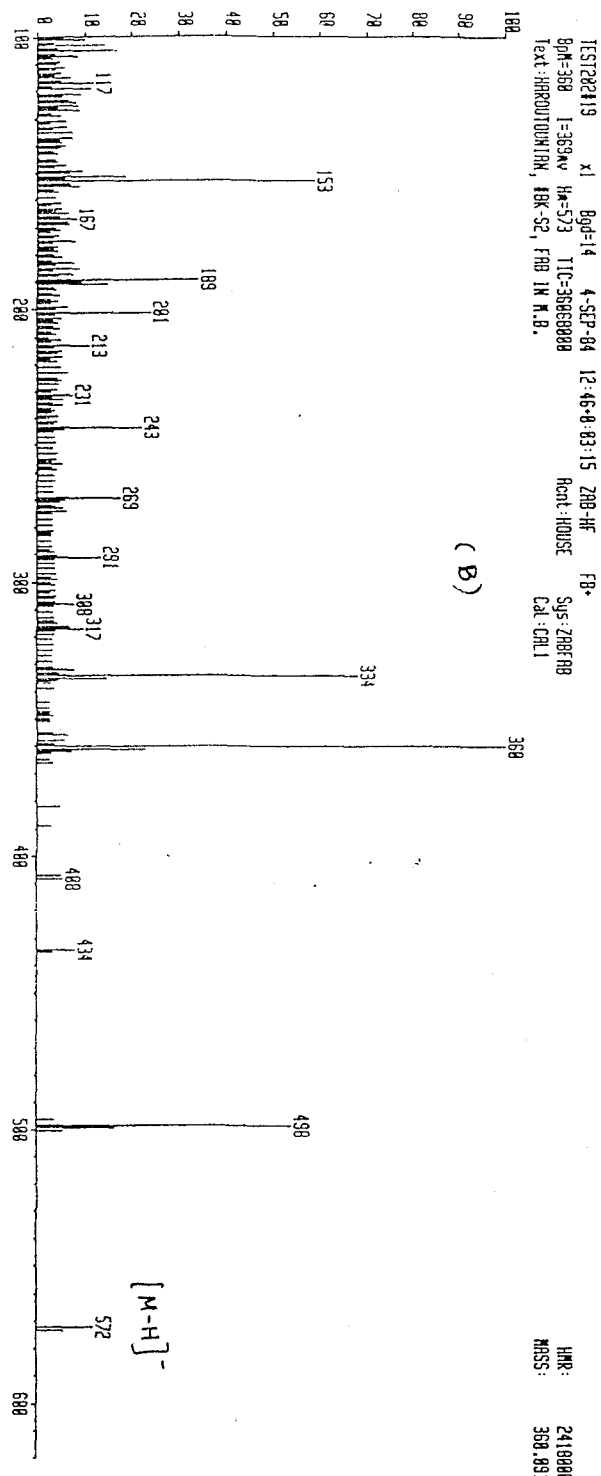
Σχήμα 93. Φάσμα ^1H NMR 90 MHz της N-Moz-2-DOS 163

IES1202415 x1 Ugd=1 4-SEP-04 12:46:01 82 Z88 HF FI+
 BpM=0 f=10v M=0 TIC=237312064 Rent HOUSE Sys: Z88F88
 Text: HRROUT00M1RM, 10K-52, F88 IM M.B. Cal: CRL1

HR: 65534888
 MSS: 121.855



(B)

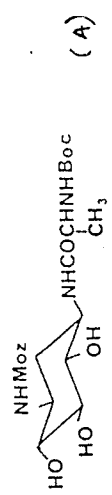
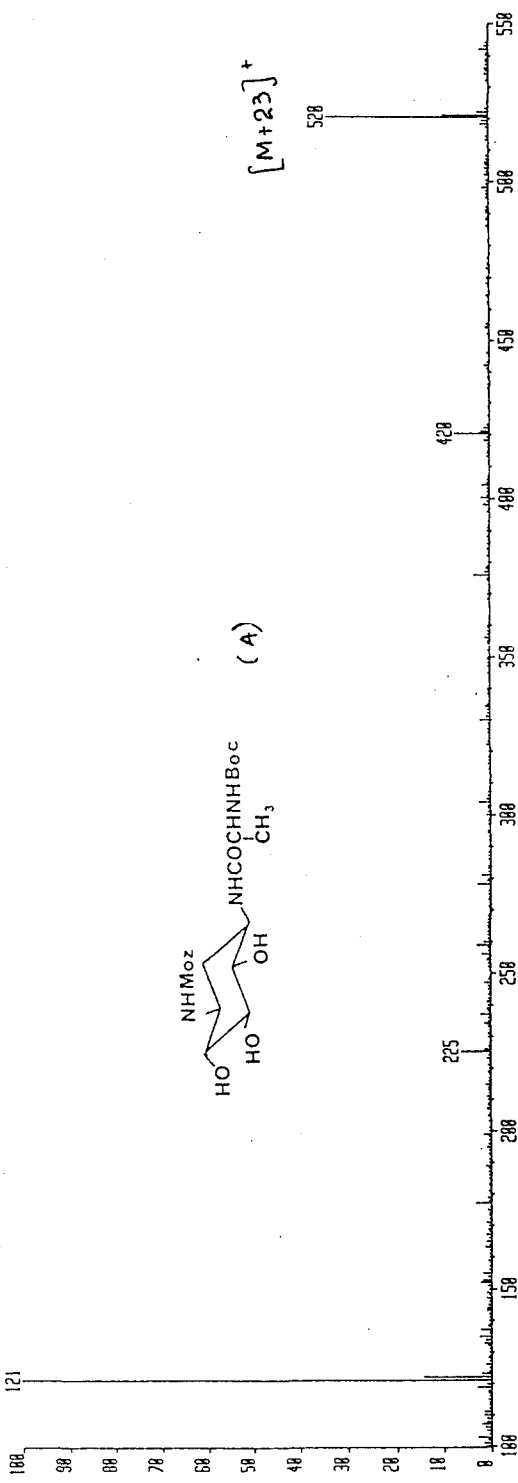


Σχήμα 94. Φάσματα μάζης FAB θετικών (A) και αρνητικών (B) ιόντων.

ΤΗΣ 164

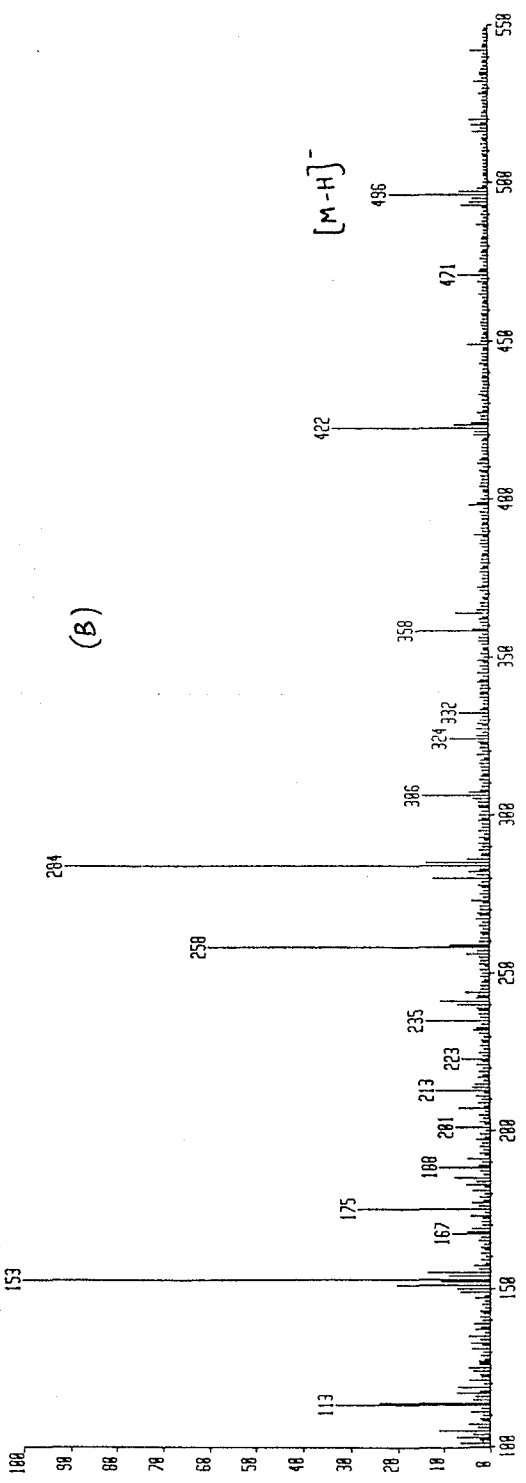
HRMS: 65534888
MSS: 121.865

TEST28143 x1 4-SEP-84 11:46:08.87 ZRB-HF FB-
Rent: HOUSE
Syst: ZORB-FAB
Cat: LALI



HRMS: 65534888
MSS: 152.994

TEST28143 x1 4-SEP-84 11:46:08.85:27 ZRB-HF FB-
Rent: HOUSE
Syst: ZORB-FAB
Cat: LALI



(B)

Σχήμα 95. Φάσματα μάζης FAB θετικών (A) και αρνητικών (B) ιόντων της 165

κών μετατοπίσεων μεταξύ του C-1 και C-3 καθώς και μεταξύ του C-4 και C-6 δείχνει την ασύμμετρη υποκατάσταση του δακτυλίου της 2-DOS. Στον ίδιο πίνακα δίνονται οι χημικές μετατοπίσεις της N-αιετυλο-2-DOS για σύγκριση ανάλογα με την αρίθμηση του δακτυλίου.

Η σύζευξη της 163 με τη μέθοδο των ενεργών εστέρων των N-προστατευμένων αμινοξέων φαινυλαλανίνης, αλανίνης και λυσίνης δίνει (Σχήμα 87) τα προϊόντα 164, 165 και 166.

Στα σχήματα 94 και 95 δίνονται ενδεικτικά τα φάσματα μάζης FAB των 164 και 165. Το μεγαλύτερο θετικό ιόν δίνει το μοριακό τους βάρος αυξημένο κατά το ατομικό βάρος του νατρίου ($A.B. Na = 23$, $M.B. \underline{164} = 520 - 23 = 497$ και $M.B. \underline{165} = 596 - 23 = 573$) Ενώ το μεγαλύτερο αρνητικό ιόν, το μοριακό τους βάρος ελαττωμένο κατά μία μονάδα.

Ολική απομάκρυνση των προστατευτικών ομάδων από τα 164, 165 και 166 οδηγεί στα μονοπαράγωγα της 2-DOS με φαινυλαλανίνη, αλανίνη και λυσίνη. Η προτεινόμενη πορεία της εκλεκτικής διαφοροποίησης των δύο αμινομάδων της 2-DOS έχει το πλεονέκτημα, ότι επιτρέπει επιπλέον την παρασκευή ασυμμέτρων παραγώγων της 2-δεοξυστρεπταμίνης με δύο διαφορετικά αμινοξέα όπου είναι δυνατόν να απομακρυνθεί με καταλυτική υδρογόνωση η Moz- ομάδα και στη συνέχεια να γίνει η σύζευξη με ένα άλλο αμινοξύ.

6.3. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ 6'-N ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ NEAMΙΝΗΣ

Η εκτίμηση της αντιμικροβιακής δράσης περιλαμβάνει τη μέτρηση της διαμέτρου του κύκλου αναστολής της ανάπτυξης τριών παθογόνων στελεχών, του *Streptococcus aureus* 6050-I, της *Pseudomonas aeruginosa* 9027 και της *Escherichia coli* 26, από υδατικό διάλυμα υδροχλωρικής νεαμίνης, υδροχλωρικής 6'-N-φαινυλαλανυλο-νεαμίνης και της υδροχλωρικής 6'-N-αλανυλο-νεαμίνης.

Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται η μέθοδος Kirby-Bauer¹⁹⁷, όπου το αντιβιοτικό εμποτίζεται σε κυκλικό διηθητικό χαρτί. Η διάμετρός του είναι 0.74 cm. Το θρεπτικό υλικό (Bacto Antibiotic Med 2) στα τρυβλία έχει όγκο 14 cm³ και οι χρησιμοποιούμενες καλλιέργειες των παθογόνων μικροοργανισμών είναι 24 h. Αυτές αραι-

ώνονται με φυσιολογικό ορό ώστε να έχουν απορρόφηση στα 600 nm 0.11 (δηλαδή το 0.5 της κλίμακας Farland¹⁹⁷ . Η μέτρηση των κύκλων αναστολής γίνεται 16 h μετά τον εμβολιασμό. Στον πίνακα 11 δίνονται τα αποτελέσματα των μετρήσεων.

Πίνακας 11. Διάμετροι αναστολής σε mm

Αντιβιοτικό	Streptoc. aureus 6057-I		Pseudom. aerug. 9027			E. Coli 26		
	100 μg	400 μg	200 μg	400 μg	500 μg	50 μg	100 μg	400 μg
Νεαμίνη	6.6	8.9	3.0	7.6	8.7	7.9	11.0	15.7
6'-N-Phe- νεαμίνη	5.0	8.8	3.3	4.1	8.7	3.3	4.2	12.0
6'-N-Ala- νεαμίνη	6.5	8.4	3.7	7.0	8.9	6.1	7.9	13.9

Απ' ότι φαίνεται, η παρουσία του αμινοξέος, για την περίπτωση της E. Coli, μειώνει τη δραστηριότητα του αντιβιοτικού. Στην περίπτωση του Streptococcus aureus η δραστηριότητα είναι συγκρίσιμη με το μητρικό αντιβιοτικό. Η παρουσία όμως της αλανίνης είναι ελπιδοφόρα και τούτο διότι η αλανίνη σε χαμηλές συγκεντρώσεις αυξάνει τη δραστηριότητα της νεαμίνης κατά του αρνητικού κατά Gram βακτηρίου Pseudomonas aeruginosa.

Ο Λ Ι Κ Η Σ Υ Ν Θ Ε Σ Η Τ Η Σ
3 - Δ Ε Ο Ξ Υ Π Ρ Ο Υ Μ Υ Κ Ι Ν Η Σ

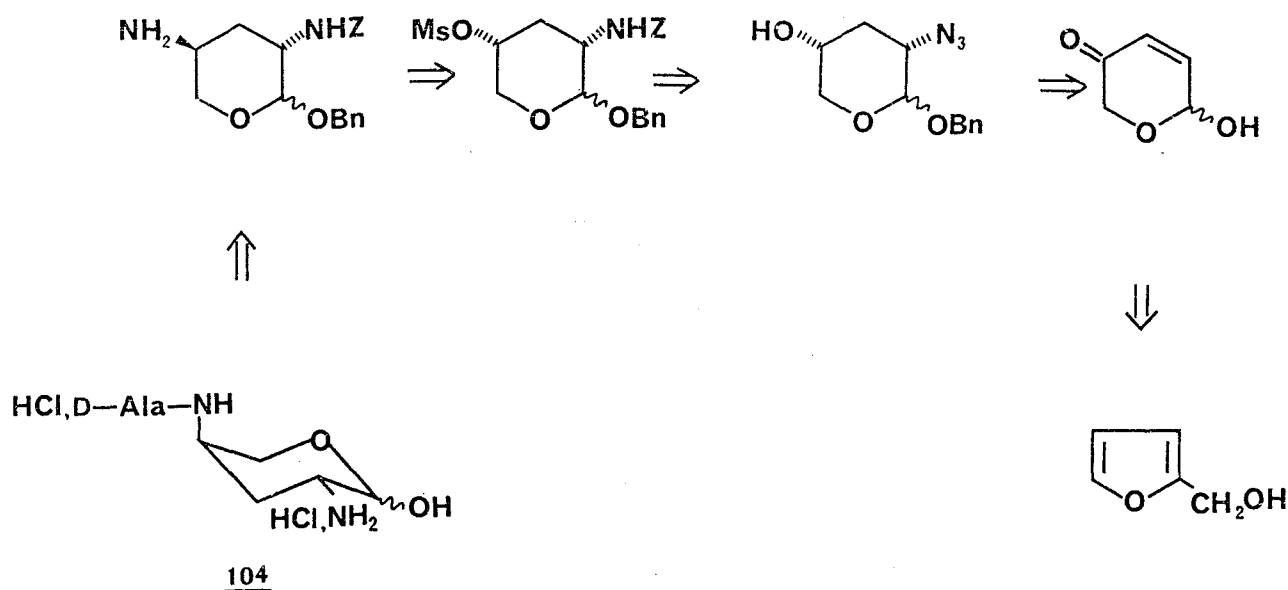
Όπως προαναφέραμε, από τα ανάλογα της προυμικίνης που έχουν παρασκευασθεί, μόνο η 3-δεοξυπρουμικίνη παρουσιάζει καλύτερη μυκητοκτόνο δράση σε σχέση με το μητρικό αντιβιοτικό, ενώ συγχρόνως διατηρεί την αντιλευχαιμική της δράση. Για το λόγο αυτό στραφήκαμε προς την παρασκευή της 3-δεοξυπρουμικίνης, για την οποία μέχρι σήμερα υπάρχει μία μόνο μέθοδος παρασκευής σε πολλά στάδια και με μικρή απόδοση, από πρώτη ύλη τα σάκχαρα και αναπτύξαμε μέθοδο σύνθεσης της από μη σακχαρικό πρόδρομο.

Η 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη αποτελεί την πρώτη ύλη για τη σύνθεσή της. Και τούτο διότι το προικισμένο αυτό μόριο έχει πολλές χαρακτηριστικές ομάδες που διευκολύνουν τη σύνθεση ενός 2,4-διαμινοσακχάρου. Η 3-δεοξυπρουμικίνη είναι ένα διαμινοσάκχαρο που έχει την αμινομάδα στον C-4 αξονική και αμιδιικά ενωμένη με την D-αλανίνη, ενώ η αμινομάδα στον C-2 είναι ισημερινή.

Για τη σύνθεσή της λοιπόν απαιτείται (Σχήμα 96) :

- α) Η εισαγωγή δύο αμινομάδων στον πυρανικό δακτύλιο με ορισμένο προσανατολισμό στο χώρο. Ειδικότερα, οι αμινομάδες στις θέσεις C-2 και C-4 πρέπει να είναι σε ισημερινή και σε αξονική θέση αντίστοιχα. Δηλαδή να έχουν τη θρεο-διάταξη.
- β) Να ληφθεί πρόνοια έτσι ώστε να σχηματισθεί μόνο το 4-D-αλανυλο -παράγωγο. Δηλαδή να διαφοροποιηθούν οι αμινομάδες στις θέσεις C-2 και C-4.

Η διαφοροποίηση αυτή προκύπτει όταν αντικατασταθεί η μεθανοσουλφονυλοξυ-ομάδα στον C-4, σ' ένα N-προστατευμένο στον C-2 αμινοσάκχαρο, από αζίδιο. Αρκεί η υδροξυλο-ομάδα στον C-4 που αντικαθίσταται από την μεθανοσουλφονυλοξυ-ομάδα και η αμινομάδα στον C-2 του σακχάρου να βρίσκονται σε θέση ερυθρο-. Ένα τέτοιο



Σχήμα 96. Σχεδιασμός σύνθεσης 3-δεοξυπρουμικίνης (retro διάταξη σταδίων).

όμως σάκχαρο παρασκευάζεται από την 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη με προσθήκη αζιδίου στο κέντρο Michael και αναγωγή του καρβονυλίου. Η πυρανόνη δε αυτή παρασκευάζεται ποσοτικά από τη φουρφουρυλαλκοόλη. Η σύνθεση της 3-δεοξυπρουμικίνης γίνεται από τη φουρφουρυλαλκοόλη σε 11 στάδια (Σχήμα 97).

Στάδιο I : Οξειδωση της φουρφουρυλαλκοόλης με m-CPBA.

Στάδιο II : Προστασία του ημιακεταλικού υδροξυλίου με την βενζυλομάδα.

Στάδιο III : Προσθήκη αζιδίου στο κέντρο Michael.

Στάδιο IV : Αναγωγή του καρβονυλίου με NaBH_4 σε όξινο pH.

Στάδιο V : Σχηματισμός του μεθανοσουλφονικού εστέρα στη θέση C-4.

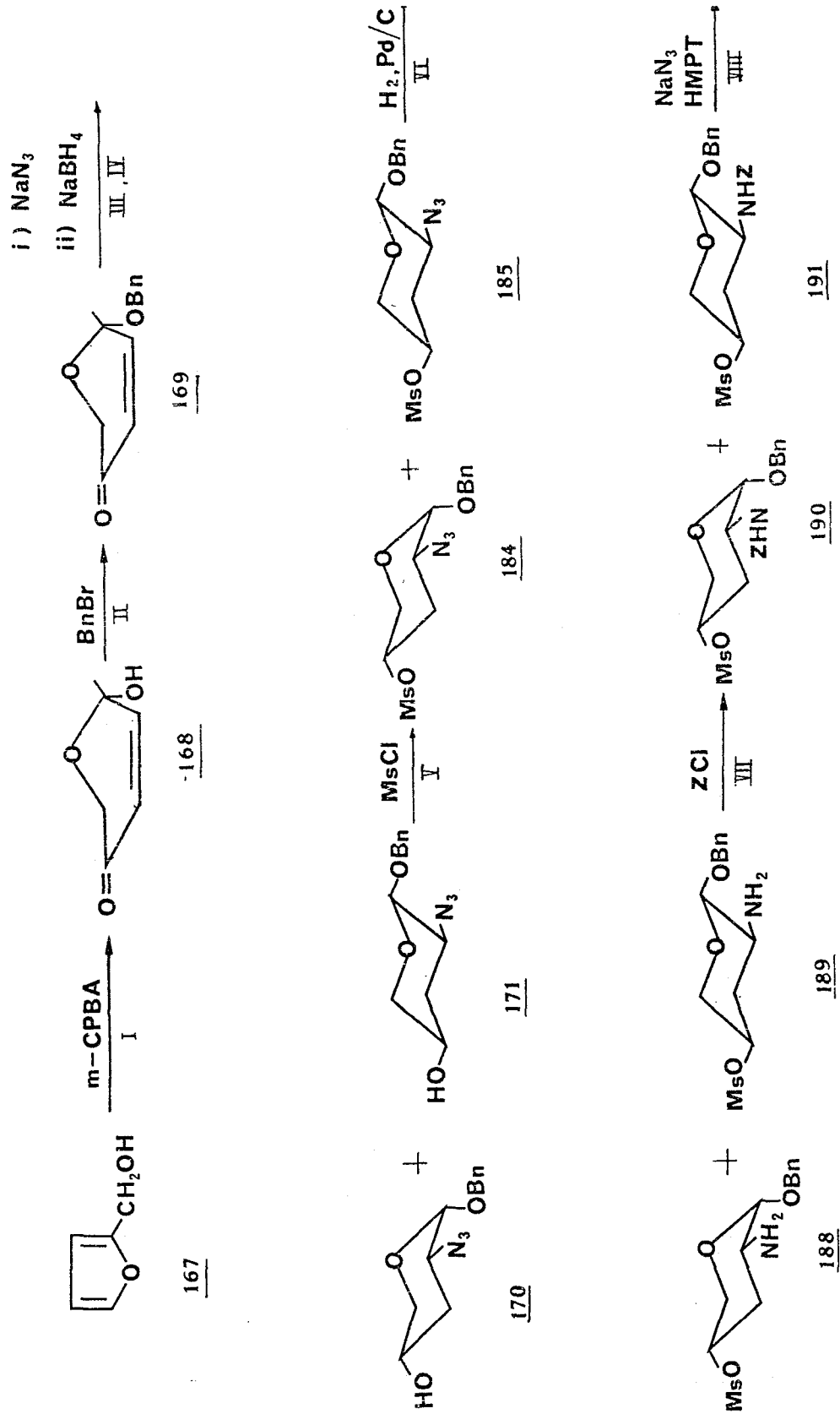
Στάδιο VI : Αναγωγή του αζιδίου στη θέση C-2.

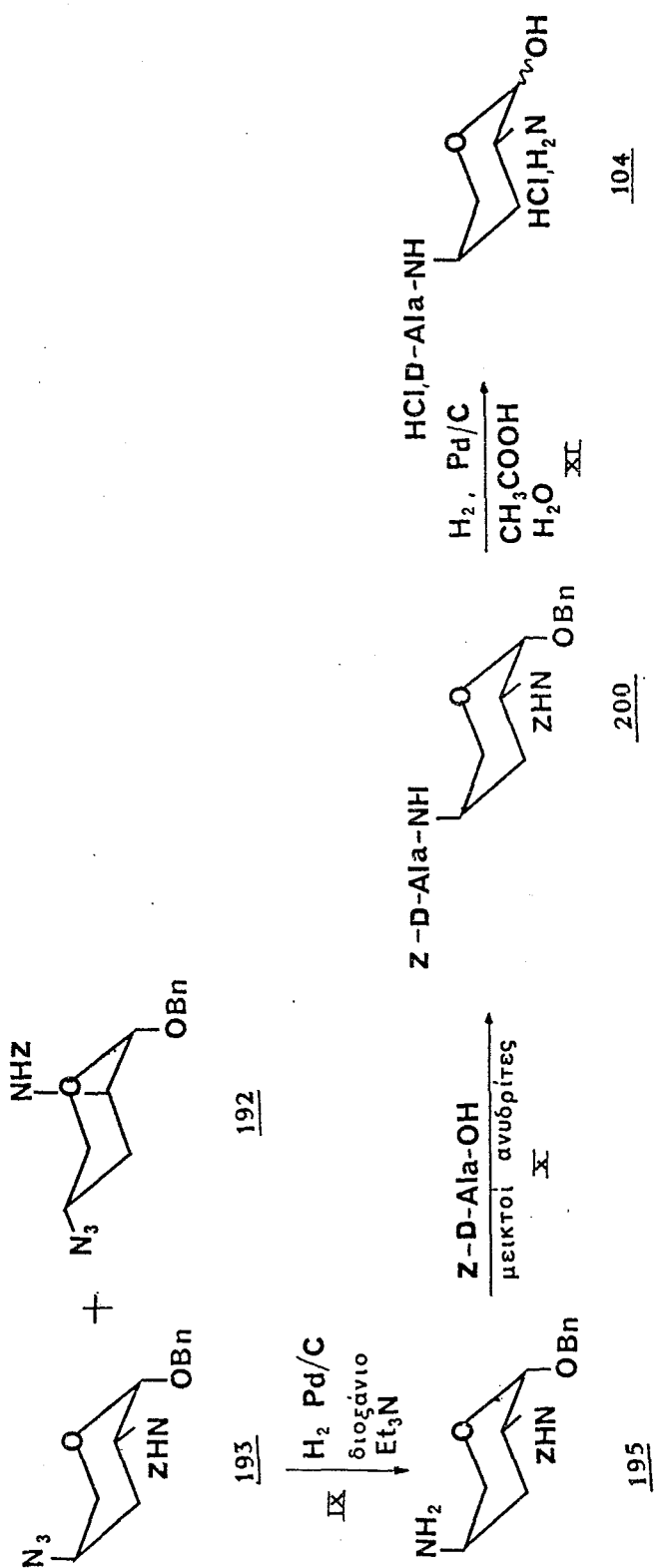
Στάδιο VII : Προστασία της 2-αμινομάδας με την καρβοβενζοξυ-ομάδα.

Στάδιο VIII: Αντικατάσταση της 4-μεθανοσουλφονυλοξυ-ομάδας από αζίδιο. Διαχωρισμός των δύο ισομερών.

Στάδιο IX : Εκλεκτική υδρογόνωση του αζιδίου στη θέση C-4.

Στάδιο X : Σύζευξη της C-4 αμινομάδας με την D-αλανίνη.





Σχήμα 97.

Στάδιο XI : Ολική αποπροστασία.

7.1. ΣΤΑΔΙΟ Ι. ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΤΗΣ ΦΟΥΡΦΟΥΡΥΛΑΛΚΟΟΛΗΣ

Από τις μεθόδους σύνθεσης της 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης 168 (σελ. 35) προτιμάται η μέθοδος του Lefebvre⁶⁸, που χρησιμοποιεί ως οξειδωτικό των φουρφουρυλαλκοολών το m-χλωροϋπερβενζοϊκό οξύ (m-CPBA), γιατί είναι πιο εύχρηστη και πιο προσιτή στις δυνατότητες του εργαστηρίου μας. Ως διαλύτης χρησιμοποιείται το CH₂Cl₂, αντί του CHCl₃ που προτείνει η μέθοδος γιατί η διαλυτότητα του m-CPBA είναι καλύτερη σ' αυτό (10% περίπου). Επίσης, επειδή η διαλυτότητα στο νερό της σχηματιζομένης 2H-πυραν-3(6H)-όνης 168 είναι μεγάλη, επί πλέον δε η σταθερότητά της σε θερμοκρασία δωματίου κατά την επίδραση νερού χαμηλή⁵⁹, η καταστροφή της περίσσειας του οξειδωτικού δεν γίνεται με διάλυμα KJ - Na₂S₂O₃, αλλά απομακρύνεται με ψύξη. Έτσι, ο όγκος του διαλύματος της αντίδρασης αφού συμπυκνωθεί στο 1/3 του αρχικού, ψύχεται στους -10° C και το m-CPBA απομακρύνεται με το m-χλωροβενζοϊκό οξύ με διήθηση. Κατ' αυτόν τον τρόπο η απόδοση της αντίδρασης αυξάνεται από 41% που αναφέρεται στη βιβλιογραφία σε 88%. Το στάδιο της απομάκρυνσης των οξέων έχει ιδιαίτερη σημασία και απαιτεί σχολαστικότητα, γιατί τα ισχυρά οξέα όπως και οι βάσεις αποσυνθέτουν την 168 ή δίνουν δευτερογενείς αντιδράσεις. Την 168 απομόνωσαμε με κρυστάλλωση από CH₂Cl₂ και πετρελαϊκό αιθέρα.

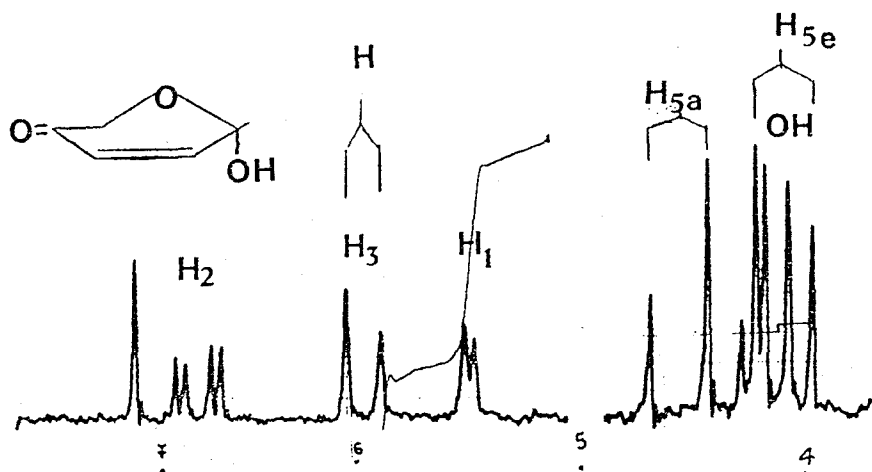
Στο φάσμα IR της υπάρχουν οι απορροφήσεις της α,β-ακόρεστης κετόνης στα 1700 και 1640 cm⁻¹ και η απορρόφηση OH- στα 3500 cm⁻¹.

Στο φάσμα ¹H NMR (CDCl₃, 60 MHz) (Σχήμα 98) φαίνονται τα σήματα των τριών πρωτονίων ενός AMX συστήματος με J_{1,2} = 3, J_{1,3} = 0 και J_{2,3} = 10 Hz με

$$\frac{\Delta\delta_{2,1}}{J_{2,1}} \gg 1 \quad \text{και} \quad \frac{\Delta\delta_{2,3}}{J_{2,3}} > 1$$

(αναφέρεται⁵⁹ και ως ABX σύστημα).

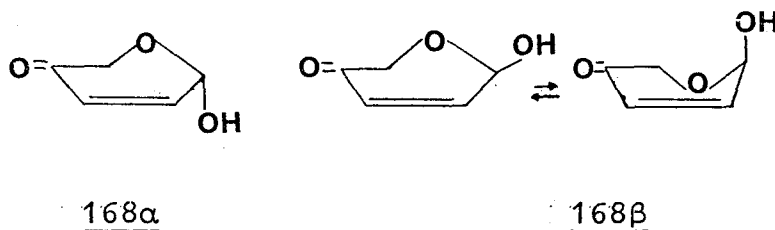
Τα πρωτόνια αυτά αντιστοιχούν στο ανώμερικό και τα πρωτόνια του διπλού δεσμού. Από τις συζεύξεις φαίνεται η ψευδοϊσημε-



Σχήμα 98. Φάσμα ^1H NMR της 168 (60 MHz, CDCl_3)

ρινή θέση του H_1 και άρα η αξονική θέση της υδροξυλομάδας που ευνοείται από το ανωμερικό φαινόμενο. Τα πρωτόνια στον C-5 δείχνουν ένα AB σύστημα με $J_{\text{gem}} = 16$ Hz. Εμφανίζονται στα 4.55 ppm το H_{5a} και στα 4.15 ppm το H_{5e} . Σύμφωνα με τις ανακοινώσεις του Birkbek College, η παρουσία του καρβονυλίου στον C-4 μετατοπίζει τη χημική μετατόπιση του αξονικού πρωτονίου του διπλανού ανθρακοατόμου σε χαμηλότερα πεδία¹⁹⁹.

Η 168 όπως πιστοποιείται μετά τη μέτρηση της στροφικής της ικανότητας είναι ρακεμική. Ο μοναδικός της ασύμμετρος άνθρακας είναι ο C-1. Άρα πρόκειται για μείγμα των 168α και 168β. Δηλαδή, δύο χειρομορφικών ενώσεων, κάθε μία από τις οποίες έχει τέτοια διαμόρφωση, ώστε να δικαιολογείται η αξονική διευθέτηση της υδροξυλομάδας.



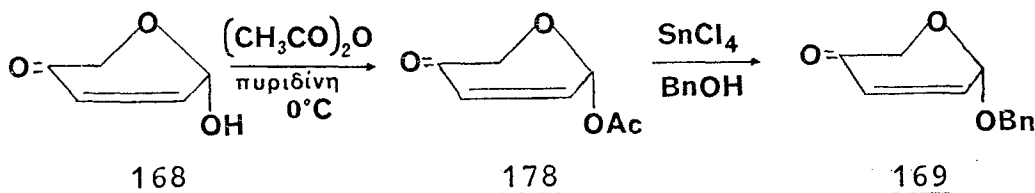
7.2. ΣΤΑΔΙΟ ΙΙ. ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΗΜΙΑΚΕΤΑΛΙΚΟΥ ΥΔΡΟΞΥΛΙΟΥ

Για την προστασία του ημιακεταλικού υδροξύλιου της 168 επιλέξαμε την βενζυλο-ομάδα, επειδή μπορεί να απομακρυνθεί μετά το τέλος της σύνθεσης σε ήπιες σχετικά συνθήκες, χωρίς να καταστραφεί ο αμιδιικός δεσμός της 3-δεοξυπρουμικίνης.

Στη βιβλιογραφία συνήθως χρησιμοποιούνται τα μεθοξυ- παράγωγα που παρασκευάζονται είτε με την επίδραση CH_3OH παρουσία ποικιλίας καταλυτών⁵⁹ όπως HCl , π-τολουολοσουλφονικού οξέος, όξιων ιοανταλλακτικών ρητινών. (Όμως εκτός από τον επιθυμητό μεθυλογλυκοζίτη, σχηματίζονται και προϊόντα μετάλης στον C-4 καθώς και προϊόντα προσθήκης στο διπλό δεσμό). Είτε με ορθομυρμηκικό μεθυλεστέρα παρουσία οξέων κατά Lewis όπως $\text{BF}_3 / \text{Et}_2\text{O}$ ^{58α} ή SnCl_4 ⁶⁴. Οι υψηλότερες όμως αποδόσεις αναφέρονται με CH_3I παρουσία Ag_2O ^{67,68} και CH_3OH παρουσία HClO_4 ⁶⁸ ή διαξενδικαρβοξυλικού - τριφαινυλοφωσφίνης και βρωμιούχου υδραργύρου¹⁹⁹. Είναι επίσης δυνατόν από το φουρανοπάραγωγο να παρασκευασθεί ο μεθυλογλυκοζίτης με CH_3OH και HCOOH ή CF_3COOH ⁶³ σ' ένα στάδιο.

Στο εργαστήριο του Γεωργικού Πανεπιστημίου για την εισαγωγή της αλκοξυ-ομάδας, σχηματίζεται πρώτα ο καρβαμιδικός εστέρας στον C-1 που αντικαθίσταται στη συνέχεια από την αλκοξυ-ομάδα. Στο ευπαθές όμως μόριό μας, ο σχηματισμός ενός τέτοιου εστέρα δεν είναι εφικτός.

Για τη σύνθεση²⁰⁰ της 6-βενζυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνης 169, ο Grynkiewicz παρασκευάζει αρχικά το 6-αιετυλπάραγωγο της, 178 (Σχήμα 99). Κατόπιν, με BnOH παρουσία SnCl_4 σε 1,2-διχλωροαιθάνιο, λαμβάνει την 169 με συνολική απόδοση $\approx 60\%$.



Σχήμα 99.

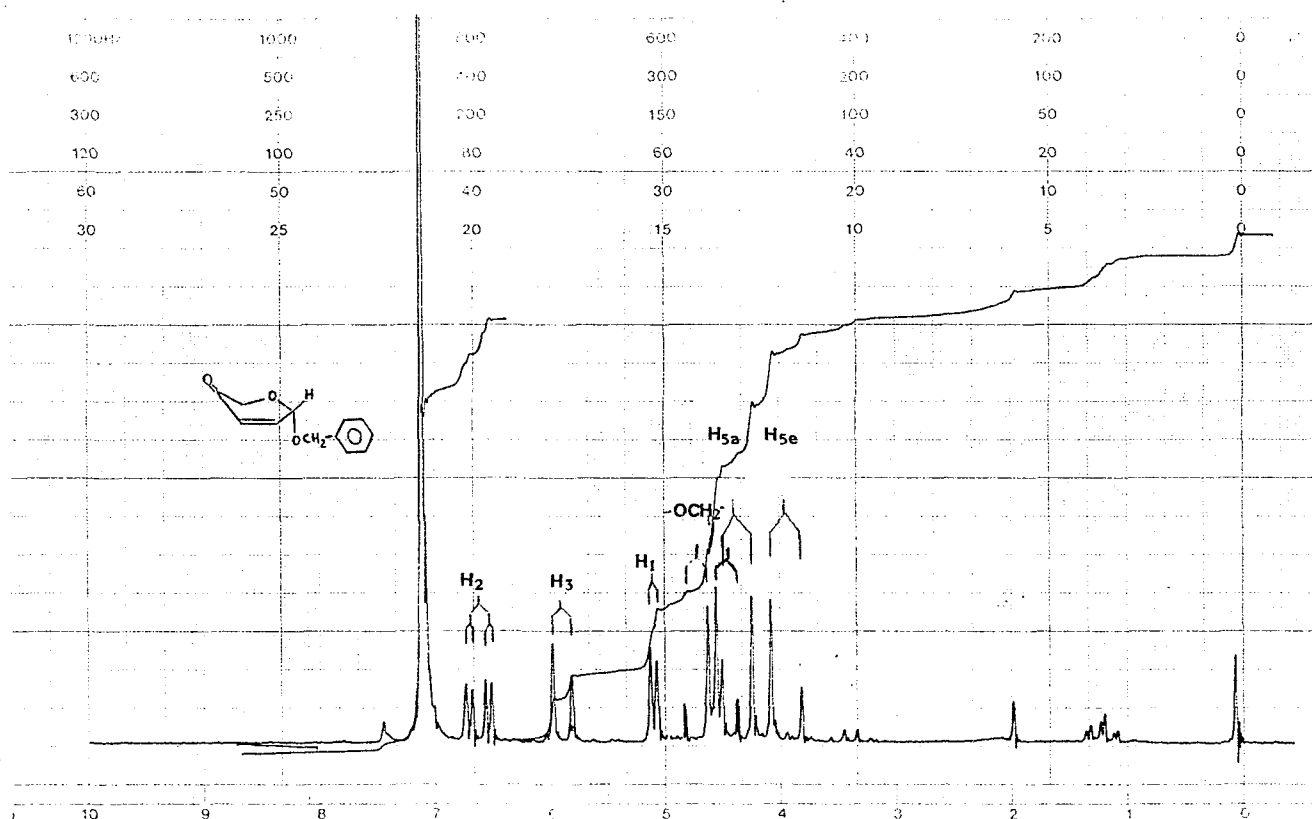
Αναφέρει δε ότι απέτυχε, στην απ' ευθείας σύνθεση της 169 από την 168, με BnBr παρουσία Ag_2O ή άλλους βασικούς καταλύ-

τες. Επίσης, δεν μπόρεσε να εφαρμόσει τη μέθοδο των Weeks - Kuhla⁶³ με BnOH παρουσία οξέων. Υποστηρίζει όμως τη σύνθεσή της σε πολύ χαμηλή απόδοση με τη μέθοδο της τριφαινυλοφωσφίνης¹⁹⁹.

Εμείς προτιμούμε την απ' ευθείας από την 168 σύνθεση της 169 με BnBr παρουσία Ag_2O . Επειδή όμως γνωρίζουμε την καταστρεπτική επίδραση του αλκαλικού περιβάλλοντος -ιδίως παρουσία νερού- χρησιμοποιούμε ως διαλύτη της αντίδρασης, απόλυτη ακετόνη. Το δε Ag_2O παρασκευάζουμε από AgNO_3 και NaOH , το εκπλένουμε εξαντητικά με νερό και αιθέρα και το στεγνώνουμε επιμελώς. Έτσι η σύνθεση της 169 όχι μόνο γίνεται σ' ένα στάδιο, με μέθοδο που αναφέρεται ότι απέτυχαν όταν την χρησιμοποίησαν, αλλά και σε ικανοποιητική απόδοση. Η 169 αποστάζει στους $115^\circ \text{C} / 0,3 \text{ torr}$ και πήζει στην κατάψυξη.

Στο φάσμα IR της εκτός από την απορρόφηση της α, β ακόρεστης κετόνης στα 1700 και 1625 cm^{-1} υπάρχουν και οι απορροφήσεις του αιθέρα στα $1155 - 1035 \text{ cm}^{-1}$.

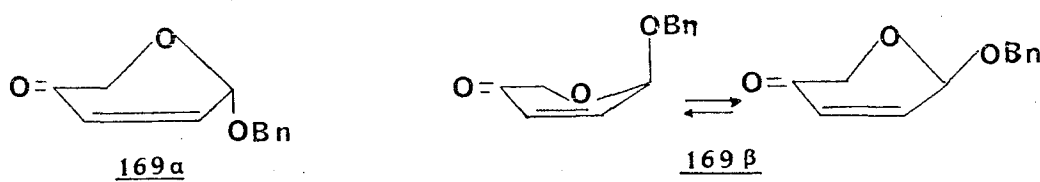
Στο φάσμα NMR της (Σχήμα 100) φαίνεται το σύστημα των τρι-



Σχήμα 100. φάσμα ¹H NMR της 169 (60 MHz, CDCl_3)

ών πρωτονίων, του ανωμερικού και του διπλού δεσμού, όπου $J_{1,2} = 3.5$ και $J_{1,3} = 0$ Hz (με αρίθμηση όπως στα σάκχαρα από όπου συμπεραίνουμε την ισημερινή διευθέτηση του H_1). Το H_{5a} και H_{5e} έχουν χημικές μετατοπίσεις στα 4.45 και 3.95 ppm αντίστοιχα. Τα δύο πρωτόνια του μεθυλενίου της $-OCH_2\Phi$ ομάδας δίνουν ένα AB σύστημα στα 4.70 και 4.50 ppm με $J_{gem} = 11$ Hz.

Εφ' όσον λοιπόν από το φάσμα 1H NMR διαπιστώνεται η αξονική διευθέτηση της βενζυλοξυ-ομάδας, αναμένεται το προϊόν 169 να είναι οπτικώς ενεργό. Η οπτική του όμως στροφική ικανότητα είναι μηδέν. Επειδή δε, το μόνο ασύμμετρο ανθρακοάτομο είναι το ανωμερικό, συμπεραίνουμε ότι η 169 είναι μείγμα των δύο ανωμερών της, που στην ουσία αντιστοιχούν στους δύο οπτικούς αντίποδες 169α και 169β.



7.3. ΠΡΟΣΘΗΚΕΣ ΜΙΧΑΕΛ. ΣΤΑΣΕΡΟΠΟΙΗΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

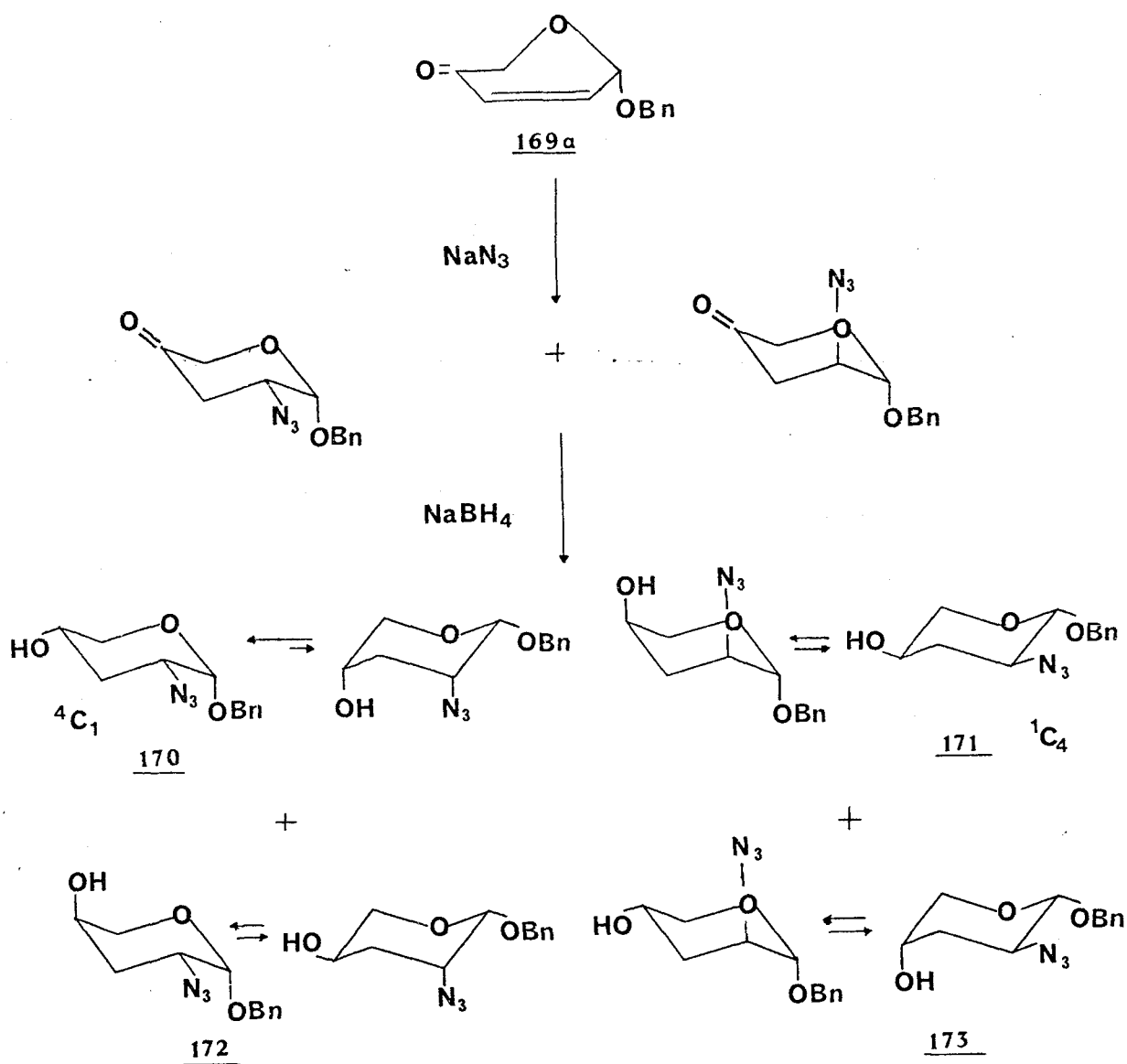
7.3.1. ΣΤΑΔΙΟ ΙΙΙ και ΙV. ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΑΖΙΔΙΟΥ. ΑΝΑΓΩΓΗ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΟΥ

Η προσθήκη του αζιδίου σε πυρανόνες χωρίς υποκαταστάτη (ή με όμοιους υποκαταστάτες) στη θέση C-5, δεν έχει μελετηθεί πριν από αυτή την εργασία. Το υδατικό διάλυμα του NaN_3 , προστίθεται στο παγωμένο στους $0^\circ C$ διάλυμα της 169 που έχει διαλυθεί σε μείγμα THF : CH_3COOH αναλογίας όγκων 5 : 2. Επειδή το πυρηνόφιλο που χρησιμοποιείται (δηλαδή το N_3) είναι ευθύγραμμο, μπορεί θεωρητικά να προσβάλλει το διπλό δεσμό και από τις δύο πλευρές (αξονικά και ισημερινά). Και τούτο διότι τόσο τα πρωτόνια του C-5, όσο και ο βενζυλοξυ-υποκαταστάτης του C-1, δεν το παρεμποδίζουν στερεοχημικά.

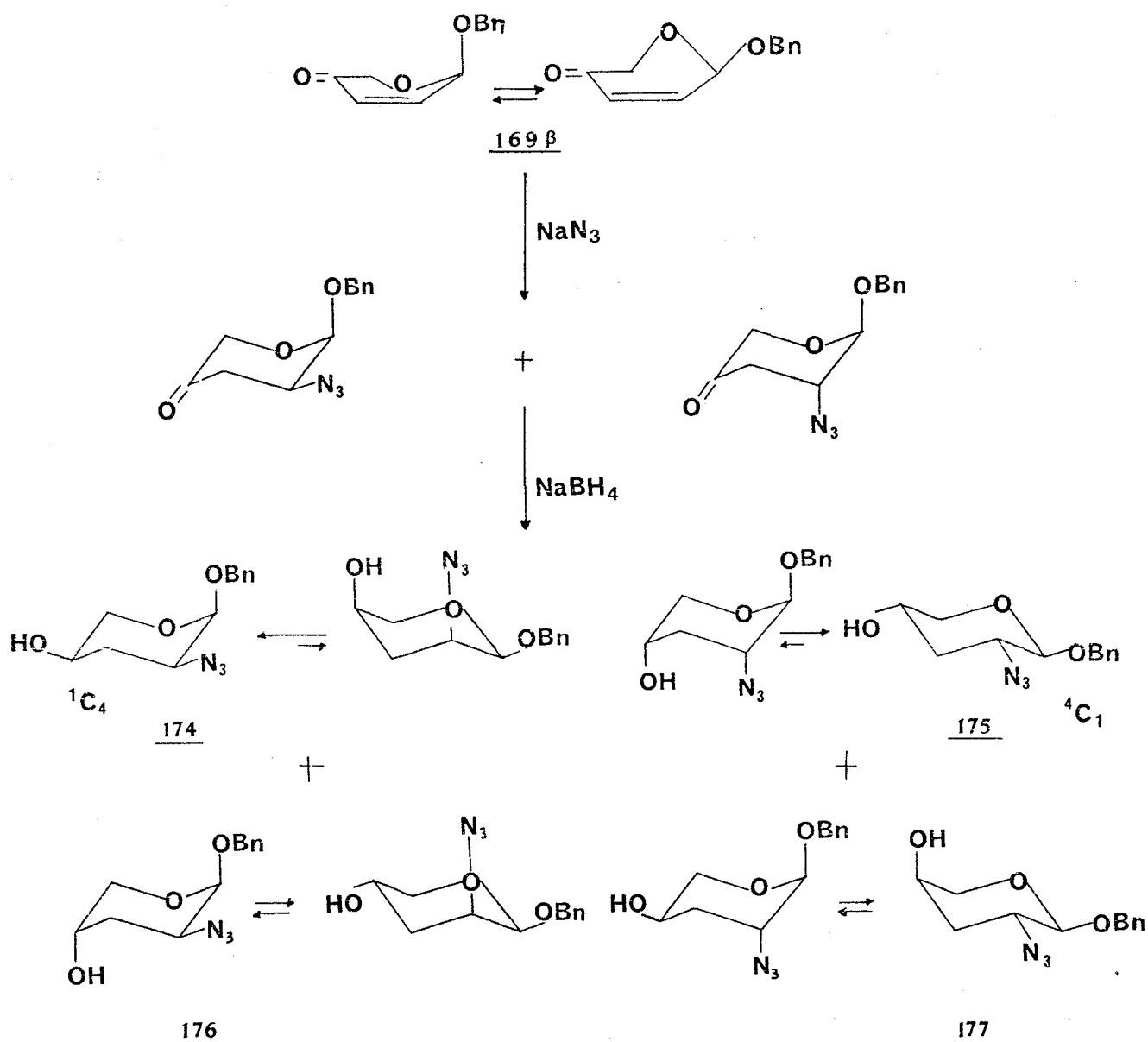
Για τη μελέτη της προσθήκης του αζιδίου, επειδή τα προϊόντα Michael είναι ασταθή και δεν απομονώνονται οδηγούμεθα στην *in situ* αναγωγή του καρβονυλίου με $NaBH_4$ ⁹⁵. Η αναγωγή γίνεται

σε ελεγχόμενες συνθήκες, διότι στο αλκαλικό περιβάλλον του NaBH_4 γίνεται retro-Michael. Η προσθήκη του NaBH_4 γίνεται τρεις περίπου ώρες μετά την προσθήκη του NaN_3 και σε θερμοκρασία 0°C , ώστε να μειώνεται η διάσπαση του NaBH_4 από το CH_3COOH . Άλλωστε το σχηματιζόμενο ρυθμιστικό $\text{CH}_3\text{COOH} - \text{CH}_3\text{COONa}$ διατηρεί το pH της αντίδρασης σταθερό.

Τα προϊόντα που πρέπει να ληφθούν θεωρητικά από την προσθήκη Michael και την αναγωγή του καρβονυλίου φαίνονται στα σχήματα 101 και 102.



Σχήμα 101.



Σχήμα 102.

Είναι δηλαδή τα 170 , 171 , 172 , 173 από το 169α και τα 174 , 175 , 176 , 177 από το 169β . Από αυτά, το 170 με το 174 , το 171 με το 175 , το 172 με το 176 και το 173 με το 177 είναι μεταξύ τους οπτικοί αντίποδες. Δηλαδή αναμένονται τέσσερα διαφορετικά προϊόντα, το καθ' ένα από τα οποία συνοδεύεται από τον οπτικό του αντίποδα.

Εμείς πρακτικά απομονώσαμε μόνο δύο προϊόντα, το 170 με τον οπτικό του αντίποδα 174 και το 171 με τον οπτικό του α-

ντίποδα 175, που διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης. Γεγονός που δείχνει την ύπαρξη στερεοεκλεκτικότητας είτε στις συνθήκες που επιλέχθηκαν της προσθήκης του αζιδίου, είτε της αναγωγής του καρβονυλίου.

Τα 171 και 170 έχουν διαμορφώσεις 1C_4 και 4C_1 αντίστοιχα, όπως προκύπτει από τα φασματοσκοπικά τους δεδομένα με φασματογράφο NMR υψηλής διακριτικότητας. Συγκεκριμένα, από τα ετεροπυρηνικά φάσματα δύο διαστάσεων που φαίνονται στα σχήματα 103 και 104, καθορίζονται οι χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων H_4 , H_{5a} , H_{5e} , H_2 και για τα δύο ισομερή, σε σχέση με τις χημικές μετατοπίσεις των αντίστοιχων ανθρακοατόμων στα φάσματα ^{13}C NMR.

Στο 170 ο C_5 με χημική μετατόπιση στα 64.2 ppm στο φάσμα ^{13}C , αντιστοιχεί στο φάσμα 1H NMR με το H_{5e} και H_{5a} με χημικές μετατοπίσεις στα 3.51 και 3.45 ppm αντίστοιχα. Ο C_4 στα 64.8 ppm αντιστοιχεί με το H_4 σε $\delta = 3.65$ ppm. Ο C_2 στα 56.5 ppm αντιστοιχεί με το H_2 σε $\delta = 3.12$ ppm (Σχήμα 103). Όμοια, στο 171, ο C_5 στα 66.2 ppm αντιστοιχεί με το H_{5e} και H_{5a} σε $\delta = 3.97$ και 3.48 ppm αντίστοιχα. Ο C_4 στα 64.2 ppm με το H_4 στα 3.77 ppm. Και ο C_2 στα 57.8 ppm με το H_2 στα 3.60 ppm. (Σχήμα 104).

Στη μελέτη τώρα των φασμάτων 1H NMR για τον καθορισμό της διαμόρφωσης των προϊόντων, λαμβάνουμε υπόψη μας τις παρακάτω σταθερές σύζευξης που αναφέρονται στη βιβλιογραφία^{201,202} για τα πρωτόνια H_1 , H_2 και H_3 (όταν είναι ισημερινά ή αξονικά) σε υποκατεστημένους πυρανοζίτες.

$$J_{1,2} (e,e) = 2.0 \text{ Hz}$$

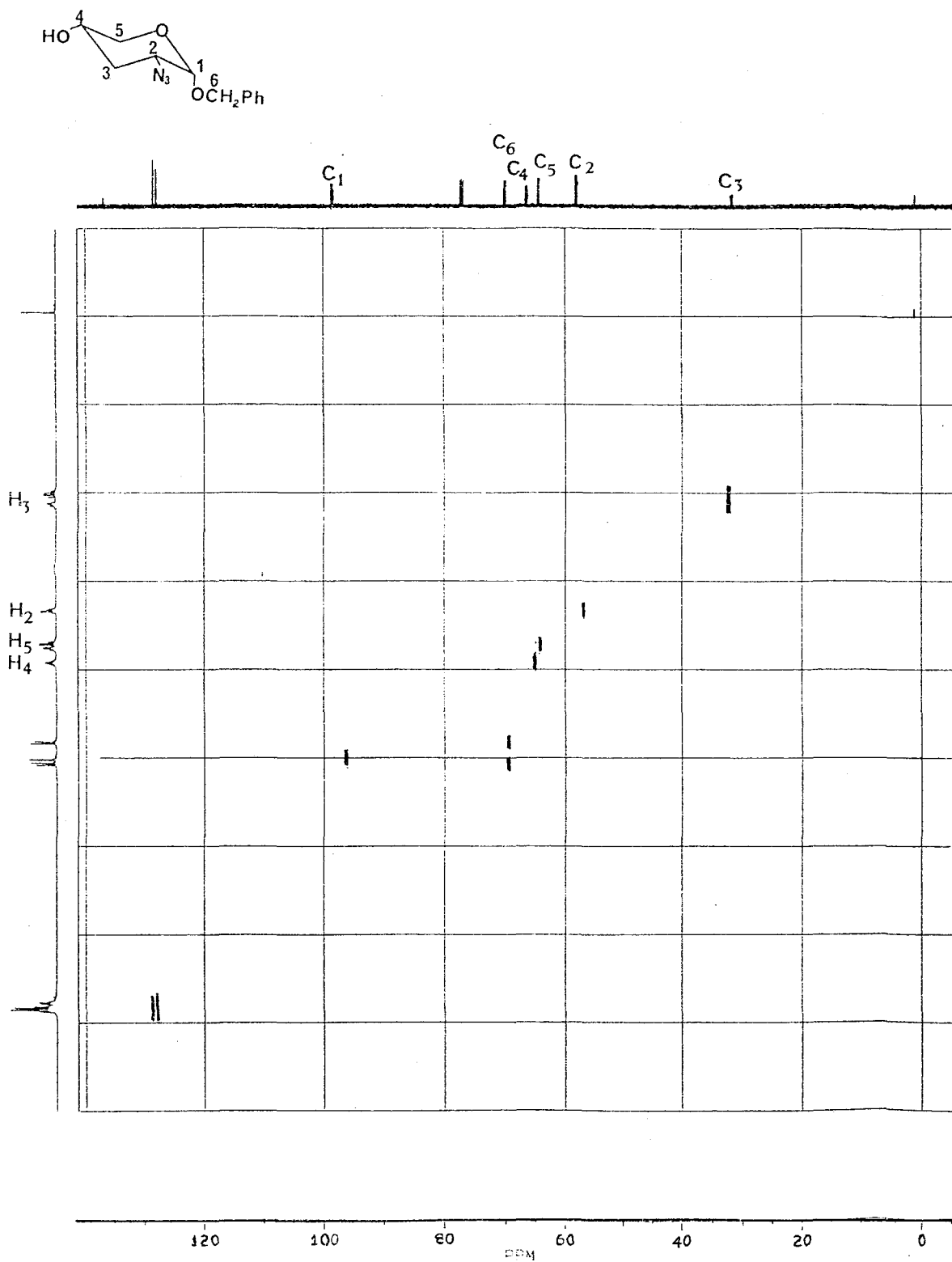
$$J_{1,2} (a,a) = 7.9 \text{ Hz}$$

$$J_{2,3} (e,e) = 3.6 \text{ Hz}$$

$$J_{2,3} (a,a) = 11.0 \text{ Hz}$$

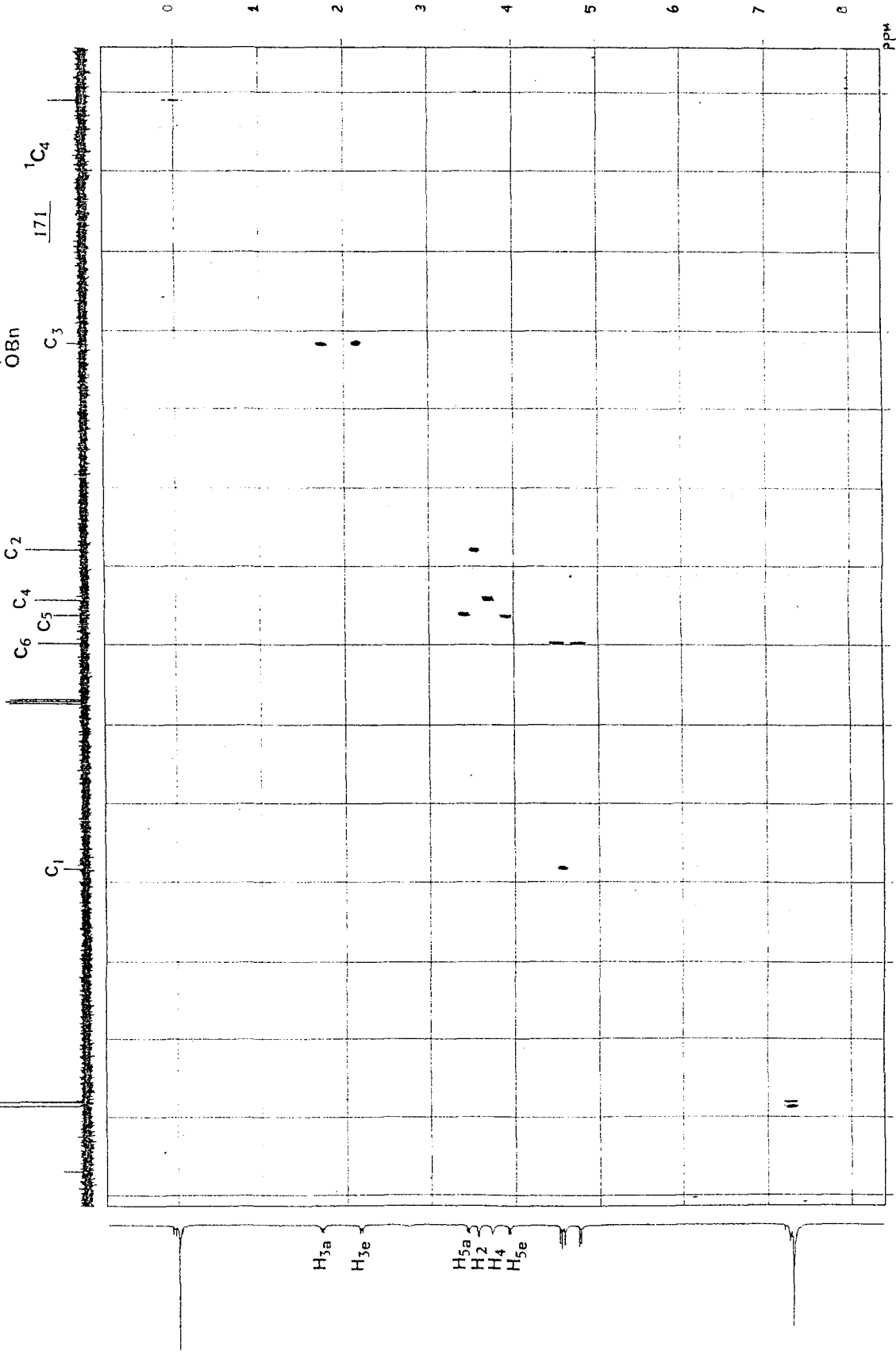
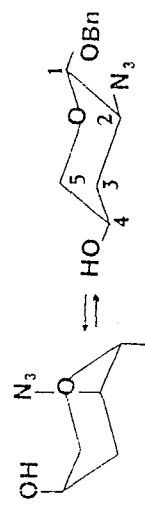
7.3.1.A. Ανάλυση Διαμόρφωσης του 170

Από το φάσμα 1H NMR του 170 σε $CDCl_3$ (Σχήμα 105) βρίσκουμε ότι $J_{1,2} = 3.0$ Hz, $J_{2,3a} = 11.1$ Hz, $J_{3a,4} = 9.3$ Hz και $J_{4,5a} = 9.3$ Hz. Γεγονός που υποδηλώνει την αξονική διευθέτηση του H_2 και H_4 και την ισημερινή του H_1 . Τα αποτελέσματα των πειραμάτων αποσύζευξης στο φάσμα 1H NMR (Σχήμα 106) επιβεβαιώνουν την προτεινόμενη διευθέτηση των πρωτονίων H_2 , H_4 , H_1 και συνοψίζονται στα ακόλουθα:



Σχήμα 103. Ετεροπυρηνικό φάσμα δύο διαστάσεων (2D COSY, 360 MHz, CDCl₃) του 170

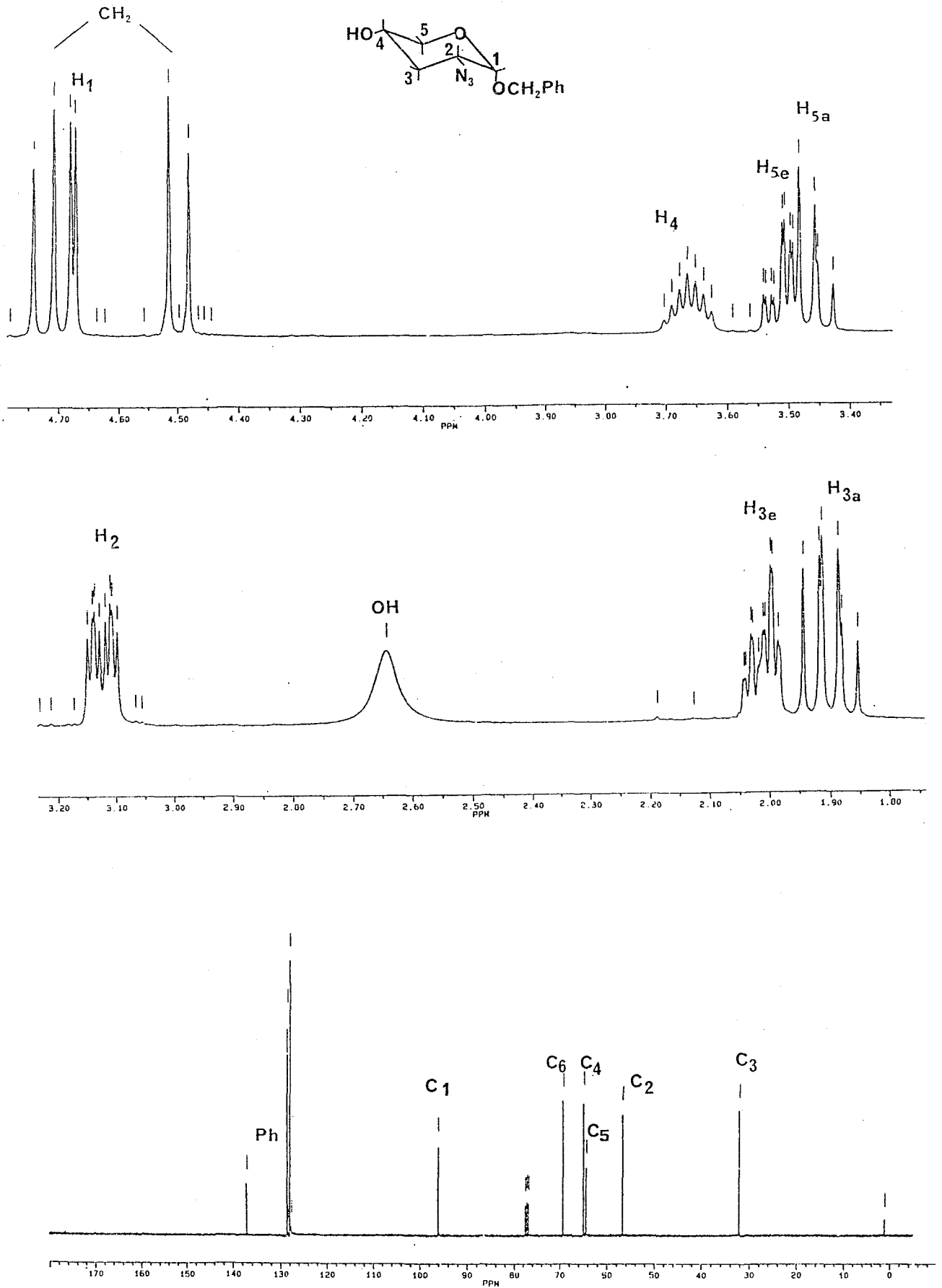
HETERONUCLEAR SHEET CORRELATION



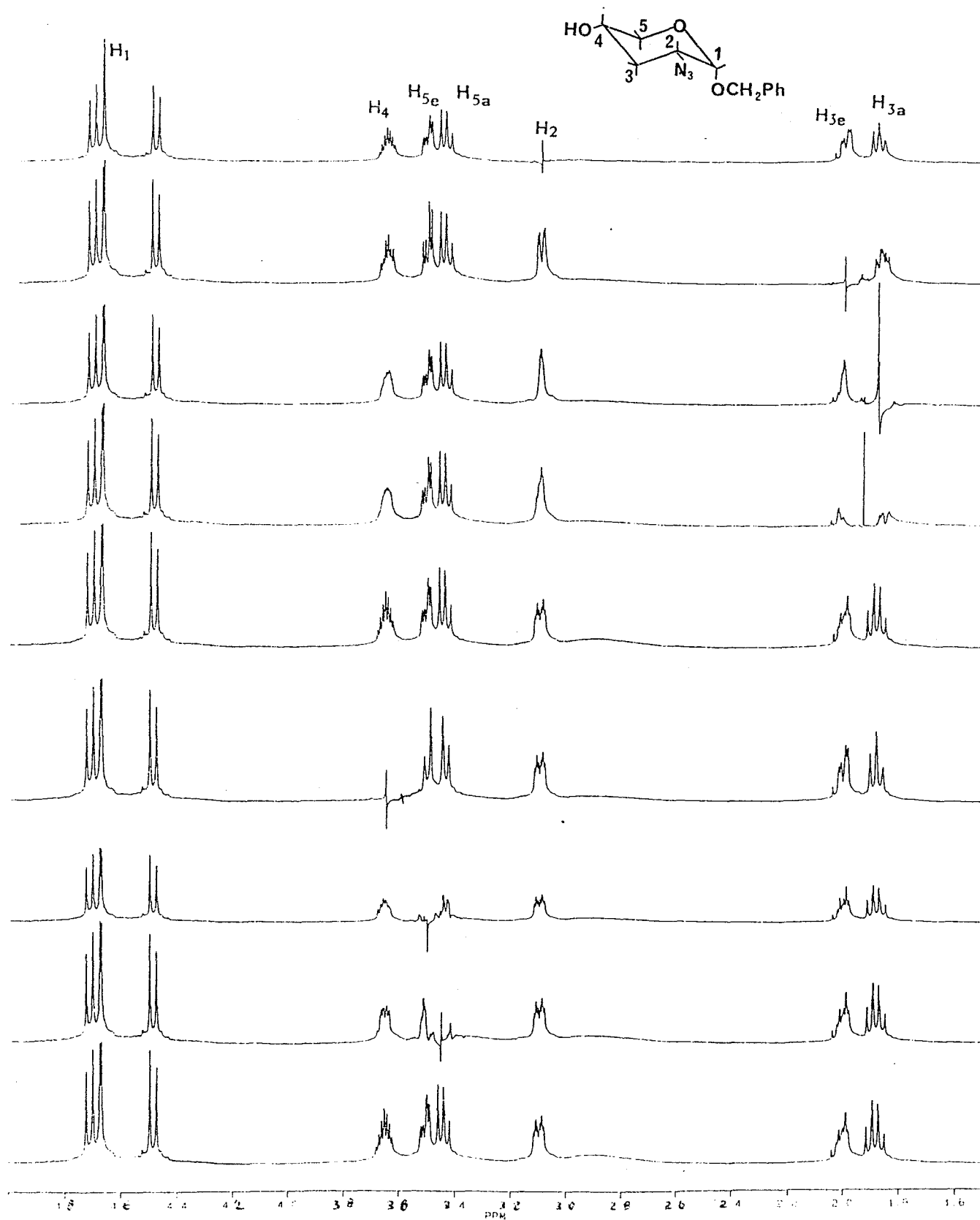
Σχήμα 104. Ετεροπυρηνικό φάσμα δύο διαστάσεων (2D - COSY, 360 MHz, CDCl₃) του 171



TAXXB.SMX
 F1.PROJ
 F2.PROJ
 AU.PROG
 XHCORRC.AU
 DATE 21-12-88
 TIME 18:03
 SF 125.759
 SF2 125.759
 SF1 500.135
 SF2 4096
 SI1 512
 SM2 18518.519
 SW1 2314.815
 NBO 2
 HZ/PT 4.521
 FE 297
 O2 7337.980
 WDW2 S
 WDW1 S
 SSB2 0
 SSB1 0
 MC2 M
 PLIM ROW
 F1 141.298P
 F2 -5.684P
 AND COLUMN
 F1 8.384P
 F2 -.855P
 SR2 -841.099
 SR1 5459.744
 D1 1.0000000
 S1 0H
 P1 18.00
 D0 .0090030
 P3 7.50
 P5 20.00
 D3 .0040000
 D4 .0020000
 S2 13H
 RD 0.0
 PM 0.0
 DE 36.30
 NS 16
 DS 2
 P9 96.00
 NE 196
 IN .0001080



Σχήμα 105. Φάσματα ¹H και ¹³C NMR της 170 (360 και 90 MHz αντίστοιχα σε CDCl₃)



Σχήμα 106. Φάσματα ^1H NMR της 170 με την τεχνική της αποσύζευξης (500 MHz, CDCl_3)

1ον. Η αποσύζευξη στα 1.92 ppm (H_{3a}) εμφανίζει

α) τη μορφή του H_2 ως πλατειά κορυφή, όπως αναμένεται από τις υπάρχουσες μικρές συζεύξεις $J_{2,3e} \approx 4$ και $J_{2,1} = 3$ Hz

β) το H_{3e} ως dd με $J_{3e,4a} = 5$ και $J_{3e,2a} \approx 4$ Hz

γ) το H_4 ως ddd : με $J_{4,3e} \approx 4$, $J_{4,5a} \approx 8$ και $J_{4,5e} \approx 4$ Hz

2ον. Η αποσύζευξη στα 2.00 ppm (H_{3e}) εμφανίζει

α) το H_2 ως διπλή διπλής (dd), όπως αναμένεται από τη μεγάλη σύζευξη $J_{2,3a} \approx 12$ και τη μικρή $J_{2,1} \approx 3$ Hz

3ον. Η αποσύζευξη στα 3.12 ppm (H_2) εμφανίζει

α) το H_1 ως απλή κορυφή

β) το H_{3e} ως διπλή διπλής (dd) με $J_{3e,4a} \approx 4$ και $J_{3e,3a} \approx 11$ Hz

γ) το H_{3a} ως τριπλή με $J_{3a,3e} = J_{3a,4a} \approx 11$ Hz

4ον. Η αποσύζευξη στα 3.45 ppm (H_{5a}) εμφανίζει

α) το H_{5e} σε διπλή, όπως αναμένεται με $J_{5e,4a} \approx 4$

β) το H_4 ασαφές

5ον. Η αποσύζευξη στα 3.50 ppm (H_{5e}) δεν επηρεάζει τη μορφή του φάσματος, εκτός από το H_{5a} που μετατρέπεται σε διπλή με $J_{5a,4a} \approx 8$ Hz και το H_{4a}

6ον. Η αποσύζευξη στα 3.65 ppm (H_4) εμφανίζει

α) το H_{5e} ως διπλή με $J_{5a,5e} \approx 10$ Hz

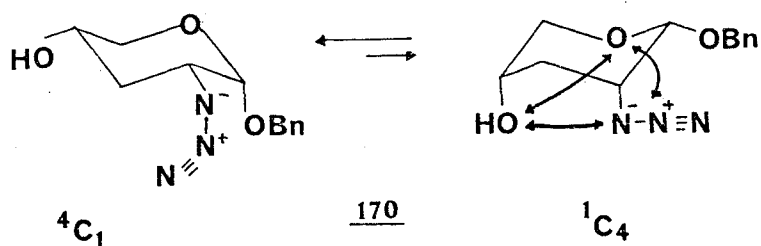
β) το H_{5a} ως διπλή με $J_{5a,5e} \approx 10$ Hz

γ) το H_{3e} ως ddd με $J_{3e,2a} \approx 4$, $J_{3e,3a} \approx 12$ και $J_{3e,5e} \approx 1,5$ Hz

δ) το H_{3a} ως τριπλή με $J_{3a,3e} = J_{3a,2a} \approx 12$ Hz

Από τα φασματοσκοπικά λοιπόν δεδομένα του 170 και ιδιαίτερα από τις τιμές των συζεύξεων των πρωτονίων στο φάσμα 1H NMR

οδηγούμεθα στο συμπέρασμα, ότι η ισορροπία είναι μετατοπισμένη στην 4C_1 διαμόρφωση. Τη διαμόρφωση αυτή ευνοεί το ανωμερικό φαινόμενο που προτιμά την βενζυλοξυ-ομάδα αξονική. Ενώ η σταθερότητα της 1C_4 διαμόρφωσης πρέπει να είναι μικρή, λόγω των απώσεων που δημιουργούνται μεταξύ των αξονικών υδροξυ- και αζιδο- ομάδων με το οξυγόνο του δακτυλίου (Σχήμα 107).



Σχήμα 107.

7.3.1.B. Ανάλυση Διαμόρφωσης του 171

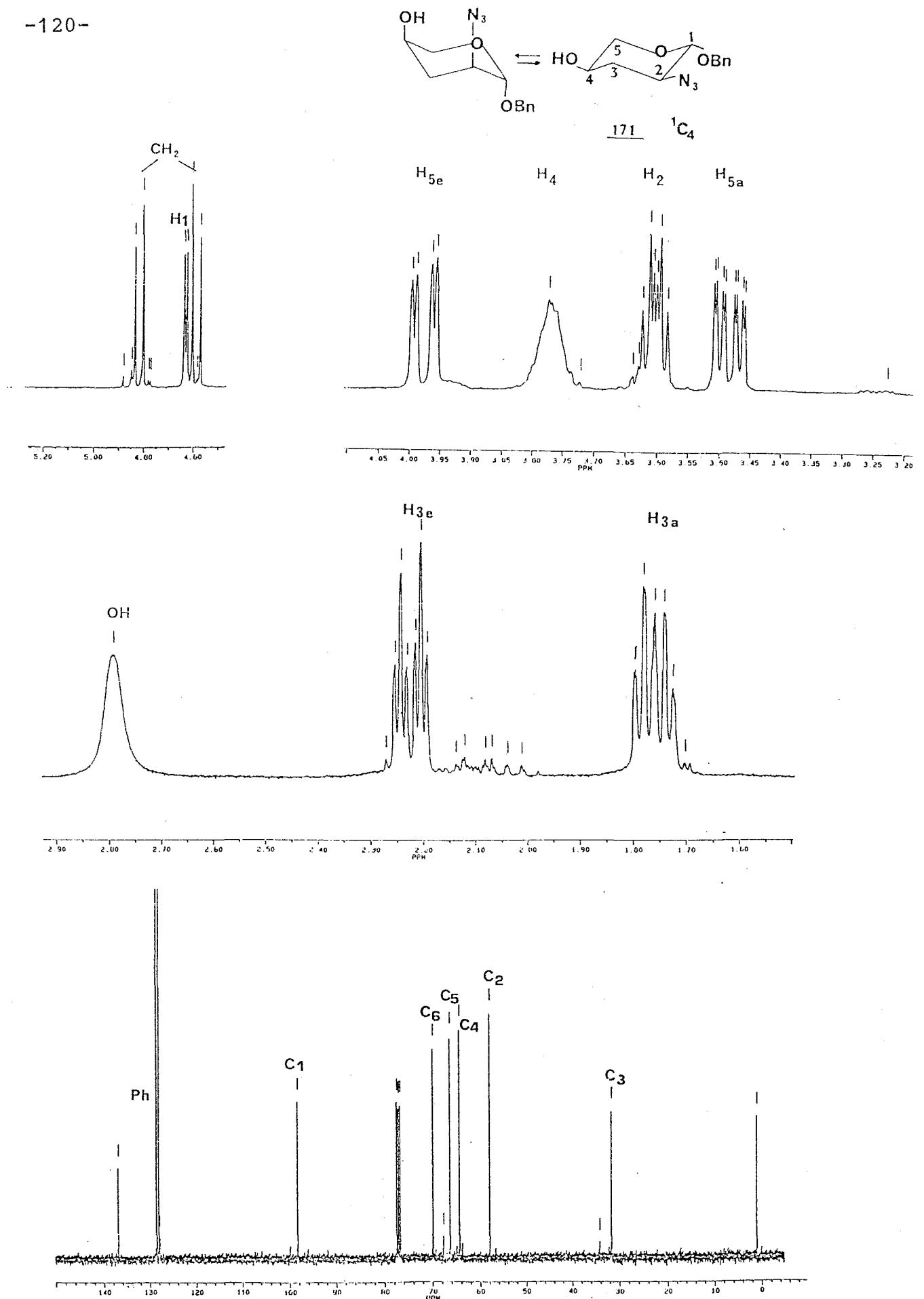
Τα φάσματα 1H NMR του 171 σε $CDCl_3$ καθώς και τα φάσματα που έχουν ληφθεί με την τεχνική της αποσύζευξης φαίνονται στα σχήματα 108 και 109.

Τα φάσματα 1H NMR με αποσύζευξη μας οδηγούν στα παρακάτω συμπεράσματα :

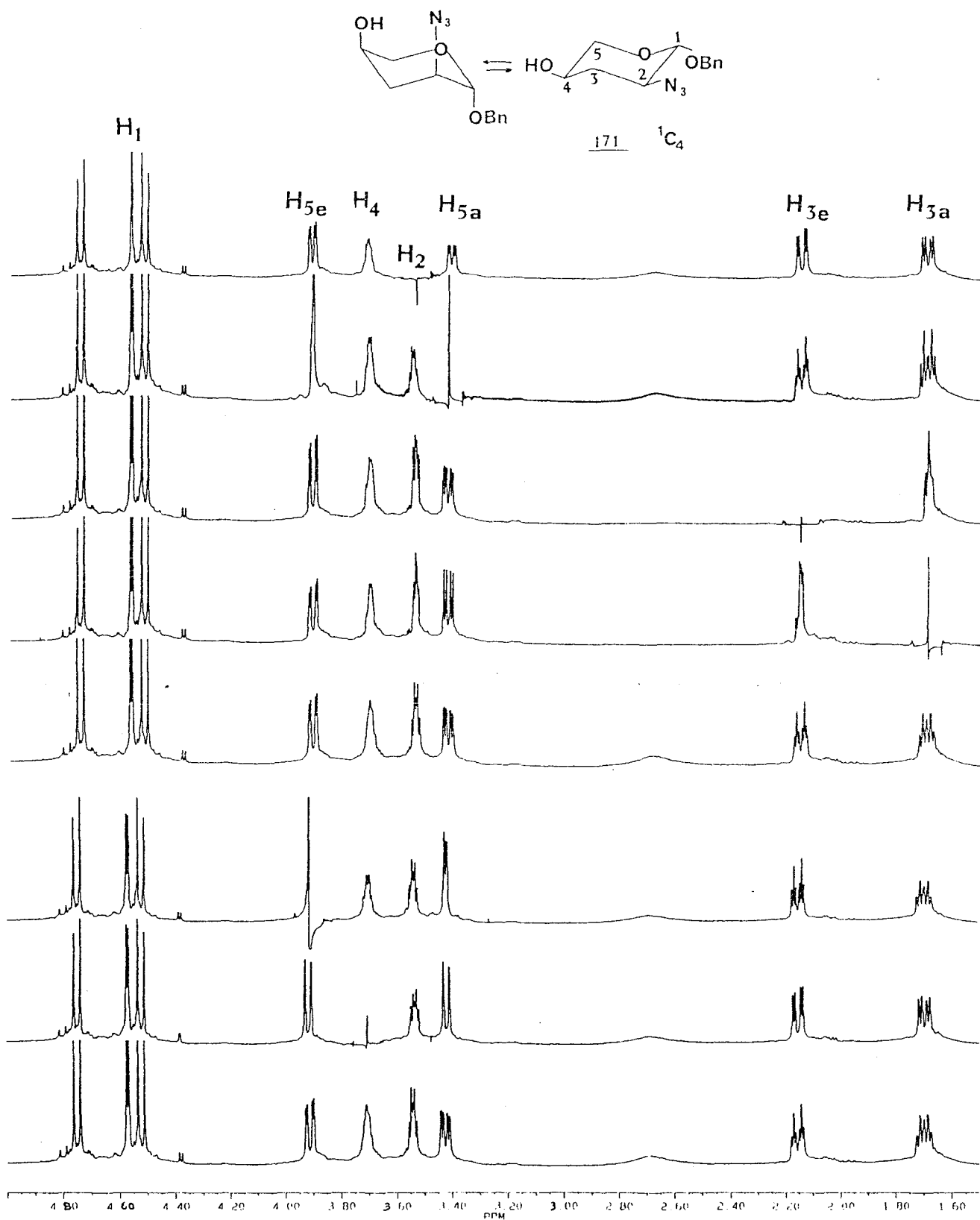
1ον. Η αποσύζευξη στα 1.75 ppm (H_{3a}) εμφανίζει

- α) το H_2 ως dd με $J_{1,2} \approx 4$ και $J_{2,3e} \approx 4$. Εφ' όσον δε το H_1 και H_{3e} έχουν την ίδια σύζευξη με το H_2 , πρέπει να έχουν και την ίδια διευσθέτηση στο χώρο ως προς το H_2 . Άρα το H_1 είναι ισημερινό.
- β) το H_{3e} ως dd με $J_{3e,4} \approx 4$ και $J_{3e,2} \approx 4$. Άρα το H_4 και το H_2 έχουν τον ίδιο προσανατολισμό ως προς το H_{3e} .
- γ) το H_4 δείχνει μια σύζευξη $J_{4,5a} \approx 4$, ενώ οι άλλες δεν φαίνονται επειδή είναι μικρές. Είναι επομένως συζεύξεις μεταξύ ισημερινών πρωτονίων. Άρα το H_4 είναι ισημερινό.
- δ) το H_{5a} σε dd με $J_{5a,4} \approx 4$ και $J_{5a,5e} \approx 12$

2ον. Η αποσύζευξη στα 2.20 ppm (H_{3e}) εμφανίζει



Σχήμα 108. Φάσματα 1H και ^{13}C NMR του 171 (360 και 90 MHz αντίστοιχα σε $CDCl_3$)



Σχήμα 109. Φάσματα 1H NMR του **171** με την τεχνική της αποσύζευξης (500 MHz, $CDCl_3$)

- α) το H_2 ως dd με $J_{2,1} \approx 4$ και $J_{2,3a} \approx 6$
- β) το H_{3a} με δύο συζεύξεις με $J_{3a,4} \approx 4$ και $J_{3a,2} \approx 4$
Δηλαδή το H_2 και το H_4 είναι ισημερινά.

3ον. Η αποσύζευξη στα 3.47 ppm (H_{5a})

- α) καθαρίζει τη μορφή (ddd) του H_2 με σταθερές συζεύξεις 6,4 και 4 Hz
- β) δείχνει στο H_4 την $J_{4,3a} \approx 4$, ενώ οι άλλες επειδή είναι μικρές δεν φαίνονται
- γ) μετατρέπει το H_{5e} σε απλή κορυφή περίπου

4ον. Η αποσύζευξη στα 3.60 ppm (H_2) εμφανίζει

- α) το H_1 ως απλή κορυφή
- β) το H_{3a} ως dd με $J_{3a,3e} \approx 12$ και $J_{3a,4} \approx 4$
- γ) το H_{3e} ως dd με $J_{3a,3e} \approx 12$ και $J_{3e,4} \approx 4$
- δ) το H_{5a} ως dd

5ον. Η αποσύζευξη στα 3.77 ppm (H_4) εμφανίζει .

- α) το H_{3a} ως dd με $J_{3a,2} \approx 6$ και $J_{3a,3e} \approx 12$
- β) το H_{3e} ως dd με $J_{3e,2} \approx 4$ και $J_{3e,3a} \approx 12$
- γ) το H_{5a} ως διπλή με $J_{5a,5e} \approx 10$
- δ) το H_{5e} ως διπλή με $J_{5a,5e} \approx 10$

6ον. Η αποσύζευξη στα 3.97 ppm (H_{5e}) εμφανίζει

- α) το H_4 ως ddd με $J_{4,5a} \approx 6$, $J_{4,3a} \approx 6$ και $J_{4,3e} \approx 4$
- β) το H_{5a} ως διπλή με $J_{5a,4} \approx 4$

Συγκρίνοντας άλλωστε τα φασματοσκοπικά δεδομένα των 170 και 171, παρατηρούμε ότι οι χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων H_2 και H_4 στο φάσμα 1H NMR σε $CDCl_3$ του 171 βρίσκονται σε χαμηλότερα πεδία (3.60 και 3.77 ppm αντίστοιχα) από τα H_2 και H_4 του 170 (3.12 και 3.65 ppm). Επειδή δε είναι γνωστό ότι τα ισημερινά πρωτόνια σ' αυτού του τύπου τις ενώσεις είναι λιγότερο θωρακισμένα από τα αντίστοιχα αξονικά²⁰³, πρέπει να υπάρχει ισορροπία

μεταξύ των δύο μορφών 1C_4 και 4C_1 στο 171.

Παράλληλα, οι τιμές των σταθερών σύζευξης στο φάσμα 1H NMR της 171 σε $CDCl_3$ στη συνήθη θερμοκρασία, μας υποδηλώνει την παρουσία της ισορροπίας των δύο διαμορφώσεων "καρέκλας" που υπάρχουν στο διάλυμα. Η επιβεβαίωση αυτού του φαινομένου προέρχεται και από τη μέτρηση των συζεύξεων της 171 αλλάζοντας τον διαλύτη (CD_2Cl_2 αντί του $CDCl_3$) και μεταβάλλοντας τη θερμοκρασία (Σχήμα 110).

Στον πίνακα 12 δίνονται οι σταθερές σύζευξης του 171 σε $CDCl_3$ στη συνήθη θερμοκρασία και σε CD_2Cl_2 στους $-10^\circ C$ και στους $-30^\circ C$. Τα ποσοστά συμμετοχής υπολογίσθηκαν κατά προσέγγιση θεωρώντας ότι $J_{1,2} = 7.9$ Hz αντιστοιχεί σε ποσοστό συμμετοχής της 1C_4 διαμόρφωσης 100% ^{201,202}.

Πίνακας 12. Σταθερές σύζευξης του 171 σε $CDCl_3$, σε CD_2Cl_2

Συζεύξεις σε Hz	$CDCl_3$	CD_2Cl_2	
		$10^\circ C$	$-30^\circ C$
$J_{1,2}$	3.9	4.8	6.1
$J_{2,3e}$	4.1	2.8	3.6
$J_{2,3a}$	6.4	8.8	-
$J_{3a,4}$	5.0	6.8	-
$J_{3e,4}$	4.1	4.1	3.6
$J_{5a,4}$	4.8	5.6	5.7
$J_{5e,4}$	2.9	3.1	3.0
Ποσοστό συμμετοχής 1C_4 διαμόρφωσης	49 %	60 %	77 %

Στο CD_2Cl_2 το ποσοστό συμμετοχής της 1C_4 διαμόρφωσης (60%) είναι μεγαλύτερο απ' ό,τι στο $CDCl_3$ (49%), γεγονός που δείχνει το ρόλο του διαλύτη στη θέση της ισορροπίας. Επίσης, η μείωση της



Σχήμα 110. Φάσματα ^1H NMR (CD_2Cl_2 , 500 MHz) του **171** σε χαμηλές θερμοκρασίες.

θερμοκρασίας στο CD_2Cl_2 , αυξάνει το ποσοστό συμμετοχής της 1C_4 (77 %). Φαίνεται λοιπόν ότι η μείωση της πολικότητας του διαλύτη και η μείωση της θερμοκρασίας, αυξάνει την άπωση των υδροξυλο- και αζιδο- ομάδων όταν είναι αξονικές με συνέπεια τη μείωση της 4C_1 μορφής.

Επίσης, η σύγκριση των φασμάτων του ^{13}C της 170 και 171 δείχνει σαφώς τη μετατόπιση της ισορροπίας προς όφελος της 1C_4 διαμόρφωσης. Οι άνθρακες C_2 και C_4 έχουν περίπου τις ίδιες χημικές μετατοπίσεις και στα δύο ισομερή. Όπως άλλωστε αναμένεται, εφ' όσον έχουν την ίδια διευθέτηση στο χώρο (ερυθρο-). Ενώ ο C_1 , που στην 171 έχει τη βενζυλοξυ-ομάδα ισημερινή, είναι μετατοπισμένος σε χαμηλότερα πεδία (98.2 ppm), σε σχέση με τον C_1 στην 170, όπου η βενζυλοξυ-ομάδα είναι αξονική (95.9 ppm).

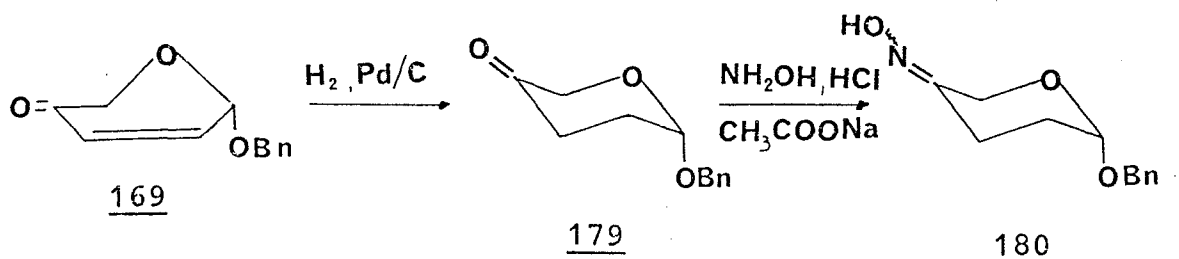
Συμπερασματικά λοιπόν, η προσθήκη του αζιδίου στο κέντρο Michael γίνεται, τόσο από την αξονική πλευρά που ευνοείται κινητικά, όσο και από την ισημερινή που ευνοείται θερμοδυναμικά. Η αναγωγή όμως του καρβονυλίου παρουσιάζει κάποια στερεοεκλεκτικότητα. Έτσι το ισομερές, με το αξονικό αζίδιο ανάγεται και η υδροξυλομάδα προσανατολίζεται αξονικά. Η διαμόρφωση όμως αυτή δεν είναι σταθερή λόγω απώσεων, με αποτέλεσμα το μόριο να αναστρέφεται και να επικρατεί η 1C_4 διαμόρφωση. Το ισομερές με το ισημερινό αζίδιο ανάγεται και σταθεροποιείται με την υδροξυλομάδα ισημερινή στη 4C_1 διαμόρφωση.

7.3.2. ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΒΕΝΖΥΛΑΜΙΝΗΣ - ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΟΞΙΜΗΣ

Η ανάγκη της παρουσίας μιας προστατευμένης αμινομάδας στη θέση C-2 ενός σακχάρου μας οδήγησε στην προσθήκη της βενζυλαμίνης στο κέντρο Michael της 169. Η βενζυλαμίνη ($BnNH_2$) ως πρωτοταγής αμίνη προστίθεται ακαριαία και κατ' αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η εισαγωγή και η προστασία της αμινομάδας, με τη βενζυλομάδα που απομακρύνεται εύκολα με καταλυτική υδρογόνωση, σε ένα στάδιο. Διαφορετικά, μέσω του αζιδίου απαιτούνται τρία στάδια, η προσθήκη του αζιδίου, η αναγωγή του και η προστασία της αμινομάδας που προκύπτει.

7.3.2.A. Σύνθεση του Βενζυλο-2,3-διδεδοξυ-4-Z,E-οξιμινο-α,D,L-
-πεντοπυρανοζίτη 180

Για τη διευκρίνιση της δομής των προϊόντων της προσθήκης της $BnNH_2$ στις 2H-πυραν-3(6H)-όνες από τη φασματοσκοπία, κρίθηκε απαραίτητη η παρασκευή της 180. Η ένωση αυτή παρασκευάζεται από την 169 σε δύο στάδια (Σχήμα 111).



Σχήμα 111.

Στο πρώτο στάδιο γίνεται η αναγωγή του διπλού δεσμού σε οξικό αιθυλεστέρα παρουσία Pd/C και στο δεύτερο στάδιο σχηματίζεται η οξίμη με την προσθήκη θερμού υδατικού διαλύματος $CH_3COONa \cdot 3H_2O$ και υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης αναλογίας 2 : 1, στο μεθανολικό διάλυμα της 179. Τα προϊόντα που απομονώνονται είναι δύο με $R_f = 0.31$ και 0.24 αντίστοιχα σε οξικό αιθυλεστέρα : εξάνιο 3 : 7. Πρόκειται για τη Z και E οξίμη.

Αυτό προκύπτει από τη μελέτη των φασμάτων 1H NMR σε $CDCl_3$. Όπου στη μια περίπτωση το H_{3e} έχει χημική μετατόπιση στα 2.9 ppm με μορφή dt, ενώ στην άλλη έχει χημική μετατόπιση στα 1.8 ppm με μορφή επταπλής κορυφής. Η μετατόπιση του H_{3e} σε υψηλότερα πεδία δείχνει της cis αλληλεπίδραση της οξίμης και του H_{3e} . Πρόκειται δηλαδή για την E οξίμη²⁰⁴. Οπότε η άλλη ένωση είναι η Z.

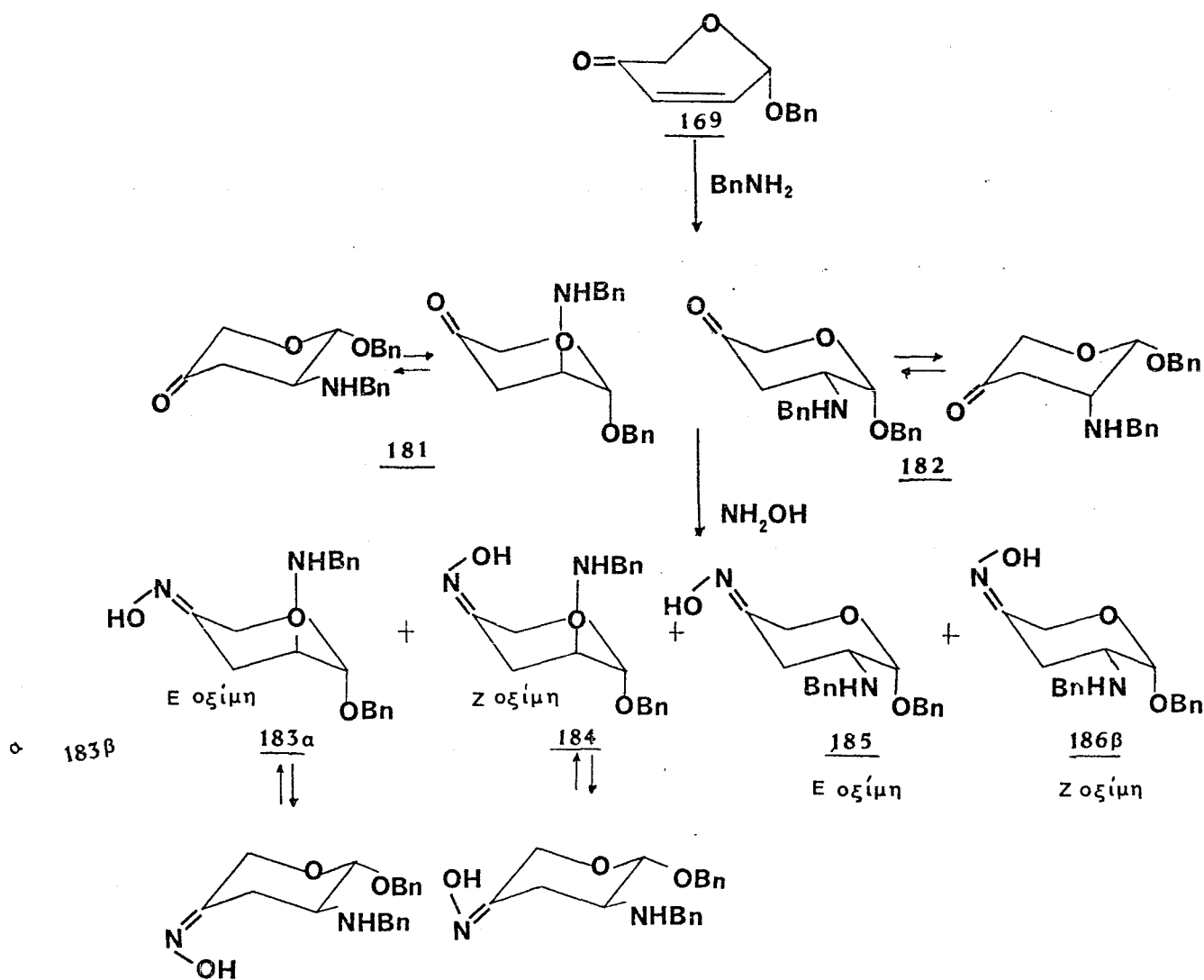
Ο καθορισμός της Z και E οξίμης γίνεται βάσει του κανόνα των Cahn, Ingold και Prelog που ορίζει: ως Z οξίμη εκείνη που οι υποκαταστάτες της ίδιας προτεραιότητας βρίσκονται προς την ίδια πλευρά του επιπέδου. Ενώ E, όταν αυτοί οι υποκαταστάτες βρίσκονται σε διαφορετική πλευρά του επιπέδου του διπλού δεσμού.

Στα φάσματα του ^{13}C του μείγματος των δύο οξιμών, ο C_4 στην E οξίμη έχει χημική μετατόπιση στα 156.9 ppm και στη Z οξίμη στα 155.4 ppm²⁰⁵. Στην E οξίμη, ο C_3 λόγω της cis αλληλεπίδρασης έχει χημική μετατόπιση στα 17.9 ppm και ο C_5 στα 61.1 ppm.

Ενώ στη Z οξείμη ο C₃ έχει χημική μετατόπιση στα 23.2 ppm και ο C₅, λόγω της cis αλληλεπίδρασης, στα 56.3 ppm (Πίνακας 13).

7.3.2.B. Προσθήκη βενζυλαμίνης - Σταθεροποίηση προϊόντων Michael

Η προσθήκη της βενζυλαμίνης στην 169 γίνεται ακαριαία στους -5° C και δίνει στο T.L.C. (αιθέρα - εξάνιο, 1 : 1) δύο προϊόντα, τα 182 και 181 που χρωματίζονται καφέ όταν εμφανισθούν με H₂SO₄ και έχουν R_F = 0.40 και 0.34 αντίστοιχα (Σχήμα 112).



Σχήμα 112. Προϊόντα προσθήκης βενζυλαμίνης και σχηματισμού οξείμης.

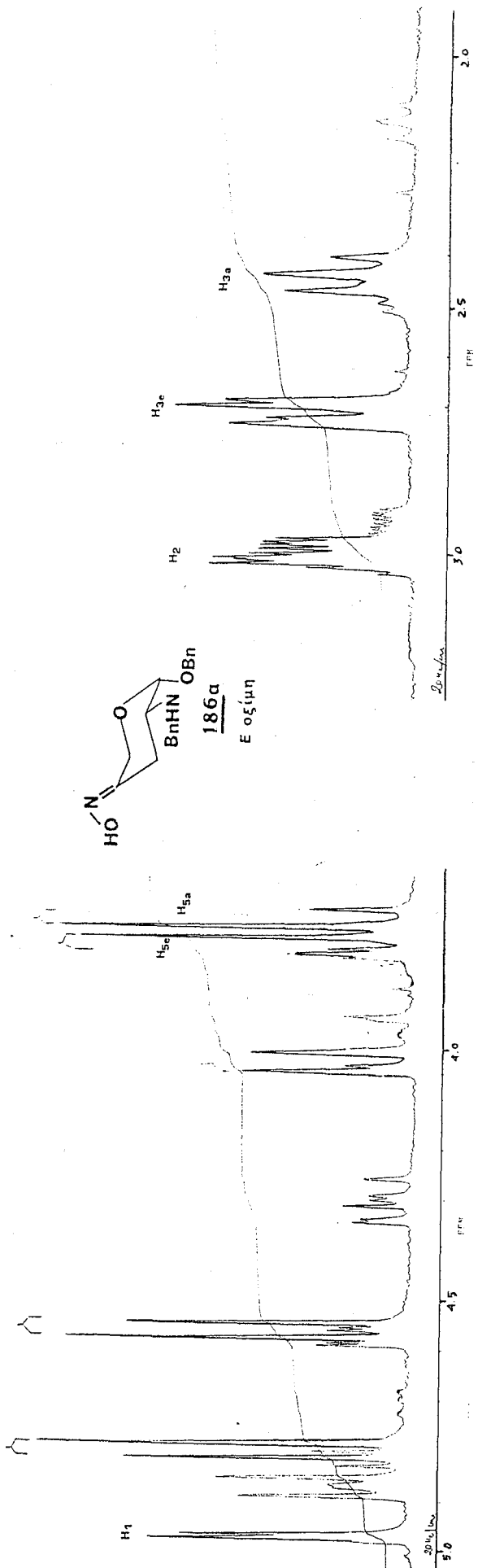
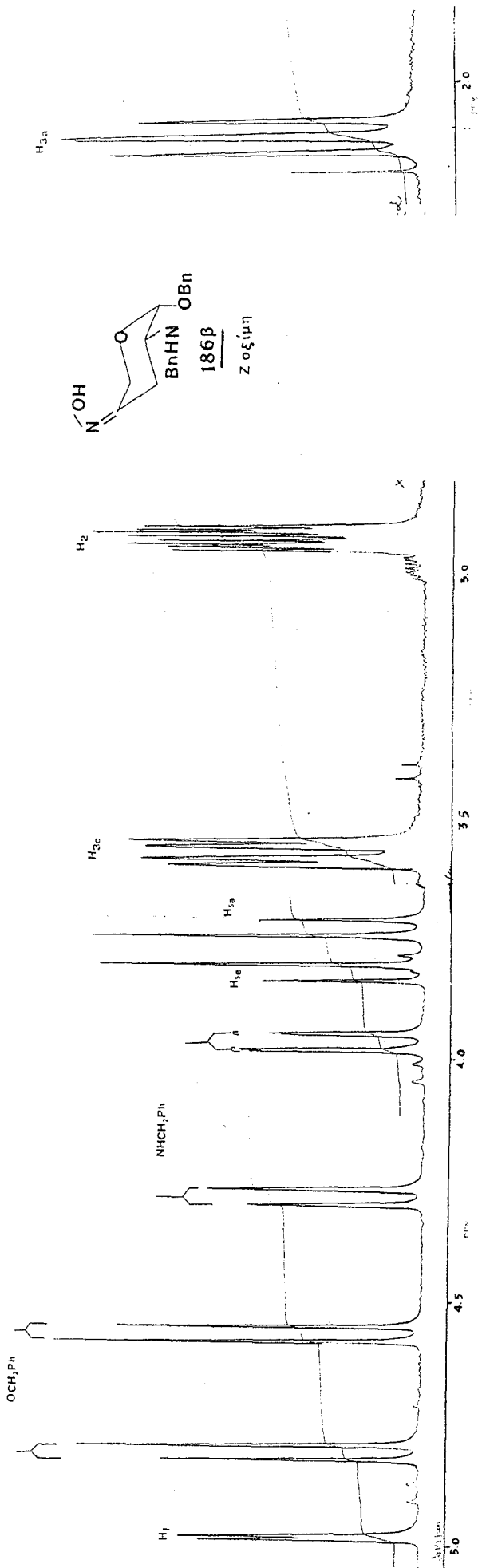
Τα προϊόντα αυτά δεν απομονώνονται καθ' όσον δίνουν retro Michael. Μπορούν όμως να σταθεροποιηθούν μετατρεπόμενα σε υδροχλωρικό άλας, όταν προσθέσουμε αιθερικό διάλυμα HCl 2 N στο αιθερικό διάλυμα της αντίδρασης. Επίσης, εύκολα δίνουν προϊόντα σχηματισμού οξίμης, όταν στο διάλυμα της αντίδρασης σε THF, προστεθεί το θερμό στους 50° C υδατικό διάλυμα υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης και CH₃COONa αναλογίας 1 : 2 και ρυθμισθεί το pH στα 4.7 με CH₃COOH. Τα προϊόντα που λαμβάνονται μετά από διαχωρισμό με χρωματογραφία στήλης είναι τέσσερα. Είναι η Z και E οξίμη όταν η βενζυλαμίνη εισέρχεται αξονικά (183α και 183β) και η Z και E οξίμη όταν η βενζυλαμίνη εισέρχεται ισημερινά (186β και 186α), όπως συμπεραίνουμε από τα φάσματα ¹H NMR τους (Σχήματα 113 και 114).

Στο φάσμα ¹H NMR (σε CDCl₃) της 186β, το πρωτόνιο H₂ έχει μορφή ddd, χημική μετατόπιση στα 2.85 ppm και τιμές σταθερών σύζευξης J_{2,1} = 3, J_{2,3a} = 12 και J_{2,3e} = 5 Hz. Οι τιμές αυτές οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το H₂ είναι αξονικό και συνεπώς η BnNH₂ έχει εισέλθει ισημερινά. Στο ίδιο συμπέρασμα οδηγούμεθα και από το H₂ της 186α όπου J_{1,2} = 3, J_{2,3a} = 14 και J_{2,3e} = 5 Hz. Η διαμόρφωση που επικρατεί είναι η ⁴C₁ που ευνοείται από το ανωμερικό φαινόμενο που θέλει τη βενζυλοξυ-ομάδα αξονική. Άλλωστε η χημική μετατόπιση του H_{3e} στα 2.70 ppm στην 186α, σε σχέση με τη χημική του μετατόπιση στα 3.60 ppm στην 186β, δείχνει την ύπαρξη της cis αλληλεπίδρασης μεταξύ της οξίμης και του H_{3e} στην 186α. Πρόκειται δηλαδή για την E οξίμη, όπου η cis αλληλεπίδραση μετατοπίζει το H_{3e} σε υψηλότερα πεδία²⁰⁶. Η 186β είναι η Z οξίμη.

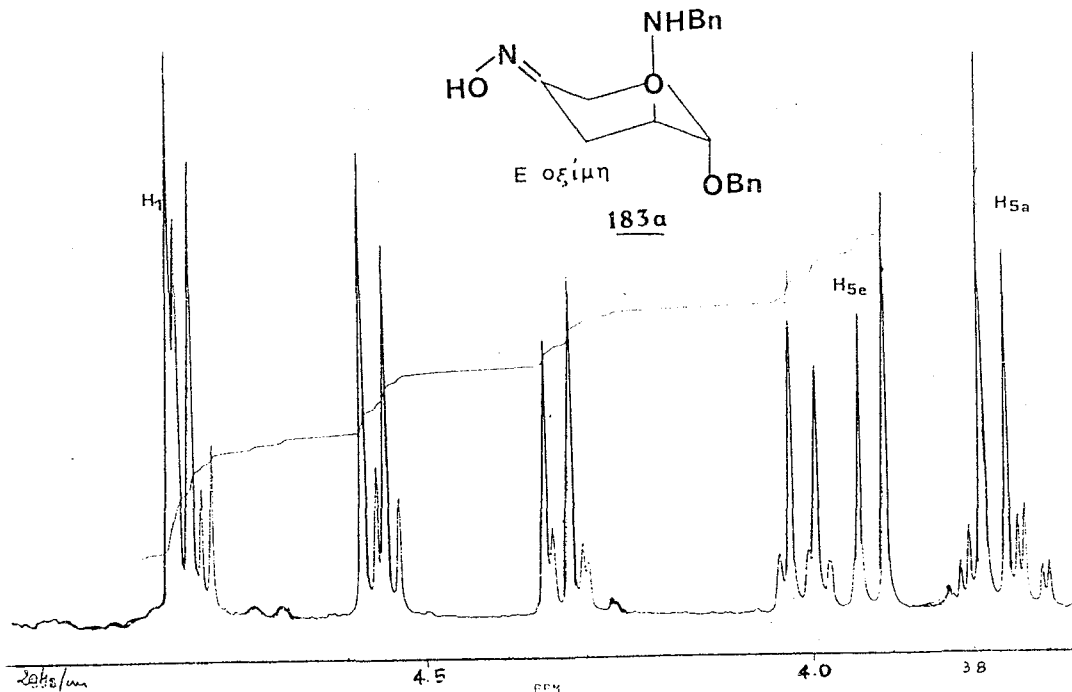
Στο φάσμα ¹H NMR της 183α και 183β, το H_{3a} εμφανίζεται στα 2.70 ppm ως dd με J_{3a,2} = 4 Hz και το H_{3e} στα 3.15 ppm με J_{3e,2} = 4 Hz, απ' όπου συμπεραίνεται ο ισημερινός προσανατολισμός του H₂ και συνεπώς η αξονική εισαγωγή της βενζυλαμίνης.

Στον πίνακα 13 δίνονται οι χημικές μετατοπίσεις των ανθρακοατόμων από τα φάσματα του ¹³C της 186β και της 180, καθώς και οι βιβλιογραφικές τιμές για το τετραϋδροπυράνιο²⁰⁷ ώστε να υπάρχει δυνατότητα σύγκρισης.

Συμπερασματικά λοιπόν, η εισαγωγή της βενζυλαμίνης στις 2H-πυραν-3(6H)-όνες γίνεται τόσο στην ισημερινή, όσο και στην αξονική θέση. Μάλιστα, η δυνατότητα της παρουσίας μιας αμινομάδας



Σχήμα 113. Φάσματα ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) των 186 α και 186 β



Σχήμα 114. φάσμα ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) της 183α

Πίνακας 13. Χημικές μετατοπίσεις ανθρακοατόμων σε ppm από τα φάσματα ^{13}C NMR (σε CDCl_3 , 400 MHz)

	THP ²⁰⁷	<u>186β</u> Z οξύμη	<u>180</u> Z + E οξύμη
C ₁	-	96.7	96.5
C ₂	26.9	50.3	28.9
C ₃	23.8	25.0	17.9 E 23.2 Z
C ₄	-	154.2	156.9 E 155.4 Z
C ₅	68.8	55.1	61.1 E 56.3 Z

με αξονικό προσανατολισμό στη θέση 2, με τη μέθοδο αυτή όπως και με τη μέθοδο προσθήκης του αζιδίου, είναι ιδιαίτερα ελκυστική για τη σύνθεση της καζουγκαμίνης²⁰⁸ (συστατικού της καζουγκαμυκίνης). Η καζουγκαμίνη είναι ένα από τα λίγα 2,4-διαμινοσάκχαρα που έχουν τη 2-αμινομάδα τους αξονική.

- 7.4. ΣΤΑΔΙΟ V. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΜΕΘΑΝΟΣΟΥΛΦΟΝΙΚΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ 184
 ΚΑΙ 185. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ 3,5-ΔΙΝΙΤΡΟΒΕΝΖΟΪΛΟ - ΕΣΤΕΡΩΝ 186
 ΚΑΙ 187.

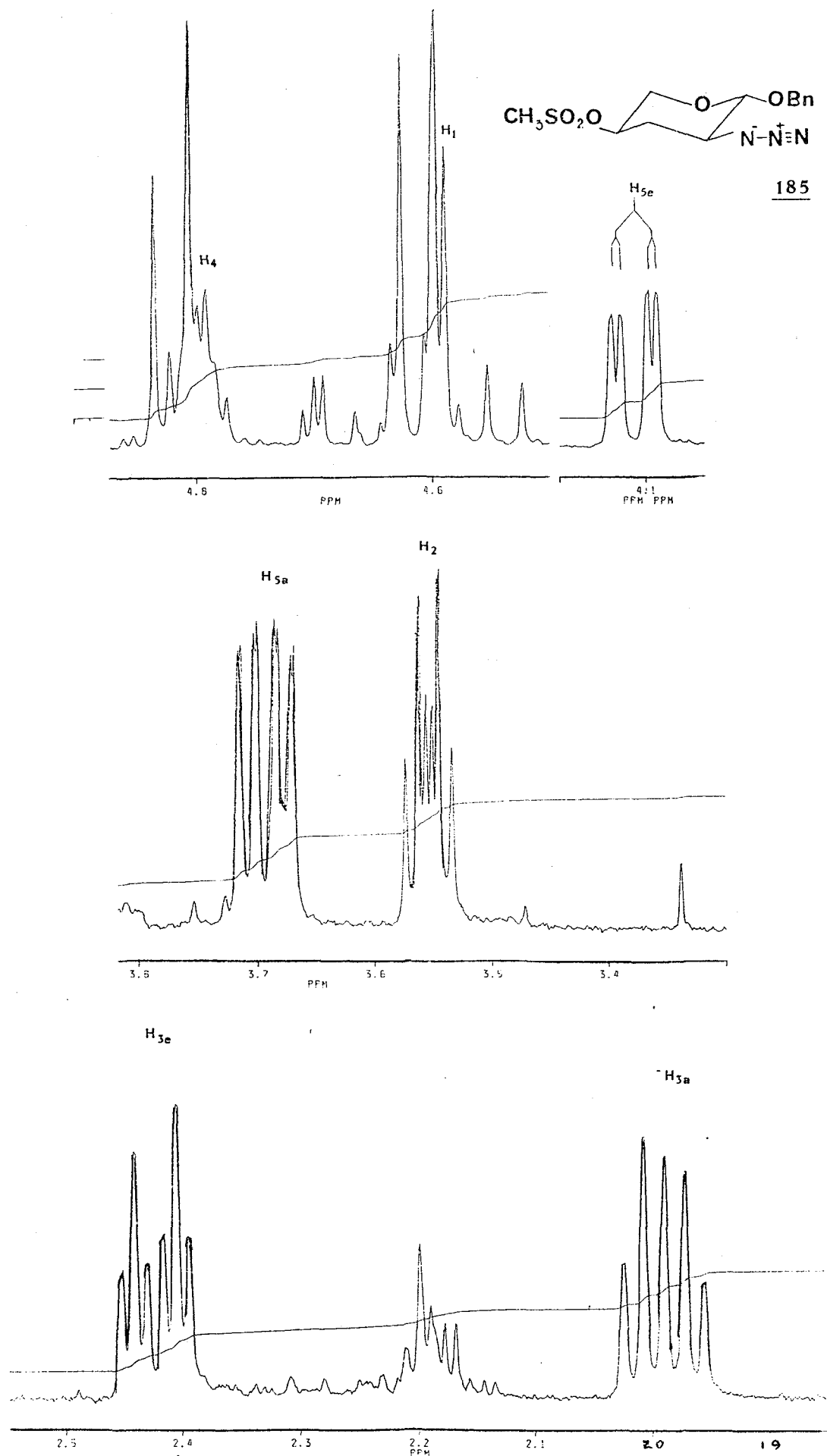
7.4.1. Σύνθεση των 184 και 185

Για τη σύνθεση των μεθανοσουλφονικών εστέρων, αντιδρά πρόσφατα απεσταγμένο μεθανοσουλφονυλοχλωρίδιο παρουσία ισομοριακής ποσότητας τριαιθυλαμίνης με τις 170 και 171. Η τριαιθυλαμίνη προτιμάται από τη συνήθως σ' αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιούμενη πυριδίνη, γιατί δίνει καθαρότερη αντίδραση. Τα 2-αζιδο-4-σουλφονυλοξυ-παράγωγα 184 και 185 που παρασκευάζονται ποσοτικά, πιστοποιούνται από τα φάσματα IR και ^1H NMR τους.

Από το φάσμα IR τους απουσιάζει η απορρόφηση της υδροξυλομάδας των 170 και 171, ενώ εμφανίζεται η χαρακτηριστική απορρόφηση της $-\text{OSO}_2-$ ομάδας στα 1360 και 1170 cm^{-1} . Επίσης, υπάρχει η απορρόφηση του αζιδίου στα 2100 cm^{-1} .

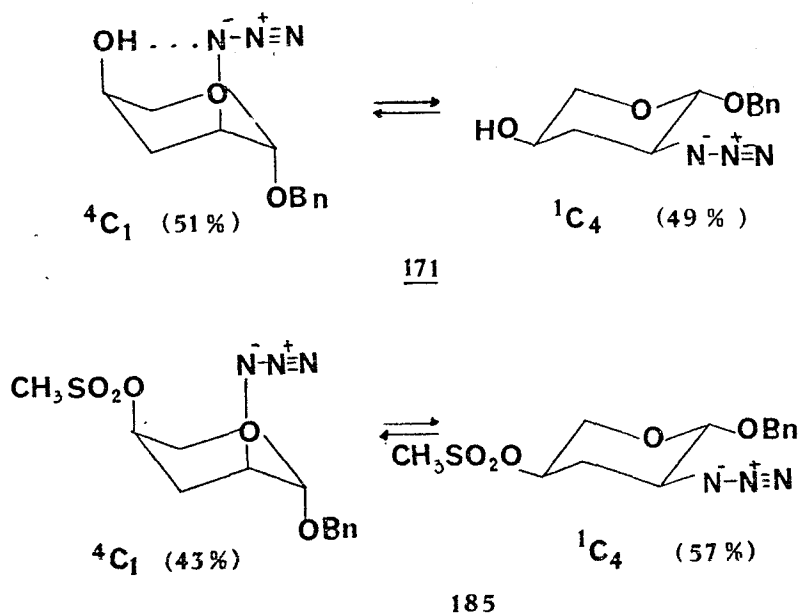
Στο φάσμα ^1H NMR της 185 σε CDCl_3 (Σχήμα 115), παρατηρείται η μετατόπιση του H_4 σε χαμηλότερα πεδία (στα 4.79 ppm). Κατά ≈ 1 ppm από τη χημική μετατόπιση του H_4 στην 171 (3.77 ppm) από την οποία προήλθε. Μια μικρή μετατόπιση παρατηρείται επίσης στα H_{5a} , H_{3a} και H_{3e} . Είναι της τάξεως του 0.2 ppm. Το H_2 έχει χημική μετατόπιση στα 3,55 ppm και σταθερές συζεύξεως $J_{2,1} = 4.5$, $J_{2,3a} = 7$ και $J_{2,3e} = 4.5$ Hz. Οι τιμές αυτές δείχνουν τη συμμετοχή της διαμόρφωσης με αξονική διευσθέτηση του H_2 . Επίσης, το H_{3a} στα 1.98 ppm έχει $J_{3a,3e} = 14$, $J_{3a,2a} = J_{3a,4a} = 7$ Hz που υποδηλώνουν την επίσης αξονική διευσθέτηση του H_4 . Η επικρατούσα διαμόρφωση είναι η $^1\text{C}_4$, με ποσοστό συμμετοχής 57% ενώ στην 171 το ποσοστό συμμετοχής αυτής της διαμόρφωσης είναι 49%. (Τα ποσοστά υπολογίζονται όπως προαναφέρθηκε στη σελίδα 123). Φαίνεται δηλαδή ότι η αντικατάσταση της υδροξυλομάδας από την μεθανοσουλφονυλοξυ-, αυξάνει τις απώσεις μεταξύ των αξονικών υποκαταστατών της $^4\text{C}_1$ διαμόρφωσης και του οξυγόνου του δακτυλίου προς όφελος της $^1\text{C}_4$.

Το μεγαλύτερο ποσοστό συμμετοχής της $^4\text{C}_1$ στην 171 πιθανόν να οφείλεται στο σχηματισμό ενδομοριακού δεσμού υδρογόνου μεταξύ



Σχήμα 115. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της 185

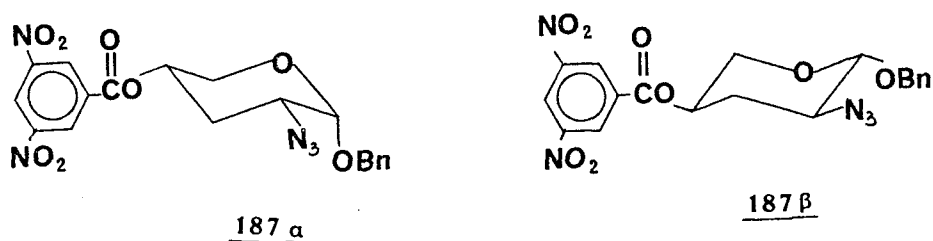
των αξονικών υποκαταστατών του C_2 και C_4 , ο οποίος όμως καταστρέφεται με το σχηματισμό του εστέρα (Σχήμα 116).



Σχήμα 116.

7.4.2. Σύνθεση των 3,5-Δινιτροβενζοϋλο-εστέρων 187α και 187β

Όμοια προς τη μέθοδο σύνθεσης των μεθανοσουλφονυλο-εστέρων των 170 και 171 παρασκευάζονται τα 3,5-δινιτροβενζοϋλο-παράγωγά τους, 187α και 187β (Σχήμα 117) που μπορούν να χρησιμοποιηθούν λόγω του υψηλότερου σημείου τήξεώς τους, για πιστοποίηση των αλκοολών 170 και 171. Η χρησιμοποίηση του 3,5-δινιτροβενζοϋλοχλωριδίου παρουσία πυριδίνης δίνει στερεά κρυσταλλικά προϊόντα, στο φάσμα IR των οποίων φαίνεται η απορρόφηση του εστέρα στα 1740 cm^{-1} , του αζιδίου στα 2120 cm^{-1} και η χαρακτηριστική ταινία απορροφήσεως του τρι-υποκατεστημένου βενζολικού πυρήνα.



Σχήμα 117.

7.5. ΣΤΑΔΙΟ VI. ΑΝΑΓΩΓΗ ΤΟΥ ΑΖΙΔΙΟΥ ΣΤΗ ΘΕΣΗ C-2

Η αναγωγή του μείγματος των 2-αζιδοσακχάρων 184 και 185, σε οξικό αιθυλεστέρα με υδρογόνο παρουσία Pd / C, δεν πραγματοποιείται εντός τριών ωρών σε ατμοσφαιρική πίεση. Η χρησιμοποίηση όμως της μεθανόλης, ως διαλύτη στην υδρογόνωση παρουσία Pd / C, δίνει τα 188 και 189 σε 3/4 της ώρας ποσοτικά (Σχήμα 97). Η υδρογόνωση του αζιδίου που γίνεται με διατήρηση της στερεοχημείας του ανθρακοατόμου που ανήκει²⁰⁹. Τα προϊόντα που λαμβάνονται εμφανίζουν την απορρόφηση της αμινομάδας στα 3380 cm^{-1} και δεν έχουν την απορρόφηση του αζιδίου των 184 και 185

7.6. ΣΤΑΔΙΟ VII. ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΗΣ 2-ΑΜΙΝΟΜΑΔΑΣ ΜΕ ΤΗ ΒΕΝΖΥΛΟΞΥ-ΚΑΡΒΟΝΥΛΟ-ΟΜΑΔΑ

Για την προστασία της 2-αμινομάδας των 188 και 189, επιλέγεται η βενζυλοξυκαρβονυλο-ομάδα (Z-), που απομακρύνεται στο τέλος της σύνθεσης της 3-δεοξυπρουμυκίνης με υδρογόνωση. Δηλαδή στις ίδιες συνθήκες που απομακρύνεται και η βενζυλο-προστασία του ημιακεταλικού υδροξυλίου.

Η εισαγωγή της καρβοβενζοξυ-ομάδας γίνεται ποσοτικά με τη μέθοδο του καρβοβενζοξυ-χλωριδίου, NaHCO_3 ²¹⁰ σε διάλυμα H_2O - διοξάνιου αναλογίας 3 : 2. Τα προϊόντα 190 και 191 (Σχήμα 97) είναι αδιάλυτα στο νερό και καταβυθίζονται κατά τη διάρκεια της αντίδρασης.

Στο φάσμα IR τους παρατηρούνται οι απορροφήσεις της >NH στα 3360 cm^{-1} , του $-\text{NHC} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$ στα 1715 και 1560 cm^{-1} (αμίδιο I και II) καθώς και του $-\text{SO}_2-$ στα 1360 και 1180 cm^{-1} .

7.7. ΣΤΑΔΙΟ VIII. ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ 4-ΜΕΘΑΝΟΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΕΥ-
ΟΜΑΔΑΣ ΑΠΟ ΑΖΙΔΙΟ. ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ 192 ΚΑΙ
193

Είναι γνωστό ότι ένας σουλφονικός εστέρας δευτεροταγούς υδροξυλίου (σελ. 62) μπορεί να αντικατασταθεί από αζίδιο, με σύγχρονη αναστροφή της δομής του ανθρακοατόμου που ανήκει, όταν η αντίδραση γίνει σε απρωτικό διαλύτη υψηλής διηλεκτρικής σταθεράς, όπως το διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) ή το εξαμεθυλοφωσφοροτριάμίδιο (HMPT) και θέρμανση. Εμείς προτιμούμε το HMPT που έχει χαμηλότερο σημείο ζέσεως (80°C) και μεγαλύτερη διηλεκτρική σταθερά από το DMF.

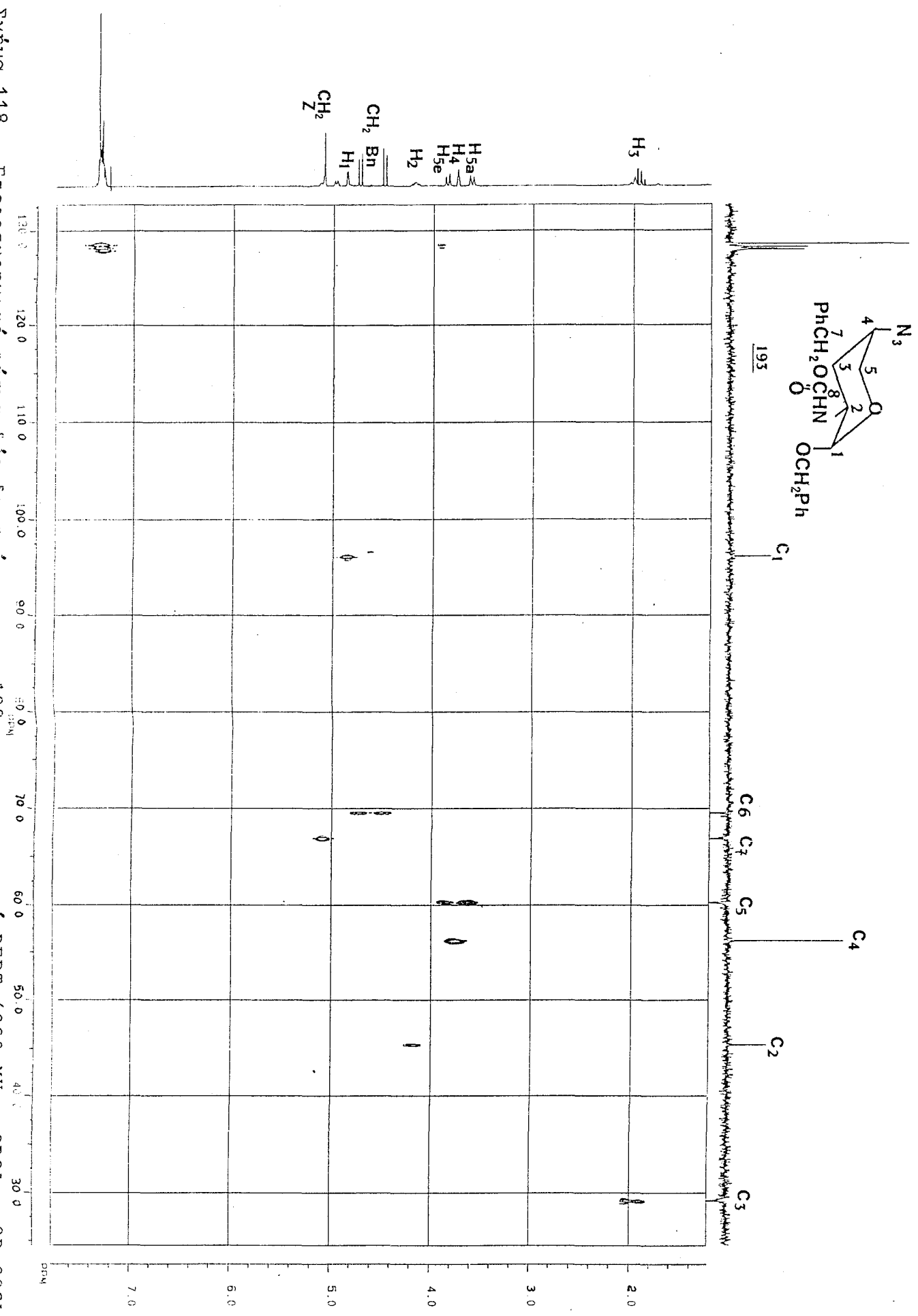
Η προσθήκη λοιπόν NaN_3 στο διάλυμα του μίγματος των 190 και 191 σε HMPT δίνει μετά θέρμανση 8 ωρών υπό αποκλεισμό υγρασίας τα 192 και 193. Τα δύο αυτά ισομερή παραλαμβάνονται με την προσθήκη νερού στο μίγμα της αντίδρασης και διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης σε silica gel και διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα : εξάνιο : τριαιθυλαμίνη αναλογίας 15 : 85 : 0,5. Η παρουσία της τριαιθυλαμίνης στο διαλύτη έκλουσης είναι απαραίτητη και καθοριστική για το διαχωρισμό των δύο ισομερών.

Στο φάσμα IR των δύο προϊόντων, υπάρχουν οι απορροφήσεις που αναμένουμε για την $>\text{NH}$ στα 3360 cm^{-1} , του $\text{NHC} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{smallmatrix}$ στα 1690 και 1540 cm^{-1} καθώς και του $-\text{N}_3$ στα 2100 cm^{-1} .

Από το ετεροπυρηνικό φάσμα δύο διαστάσεων της 193 (Σχήμα 118) που έχει παρθεί με την τεχνική DEPT^{211,228,229,230} φαίνεται ότι στο μόριο υπάρχουν τέσσερεις μεθυλενο- ομάδες και τρεις μεθινο- (CH) ομάδες. Οι άνθρακες των $-\text{CH}_2$ ομάδων είναι :

- α) ο C_6 με τη χημική μετατόπιση στο φάσμα ^{13}C στα 69,4 ppm, που αντιστοιχεί στο φάσμα ^1H NMR στα δύο πρωτόνια της βενζυλοξυομάδας με χημικές μετατοπίσεις στα 4.72 και 4.49 ppm.
- β) ο C_7 στα 66.8 ppm που αντιστοιχεί στα δύο πρωτόνια του μεθυλενίου της βενζυλοξυκαρβονυλο- ομάδας στα 5.08 ppm.
- γ) ο C_5 στα 60.2 ppm που αντιστοιχεί στο H_{5e} στα 3.86 ppm και H_{5a} στα 3.62 ppm και
- δ) ο C_3 στα 29.2 ppm που αντιστοιχεί στο H_{3e} στα 2.02 ppm και H_{3a} στα 1.92 ppm.

Σχήμα 118. Ερεοπυρηνικό φάσμα δύο διαστάσεων του 193 με την τεχνική DEPT (360 MHz, CDCl₃, 2D COSY



Οι άνθρακες των >CH- ομάδων είναι :

- α) ο C₁ στα 96.0 ppm που αντιστοιχεί στο H₁ με χημική μετατόπιση στα 4.86 ppm
- β) ο C₂ στα 45.3 ppm που αντιστοιχεί στο H₂ στα 4.17 ppm και
- γ) ο C₄ στα 56.1 ppm που αντιστοιχεί στο H₄ στα 3.75 ppm

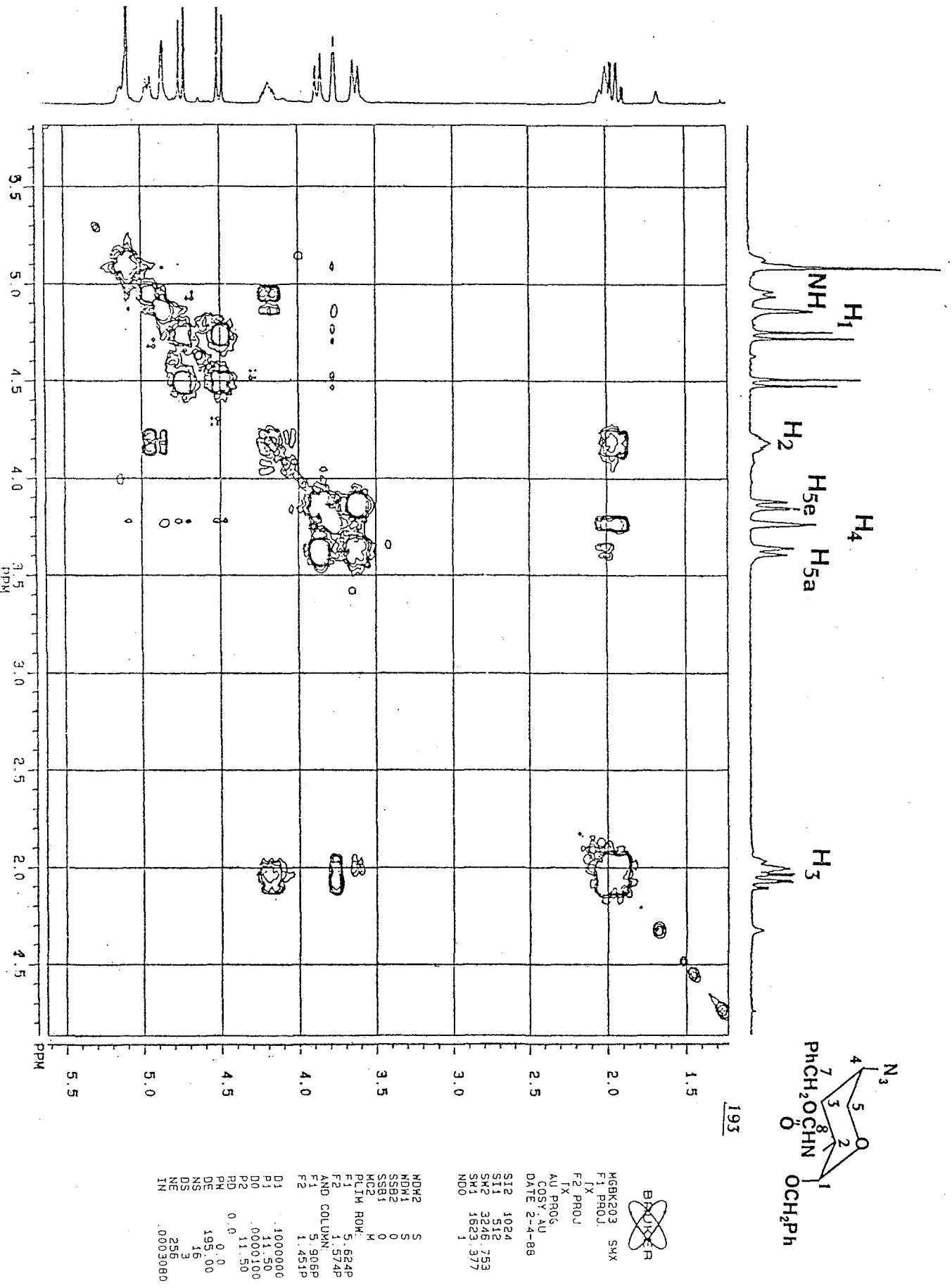
Από το ομοπυρηνικό φάσμα δύο διαστάσεων της ίδιας ένωσης (Σχήμα 119) φαίνεται ότι η διπλή κορυφή στα 4.93 ppm οφείλεται στο πρωτόνιο της -NH- και έχει σύζευξη με το H₂ με σταθερά $J_{NH, H_2} = 9.4 \text{ Hz}$. Επίσης, επαληθεύονται οι χημικές μετατοπίσεις των υπολοίπων πρωτονίων που βρέθηκαν από το ετεροπυρηνικό φάσμα των δύο διαστάσεων.

Όμοια από το ομοπυρηνικό φάσμα δύο διαστάσεων της 192 (Σχήμα 120) βρίσκονται οι χημικές μετατοπίσεις όλων των πρωτονίων της. Η χημική μετατόπιση του πρωτονίου της -NH βρίσκεται στα 5.09 ppm και επικαλύπτεται από τα πρωτόνια του μεθυλενίου της Z-ομάδας. Επίσης, επικαλύπτονται τα H₄, H_{5a} και H_{5e}.

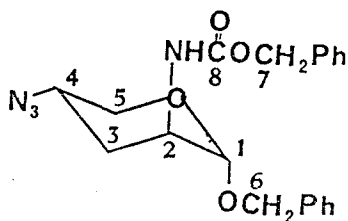
Η ανάλυση της διαμόρφωσης των 192 και 193 γίνεται από τα φάσματα του ¹³C των δύο ενώσεων σε CDCl₃ (Σχήματα 121 και 122). Έτσι,

- 1ον. Στον C₁, ο βενζυλοξυ-υποκαταστάτης βρίσκεται σε αξονική θέση και στις δύο ενώσεις. Σ' αυτό το συμπέρασμα οδηγούμεθα μετά από σύγκριση της χημικής μετατόπισης του C₁ των ενώσεων, με αυτές των 170 και 171. Στην 170 που ο ίδιος υποκαταστάτης είναι αξονικός, ο C₁ έχει χημική μετατόπιση στα 95.9 ppm, ενώ στην 171 που ο υποκαταστάτης είναι ισημερινός έχει χημική μετατόπιση στα 98.2 ppm. Στις 192 και 193 ο C₁ βρίσκεται στα 96.5 και 96.0 ppm αντίστοιχα.
- 2ον. Ο C₂ στην 193 έχει τον υποκαταστάτη -NHZ, σε ισημερινή θέση και χημική μετατόπιση στα 45.3 ppm, ενώ στην 192 στα 48.7 ppm έχει τον υποκαταστάτη σε αξονική θέση.
- 3ον. Ο C₄ στην 193 έχει το -N₃ σε θέση αξονική με χημική μετατόπιση στα 56.1 ppm, ενώ στην 192 με χημική μετατόπιση στα 52.2 το -N₃ είναι ισημερινό. Βέβαια, από τα φάσματα ¹H NMR φαίνεται η παρουσία της ισορροπίας των δύο διαμορφώσεων τόσο στην 192 όσο και στην 193 (Σχήματα 123 και 124).

Σχήμα 119. Ομορρονηλικό φάσμα δύο διαστάσεων (2D COSY, 360 MHz, CDCl₃) του 193



IN CDCl₃ 4-1-88

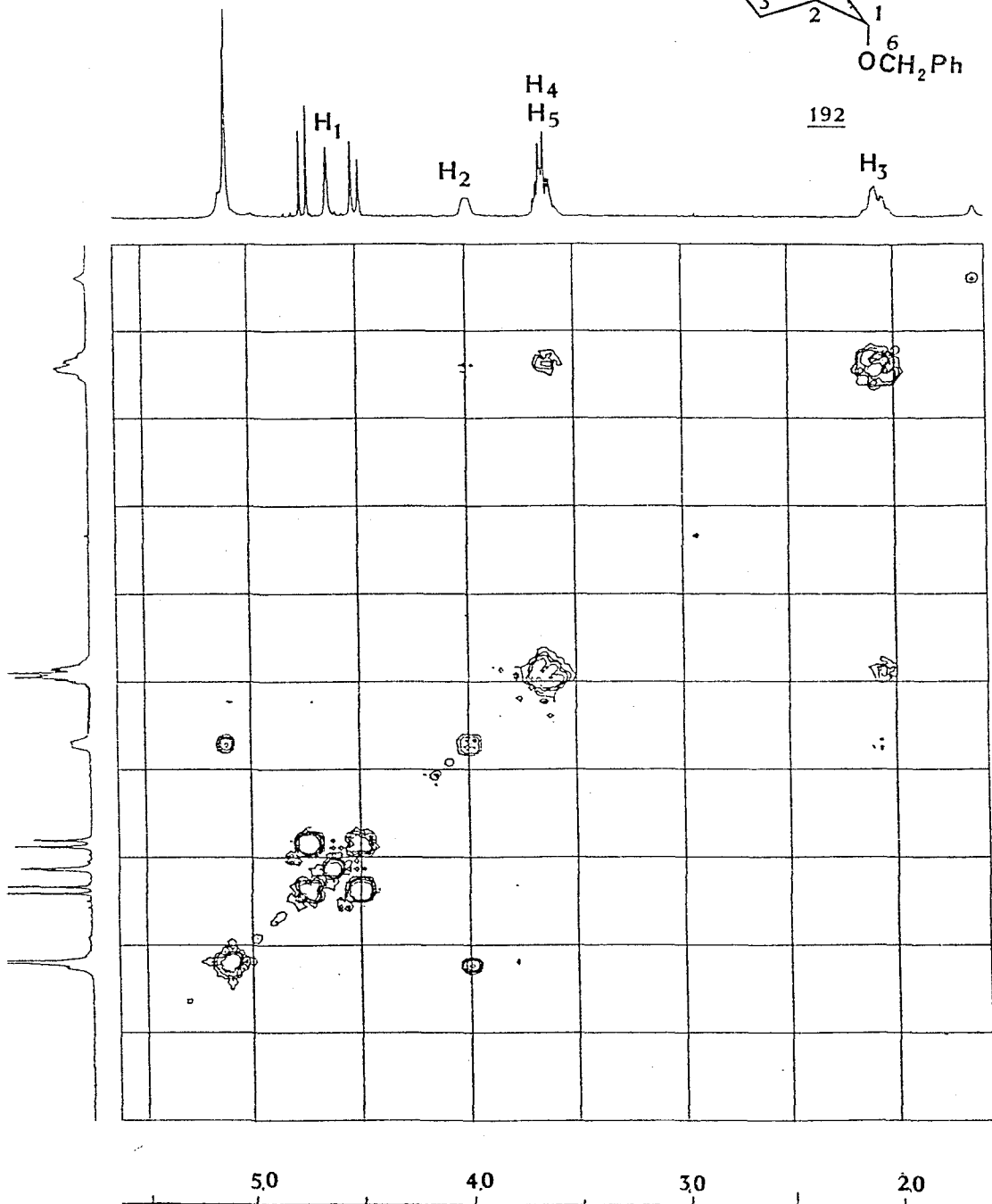


BRUKER

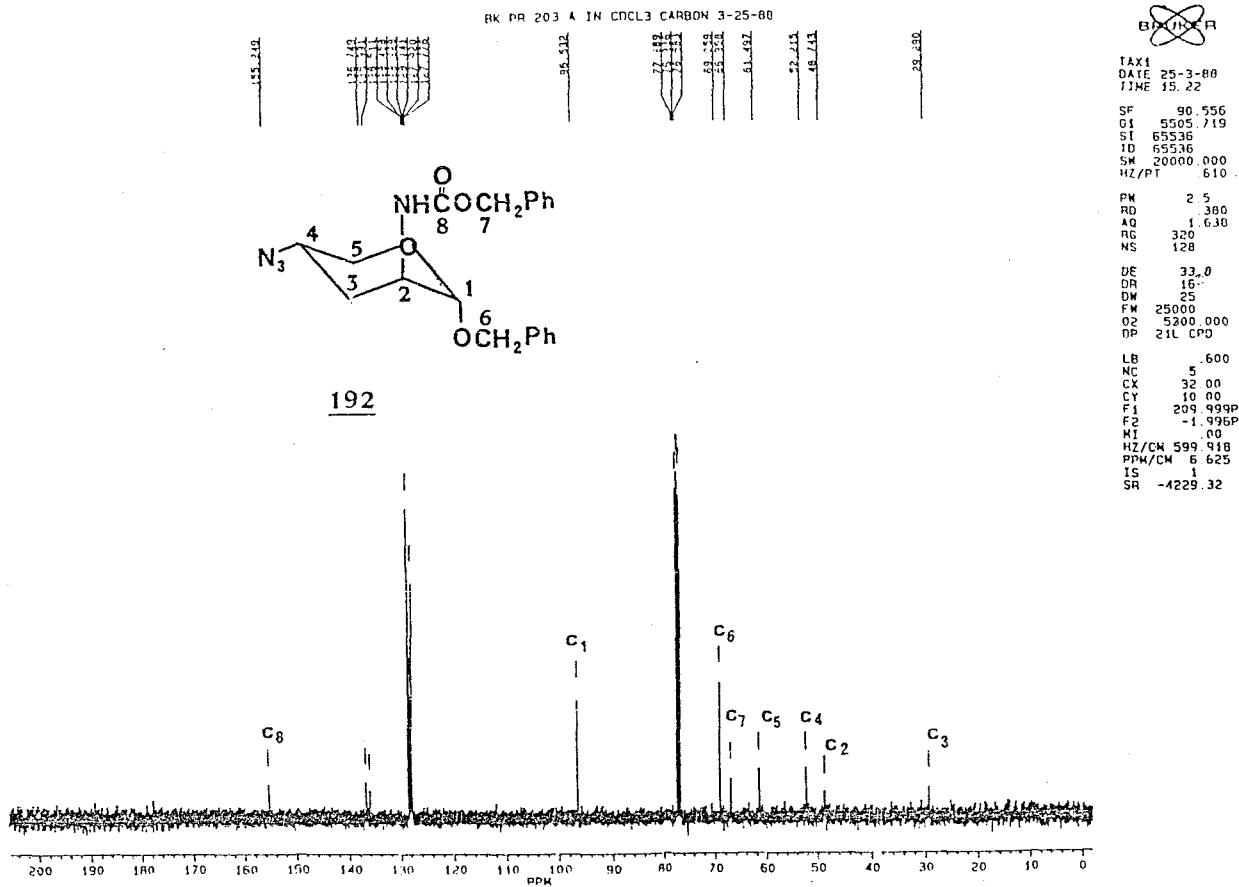
MGBK203A.SMX
F1 PROJ:
TX
F2 PROJ.
TX
AU PROG.
COSY.AU
DATE 2-4-88

SI2 1024
SI1 512
SW2 3246.753
SW1 1623.377
ND0 1

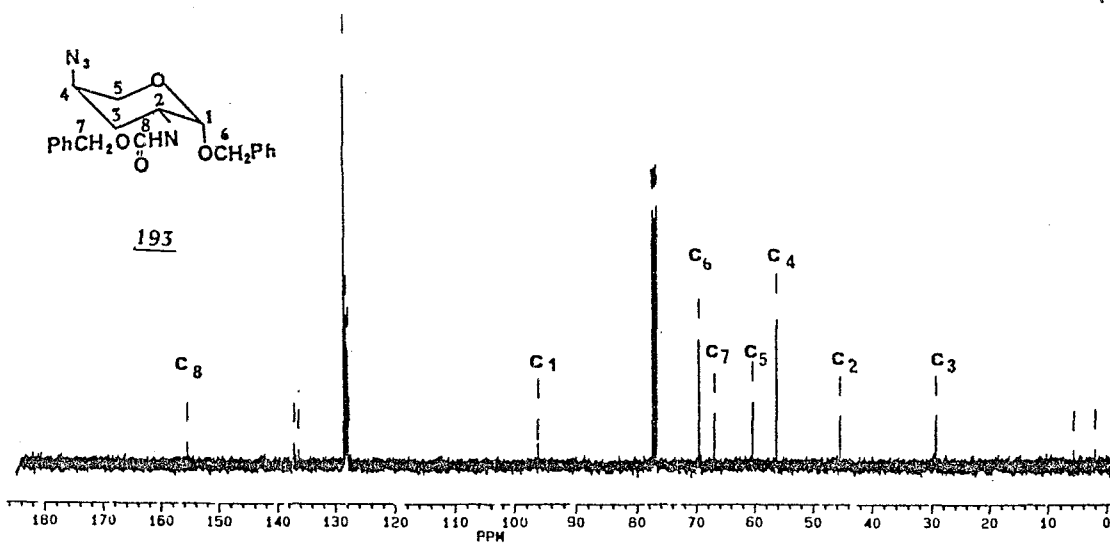
WDW2 S
WDW1 S
SSB2 0
SSB1 0
MC2 M
PLIM ROW:
F1 5.624P
F2 1.574P
AND COLUMN:
F1 5.906P
F2 1.451P
D1 .1000000
P1 11.50
D0 .0000100
P2 11.50
RD 0.0
PW 0.0
DE 195.00
NS 16
DS 3
NE 256
IN .0003080



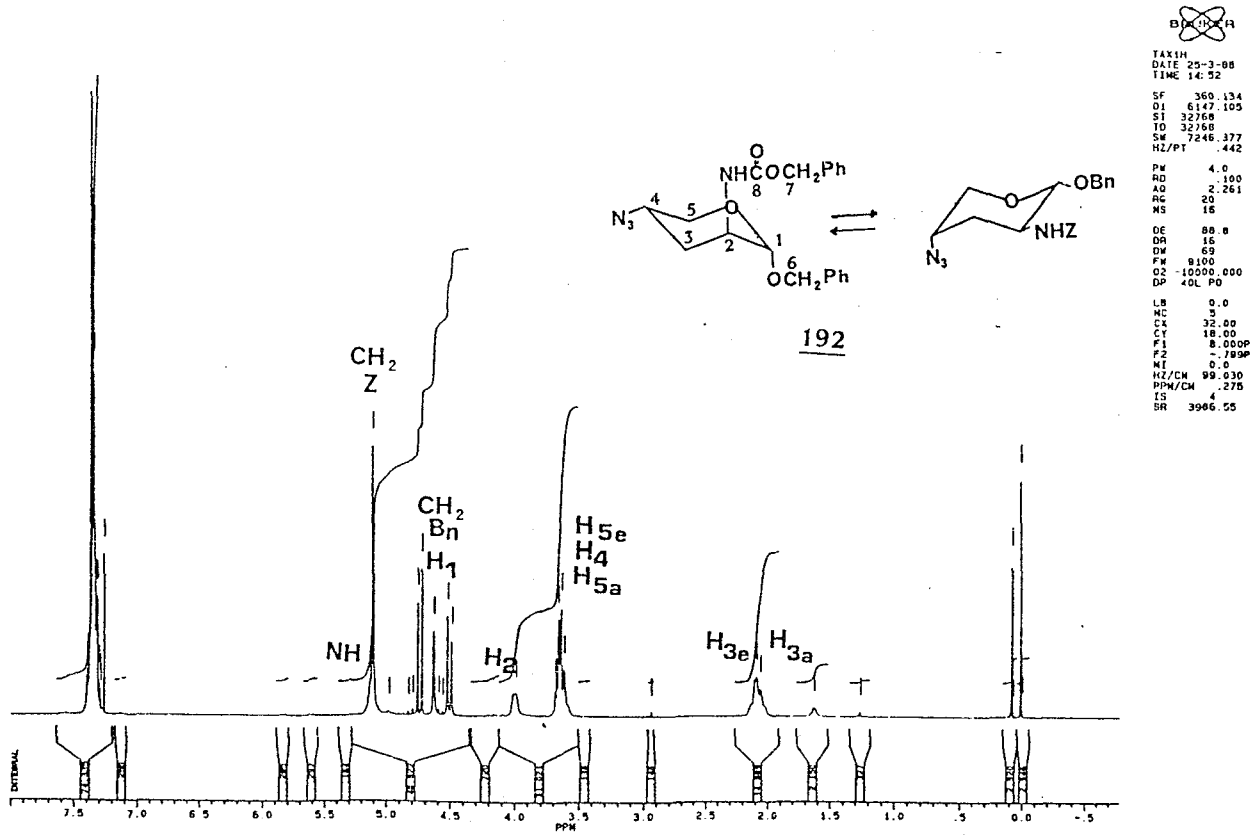
Σχήμα 120. Ομοπυρηνικό φάσμα δύο διαστάσεων (2D COSY, 360 MHz, CDCl₃) του 192



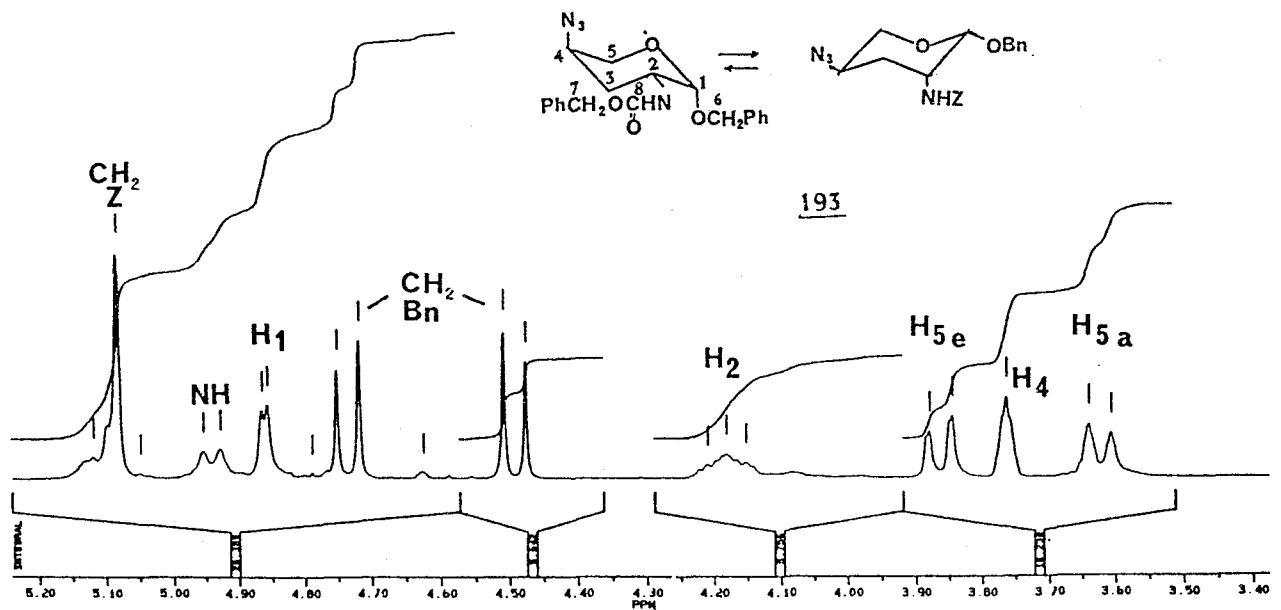
Σχήμα 121. Φάσμα ¹³C NMR του 192 (90 MHz, CDCl₃)



Σχήμα 122. Φάσμα ¹³C NMR του 193 (90 MHz, CDCl₃)

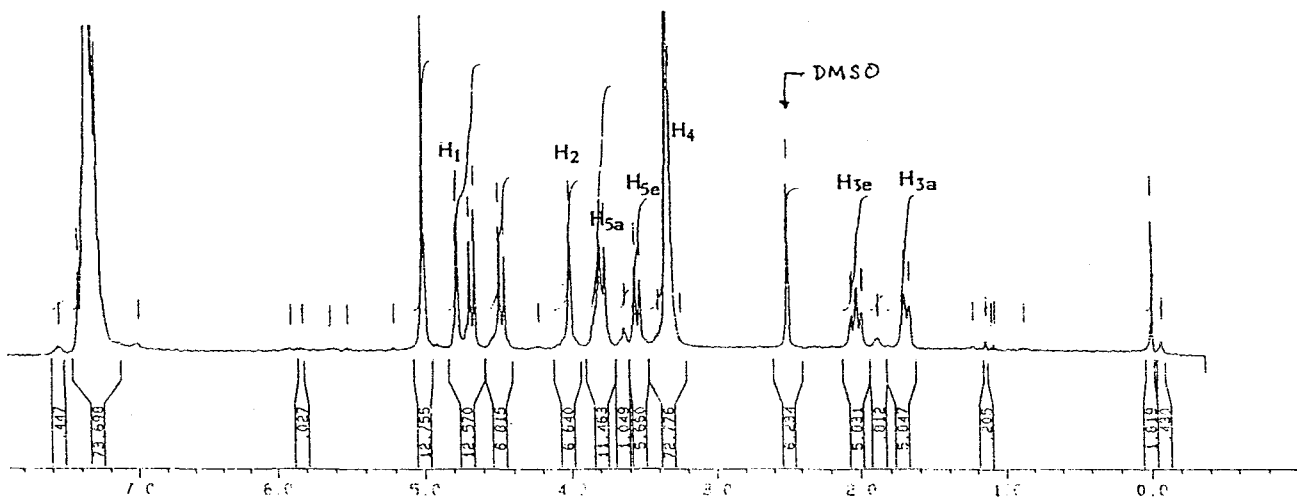


Σχήμα 123. Φάσμα ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) του 192



Σχήμα 124. Φάσμα ^1H NMR του 193 (360 MHz, CDCl_3)

Έτσι, ενώ στο φάσμα ^1H NMR της 193 σε CDCl_3 , το H_1 εμφανίζεται στα 4.86 ppm έχει σταθερά σύζευξης $J_{1,2} = 3.2 \text{ Hz}$, στο φάσμα της (Σχήμα 125) σε $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ εμφανίζεται στα 4.77 ppm με σταθερά σύζευξης $J_{1,2} = 2.7 \text{ Hz}$. Φαίνεται λοιπόν ότι στο $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ συμμετέχει σε μεγαλύτερο ποσοστό η 1C_4 διαμόρφωση, απ' ό,τι στο CDCl_3 .



Σχήμα 125. φάσμα ^1H NMR του 193 ($\text{DMSO}-d_6$, 360 MHz)

7.8. ΣΤΑΔΙΟ ΙΧ. ΑΝΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΑΖΙΔΟΟΜΑΔΑΣ ΤΩΝ 192 ΚΑΙ 193

7.8.1. Εκλεκτική Υδρογόνωση Αζιδίου παρουσία Βενζυλοξυκαρβονυλο-ομάδας

Για την εκλεκτική υδρογόνωση του αζιδίου των αμινοσακχάρων 192 και 193 που έχουν την αμινομάδα του C-2 προστατευμένη με την βενζυλοξυκαρβονυλο-ομάδα, χρησιμοποιείται H_2 παρουσία Pd/C 10% και ως διαλύτης μίγμα διοξάνιου - τριαιθυλαμίνης αναλογίας όγκων 1:1. Η διαφοροποίηση των δύο ομάδων στηρίζεται στον διαφορετικό χρόνο που απαιτείται για να υδρογονωθεί το αζίδιο και να υδρογονολυθεί σε αλκαλικό περιβάλλον η βενζυλοξυκαρβονυλο-ομάδα.

Έτσι, μετά από ενεργοποίηση του καταλύτη για 10 λεπτά, σε

ρεύμα H_2 , το ισομερές 192 υδρογονώνεται ποσοτικά μέσα σε 10 λεπτά και ίση ποσότητα του 193 μέσα σε 7 λεπτά (Σχήματα 126 και 127). Σ' αυτό το χρόνο, στη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας, παρατηρούμε την εξαφάνιση της αρχικής κηλίδας και την εμφάνιση μιας και μοναδικής καινούργιας που είναι θετική σε νινυδρίνη.

Στο φάσμα IR των 194 και 195 απουσιάζει η απορρόφηση του αζιδίου ενώ υπάρχει η πλατειά κορυφή της $-NH_2$ στα 3300 cm^{-1} και η απορρόφηση της βενζυλοξυκαρβονυλο-ομάδας στα 1715 και 1560 cm^{-1} .

7.8.2. Σύνθεση του 2,4 - Διαμινοσακχάρου 196

Όταν η υδρογόνωση παρουσία Pd/C , της 193 γίνεται σε απόλυτη μεθανόλη οδηγούμεθα στην ταυτόχρονη αναγωγή του αζιδίου και της βενζυλοξυκαρβονυλο-ομάδας, οπότε παρασκευάζεται το 2,4-διαμινοσάκχαρο 196 (Σχήμα 126).

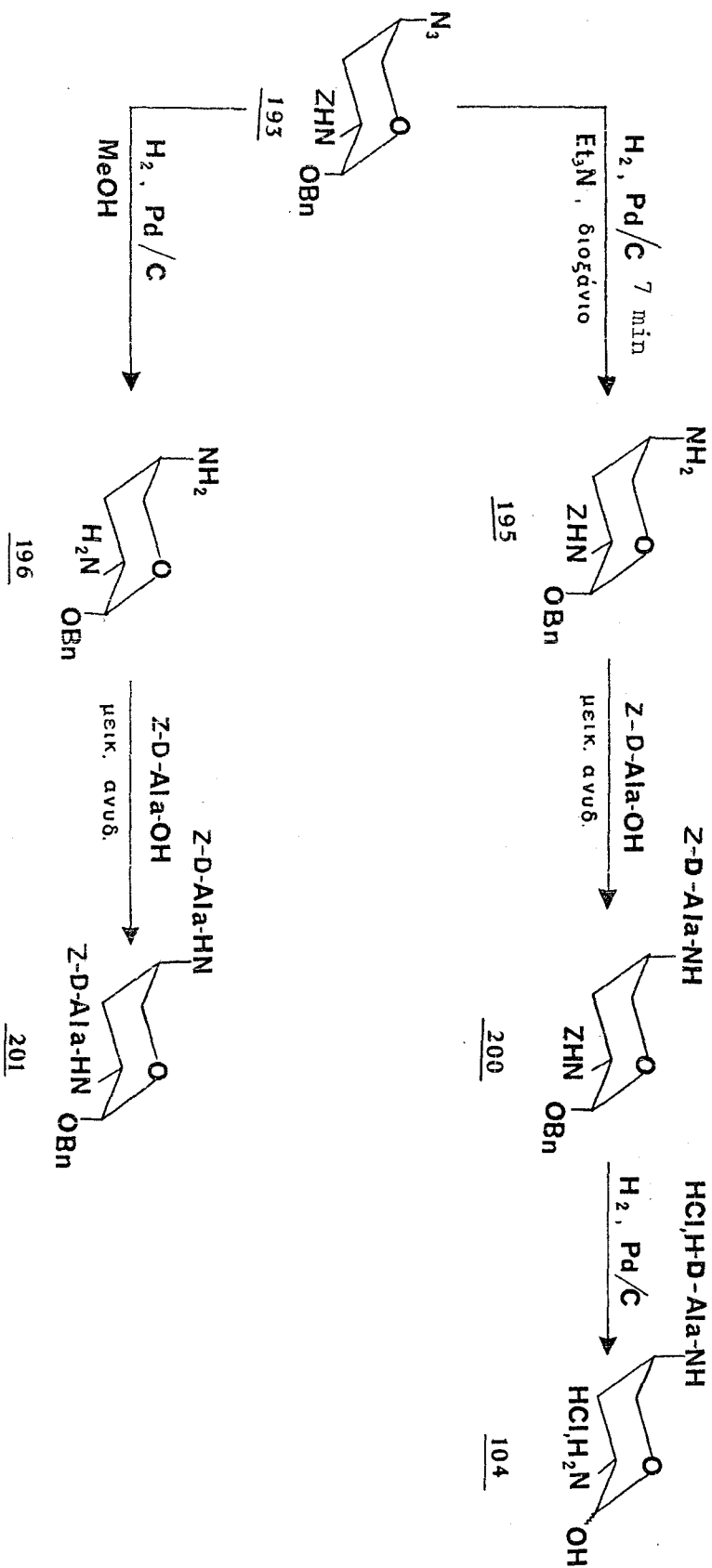
Από το φάσμα IR αυτής της ένωσης απουσιάζουν οι απορροφήσεις του αζιδίου και της Z -ομάδας, ενώ εμφανίζεται η απορρόφηση της αμινομάδας στα 3330 cm^{-1} .

7.9. ΣΤΑΔΙΟ Χ. ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΑΜΙΔΙΚΟΥ ΔΕΣΜΟΥ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΑΜΙΝΟΜΑΔΑΣ ΤΟΥ ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ D - ΑΛΑΝΙΝΗΣ

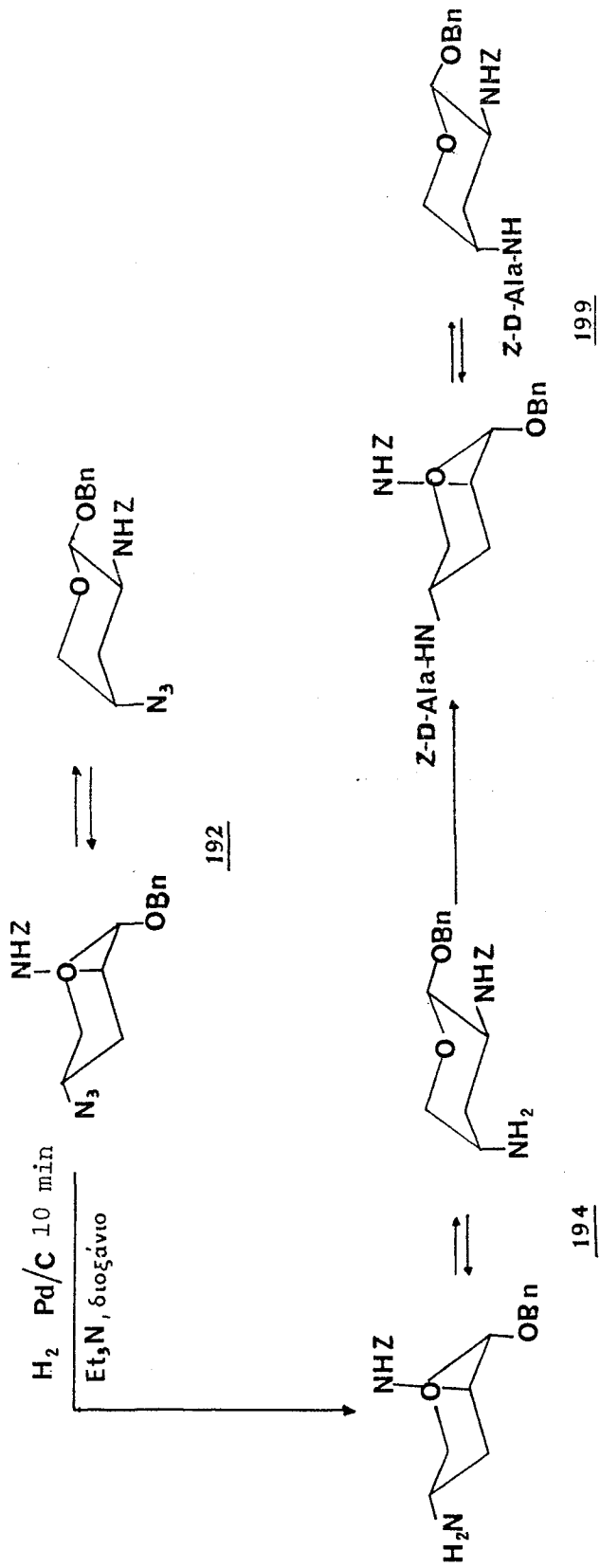
Ο σχηματισμός του αμιδικού δεσμού περιλαμβάνει τα βήματα της προστασίας της αμινομάδας του αμινοξέος, την ενεργοποίηση του καρβοξυλίου του προστατευμένου αμινοξέος και την αντίδραση της σύζευξης.

7.9.1. Προστασία της Αμινομάδας της H-D-Ala-OH

Για την προστασία της αμινομάδας της H-D-Ala-OH επιλέγεται η βενζυλοξυκαρβονυλο-ομάδα που μπορεί να απομακρυνθεί με υδρογό-



Σχήμα 126.



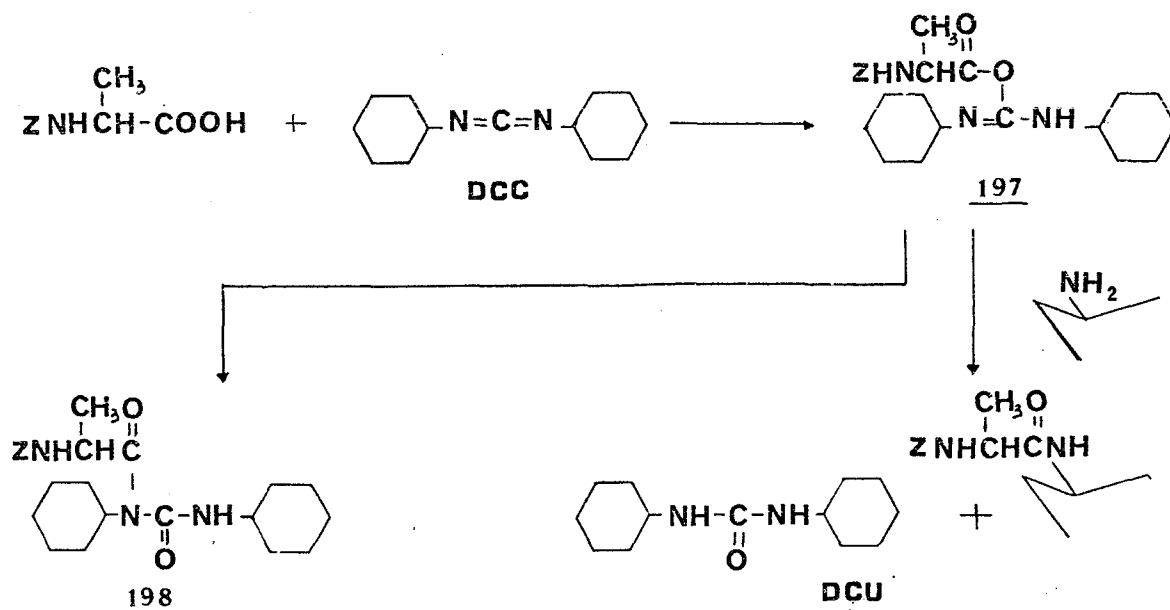
Σχήμα 127.

νωση στην τελική αντίδραση για την απομάκρυνση όλων των προστατευτικών ομάδων.

7.9.2. Ενεργοποίηση του Καρβοξυλίου της Z-D-Ala-OH . Σύζευξη.

Η σύζευξη μεταξύ της αμινομάδας του σακχάρου 194 ή 195 και του καρβοξυλίου της Z-D-Ala-OH μπορεί να γίνει με μια από τις αναφερόμενες στη βιβλιογραφία²¹² μεθόδους, όπως των ανυδριτών, των αζιδίων, των ενεργών εστέρων ή της μεθόδου του δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμιδίου (DCC)²¹³.

Αυτή η τελευταία μέθοδος πλεονεκτεί για την απλότητά της και αποτελεί την πρώτη μας επιλογή για τη δοκιμή της σύζευξης. Όμως, η απόδοση είναι πολύ μικρή διότι το O-ακυλοπαράγωγο της ουρίας 197 (που σχηματίζεται ως ενδιάμεσο της αντίδρασης) μετατρέπεται με ενδομοριακή μετάθεση στο N-ακυλοπαράγωγο 198 (Σχήμα 128), που είναι ανενεργό και δεν προωθεί τη σύνθεση.



Σχήμα 128. Σχηματισμός αμιδικού δεσμού με τη μέθοδο του DCC .

Επίσης, η δοκιμή της σύγχρονης προσθήκης στο μείγμα της αντίδρασης, DCC και N-υδροξυηλεκτριμιδίου που παρεμποδίζει το σχη-

ματισμό του N-ακυλοπαραγώγου της ουρίας, δεν βελτίωσε ικανοποιητικά την απόδοση. Μολονότι είναι γνωστό ότι ο συνδυασμός του DCC με ενώσεις, όπως το N-υδροξυηλεκτριμίδιο (HOSu)²¹⁴ ή 1-υδροξυβενζοτρίαζόλιο (HOBT)²¹⁵ αυξάνει σημαντικότερα την απόδοση της σύζευξης, ενώ αποφεύγεται ο σχηματισμός της N-ακυλουρίας και πιθανή ρακεμίωση.

Έτσι, δοκιμάζουμε τη μέθοδο των μεικτών ανυδριτών. Παρασκευάζουμε λοιπόν το μεικτό ανυδρίτη της Z-D-Ala-OH, όπως αναφέραμε στη σελίδα 83 με χλωρομυρμηκικό ισοβουτυλεστέρα παρουσία N-μεθυλομορφολίνης σε THF. Η θερμοκρασία διατηρείται στους -10°C και η προσθήκη του σακχάρου γίνεται 5 λεπτά μετά την προσθήκη της N-μεθυλομορφολίνης.

Τα προϊόντα σύζευξης 199 ή 200 (Σχήματα 126 και 127) δείχνουν στο IR τις απορροφήσεις της βενζυλοξυκαρβονυλο-ομάδας στα 1715 και 1560 cm^{-1} καθώς και του αμιδικού δεσμού στα 1690 και 1530 cm^{-1} .

Στο φάσμα ^1H NMR της 200 φαίνεται το H_1 στα 4.90 ppm καθώς και τα πρωτόνια των μεθυλενίων των δύο Z-ομάδων στα 5.10 και 5.15 ppm τα πρωτόνια της βενζυλοξυ-ομάδας δίνουν ένα AB σύστημα στα 4.50 και 4.70 ppm , ενώ η διπλή κορυφή του μεθυλίου της αλανίνης έχει χημική μετατόπιση στα 1.4 ppm . Τα H_{3a} και H_{3e} είναι στα 1.75 και 2.10 ppm . Το H_{5a} στα 3.50 και το H_{5e} στα 3.70 ppm . Επίσης, φαίνονται οι διπλές κορυφές των πρωτονίων των τριών -NH ομάδων.

Όμοια στο φάσμα ^1H NMR της 199 το H_1 έχει χημική μετατόπιση στα 4.80 ppm , ενώ οι χημικές μετατοπίσεις των δύο Z-ομάδων συμπίπτουν στα 5.10 ppm . Επίσης φαίνονται τα πρωτόνια των τριών -NH-ομάδων.

7.9.3. Σύνθεση του 2,4-Δι-(D-αλανυλο-) Παραγώγου 201

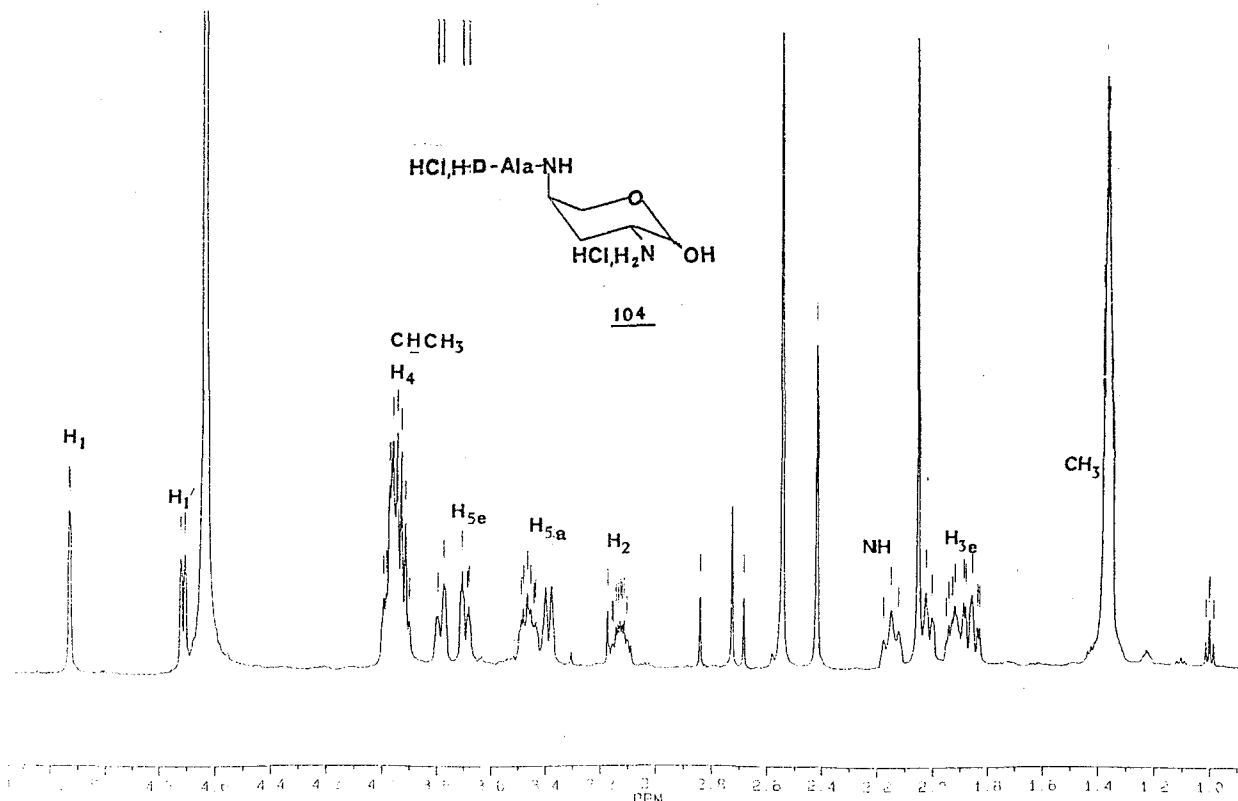
Η σύζευξη του 2,4-διαμινοσακχάρου 196 με τη Z-D-Ala-OH γίνεται με τη μέθοδο των μεικτών ανυδριτών και δίνει το προϊόν 201.

7.10. ΣΤΑΔΙΟ ΧΙ. ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΩΝ ΟΜΑΔΩΝ
ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΗΣ 3 - ΔΕΟΞΥΠΡΟΥΜΥΚΙΝΗΣ

Η απομάκρυνση όλων των προστατευτικών ομάδων γίνεται με υδρογόνωση. Η 200 διαλύεται σε μείγμα $\text{CH}_3\text{COOH} - \text{H}_2\text{O}$ αναλογίας 5 : 1 και υδρογονώνεται παρουσία ισοβαρούς ποσότητας Pd / C 10 % για 20 ώρες σε ρεύμα H_2 . Μετά το τέλος της αντίδρασης και τη διήθηση του καταλύτη, εξατμίζεται το CH_3COOH και προστίθεται ισομοριακή ποσότητα HCl 0.1 N. Οι διαλύτες εξατμίζονται σε χαμηλή θερμοκρασία και το δείγμα λυοφιλιώνεται οπότε παραλαμβάνεται η 104 ως λευκό στερεό που έχει σημείο τήξεως 147°C απ. (βιβ. $145 - 152^\circ \text{C}$) και $[\alpha]_{\text{D}} = -3.6$ (0.65, H_2O) { βιβ. $[\alpha]_{\text{D}} = -14$ (0.69, H_2O) για αναλογία ανωμερών $\approx 1 : 1$ }.

Στο φάσμα IR της 104 φαίνεται η παρουσία του άλατος και η απορρόφηση του αμιδικού δεσμού στα 1680 cm^{-1} .

Στο φάσμα ^1H NMR (Σχήμα 129) για το H_1 υπάρχουν δύο χημικές μετατοπίσεις στα 5.12 και 4.71 ppm με $J_{1,2} = 2.3$ και $J_{1,2} = 7.5 \text{ Hz}$ που αντιστοιχούν στο α και β ανωμερές (Η αναλογία



Σχήμα 129. φάσμα ^1H NMR της 104 (360 MHz, D_2O)

των $\alpha : \beta$ είναι 4 : 3). Στα 3.96 ppm είναι το H_4 με $\Sigma J = 18$ Hz που συμφωνεί με την ισημερινή διευθέτησή του. Το H_2 στα 3.13 ppm έχει $\Sigma J = 26.5$ Hz που δείχνει την αξονική του διευθέτηση.

Η προτεινόμενη λοιπόν πορεία σύνθεσης της 3-δεοξυπρουμικίνης που αναπτύσσεται στην παρούσα διατριβή, πλεονεκτεί της μοναδικής συνθετικής πορείας που αναφέρεται μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία, καθ' όσον είναι απλή και γίνεται σε έντεκα συνολικά στάδια. Η συνολική απόδοση είναι περίπου 7% χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τη φουρφουρυλ-αλκοόλη, δηλαδή ένωση που δεν είναι σάκχαρο. Οι αντιδράσεις που προτείνονται είναι απλές και δεν απαιτούν ιδιαίτερες συσκευές. Επίσης, τα απαιτούμενα αντιδραστήρια είναι φθηνά και προσιτά για οποιοδήποτε εργαστήριο. Τέλος, η μέθοδος δεν απαιτεί επίπονους καθαρισμούς ή διαχωρισμούς.

Αντίθετα, η μέθοδος του Hansimoto¹³⁰ κλπ. που γίνεται με πρώτη ύλη ένα σάκχαρο, την D-ξυλοπυρανόζη, απαιτεί αρκετά παραπάνω στάδια (είναι τουλάχιστον δεκατέσσερα) και με πολύ μικρότερη συνολική απόδοση ($\approx 3\%$). Το σπουδαιότερο όμως μειονέκτημα της είναι ότι σε πολλά στάδια απαιτούνται διαχωρισμοί διασερομερών που καθιστούν την πορεία δύσχρηστη.

Επί πλέον προκαταρκτικός έλεγχος που έγινε στο Μπενάκειο Φυτοπαθολογικό Ινστιτούτο, της δράσης του τελικού προϊόντος που παρασκευάσθηκε με την προτεινόμενη συνθετική πορεία, έδειξε ότι είναι δραστικό κατά ορισμένων φυτοπαθογόνων που ιδιαίτερα ενδιαφέρουν τον Ελληνικό χώρο.

Π Ο Σ Ο Τ Ι Κ Ο Σ Δ Ι Α Χ Ω Ρ Ι Σ Μ Ο Σ Ο Π Τ Ι Κ Ω Ν
Α Ν Τ Ι Π Ο Δ Ω Ν 2 Η - Π Υ Ρ Α Ν - 3 (6 Η) - Ο Ν Ω Ν

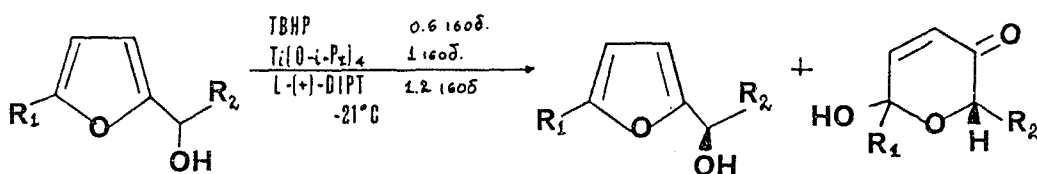
Η σημασία των L-σακχάρων είναι γνωστή και αναφέρθηκε στα προηγούμενα (σελ. 67). Επίσης είναι γνωστό ότι, τα σάκχαρα παρασκευάζονται είτε χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη ένα άλλο σάκχαρο, είτε από μια μη σακχαρική ένωση. Παράδειγμα παρασκευής τους από μη σακχαρικό πρόδρομο, είναι η μετατροπή ενός φουρφουρυλο- παραγώγου με οξειδωτικό μετασχηματισμό σε 2H-πυραν-3(6H)-όνη. Η ενόνη αυτή, με εκλεκτική αναγωγή του καρβονυλίου και στη συνέχεια με cis υδροξυλίωση ή με εποξείδωση και άνοιγμα του οξιρανικού δακτυλίου, μετατρέπεται σε σάκχαρο με την επιθυμητή στερεοχημεία στους C-2, C-3 και C-4. Όμως περιέχει τα δύο επιμερή στο C-5 και οδηγεί σε ρακεμικό μείγμα.

Το πρόβλημα προέρχεται από το ότι η πρώτη ύλη που χρησιμοποιείται, δηλαδή το παράγωγο της φουρφουρόλης, είναι ρακεμικό. Συνεπώς, και η ενόνη που προέρχεται από αυτή, είναι επίσης ρακεμική. Οπτικά καθαρό προϊόν λαμβάνεται μόνο εφ' όσον παρασκευασθεί οπτικώς καθαρό παράγωγο φουρφουρόλης ή διαχωρισθούν οι οπτικοί αντίποδες. Κατόπιν, ο καθορισμός του συνθετικού σακχάρου αν ανήκει στη D ή L σειρά, πραγματοποιείται μετά από σύγκριση της στροφικής του ικανότητας με το φυσικό προϊόν.

Η προσπάθεια για το διαχωρισμό των οπτικών αντιπόδων των φουρφουρυλαλκοολών ξεκίνησε το 1936, όταν η ρακεμική 2-φουρυλοαιθανόλη μετατράπηκε στο φθαλικό εστέρα της ²¹⁶ παρουσία γουανιδίνης. Αυτός μετά από διαδοχικές κρυσταλλώσεις δίνει το ένα διαστερομερές. Η μέθοδος όμως αυτή δεν έχει πρακτικό ενδιαφέρον.

Πρόσφατα, το 1988, κατά τη διάρκεια των δικών μας πειραματικών εργασιών εμφανίσθηκαν στη βιβλιογραφία δύο διαφορετικές μέθοδοι παρασκευής οπτικώς ενεργών φουρφουρυλαλκοολών. Πράγμα που δείχνει τη μεγάλη σημασία και το ενδιαφέρον των ερευνητών για

το θέμα αυτό. Η μία μέθοδος χρησιμοποιεί το αντιδραστήριο Sharpless παρουσία ενός ασύμμετρου συμπλόκου του ταρταρικού με το τιτάνιο²¹⁷ (Σχήμα 130). Και η άλλη, που είναι ενζυματική μέθοδος, επιτυγχάνει την εναντιοεπιλεκτική αναγωγή του 2-ακετυλοφουρανίου και του 2-τριφθοροακετυλοφουρανίου με την αλκοολική αφυδρογόνωση του *Thermoanaerobium brockii* (TADH)²¹⁸ σε συνδυασμό μ' ένα σύστημα NADPH.



Σχήμα 130.

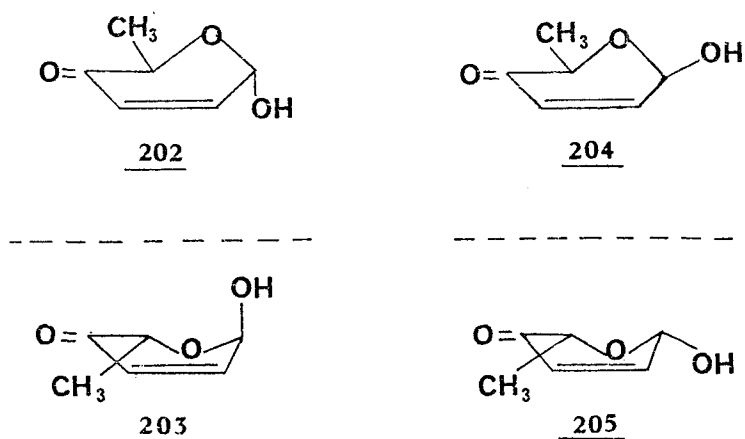
Όπως όμως αντιλαμβάνεται κανείς, παρ' όλο το εντυπωσιακό των παραπάνω μεθόδων, αυτές δεν μπορούν να θεωρηθούν ως πρακτικές και γενικά εφαρμόσιμες από κοινά χημικά εργαστήρια. Το αντιδραστήριο Sharpless π.χ. είναι από καιρό γνωστό, όμως είναι δυσεύρετο και η μέθοδος απαιτεί χρωματογραφικούς διαχωρισμούς και λεπτές χρονοβόρες εργαστηριακές εργασίες. Σκεφθήκαμε λοιπόν να εφαρμόσουμε έναν πειραματικά εφικτό ταχύ τρόπο με απλά αντιδραστήρια.

Η δική μας λοιπόν μέθοδος επιτυγχάνει το διαχωρισμό των οπτικών αντιπόδων, όχι των φουρφουρυλαλκοολών, αλλά των 2H-πυραν-3-(6H)-ονών, που δεν έχει αναφερθεί ποτέ μέχρι τώρα. Η μέθοδος στηρίζεται στην αντίδραση της 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης με μια οπτικώς ενεργή ένωση (την L-αλανίνη), που δίνει προϊόντα διαχωριζόμενα με χρωματογραφία στήλης. Η οπτικώς καθαρή 2H-πυραν-3(6H)-όνη ανακτάται πολύ εύκολα με όξινη υδρόλυση.

8.1. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΥ

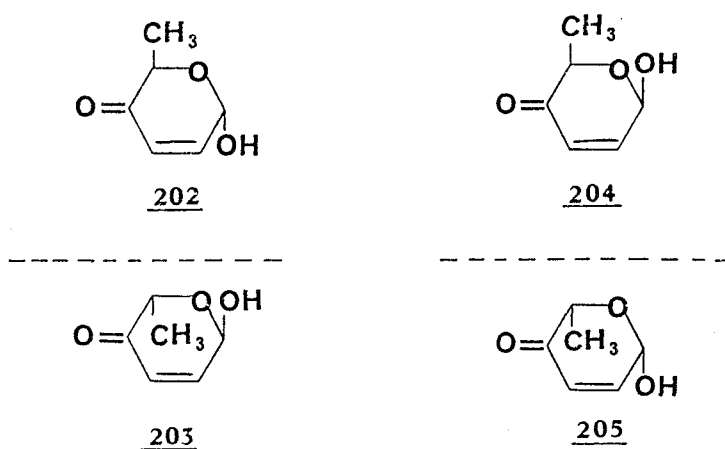
Οι 2H-πυραν-3(6H)-όνες του σχήματος 22 έχουν δύο ασύμμετρα ανθρακοάτομα, τον C-1 και C-5. Τα διαστερομερή που αντι-

στοιχούν σε δύο ασύμμετρα κέντρα είναι τέσσερα, τα οποία ανά δύο είναι ζεύγη οπτικών αντιπόδων. Τα τέσσερα ισομερή της 6-υδροξυ-2-μεθυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνης όπου $R_1 = CH_3$ και $R_2 = H$ φαίνονται στο σχήμα 131.

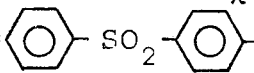



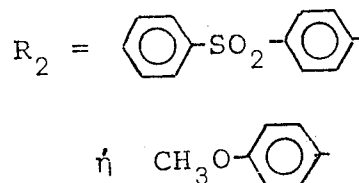
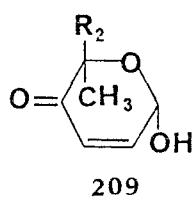
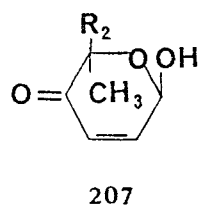
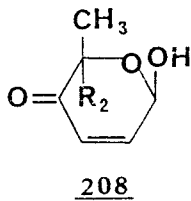
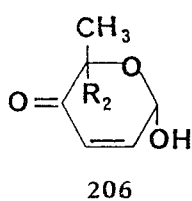
Σχήμα 131.

Οι προβολές αυτών κατά Haworth φαίνονται στο σχήμα 132. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι η σύνθεση αυτής της πυρανόνης οδηγεί κυρίως προς τα προϊόντα 202 και 203, όπου το H_1 είναι cis ως προς το μεθύλιο (τον υποκαταστάτη στον C-5 ή τα δύο υδρογόνα H_1 και H_5 είναι trans) όπως προκύπτει από φασματοσκοπικά δεδομένα²¹⁹.



Σχήμα 132.

Αντίστοιχα για τις 2H-πυραν-3(6H)-όνες με $R_1 = CH_3$ και $R_2 =$  ή  τα τέσσερα διαστερεομερή τους φαίνονται στο σχήμα 133.



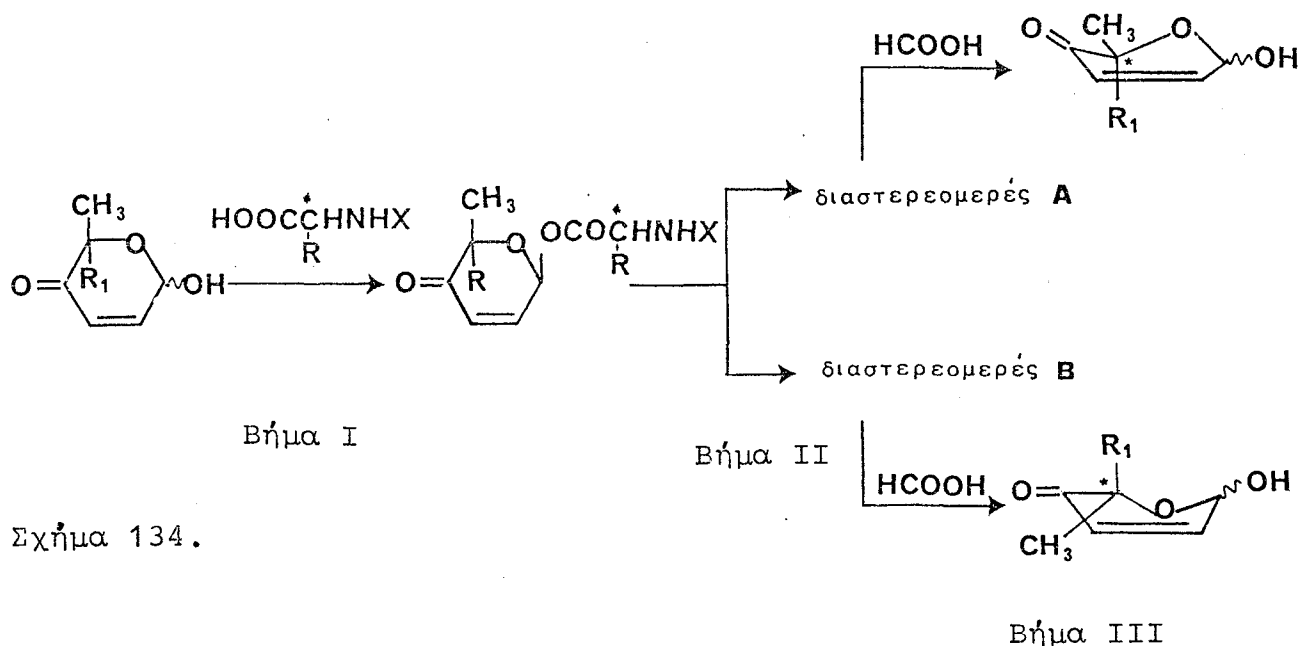
Σχήμα 133.

Μόνο που στις ενόνες αυτές το H_1 είναι trans ως προς το μεθύλιο (τον υποκαταστάτη του C_5), όπως προκύπτει από τα κρυσταλλογραφικά και φασματοσκοπικά τους δεδομένα, καθώς και από το λόγο των σιλίλ-αιθέρων των ρακεμικών 2H-πυραν-3(6H)-ονών⁶⁰. επικρατούν δηλαδή οι οπτικοί αντίποδες 208 και 209. (βλ. σελ. 154).

Ο σχεδιασμός του διαχωρισμού πρέπει να περιλαμβάνει :

- α) την αντίδραση της 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης με μια οπτικώς καθαρή ένωση. Τα διαστερεομερή όμως που προκύπτουν πρέπει να μπορούν να διαχωρισθούν με χρωματογραφία στήλης εύκολα, δηλαδή να παρουσιάζουν διαφορά στο R_F τους και
- β) ο δεσμός μεταξύ της 2H-πυραν-3(6H)-όνης και της οπτικώς ενεργής ένωσης να σπάει σε συνθήκες τέτοιες ώστε η 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη που ελευθερώνεται, να μην καταστρέφεται.

Έτσι επιλέγονται τα αμινοξέα, ως φορείς ενεργού κέντρου και ο δεσμός μεταξύ του υδροξυλίου της 2H-πυραν-3(6H)-όνης και του καρβοξυλίου του αμινοξέος να είναι εστερικός (Σχήμα 134).



Σχήμα 134.

8.2. ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ

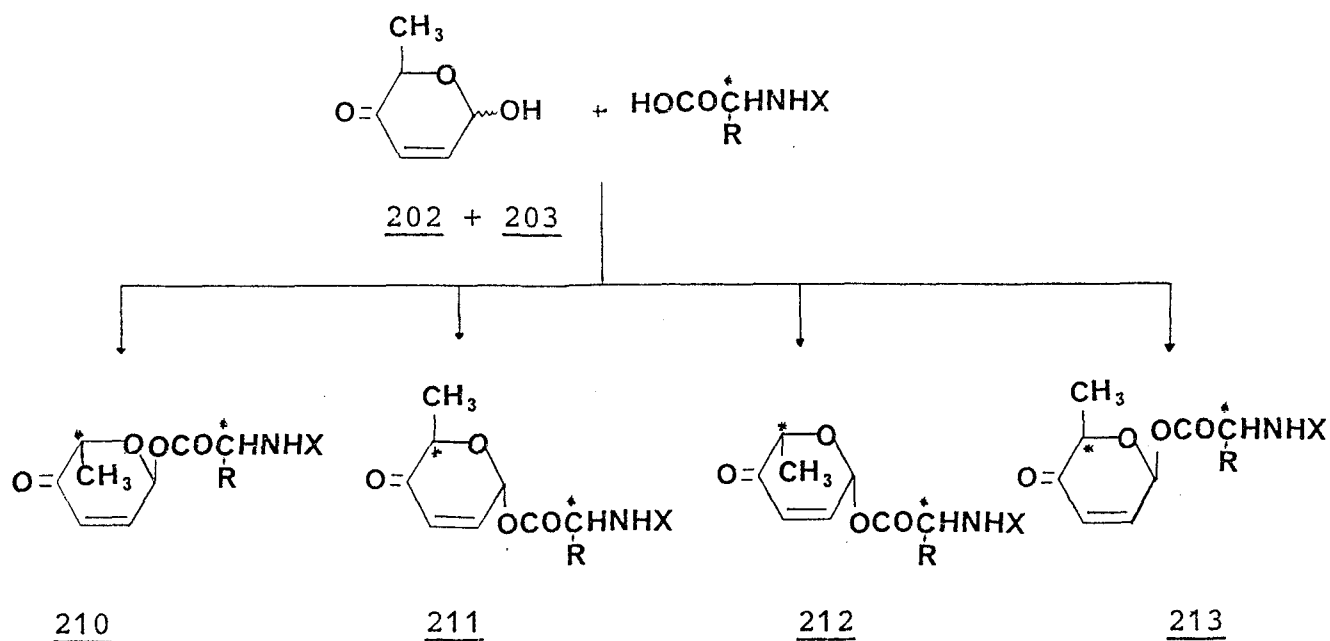
8.2.1. Δημιουργία Εστερικού Δεσμού - Διαχωρισμός Διαστερεομερών

Η σύνθεση 6-Ο-ακυλοπαραγώγων των 2H-πυραν-3(6H)-ονών στη βιβλιογραφία περιορίζεται στη σύνθεση μόνο των Ο-ακετυλο-παραγώγων. Η ακετυλίωση γίνεται με οξικό ανυδρίτη - πυριδίνη^{59,220} ή οξικό ανυδρίτη - CH₃COONa⁹⁵. Η παρουσία όμως της βάσεως καθώς και η θέρμανση που απαιτείται σ' αυτές τις περιπτώσεις προκαλεί ανωμερίωση στον C-1. Οπότε, τα προϊόντα που λαμβάνονται είναι τα α και β εστερικά παράγωγα σε αναλογία περίπου 1 : 1.

Μια τέτοια όμως μέθοδος σύνθεσης θα οδηγούσε σε τέσσερα προϊόντα, τα 210, 211, 212 και 213 (Σχήμα 135) που θα καταστόυσαν το διαχωρισμό επίπονο. Γι' αυτό το λόγο, κρίθηκε απαραίτητη η μελέτη της δημιουργίας του εστερικού δεσμού σε συνθήκες που να μη συμβαίνει ανωμερίωση.

Είναι γνωστό άλλωστε ότι το υδροξύλιο του ανωμερικού άνθρακα των 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-ονών έχει μια στερεοειδική προτίμηση^{219,60}, όπου η αναλογία των ανωμερών κυμαίνεται. Όμως, η μέθοδος και το αντιδραστήριο παραγωγίσης αυτής της υδροξυλομάδας είναι καθοριστική για τη στερεοχημεία των προϊόντων που λαμβάνονται.

Έτσι, η γλυκοζιδίωση της υδροξυλομάδας παρουσία Ag₂O και CH₃OH δίνει τα δύο μεθοξυ-παράγωγα που διατηρούν την αρχική αναλογία των ανωμερών. Αντίθετα, όταν τα μεθοξυ-παράγωγα σχηματι-



Σχήμα 135.

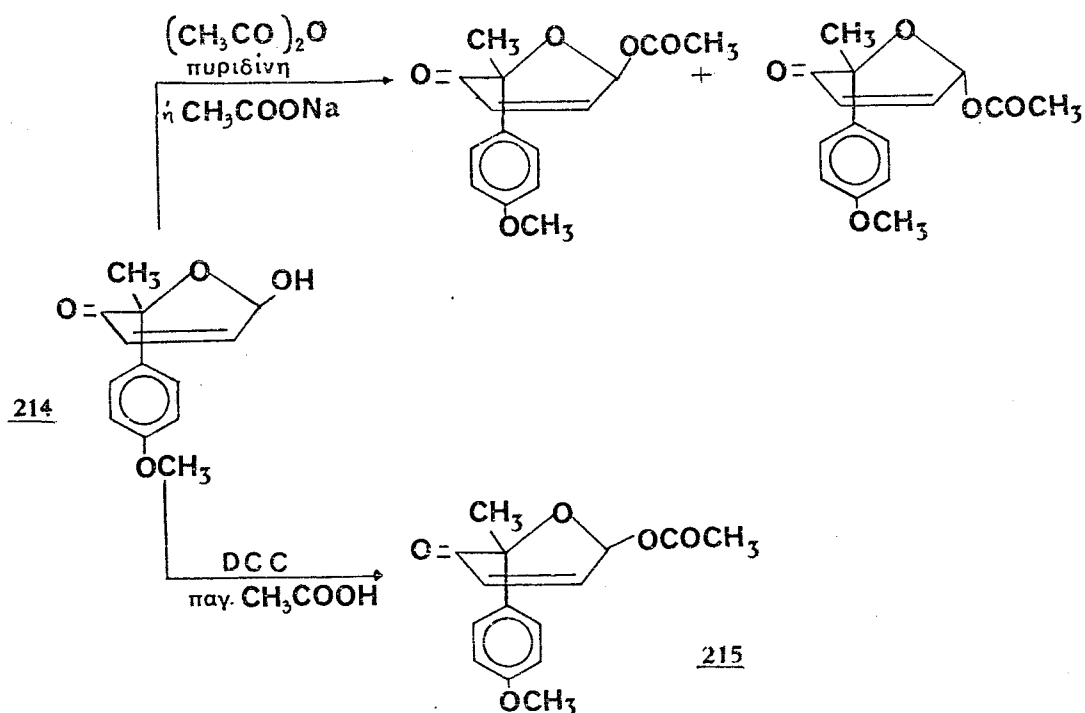
σθούν με βράσιμο παρουσία ορθομυρμηκικού μεθυλεστέρα, λαμβάνονται δύο ισομερή, που η αναλογία τους έχει διαταραχθεί (ελαττώνεται το κύριο ανωμερές)⁵⁹.

Κατά το σχηματισμό των καρβαμιδικών εστέρων το κύριο ανωμερές υπερिशύει⁹⁵. Όταν δε, προστατεύεται η υδροξυλομάδα με την tert-βουτυλο-διμεθυλοσιλυλο-ομάδα λαμβάνεται αποκλειστικά το α- ανωμερές²²⁵.

Τα παραπάνω λοιπόν μας ώθησαν αρχικά στη μελέτη του σχηματισμού των ακετυλο- παραγώγων των 2H-πυραν-3(6H)-ονών σε συνθήκες που να λαμβάνεται κύρια το ένα ανωμερές. Γι' αυτό το σκοπό, επιλέξαμε τη μέθοδο DCC²¹³. Η ίδια μέθοδος θα χρησιμοποιηθεί στη συνέχεια και στο σχηματισμό του εστερικού παραγώγου των 2H-πυραν-3(6H)-ονών με τα αμινοξέα.

Πράγματι, η προσθήκη παγόμορφου CH₃COOH και DCC στο διάλυμα της 214 σε οξικό αιθυλεστέρα στους -5° C δίνει ποσοτικά μέσα σε 3 ώρες ένα προϊόν, το ακετυλοπαραγώγο 215 (Σχήμα 136). Σ' αυτό, η ακετυλοξυ-ομάδα είναι cis ως προς το μεθύλιο (τον υποκαταστάτη του C-5), όπως πιστοποιείται από το φάσμα ¹H NMR του, όπου το H₁ έχει χημική μετατόπιση στα 6.1 ppm και J_{1,2} = 2.0 και J_{1,3} = 1.8 Hz.

Με τη μέθοδο που προαναφέραμε, δοκιμάσαμε και τη σύζευξη



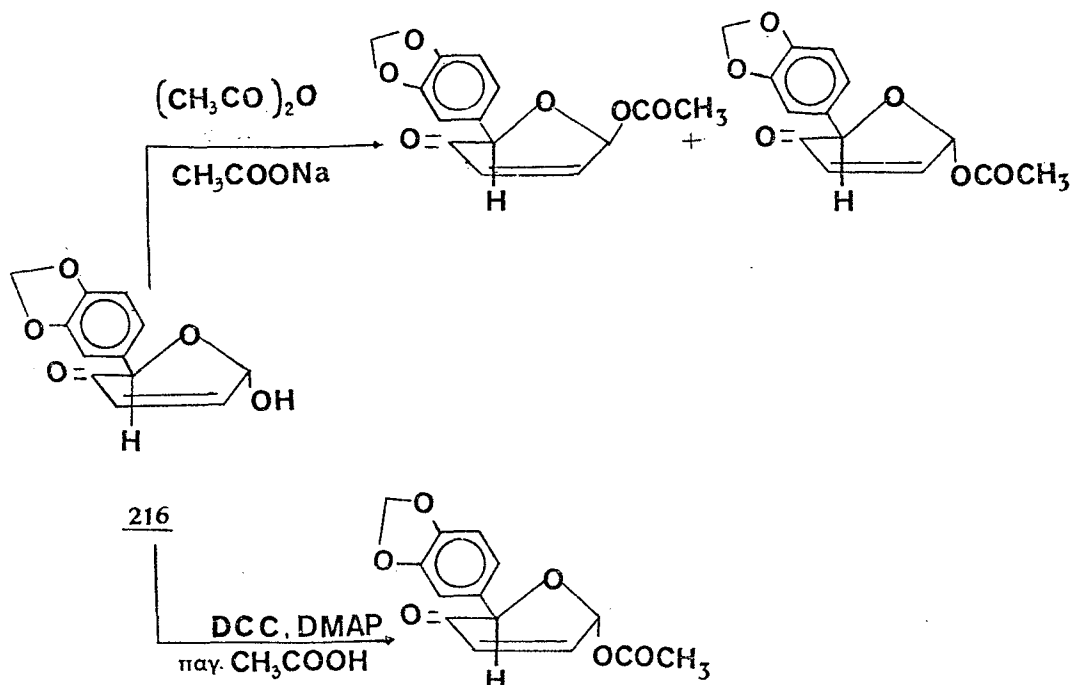
Σχήμα 136.

των N- προστατευμένων αμινοξέων με την 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη. Όμως, μόνο η Boc-Ala-OH και η Boc-Gly-OH έχουν τη δυνατότητα να εστεροποιηθούν με αυτή τη μέθοδο. Ενώ αν χρησιμοποιηθούν άλλες N- προστατευτικές ομάδες στα αμινοξέα, η αντίδραση γίνεται με πολύ χαμηλή απόδοση ή δεν λαμβάνεται καθόλου προϊόν. Απαιτείται επομένως η ανάπτυξη μιας μεθόδου χωρίς αυτά τα μειονεκτήματα. Γι' αυτό, δοκιμάστηκε να γίνει η εστεροποίηση με τη μέθοδο των μεικτών ανυδριτών, που και αυτή όμως δεν έλυσε τα προηγούμενα προβλήματα.

Τότε, επιχειρήθηκε η προσθήκη καταλυτικής ποσότητας 4-διμεθυλαμινο-πυριδίνης (DMAP) στη μέθοδο του DCC^{221,222}. Πράγματι, η παρουσία της DMAP βελτίωσε θεαματικά την απόδοση της εστεροποίησης, ενώ οποιαδήποτε N- προστατευτική ομάδα μπορούσε πλέον να χρησιμοποιηθεί.

Το κύριο όμως χαρακτηριστικό και των τριών προηγούμενων μεθόδων είναι ότι, τα εστερικά παράγωγα των πυρανονών που απομονώνονται είναι δύο. Αυτά έχουν την αναμενόμενη διευθέτηση του H_1 ως προς το μεθύλιο του C-5 και δεν προκαλείται ανωμερίωση στον C-1. Προς επιβεβαίωση άλλωστε, παρασκευάζονται με τη μέθοδο του DCC -

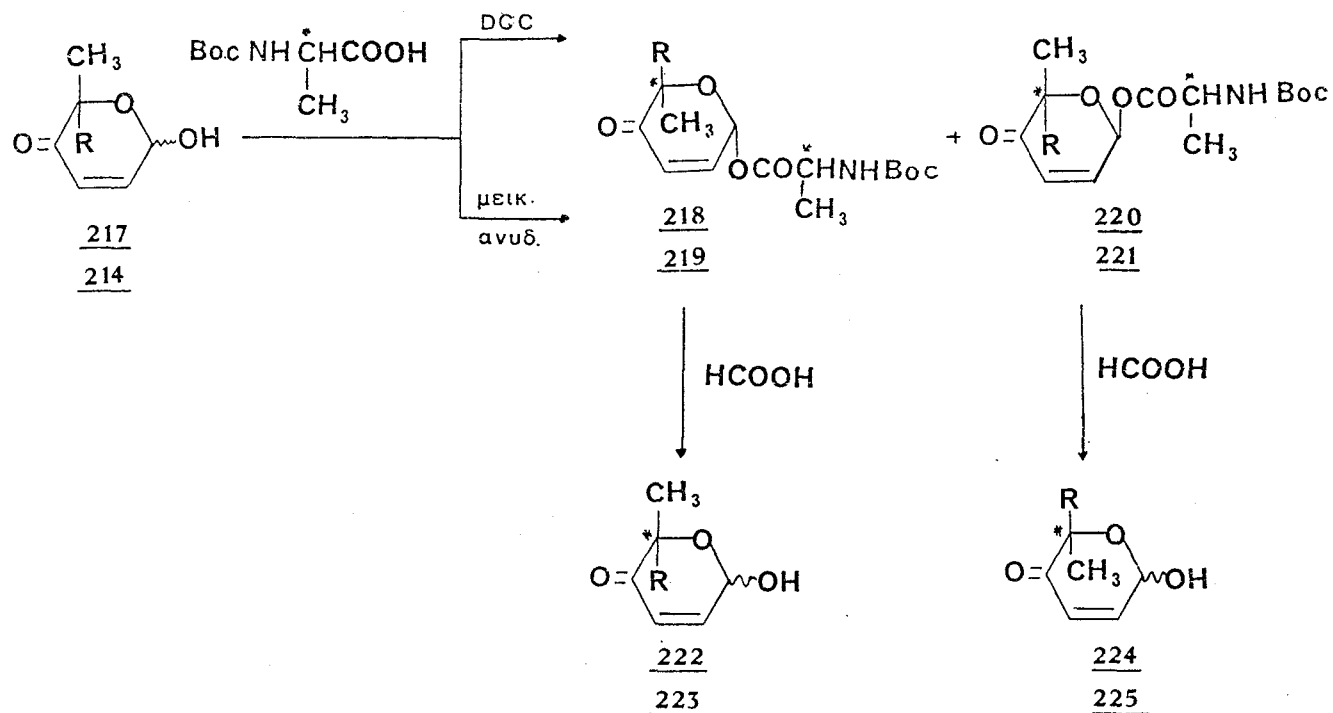
DMAP το αμινο-παράγωγο της 216 και το φορμυλο-παράγωγο της 165 (Σχήμα 137).



Σχήμα 137.

Το αμινοξύ που χρησιμοποιείται για το διαχωρισμό των οπτικών αντιπόδων των 2H-πυραν-3(6H)-ονών 217 και 214 είναι η *tert*-βουτυλοξυκαρβονυλο-αλανίνη. Η επιλογή της *Boc*-Ala-OH δεν είναι τυχαία καθ' όσον η *tert*-βουτυλοξυκαρβονυλο-ομάδα και η πλευρική αλυσίδα καθιστούν το μόριο αρκετά ογκώδες, ώστε να αναμένεται με την εστεροποίηση να ληφθεί κυρίως ένα ανωμερές προϊόν (όπως αναφέρεται κατά την προστασία της υδροξυλομάδας με την *tert*-βουτυλο-διμεθυλοσιλυλο-ομάδα²²⁵). Ο εστερικός δεσμός δημιουργείται είτε με τη μέθοδο του DCC, είτε των μεικτών ανυδριτών. Τα δύο δε διαστερεομερή διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 138).

Στο σημείο αυτό αναφέρουμε, ότι κατά την εστεροποίηση δύο πράγματα μπορεί να συμβαίνουν: είτε το ογκώδες αντιδραστήριο να αντιδρά στερεοεκλεκτικά, είτε στις συνθήκες που γίνεται η αντίδραση να μη συμβαίνει ανωμερίωση. Δεν είναι γνωστό πιο από τα δύο παίζει το σπουδαιότερο ρόλο. Αλλά πιθανώς ο συνδυασμός και των δύο οδηγεί στο αποτέλεσμα που πειραματικά παρατηρείται.



Σχήμα 138.

Πίνακας 14.

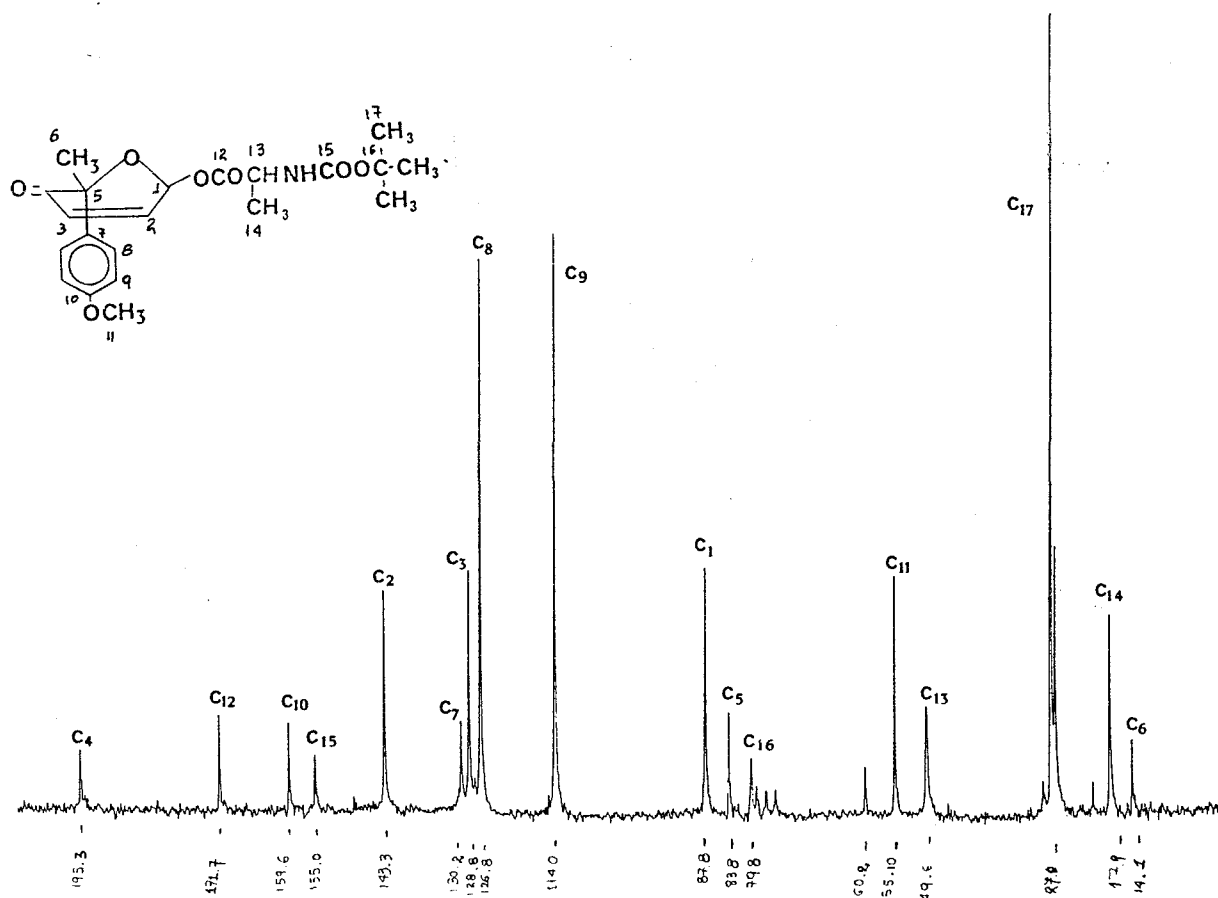
R	[α] _D διαστερεομερών	[α] _D 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-ονών
217	218 , 220 +33.6 C = 1.0 CHCl ₃ -63.4 C = 1.15 CHCl ₃	222 , 224 -59.0 C = 1 CHCl ₃ +58.5 C = 1 CHCl ₃
214	219 , 221 -19.0 C = 1.0 AcOEt -35.0 C = 0.9 AcOEt	223 , 225 -157 C = 1 CHCl ₃ +154 C = 1 CHCl ₃

Στον πίνακα 14 δίνονται οι οπτικές στροφικές ικανότητες των διαστερεομερών παραγώγων **218**, **220** και **219**, **221** καθώς και των διαχωρισμένων 2H-πυραν-3(6H)-ονών **222**, **224** και **223**, **225**. Από τις τιμές των 2H-πυραν-3(6H)-ονών που είναι ίσες και αντίθετες, προκύπτει ότι ο διαχωρισμός των οπτικών αντιπόδων έχει επιτευχθεί.

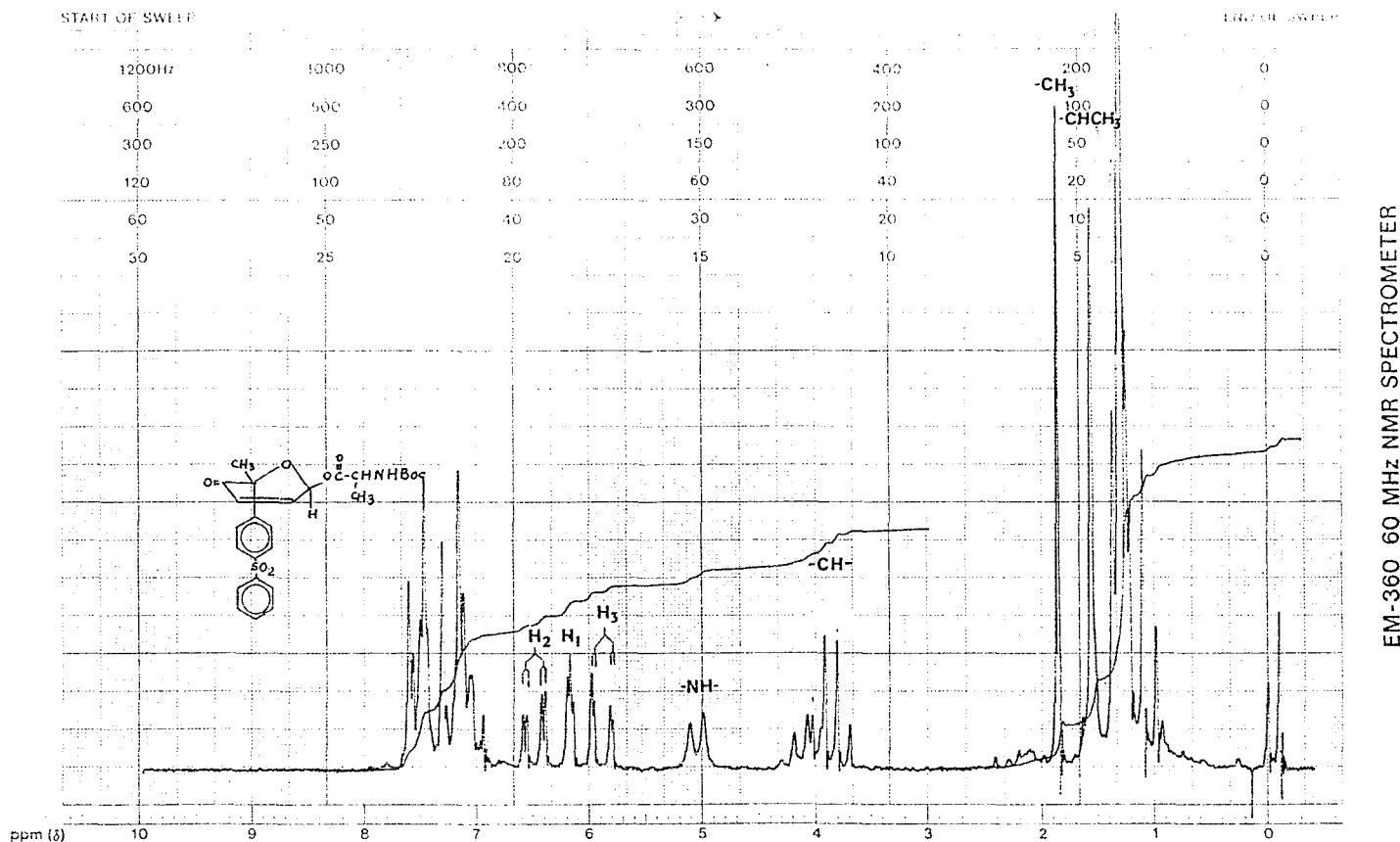
Στο φάσμα IR των 219 και 221 φαίνεται η παρουσία του εστερικού δεσμού στα 1760 και 1160 cm^{-1} του αμιδικού δεσμού στα 1705 (αμίδιο I, $\nu\text{C}=\text{O}$), 1580 (αμίδιο II, δNH και $\nu\text{C}-\text{N}$) και 1250 (αμίδιο III, $\nu\text{C}-\text{N}$), όπως και η απορρόφηση της α, β ακόρεστης κετόνης στα 1690 cm^{-1} .

Στο φάσμα ^1H NMR, που είναι ίδιας μορφής για τα δύο ισομερή, το H_1 εμφανίζεται ως τριπλή κορυφή στα 6.2 ppm με $J_{1,2} = J_{1,3} = 1.5$ Hz που δείχνει ότι το H_1 είναι trans ως προς το μεθύλιο του C_5 .

Στο σχήμα 139 δίνεται ενδεικτικά το φάσμα του ^{13}C του ενός ισομερούς αυτού που έχει το μικρότερο R_f και είναι το περισσότερο αριστερόστροφο. Επίσης, παρόμοια φασματοσκοπικά δεδομένα έχουν και οι διαστερομερείς ενώσεις 218 και 220. Αυτό που έχει το μεγαλύτερο R_f (σε πλακίδιο επιστρωμένο με SiO_2 και διαλύτη ανάπτυξης μείγμα εξάνιου : AcOEt 7 : 3) είναι δεξιόστροφο, ενώ αυτό με το μικρότερο R_f είναι αριστερόστροφο. Στο σχήμα 140 δίνεται το φάσμα ^1H NMR του διαστερομερούς με το μεγαλύτερο R_f .



Σχήμα 139. Φάσμα ^{13}C NMR (20 MHz, CDCl_3)



EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

Σχήμα 140. Φάσμα ^1H NMR (60 MHz, CDCl_3)

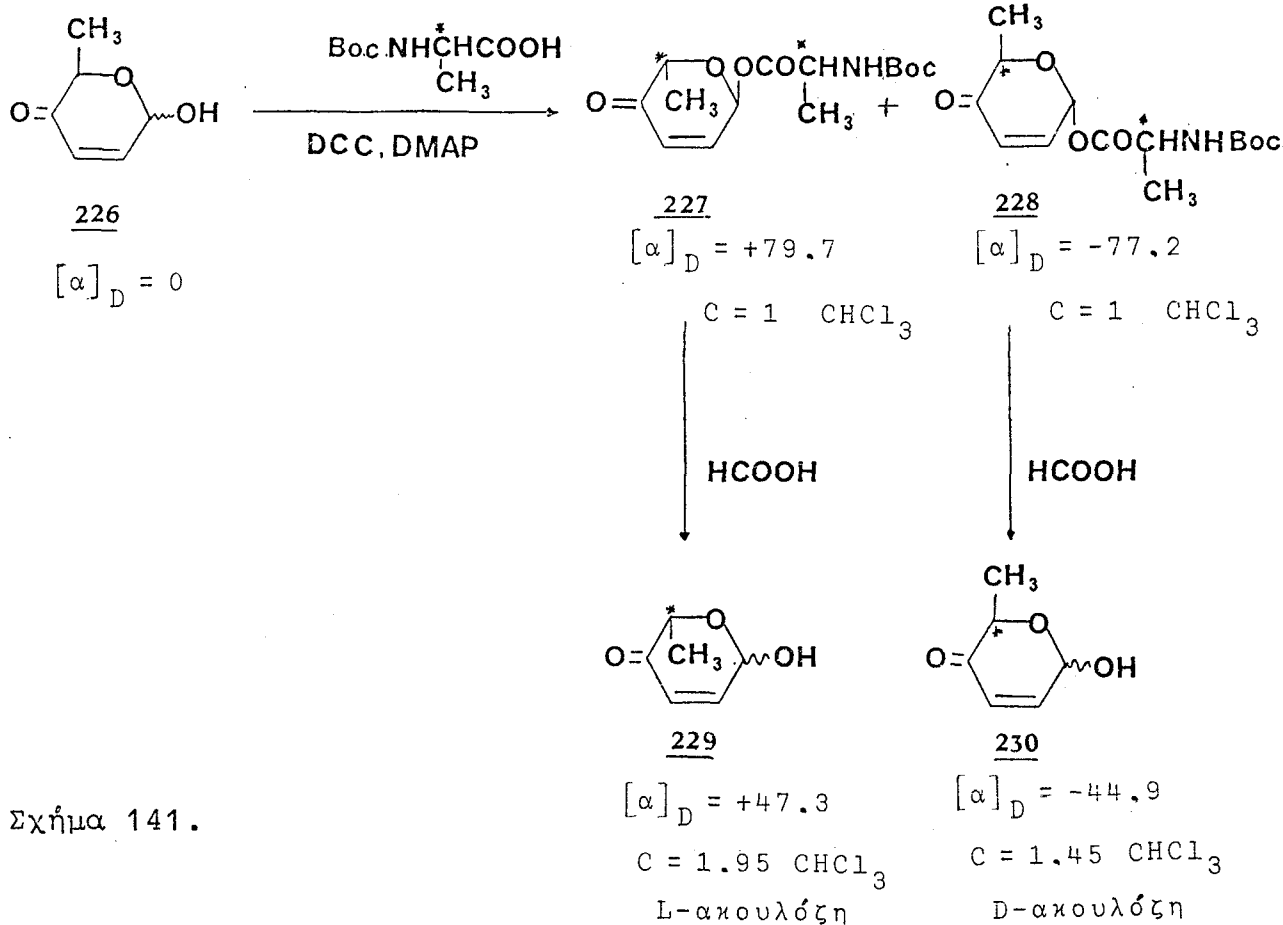
Με τη μέθοδο του DCC παρουσία καταλυτικής ποσότητας DMAP παρασκευάζονται επί πλέον σε μεγάλη απόδοση και τα διαστερομερή 227 και 228 (Σχήμα 141) που είναι τα 6-Ο-ακυλαμινοακυλοπαράγωγα της 2-μεθυλο-6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης 226.

Ο διαχωρισμός των διαστερομερών επιτυγχάνεται επίσης με χρωματογραφία στήλης.

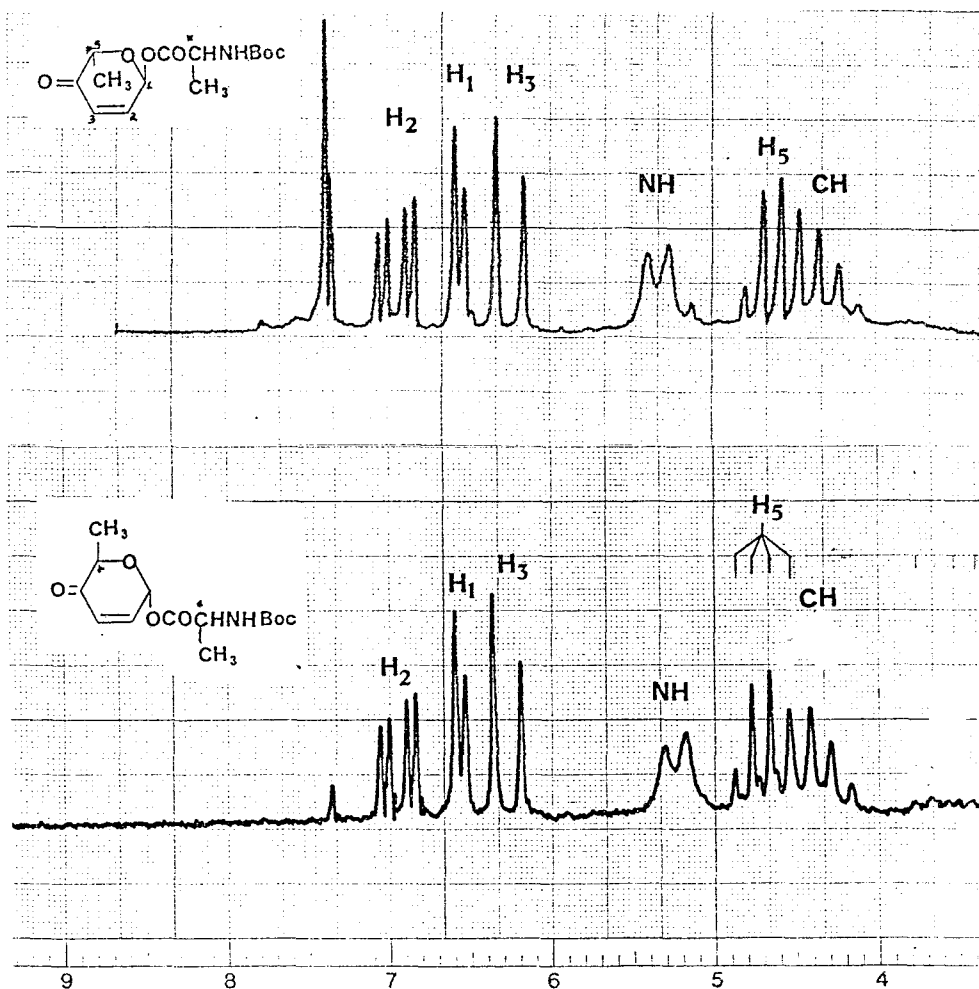
Στο φάσμα IR των 227 και 228 υπάρχουν οι απορροφήσεις του εστερικού και του αμιδικού δεσμού, όπως και της ακόρεστης συζυγούς κετόνης.

Στο φάσμα ^1H NMR (Σχήμα 142) των δύο διαστερομερών που είναι ταυτόσημα το H_1 εμφανίζεται ως διπλή κορυφή με $J_{1,2} = 3 \text{ Hz}$, το H_2 διπλή διπλής με $J_{2,3} = 10 \text{ Hz}$ και το H_3 διπλή. Οι σταθερές συζεύξεως αυτές υποδηλώνουν τη cis διευθέτηση του H_1 ως προς το μεθύλιο του C-5.

Το 227 που είναι δεξιόστροφο είναι το προϊόν με το μεγαλύτερο R_f σε πλακίδιο επιστρωμένο με SiO_2 και διαλύτη ανάπτυξης



Σχήμα 141.



Σχήμα 142.

εξάνιο : AcOEt 7 : 3 και απεικονίζεται ως το L ισομερές, όπως προκύπτει από την τιμή του $[\alpha]_D$ της 2H-πυραν-3(6H)-όνης 229 που απελευθερώνει μετά την υδρόλυσή του. Η 229 είναι το φυσικό προϊόν L-ακουλόζη (σελ. 164) και είναι γνωστή η στροφική του ικανότητα.

Το προϊόν 228 έχει το μικρότερο R_f , είναι αριστερόστροφο και έχει απεικόνιση D.

8.2.2. Μελέτη Υδρόλυσης του Εστερικού Δεσμού

Σύνθεση της D- και L- Ακουλόζης

Η μελέτη υδρόλυσης του εστερικού δεσμού των 2H-πυραν-3(6H)-ονών με τη Boc-Ala-OH περιλαμβάνει την εύρεση της χρονικής αντοχής του δεσμού στα οξέα και στις βάσεις καθώς και την επιλογή των συνθηκών εκείνων που δεν καταστρέφουν την 2H-πυραν-3(6H)-όνη που ελευθερώνεται.

Βάσεις, όπως π.χ. το NaOH, αποκλείονται.

α) Επίδραση πιπεριδίνης

Σε 3/4 της ώρας μετά την προσθήκη της πιπεριδίνης, σε αναλογία 1 : 100 σε CH_2Cl_2 , ο εστερικός δεσμός σπάει όπως προκύπτει από την απελευθέρωση της Boc-Ala-OH. Το προϊόν όμως που λαμβάνεται δεν είναι η αρχική 2H-πυραν-3(6H)-όνη. Έτσι, η πιπεριδίνη αποκλείεται να χρησιμοποιηθεί για τον επιθυμητό στόχο.

β) Επίδραση Et_2NH

Ο εστερικός δεσμός αρχίζει να επηρεάζεται στις δύο ώρες περίπου. Γρηγορότερα όμως δίνει κάποια άλλα προϊόντα, ίσως προσθήκης Michael.

γ) Επίδραση Et_3N

Μέσα σε δύο ώρες δεν παρατηρείται καμιά αλλαγή.

δ) Επίδραση HCl 4 N σε THF

Μέσα σε 5 min απελευθερώνεται το υδροχλωρικό άλας της αλανί-

νης, ενώ η πυρανόνη καταστρέφεται εντελώς.

ε) Επίδραση HCl 1 N και HCl 0,2 N σε αιθέρα

Ο εστερικός δεσμός υδρολύεται και απελευθερώνεται η 2H-πυραν-3(6H)-όνη, όχι όμως σε απόδοση που να επιτρέπει την ποσοτική παραλαβή της.

στ) Επίδραση παγόμορφου CH₃COOH

Το CH₃COOH αφήνει ανεπηρέαστο τον εστερικό δεσμό μέσα στο χρόνο που μελετήθηκε η αντίδραση των 24 ωρών.

ζ) Επίδραση CH₃COOH - H₂O

Ουδεμία επίδραση.

η) Επίδραση HCOOH

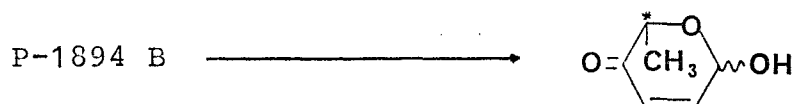
Το HCOOH υδρολύει πλήρως τον εστερικό δεσμό μέσα σε 15 min, ενώ η 2H-πυραν-3(6H)-όνη είναι σταθερή στην επίδραση αυτού του οξέος μέσα σ' αυτό το χρονικό διάστημα. Έτσι, η χρησιμοποίηση του HCOOH είναι η καλύτερη επιλογή για την ποσοτική παραλαβή της οπτικά καθαρής 2H-πυραν-3(6H)-όνης.

Η παραλαβή των οπτικών αντιπόδων των πυρανονών 222, 224 και 223, 225 γίνεται μετά την εξουδετέρωση του HCOOH και κρυστάλλωση από αιθέρα - εξάνιο. Για τη μέτρηση της οπτικής στροφικής ικανότητας χρησιμοποιείται ποσότητα δείγματος που λαμβάνεται μετά από καθαρισμό με παρασκευαστική χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας. Οι τιμές των $[\alpha]_D$ των ενώσεων 222 και 224 καθώς και των 223 και 225 που δίνονται στον πίνακα 14 είναι αντίστοιχα ίσες και αντίθετες. Αυτό δείχνει ότι ο στόχος του διαχωρισμού των ρακεμικών πυρανονών 214 και 217 στους οπτικούς τους αντίποδες είναι πραγματικότητα. Εδώ, πρέπει να υποσημειώσουμε ότι τα φασματοσκοπικά δεδομένα των αντιπόδων είναι αντίστοιχα με αυτά των αρχικών ρακεμικών 2H-πυραν-3(6H)-ονών.

Μια επί πλέον απόδειξη της επιτυχίας του διαχωρισμού είναι η σύνθεση της 229, μιας 2H-πυραν-3(6H)-όνης που απαντάται στη φύση και είναι γνωστής απεικόνισης, της L-ακουλόζης. Η L-ακουλό-

ζη (η 2,3,6-τριδεοξυ-L-γλυκερο-εξ-2-ενοπυρανο-4-ουλόζη) είναι συστατικό του αντιβιοτικού ακλασινομυκίνη Y₁ (aclacinomycin Y₁)²²³ και του P-1894 B²²⁴ ενός αντιβιοτικού που απομονώνεται από καλλιέργεια στρεπτομυκήτων *albogriseolus* No 1894 και είναι ισχυρός αναστολέας της προλυλυδροξυλάσης.

Η υδρόλυση αυτού του τελευταίου αντιβιοτικού δίνει την L-ακουλόζη με $[\alpha]_D^{23} = +62^\circ$ (C=1.05, CHCl₃) (Σχήμα 143).



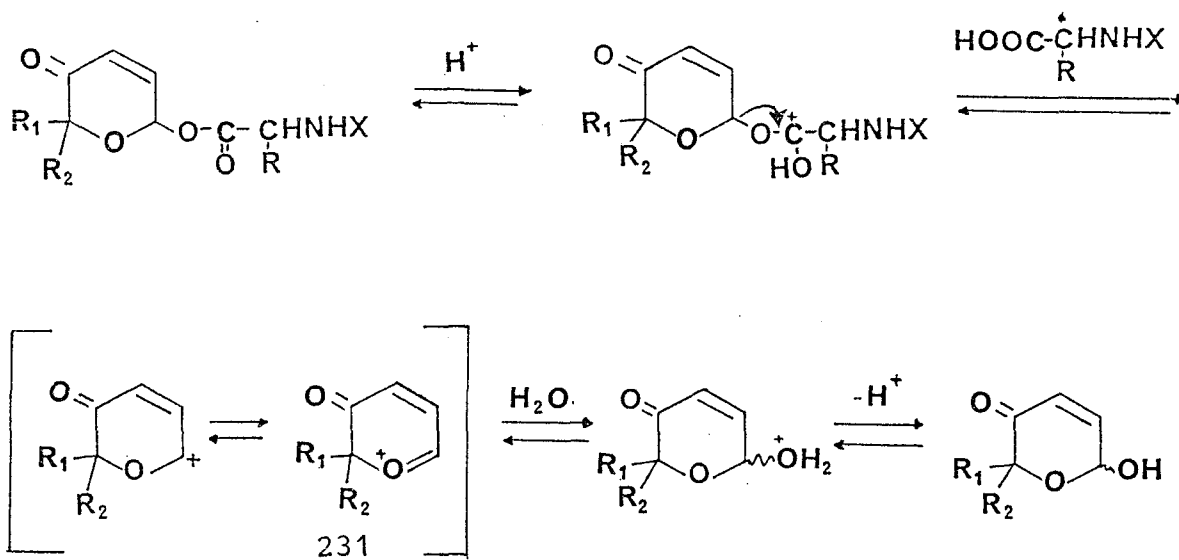
Σχήμα 143.

Για την επιβεβαίωση λοιπόν του διαχωρισμού των οπτικών αντιπόδων, συνθέτουμε τη ρακεμική 2,3,6-τριδεοξυ-D,L-γλυκερο-εξ-2-ενοπυρανο-4-ουλόζη 226, από παράγωγο φουρφοουρυλ-αλκοόλης. Στη συνέχεια, παρασκευάζονται, όπως προαναφέρθηκε, τα εστεριικά παράγωγα 227 και 228 (Σχήμα 141). Η όξινη υδρόλυση αυτών οδηγεί στους οπτικούς αντίποδες 229 και 230. Η 229 είναι δεξιόστροφη όπως η L-ακουλόζη. Είναι συνεπώς η 2,3,6-τριδεοξυ-L-γλυκερο-εξ-2-ενοπυρανο-4-ουλόζη. Ενώ ο οπτικός της αντίποδας 230, θα είναι η D-ακουλόζη (2,3,6-τριδεοξυ-D-γλυκερο-εξ-2-ενοπυρανο-4-ουλόζη).

8.2.3. Μηχανισμός Υδρόλυσης των 6-Ακυλοξυ- Παραγώγων των 2H-πυραν-3(6H)-ονών

Για την όξινη υδρόλυση του εστερικού δεσμού των 2H-πυραν-3(6H)-ονών με τα αμινοξέα, προτείνουμε τον ακόλουθο μονομοριακό μηχανισμό (κατ' αναλογία προς το μηχανισμό υδρόλυσης των τετραϋδροπυρανυλ-εστέρων), αφού λάβαμε υπόψη μας ότι το κατιόν 231 (Σχήμα 144) είναι ιδιαίτερα σταθερό και η ομάδα που αποχωρεί εί-

ναι σταθερό μόριο.



Σχήμα 144.

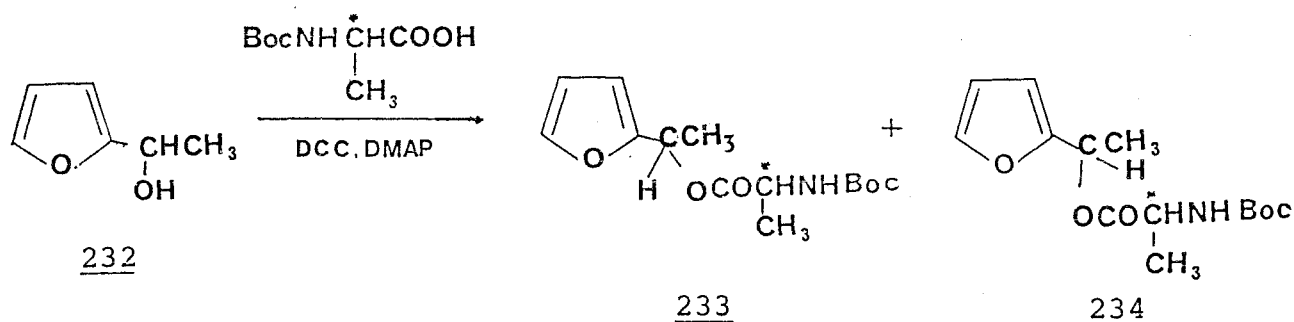
Σχήμα 144.

Πιστεύουμε δηλαδή ότι γίνεται αρχικά πρωτονίωση στο καρβονύλιο. Μετά δε την απομάκρυνση του μορίου του αμινοξέος (που απομονώνεται), λαμβάνεται το σταθερό ιόν του οξωνίου 231. Από αυτό, οδηγούμεθα στη 2H-πυραν-3(6H)-όνη, στην οποία ο προσανατολισμός της υδροξυλομάδας είναι ο ίδιος με αυτόν των αρχικών ρακεμικών 2H-πυραν-3(6H)-ονών.

8.3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΩΝ ΦΟΥΡΦΟΥΡΥΛΑΛΚΟΟΛΩΝ ΜΕ ΑΜΙΝΟΞΕΑ

Η μέθοδος που επιλέξαμε για το διαχωρισμό των οπτικών αντιπόδων των 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-ονών σκεφθήκαμε ότι ίσως μπορεί να εφαρμοσθεί και στην περίπτωση των ρακεμικών φουρφουρυλαλκοολών. Γι' αυτό παρασκευάζουμε με τη μέθοδο DCC, DMAP τους εστέρες της φουρφουρόλης 232 με τη Boc-Ala-OH (Σχήμα 145).

Οι διαστερεομερείς όμως αυτοί εστέρες 233 και 234 αν και μπορούν να υδρολυθούν, όπως διαπιστώνεται από προκαταρκτικά πειράματα, σε αλκαλικές συνθήκες, δεν διευκολύνουν το διαχωρισμό γιατί έχουν μικρή διαφορά στο R_f και δεν διαχωρίζονται ποσοτικά με χρωματογραφία στήλης.



Σχήμα 145.

8.4. ΣΥΝΘΕΣΗ D- ΚΑΙ L- ΣΑΚΧΑΡΩΝ

Εφ' όσον έχει δειχθεί από τα προηγούμενα ότι ρακεμικές 2H-πυραν-3(6H)-όνες μπορούν να μετατραπούν στερεοεκλεκτικά σε σάκχαρα με ποικίλες απεικονίσεις π.χ. (μαννο-, γλυκο- κλπ.), τα διαχωρισμένα διαστερομερή παράγωγα των αμινοξέων με τις 2H-πυραν-3(6H)-όνες μπορούν να οδηγήσουν στη σύνθεση D- ή L-σακχάρων.

Ως παράδειγμα αναφέρουμε την πορεία σύνθεσης ενός αμινο-δεοξυ-σακχάρου. Η προσθήκη του αζιδίου του νατρίου στην οπτικώς καθαρή 219 ή 221 στις συνθήκες που έχουν ήδη αναλυθεί στην πορεία της ολικής σύνθεσης της 3-δεοξυπρουμυκίνης (σελ. 110) και μετά σταθεροποίηση των προϊόντων Michael με αναγωγή με NaBH_4 , δίνει δύο προϊόντα.

Στο φάσμα ^1H NMR του μίγματος τους, το H_1 εμφανίζεται αφ' ενός μεν στα 5.4 ppm ως διπλή κορυφή με $J_{1,2} = 8 \text{ Hz}$. Αφ' ετέρου, στα 5.9 ppm πάλι ως διπλή κορυφή με $J_{1,2} = 3 \text{ Hz}$. Επομένως, τουλάχιστον στο ένα προϊόν, το αζίδιο έχει εισέλθει σε θέση ισημερινή, όπως φαίνεται από τη διαξονική σχέση των H_1 και H_2 που έχουν σύζευξη 8 Hz.

Περαιτέρω, η αναγωγή του αζιδίου σε συνθήκες που είναι ήδη γνωστές από τα προηγούμενα και η απομάκρυνση του αμινοξέος με αλκοόλυση, αλκαλική υδρόλυση ή καλύτερα ενζυματική υδρόλυση²²⁰ οδηγεί στη σύνθεση οπτικώς καθαρών αμινοσακχάρων.

Συμπερασματικά λοιπόν, μπορούμε να πούμε ότι τα παράγωγα των αμινοξέων με τις 2H-πυραν-3(6H)-όνες αποτελούν ενώσεις κλειδιά για τη σύνθεση οπτικώς καθαρών σακχάρων από μη σακχαρικό πρόδρομο. Αυτό γιατί, το αμινοξύ αφ' ενός μεν συντελεί στο διαχωρισμό των ο-

πτικών αντιπόδων των 2H-πυραν-3(6H)-ονών, αφ' ετέρου δε μπορεί να χρησιμεύσει ως προστατευτική ομάδα του υδροξυλίου, που μπορεί να απομακρυνθεί εύκολα στο τελευταίο στάδιο της σύνθεσης.

ΜΕΡΟΣ Γ'

Π Ε Ι Ρ Α Μ Α Τ Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

Όλες οι αντιδράσεις που αναφέρονται σ' αυτήν τη διατριβή πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Γενικής Χημείας του Γεωργικού Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα μικροβιολογικά πειράματα έγιναν στο Εργαστήριο Μικροβιολογίας του ίδιου Πανεπιστημίου με την καθοδήγηση του Καθηγητή Κ. Μπαλή.

Τα σημεία τήξεως ελήφθησαν σε συσκευή Büchi και δεν είναι διορθωμένα.

Οι οπτικές στροφιακές ικανότητες μετρήθηκαν σε ηλεκτρονικό πολωσίμετρο Perkin - Elmer 141 σε κηψελίδα 10 cm στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας στο Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Τα φάσματα IR ελήφθησαν σε φασματοφωτόμετρο Perkin - Elmer 283 B σε παστίλια KBr ή σε υγρό υμένιο.

Τα φάσματα ^1H NMR ελήφθησαν σε διάλυμα CDCl_3 ή DMSO-d_6 με τετραμεθυλοσιλάνιο ως εσωτερικό δείγμα αναφοράς στα φασματοφωτόμετρα Varian 360 EM 60 MHz (εργαστήριο Γενικής Χημείας Γεωργικού Πανεπιστημίου Αθηνών), Bruker AM-360 και Bruker AM-500 (Πανεπιστήμιο Καλλιφόρνιας Η.Π.Α.), AM-400 (Nancy Γαλλίας) και 90 MHz (Πανεπιστήμιο Tübingen). Τα φάσματα ^{13}C NMR ελήφθησαν σε HFX 90 Bruker - Physic AG 22,6 MHz (Πανεπιστήμιο Tübingen) και σε Varian FT 80 A (20 MHz, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών). Τα ομοπυρηνικά και ετεροπυρηνικά φάσματα δύο διαστάσεων ελήφθησαν σε Bruker.

Τα φάσματα μάζης FAB θετικών ιόντων στο Ινστιτούτο Max Plank της Γερμανίας και τα FAB θετικών και αρνητικών ιόντων στο Πανεπιστήμιο του Illinois των Η.Π.Α. .

Οι στοιχειακές αναλύσεις έγιναν στο Πανεπιστήμιο του Illinois, στο Πανεπιστήμιο της Καλλιφόρνιας και στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης σε Perkin - Elmer 240 B CEN analyser.

Οι διαλύτες τετραϋδροφουράνιο και αιθέρας ήταν προελεύσεως Merck και αποστάχθηκαν υπεράνω Na και βενζοφαινόνης, ενώ ο οξιικός αιθυλεστέρας ήταν εμπορίου όπως και το εξάνιο και χρησιμοποιήθηκαν κατόπιν αποστάξεως. Από τα αντιδραστήρια, ο χλωρομυρμηκικός ισοβουλυλεστέρας (Fluka) αποστάχθηκε και φυλάχθηκε υπεράνω CaCO_3 και η N-μεθυλομορφολίνη υπεράνω νινυδρίνης.

Η χρωματογραφία στήλης έγινε σε silica gel. Η χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας σε προεπιστρωμένες πλάκες με silica gel και φοθρίζον υλικό (Merck Art. 4755). Η δε εμφάνιση έγινε με UV, με διάλυμα νινυδρίνης και Cl_2 - TDM²²⁷.

Η παρασκευαστική χρωματογραφία σε πλάκες πάχους 1 mm με silica gel και φοθρίζον υλικό (Merck Art. 13895).

Π Α Ρ Α Σ Κ Ε Υ Η Π Ρ Ω Τ Ω Ν Υ Λ Ω Ν

Στο πειραματικό μέρος αυτής της διατριβής χρησιμοποιούνται η νεαμίνη και η 2-δεοξυστρεπταμίνη, που λαμβάνονται από τη νεομυκίνη με τροποποιημένη, της αναφερόμενης στη βιβλιογραφία, μέθοδο. Αυτή η μέθοδος αναπτύσσεται στην αντίστοιχη έκθεση προϊόντος.

Επίσης, χρησιμοποιούνται πέντε διαφορετικές 2H-πυραν-3(6H)-όνες. Οι τέσσερεις από αυτές χρησιμοποιούνται στο διαχωρισμό των οπτικών τους αντιπόδων και στη σύνθεση των ακυλοξυ-παραγώγων τους. Και είναι :

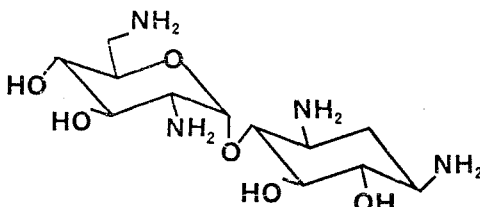
- α) η 2-π-μεθοξυφαινυλο-2-μεθυλο-6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, που παρασκευάζεται σύμφωνα με τη βιβλιογραφία^{60β}.
- β) η 2-(π-βενζολοσουλφονυλο)-φαινυλο-2-μεθυλο-6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη που παραχωρήθηκε από τον Δρ. Η. Κουλαδούρο^{60α}.
- γ) η 2-μεθυλο-6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη⁵⁹ που παρασκευάζεται από το ακετυλοφουράνιο (προελεύσεως Aldrich) σε δύο στάδια (αναγωγή με NaBH_4 - οξείδωση με m-CPBA).
- δ) η 2-(3,4-μεθυλενοδιοξυ)-φαινυλο-2-μεθυλο-6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη που παρασκευάζεται με πρώτη ύλη την ηλιοτροπίνη (προελεύσεως Βιορύλ) κατά το γενικό σχήμα σύνθεσης των 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-ονών.

Η πέμπτη 2H-πυραν-3(6H)-όνη είναι η 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη. Χρησιμοποιείται στην ολική σύνθεση της 3-δεοξυπρουμικίνης και παρασκευάζεται με τροποποιημένη της βιβλιογραφίας μέθοδο⁶⁷.

Τα N-προστατευμένα αμινοξέα που χρησιμοποιούνται είναι της L-στερεοχημικής σειράς και είτε αγοράστηκαν από τη Fluka, είτε παρασκευάστηκαν σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Η καρβοβενζοξυ-D-αλανίνη που χρησιμοποιείται στη σύνθεση της 3-δεοξυπρουμικίνης παραχωρήθηκε από τον Δρ. Γ. Κόκοτο.

τετρα-υδροχλωρική νεαμίνη

N _o .	<u>6</u>
M.B.	468.21
M.T.	C ₁₂ H ₂₆ N ₄ O ₆ · 4HCl
απόδοση	99 %



χρώμα	λευκό
διαλ. κρ.	MeOH
Σ.Τ.	143° αποσ.
[α] _D ²⁰	+ 69° (C=0,8 H ₂ O)

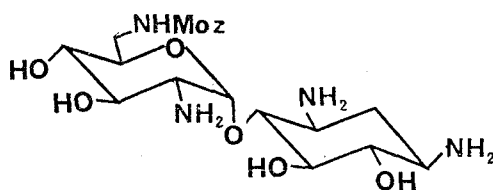
Μέθοδος παρασκευής

43.6 g θειικής νεομυκίνης Β (0.048 mol) διασπείρονται σε 4 lit άνυδρης MeOH στην οποία έχουν διαλυθεί 73 g αέριου HCl (διάλυμα HCl 0.5 N σε MeOH). Το μείγμα βράζεται υπό αποκλεισμό υγρασίας με κάθετο ψυκτήρα περίπου για 18 h, οπότε ομογενοποιείται. Τότε, συμπυκνώνεται στο 1/4 - 1/3 του αρχικού όγκου και μετά από ψύξη, το ίζημα που σχηματίζεται διηθείται και εκπλένεται με άφθονο ά-νυδρο αιθέρα. Η υδροχλωρική νεαμίνη που συλλέγεται κατ' αυτόν τον τρόπο στεγνώνεται και φυλάσσεται σε ξηραντήρα κενού γιατί είναι υγροσκοπική. Ανακρυσταλλώνεται από MeOH.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : MeOH : H ₂ O : NH ₃ 5 : 5 : 2.5 : 2.5	0.34	νινοδρίνη	μωβ
	EtOH : H ₂ O : NH ₃ 15 : 2.5 : 2.5	0.23	νινοδρίνη	μωβ

6'-N-π-μεθοξυβενζυλοξυκαρβονυλο-νεαμίνη (6'-N-Moz-Νεαμίνη)

N°	144
M.B.	486.27
M.T.	C ₂₁ H ₃₄ N ₄ O ₉
απόδοση	60 %



χρώμα	λευκό
διαλ. κρ.	EtOH - H ₂ O
Σ.Τ.	192 - 193° αποσυντίθ.
[α] _D ²⁰	-

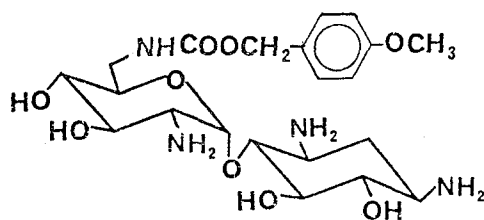
Μέθοδος παρασκευής

Σε 4.68 g υδροχλωρικής νεαμίνης 6 (0.01 mol) που έχουν διαλυθεί σε 40 ml αποσταγμένο νερό και 40 ml διοξάνιο, προσθέτονται στους 3° C 9 ml τριαιθυλαμίνης και μετά 1/2 h, 3.12 g (0.01 mol) π-μεθοξυβενζυλ-S-(4,6-διμεθυλπυριμιδιν-2-υλ) θειοκαρβονικού εστέρα (Moz-S) σε δόσεις, διαλυμένα σε 40 ml διοξάνιου (τελική αναλογία διοξάνιο : H₂O 2 : 1). Μετά από παραμονή 3 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος οι διαλύτες απομακρύνονται υπό ελαττωμένη πίεση.

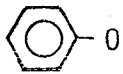
Το υπόλειμμα καθαρίζεται σε στήλη που περιέχει Amberlite CG-50 αμμωνιακού τύπου. Το Amberlite εκλούεται αρχικά με EtOH και στη συνέχεια με EtOH - H₂O αναλογίας 15 : 2.5 που περιέχει 2.5 % π. NH₃. Τα κλάσματα που συλλέγονται συμπυκνώνονται μέχρι μικρότερου όγκου και λιοφυλιώνονται.

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : H ₂ O : NH ₃ 15 : 2.5 : 2.5	0.49	νινοδρίνη	μωβ

Συντακτικός Τύπος



Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR KBr	
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
-OH	3500
-NH-	3400
-CH-	2900
$\text{NHC} \begin{matrix} \text{=O} \\ \text{-O-} \end{matrix}$	1700
	1190

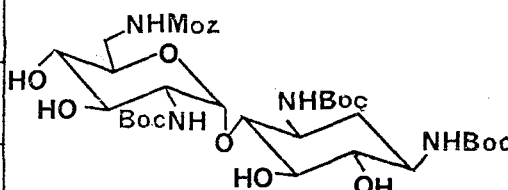
Φάσμα Μαζης **FAB** $(M + H)^+ = 487$

θετικών ιόντων

ΑΝΑΛΥΣΗ		C%	H%	N%
	θεωρ.	49.99	7.19	11.10
	πειρ.	49.96	7.00	11.01

6'-N-π-μεθοξυβενζυλοξυκαρβονυλο-1,3,2'-τρι-N-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-νεαμίνη (6'-N-Moz-τρι-N-Boc-Νεαμίνη)

N.	145
M.B.	786.88
M.T.	C ₃₆ H ₅₈ N ₄ O ₁₅
απόδοση	70%



χρώμα	λευκό
διαλ. κρ.	άνυδρη EtOH
Σ.Τ.	203° μαυρίζει
[α] _D ²⁰	46° (C=1.1 DMF)

Μέθοδος παρασκευής

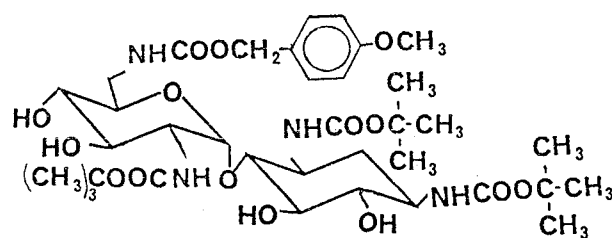
3.4 g της 6'-N-Moz-νεαμίνης 144 (7 mmol) διαλύονται σε 400 ml διοξάνιου και 100 ml αποσταγμένου H₂O. Σ' αυτά προσθέτονται 4.5 g δι-tert-βουτυλο-δικαρβονικού εστέρα (21 mmole) (di-tert-butyl-dicarbonate) και το μείγμα βράζεται με κάθετο ψυκτήρα μέχρις ότου το T.L.C. δείχνει το τέλος της αντίδρασης. Το διάλυμα συμπυκνώνεται μέχρι πολύ μικρού όγκου, οπότε το προϊόν παραλαμβάνεται με διήθηση. Τέλος, η 145 ανακρυσταλλώνεται από άνυδρη EtOH.

Παρατηρήσεις :

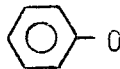

Πιστοποίηση αδημοσίευτων αποτελεσμάτων¹⁷⁹ Μ. Γεωργιάδη,

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	AcOEt : MeOH 35 : 5	0.38	H ₂ SO ₄ + βανιλίνη	μαύρο

Συντακτικός Τύπος



Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR KBr	
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
-OH	3500
-NH-	3400
-CH-	2900
$\text{NHC} \begin{matrix} \text{O}^- \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$	1700
	1190
C-O-C	1050
	780

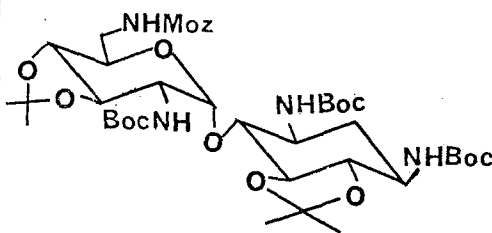
Φάσμα Μάζης **FAB** $(M + H)^+ = 787$

θετικών ιόντων

ΑΝΑΛΥΣΗ		C%	H%	N%
	θεωρ.	54.95	7.37	7.12
	πειρ.	54.71	7.75	6.99

6'-N-π-μεθοξυβενζυλοξυκαρβονυλο-1,3,2'-τρι-N-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-5,6-3'-4'-δι-Ο-ισοπροπυλιδένο-νεαμίνη

N _o	<u>146</u>
M.B.	869.03
M.T.	C ₄₂ H ₆₈ N ₄ O ₁₅
απόδοση	95%



χρώμα	λευκό
διαλ.κρ.	αιθέρας
Σ.Τ.	-
$[\alpha]_D^{20}$	-

Μέθοδος παρασκευής

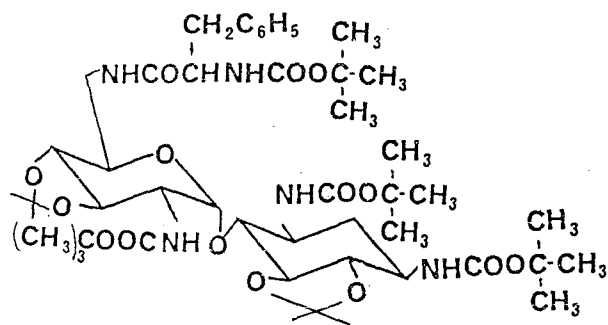
786 mg (1 mmol) της 6'-N-Moz-τρι-N-Boc-νεαμίνης 145 διαλυμένα σε 15 ml άνυδρου (υπεράνω CaH₂) διμεθυλοφορμαμίδιου (DMF), 20 ml διμεθοξυπροπάνιου και 90 mg άνυδρου π-τολουολοσουλφονικού οξέος θερμαίνονται υπό κενό βρύσης στους 60° C, μέχρις ότου το T.L.C. δείχνει το τέλος της αντίδρασης. Το pH ρυθμίζεται με τριαιθυλαμίνη στο 8 και το μείγμα παραμένει στη θερμοκρασία δωματίου όλη νύχτα, αφού προστεθούν σ' αυτό μοριακά κόσκινα 4 Å. Την άλλη μέρα, συμπυκνώνεται το διάλυμα μέχρι μικρότερου όγκου και το προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης, σε silica gel και με διαλύτη αιθέρα : οξικό αιθυλεστέρα 6 : 4 που περιέχει 1% τριαιθυλαμίνη.

Παρατηρήσεις :

Πιστοποίηση αδημοσίευτων αποτελεσμάτων¹⁷⁹ Μ. Γεωργιάδη.

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	AcOEt	0.89	H ₂ SO ₄	μαύρο

Συντακτικός Τύπος



Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR	
KBr	
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
-NH-	3340
CH ₃ -, CH ₂ -, CH-	2980 , 2940
-NH-C(=O)-	1700
αρωματ.	1605
-C-O-C-	1040 , 1170
(CH ₃) ₃ C-	1250

Φάσμα Μάζης **FAB**

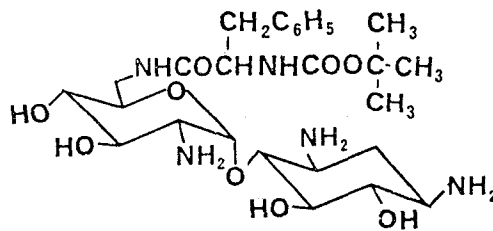
θετικών ιόντων

$$[M + H]^+ = 951 , [M + 2H]^+ = 952$$

6'-N-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-φαινυλαλανυλο-νεαμίνη

(6'-N-Boc-Phe-νεαμίνη)

N.	149
M.B.	570.68
M.T.	C ₂₆ H ₄₄ N ₅ O ₉
απόδοση	60%



χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	
Σ.Τ.	135° C μαυρίζει
[α] _D ²⁰	+52° (C=0.4 CH ₃ OH-AcOH)

Μέθοδος παρασκευής

α) Σύνθεση ενεργού εστέρα Boc-Phe-OH με πενταφθοροφαινόλη

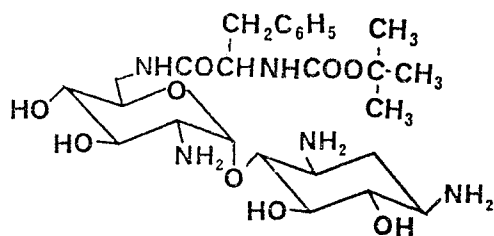
(Boc-Phe-OPfp)

Σε 3.71 g Boc-Phe-OH (0.014 mol) και 2.84 g 2,3,4,5,6-πενταφθοροφαινόλης (0.015 mol) που έχουν διαλυθεί σε 13 ml AcOEt προσθέτονται στους 0° C 3.17 g δικυκλοεξυλκαρβοδιιμιδίου (DCC)

(0.015 mol) διαλυμένα σε 10 ml AcOEt. Μετά παραμονή του διαλύματος 1 h υπό ανάδευση στους 0° C, η δικυκλοεξυλουρία που σχηματίζεται διηθείται μετά την προσθήκη σταγόνων παγόμορφου οξικού οξέος και το διάλυμα συμπυκνώνεται σε μικρότερο όγκο. Ο ενεργός εστέρας παραλαμβάνεται με διήθηση μετά την προσθήκη εξάνιου.

β) 3.51 g τετραϋδροχλωρικής νεαμίνης 6 (7.5 mmol) διαλυμένα σε 15 ml αποσταγμένου H₂O και 7.5 ml τριαιθυλαμίνης αναδεύονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 1 h. Κατόπιν, το διάλυμα αραιώνεται με 40 ml διοξάνιου και ψύχεται στους 0° C, οπότε προσθέτονται 3.22 g Boc-Phe-OPfp (7.2 mmol) διαλυμένα σε 20 ml διοξάνιου (Αναλογία H₂O : διοξάνιου 1 : 4). Μετά 4 h το μείγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται στο μικρότερο δυνατό όγκο και με τη βοήθεια νερού μεταφέρεται σε στήλη που περιέχει amberlite CG 50 αμμωνιακού τύπου. Το amberlite εκπλένεται με EtOH για την απομάκρυνση των πολυπαραγώγων και στη συνέχεια με αποσταγμένο H₂O. Το προϊόν παραλαμβάνεται μετά από λιοφυλίωση των εκλουσμάτων του amberlite με H₂O που περιέχει 2% π. NH₃.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ Τύπος



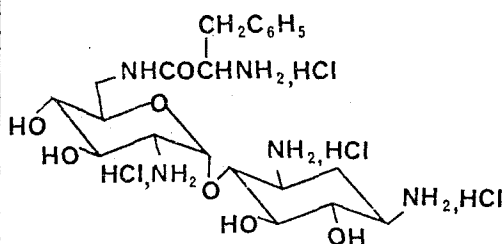
Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR		KBr
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}	
-OH -NH-	3600 - 3100 broad	
=CH-	3020	
CH ₃ -, CH-	2980 , 2920	
-NHC(=O)-	1700	
-NHC(=O)	1660	
-C-O-C-	1050	

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : H ₂ O : πNH ₃ 15 : 2.5 : 2.5	0.32	νιλυδρ.	μωβ

Τετραϋδροχλωρική 6'-N-φαινυλαλανυλο-νεαμίνη (6'-N-Phe-Νεαμίνη)

N _o .	152
M.B.	615.39
M.T.	C ₂₁ H ₃₅ O ₇ N ₅ ·4HCl
απόδοση	65%



χρώμα	υπόλευκο στερεό
διαλ. κρ.	άνυδρος αιθέρας
Σ.Τ.	>220, αποσ. 140° C μαυρίζει.
$[\alpha]_D^{20}$	+56° (C=0.5 H ₂ O)

Μέθοδος παρασκευής

α) Από την 6'-N-Boc-Phe-νεαμίνη 149

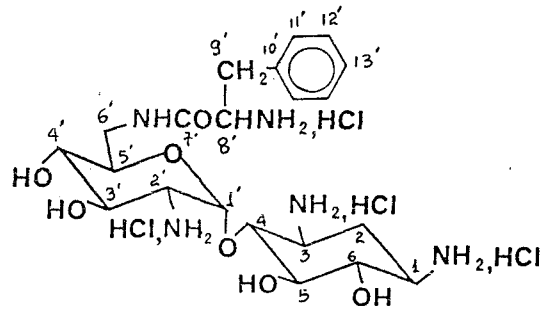
200 mg της 6'-N-Boc-Phe-νεαμίνης 149 (0.35 mmol) διαλυμένα σε 7 ml HCl 4 N σε THF αναδεύονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 1 1/2 h. Το διάλυμα συμπυκνώνεται κατόπιν, μέχρι ξηρού και το προϊόν παραλαμβάνεται με φυγοκέντρηση μετά από επανειλημμένες εκπλύσεις με άνυδρο αιθέρα.

β) Από την 6'-N-Boc-Phe-1,3,2'-τρι-N-Boc-5,6-3',4'-δι-O-ισοπροπυλιδενο-νεαμίνη 148.

25 mg της 6'-N-Boc-Phe-1,3,2'-τρι-N-Boc-5,6-3',4'-δι-O-ισοπροπολυδενο-νεαμίνης 148 αναδεύονται με 2 ml HCl 4 N σε THF σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 2 h. Το διάλυμα συμπυκνώνεται κατόπιν, μέχρι ξηρού και το προϊόν παραλαμβάνεται μετά την προσθήκη άνυδρου αιθέρα με διήθηση.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : NH ₃ : H ₂ O 15 : 2.5 : 2.5	0.58	νιυδρίνη	μωβ

Συντακτικός Τύπος

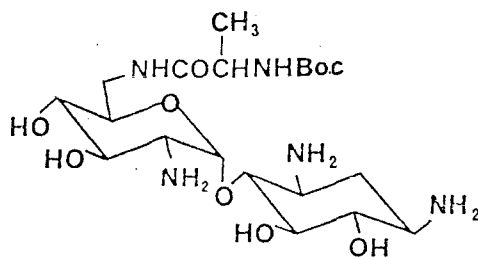


Φασματοσκοπικά δεδομένα

¹ H NMR D ₂ O 90 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
Φ	7.28 s		OH, NH ₃ ⁺	3600 - 2800
H _{1'}	5.58 d	J _{1', 2'} = 4	NHC=O	1670
CHCH ₂ Φ	4.2 t	J = 8	C-O-C	1040
CH ₂ Φ	2.95 d	J = 8		
H _{2e}	2.30 ddd	J _{2e, 3a} = J _{2e, 1a} = 4		
H _{2a}	1.85 ddd	J _{2a 2e} = J _{2a 1a} = J _{2a, 3a} = 12		
¹³ C NMR (D ₂ O) 22,6 MHz				
C	δ ppm	C	δ ppm	
C ₁	52.1	C _{3'}	73.5	
C ₂	30.7	C _{4'}	70.9	
C ₃	51.1	C _{5'}	72.1	
C ₄	80.9	C _{6'}	41.4	
C ₅	77.4	C _{7'}	167.5	
C ₆	77.5	C _{8'}	56.9	
C _{1'}	98.8	C _{9'}	39.4	
C _{2'}	56.1	C _{10'} - C _{13'}	131.6 - 130.3	

6'-N-βουτυλοξυκαρβονυλο-αλανυλο-νεαμίνη (6'-N-Boc-Ala-Νεαμίνη)

N.	<u>150</u>
M.B.	493.56
M.T.	C ₂₀ H ₃₉ O ₉ N ₅
απόδοση	64 %



χρώμα	λευκό στερεό
διαλ.κρ.	CH ₃ OH + αιθέρας
Σ.Τ.	148° C
[α] _D ²⁰	+38° (C=1 CH ₃ OH)

Μέθοδος παρασκευής

α) Παρασκευή ενεργού εστέρα Boc-Ala-OH με υδροξυηλεκτριμίδιο (Boc-Ala-OSu)

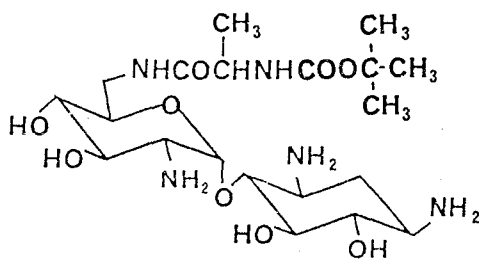
Σε 650 mg Boc-Ala-OH (3.5 mmol) και 400 mg N-υδροξυηλεκτριμίδιο (3.5 mmol) διαλυμένα σε 10 ml διοξάνιου προσθέτονται στους 0° C 750 mg D.C.C. (3.5 mmol). Μετά από ανάδευση του διαλύματος της αντίδρασης για 20 h μεταξύ 0 - 5° C διηθείται η D.C.U. και με λιοφυλίωση παραλαμβάνονται 840 mg ενεργού εστέρα Boc-Ala-OSu (Σ. τήξ. 143 - 144° C).

β) Παρασκευάζεται στη συνέχεια νεαμίνη ελεύθερη του υδροχλωρικού της άλατος, χρησιμοποιώντας στήλη που περιέχει βασική ρητίνη (OH⁻) IRA 410 και εκλούοντας με αποσταγμένο νερό. Από τα υδατικά διαλύματα η νεαμίνη παραλαμβάνεται με λιοφυλίωση.

Σε 483 mg ελεύθερης νεαμίνης (1.5 mmol) διαλυμένα σε 10 ml αποσταγμένου H₂O και 10 ml διοξάνιου προσθέτονται στους -2° C κατά σταγόνες μέσα σε 1/2 h 420 mg (1.5 mmol) Boc-Ala-OSu διαλυμένα σε 10 ml διοξάνιου (τελική αναλογία H₂O : διοξάνιου 1 : 2). Μετά 3 h ανάδευση, στους -3 - 0° C, το διάλυμα συμπυκνώνεται για την απομάκρυνση του διοξάνιου και με τη βοήθεια νερού μεταφέρεται σε στήλη με amberlite CG 50 αμμωνιακού τύπου. Η στήλη εκπλένεται με EtOH, διοξάνιο και μείγμα διοξάνιου - H₂O.

Το προϊόν παραλαμβάνεται μετά την έκπλυση του amberlite με μείγμα διοξάνιου : H₂O, αναλογίας 2 : 1 που περιέχει 2 % π.NH₃. Μετά την απομάκρυνση του νερού, η 150 ανακρυσταλλώνεται από MeOH και άνυδρο αιθέρα.

Συντακτικός Τύπος



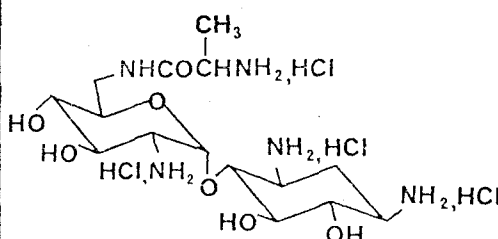
Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR	
KBr	
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
-OH , -NH-	3600 - 3200 b
CH ₃ -, CH-	2980 , 2940
-NHC(=O)-	1700
-NHC(=O)	1670
-C-O-C-	1050

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	MeOH : EtOH : H ₂ O : NH ₃ 5 : 10 : 2.5 : 2.5	0.54	νινοδρίνη	μωβ

τετραϋδροχλωρική 6'-N-αλανυλο-νεαμίνη (6'-N-Ala-νεαμίνη)

N _o .	<u>153</u>
M.B.	539.29
M.T.	C ₁₅ H ₃₁ O ₇ N ₅ ·4HCl
απόδοση	64%



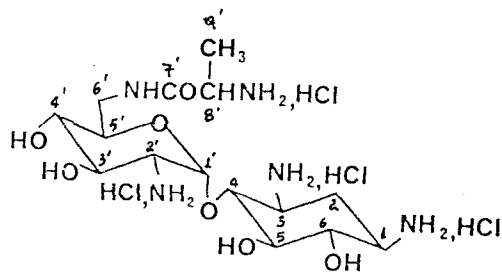
χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	MeOH + άνυδρ. αιθέρ.
Σ.Τ.	125° C μαυρίζει
$[\alpha]_D^{20}$	+51.3° (C=0.6 H ₂ O)

Μέθοδος παρασκευής

247 mg της 6'-N-Boc-Ala-νεαμίνης 150 (1 mmol) και 14 ml HCl 4 N σε THF αναδεύονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 1 1/2 h. Το διάλυμα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και το προϊόν παραλαμβάνεται με διήθηση, αφού εκπλυθεί επανειλημμένα με άνυδρο αιθέρα. Η 153 ανακρυσταλλώνεται από μείγμα άνυδρης MeOH και αιθέρα.

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : MeOH : H ₂ O : NH ₃ 10 : 5 : 2.5 : 2.5	0.31	νινοδρίνη	μωβ

Συντακτικός Τύπος

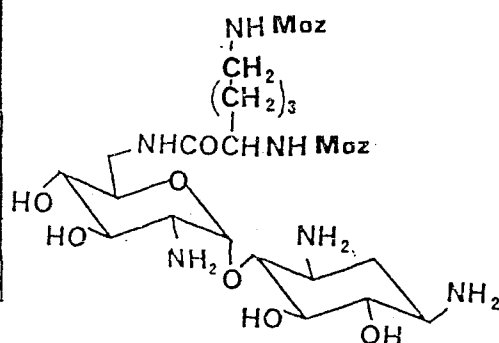


Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR (D ₂ O 90 MHz)			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
H _{1'}	5.5 d	J = 4	OH-, NH ₃ ⁺	3500 - 2800
-CHCH ₃	3.8 q τετραπλή	J = 8	NHC=O	1680
-CH ₃	1.3 d	J = 8	C-O-C	1040
H _{2e}	2.3 ddd	J _{2e,1a} = J _{2e,3a} = 4		
H _{2a}	1.6 ddd	J _{2a,2e} = J _{2a,1a} = J _{2a,3a} = 12		
^{13}C NMR (D ₂ O) 22,6 MHz				
C	δ ppm	C	δ ppm	
C ₁	52.2	C _{3'}	73.8	
C ₂	30.7	C _{4'}	71.0	
C ₃	51.6	C _{5'}	72.6	
C ₄	81.0	C _{6'}	41.7	
C ₅	74.9	C _{7'}	173.5	
C ₆	77.4	C _{8'}	51.1	
C _{1'}	98.9	C _{9'}	19.3	
C _{2'}	56.3			

6'-N-(Na,Ne-δι-παραμεθοξυκαρβοβενζοξυ)-λυσυλ-νεαμίνη

N _o .	151
M.B.	765.84
M.T.	C ₃₅ H ₅₂ N ₆ O ₁₃
απόδοση	62%



χρώμα	λευκό
διαλ. κρ.	CH ₃ OH αιθέρας
Σ.Τ.	130° αποσ.
[α] _D ²⁰	-

Μέθοδος παρασκευής

α) Παρασκευή της Na,Ne-δι-Moz-Lys-OH (M.B. = 490.52)

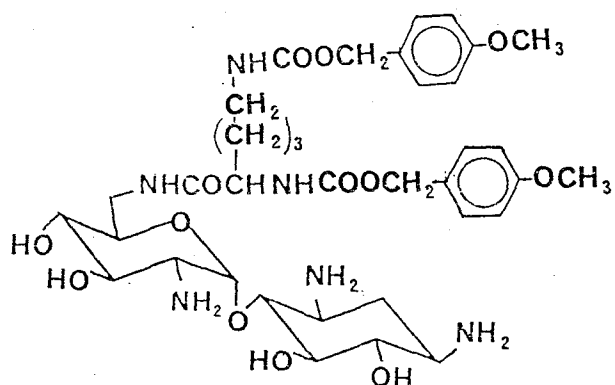
1.83 g υδροχλωρικής λυσίνης (0.01 mol) διαλυμένα σε 10 ml H₂O και 2 ml τριαιθυλαμίνης αναδεύονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 1/2 h περίπου. Κατόπιν, το διάλυμα ψύχεται στους 0° C και σ' αυτό προσθέτονται 6.1 g Moz-S (0.02 mol) διαλυμένα σε 40 ml διοξάνιου. Μετά 24 h παραμονής στη θερμοκρασία περιβάλλοντος το διάλυμα εξατμίζεται μέχρι ξηρού και το προϊόν εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική στοιβάδα εκπλένεται με κιτρικό οξύ και νερό. Στεγνώνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού οπότε παραλαμβάνεται το προϊόν ως λάδι.

β) Παρασκευή του ενεργού εστέρα της Na,Ne-δι-Moz-Lys-OH με υδροξυηλεκτριμίδιο (M.B. = 571.59) Na,Ne-δι-Moz-Lys-OSu

Στο λάδι της προηγούμενης αντίδρασης που διαλύεται σε 20 ml οξικού αιθυλεστέρα προσθέτονται στους 0° C, 670 mg N-υδροξυηλεκτριμίδιου και σε δόσεις 1.280 g DCC διαλυμένα σε 10 ml οξικό αιθυλεστέρα. Μετά 24 h, αφού διηθηθεί η DCU, η οργανική στοιβάδα εκπλένεται γρήγορα με NaHCO₃ και H₂O. Στεγνώνεται με MgSO₄ και εξατμίζεται μέχρι ξηρού. Το προϊόν κρυσταλλώνεται από EtOH - ά-υδρο αιθέρα με την προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα (Σ.Τ. 110 - 112° C).

γ) Σε 483 mg ελεύθερης του υδροχλωρικού του άλατος νεαμίνης (1.5 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 10 ml αποσταγμένου H₂O και 10 ml διοξάνιου προσθέτονται στους -2° C κατά σταγόνες μέσα σε 1/2 h 856 mg Na,Ne-δι-Moz-Lys-OSu (1.5 mmol) διαλυμένα σε 10 ml διοξάνιου. Μετά 3 h ανάδευση στους 0° C το διάλυμα συμπυκνώνεται σχεδόν μέχρι ξηρού και με τη βοήθεια νερού μεταφέρεται σε στήλη που περιέχει amberlite CG-50 αμμωνιακού τύπου. Η στήλη εκπλένεται με EtOH, διοξάνιο και μείγμα διοξάνιου : H₂O. Το προϊόν παραλαμβάνεται μετά την έκπλυση του amberlite με διοξάνιο : H₂O : πNH₃ αναλογίας 2 : 1 : 2% και απομάκρυνση του νερού. Το προϊόν ανακρυσταλλώνεται από CH₃OH και ά-

Συντακτικός Τύπος



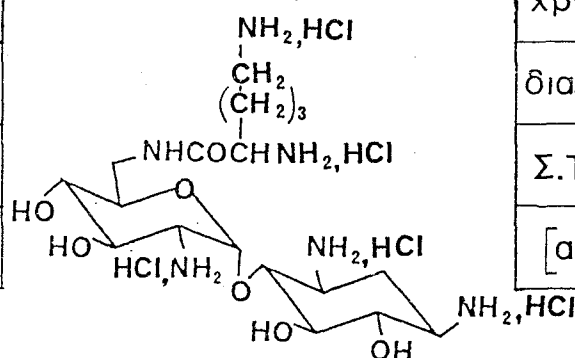
Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR	
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
OH-, NH-	3600 - 3100
=CH	3020
CH ₃ -, CH	2980, 2920
NHC=O	1700
NHC=O	1660
C-O-C-	1050

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : H ₂ O : πNH ₃ 15 : 2.5 : 2.5	0.41	νινοδρίνη	μωβ

Υδροχλωρική 6'-N-λυσυλονεαμίνη (6'-N-Lys-Νεαμίνη)

N.	154
M.B.	618.01
M.T.	$C_{17}H_{36}N_6O_7 \cdot 5HCl$
απόδοση	69%



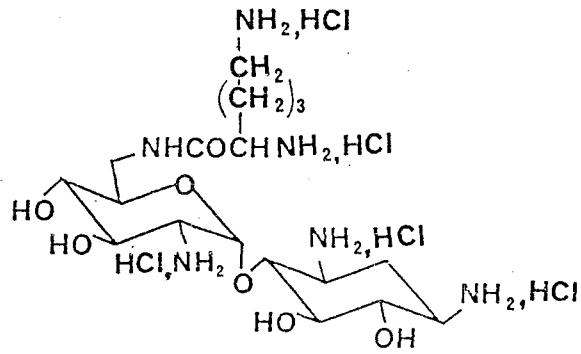
χρώμα	λευκό
διαλ. κρ.	MeOH αιθέρα
Σ.Τ.	αποσ.
$[\alpha]_D^{20}$	-

Μέθοδος παρασκευής

191 mg 6'-N-(Να, Νε-δι-π-μεθοξυβενζυλοξυκαρβονυλο)-λυσυλο-νεαμίνης και 14 ml HCl 4 N σε THF αναδεύονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 1 1/2 h. Το διάλυμα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και το προϊόν παραλαμβάνεται με άνυδρο αιθέρα.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : MeOH : H ₂ O : NH ₃ 10 : 5 : 2.5 : 2.5	0.40	νινοδρίνη	μωβ

Συντακτικός Τύπος

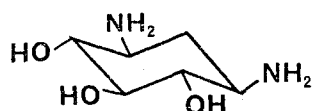


Φασματοσκοπικά δεδομένα

¹ H NMR D ₂ O 60 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
H _{1'}	5.6	J _{1', 2'} = 4	OH, NH ₃ ⁺	3600 - 2800
CHNH ₂	4.1		NHCO	1670
H _{2e}	2.30 ddd		C-O-C	1040
H _{2a}	1.85 ddd			

2-δεοξυστρεπταμίνη (2-DOS)

N _o .	143
M.B.	162.19
M.T.	C ₆ H ₁₄ O ₃ N ₂
απόδοση	50%



χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	αιθέρα
Σ.Τ.	210, αποσ.
$[\alpha]_D^{20}$	41.8 (C=1, H ₂ O)

Μέθοδος παρασκευής

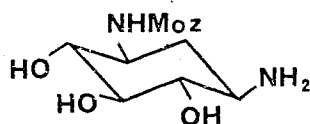
Σε φιάλη 1 lit τοποθετούνται 30 g θειικής νεομυκίνης και 200 ml HBr 48%. Το μείγμα βράζεται με κάθετο ψυκτήρα επί 20 h. Κατόπιν συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και προσθέτονται 100 ml αποσταγμένου H₂O. Συμπυκνώνεται εκ νέου μέχρι ξηρού για την απομάκρυνση του HBr. Προσθέτονται άλλα 100 ml H₂O και το υδατικό διάλυμα αποχρωματίζεται με ενεργό άνθρακα.

Το διυδροβρωμικό άλας της 2-DOS παραλαμβάνεται με διήθηση ως κρεμ στερεό μετά την εξάτμιση του νερού και την προσθήκη MeOH. Η 2-DOS απελευθερώνεται από το άλας της όταν διέλθει μέσα από 100 ml βασικής ρητίνης IRA 410 (OH⁻). Η έκλουση γίνεται με αποσταγμένο H₂O. Τα υδατικά διαλύματα που συγκεντρώνονται εξατμίζονται μέχρι ξηρού, η δε 2-DOS παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό με την προσθήκη άνυδρου αιθέρα.

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : H ₂ O : NH ₃ 20 : 1.5 : 1.5	0.15	νινυδρίνη	μωβ
	EtOH : H ₂ O : NH ₃ 15 : 2.5 : 2.5	0.11	νινυδρίνη	μωβ

(±) 1-N-π-μεθοξυκαρβοβενζοξυ-2-δεοξυστρεπταμίνη (1-N-Moz-2-DOS)

N.	<u>163</u>
M.B.	326.35
M.T.	C ₁₅ H ₂₂ O ₆ N ₂
απόδοση	60%



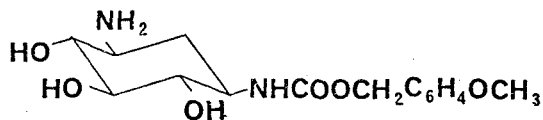
χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	άνυδρος αιθέρας
Σ.Τ.	201° C
[α] _D ²⁰	0° (C=0.5, 50% CH ₃ COOH)

Μέθοδος παρασκευής

Σε 0.935 g 2-DOS 143 (5.5 mol) που έχουν διαλυθεί σε 50 ml αποσταγμένου H₂O και 150 ml διοξάνιου προσθέτονται υπό έντονη ανάδευση στους 0° C, κατά σταγόνες μέσα σε 1 h, 1.520 g Moz-S (5 mmol) διαλυμένα σε 50 ml διοξάνιου. Μετά 2 1/2 h ανάδευση, στους 0° C το διάλυμα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και με τη βοήθεια νερού μεταφέρεται σε στήλη που περιέχει amberlite IRC 50 αμμωνιακού τύπου. Η στήλη εκπλένεται με EtOH, με μείγμα διοξάνιου : H₂O, αναλογίας 2 : 1 για την απομάκρυνση του 1,3-di-Moz-2-DOS, 167, με διοξάνιο : H₂O, αναλογίας 2 : 1 που περιέχει 1.5 % πNH₃ για την παραλαβή του 1-N-Moz-2-DOS 163 και τέλος με διοξάνιο : H₂O, αναλογίας 5 : 2.5 που περιέχει 2.5 % π. NH₃ για την απομόνωση της περίσσειας της 2-DOS. Τα υδατικά διαλύματα συμπυκνώνονται ξεχωριστά, οπότε με την προσθήκη άνυδρου αιθέρα και τρίψιμο των τοιχωμάτων των φιαλών κρυσταλλώνουν τα 163, 167 και η περίσσεια της 143.

Φάσμα Μάζης FAB (M + H)⁺ = 327 (M + 23)⁺ = 349
θετικών ιόντων

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : H ₂ O : NH ₃ 15 : 2.5 : 2.5	0.66	νιυδρίνη	μωβ



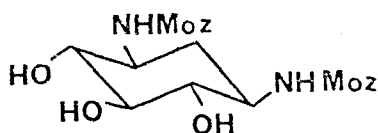
Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR (D_2O) 90 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
$-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	7.25 d, 6.85 d	J = 9	-OH , -NH ₂	3480 , 3400
$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$	4.98 s		-NH-	3300
$-\text{OCH}_3$	4.94 s		=CH	3020
H _{2e}	2.05 ddd	$J_{2e,1a} = J_{2e,3a} = 4$	-CH ₃ , -CH	2940
H _{2a}	1.45 ddd	$J_{2e,2a} = J_{2a,1a} = J_{2a,3a} = 12$	NHC \leq 0	1695
			C-O-C	1090
^{13}C NMR (D_2O) 22,6				
C	δ ppm	C	δ ppm	
C ₁	53.8	C ₈	69.5	
C ₂	35.2	C ₉	132.5	
C ₃	53.0	C ₁₀	120.2	
C ₄	77.1	C ₁₁	116.9	
C ₅	77.4	C ₁₂	161.6	
C ₆	78.1	C ₁₃	58.0	
C ₇	160.8			

1,3-N,N-δι-π-μεθοξυκαρβοβενζοξυ-2-δεοξυστρεπταμίνη

(1,3-N,N-di-Moz-2-DOS)

N _o	<u>167</u>
M.B.	490.52
M.T.	C ₂₄ H ₃₀ O ₉ N ₂
απόδοση	90%



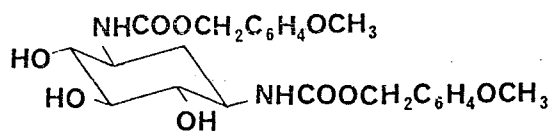
χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	H ₂ O + οξικ. αιθυλεστέρ.
Σ.Τ.	221-222°C d
[α] _D ²⁰	+0.7° (C=1 DMF)

Μέθοδος παρασκευής

α) Απομονώνεται κατά τη σύνθεση της 1-N-Moz-2-DOS (σελ. 196).

β) 324 mg διυδροβρωμικής 2-DOS (1 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 7 ml αποσταγμένου H₂O και 2 ml τριαιθυλαμίνης αναδεύονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 1/2 h. Κατόπιν, το διάλυμα αραιώνεται με 15 ml διοξάνιου. Ψύχεται στους 0° C και προσθέτονται σ' αυτό 608 mg Moz-S (2 mmol) διαλυμένα σε 13 ml διοξάνιου. Μετά 24 h οι διαλύτες συμπυκνώνονται μέχρι ξηρού και το στερεό υπόλειμμα εκπλένεται με H₂O, MeOH, AcOEt και αιθέρα, οπότε η 167 παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό.

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : H ₂ O : NH ₃ 15 : 2.5 : 2.5	0.86	νιυδρίνη	μωβ
	CHCl ₃ : MeOH 5 : 3	0.58	H ₂ SO ₄	μαύρο



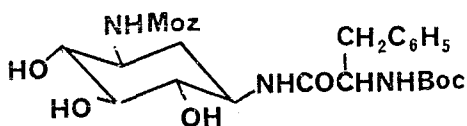
Φασματοσκοπικά δεδομένα

$^1\text{H NMR}$			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
$\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$	7.1 d, 6.8 d		-OH	3460
$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$	4.9		-NH-	3320
$-\text{OCH}_3$	3.8 s		$-\text{CH}_3$, $-\text{CH}$	2960
$\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_6$	3.1 - 3.6		$\text{NHC} \begin{matrix} \text{=O} \\ \text{-O-} \end{matrix}$	1695
H_1, H_3	2.6		C-O-C	1030

ΑΝΑΛΥΣΗ		C%	H%	N%
	θεωρ.	58.77	6.16	5.71
	πειρ.	58.42	6.17	5.60

1-N-π-μεθοξυκαρβοβενζοξυ-3-N-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-φαινυλ-
-αλανυλο-2-δεοξυστρεπταμίνη (1-N-Moz-3-N-Boc-Phe-2-DOS)

N _o	164
M.B.	573.65
M.T.	C ₂₉ H ₃₉ O ₉ N ₃
απόδοση	62%



χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	H ₂ O + οξικ. αιθυλεστέρας
Σ.Τ.	211° C
[α] _D ²⁰	2.2° (C=1, CH ₃ COOH)

Μέθοδος παρασκευής

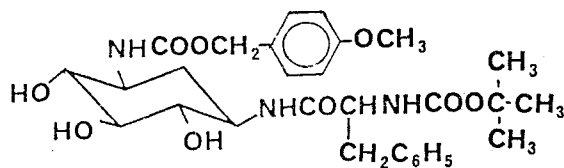
A' Τρόπος : Με τη μέθοδο ενεργών εστέρων

α) Παρασκευάζεται ο Boc-Phe-OPfp όπως στη σελίδα 183 .

β) Σε 221 mg 1-N-Moz-2 DOS 163 (0.68 mmol) διαλυμένα σε 10 ml H₂O και 30 ml διοξάνιου προσθέτονται στους 0° C, 304 mg Boc-Phe-OPfp (0.68 mmol) διαλυμένα σε 10 ml διοξάνιου. Μετά από ανάδευση, 2 h στους 0° C και 24 h στη θερμοκρασία περιβάλλοντος, το διάλυμα εξατμίζεται μέχρι ξηρού. Το στερεό υπόλειμμα διηθείται με τη βοήθεια H₂O και εκπλένεται με διάλυμα κιτρικού οξέος, διάλυμα NaHCO₃, H₂O, MeOH και αιθέρα. Η 164 παραλαμβάνεται κατ' αυτόν τον τρόπο ως λευκό στερεό.

B' Τρόπος : Με τη μέθοδο μεικτών ανυδριτών

Σε 132 mg Boc-Phe-OH (0.5 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 3 ml διοξάνιου προσθέτονται 0.06 ml N-μεθυλομορφολίνης (0.5 mmol) και 0.07 ml χλωρομυρμηκικού μεθυλεστέρα (0.5 mmol). Το μείγμα αναδύεται στους 3° C για 5', οπότε προσθέτονται σ' αυτό σταδιακά 160 mg 1-N-Moz-2-DOS 163 (0.5 mmol) διαλυμένα σε 3 ml διοξάνιου και 3 ml αποσταγμένου νερού. Μετά από ανάδευση 24 h στους 0° C το διάλυμα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και το προϊόν παραλαμβάνεται όπως περιγράφεται πιο πάνω.



Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR	
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
-OH	3460
-NH-	3320
CH ₃ -, CH-	2960
$\text{NHC} \begin{matrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{matrix}$	1690
$\text{NHC} \begin{matrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{C} \end{matrix}$	1650
C-O-C	1030

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	CHCl ₃ : MeOH 5 : 3	0.67	νινυδρίνη	μωβ

Φάσμα Μάζης **FAB**

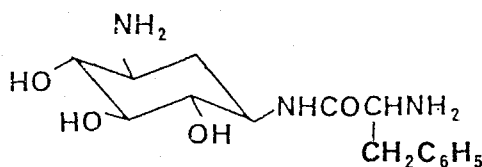
θετ. λόν. $(M + 23)^+$ = 596

αρν. λόν. $(M - H)^-$ = 572

ΑΝΑΛΥΣΗ		C%	H%	N%
	θεωρ.	55.49	7.22	6.69
	πειρ.	55.26	6.87	6.40

τριφθοροξική 1-N-φαινυλαλανυλ-2-δεοξυστρεπταμίνη

N.	
M.B.	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₈ F ₆
M.T.	537.416
απόδοση	83%



χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	αιθέρας
Σ.Τ.	υγροσκοπικό
[α] _D ²⁰	

Μέθοδος παρασκευής

57.4 mg 1-N-Moz-3-N-Boc-Phe-2-DOS (0.1 mmol) και 1 ml τριφθοροξικού οξέος αναδεύονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 1/2 h. Το διάλυμα αραιώνεται με άνυδρο THF και εξατμίζεται μέχρι ξηρού ώστε να απομακρυνθεί όλο το CF₃COOH. Το προϊόν παραλαμβάνεται με άνυδρο αιθέρα.

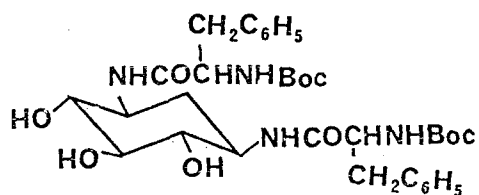
Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR	KBr
ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
NH ₃ ⁺	3500 - 3000
NHC=O	1650

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : MeOH : H ₂ O : NH ₃ 15 : 2.5 : 2.5	0.34	νιυδρίνη	μωβ

1,3-N,N-δι-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-φαινυλαλανυλο-2-δεοξυ-
-στρεπταμίνη (1,3-δι-Boc-Phe-2-DOS)

N _o .	157
M.B.	656.784
M.T.	C ₃₄ H ₄₈ O ₉ N ₄
απόδοση	91%



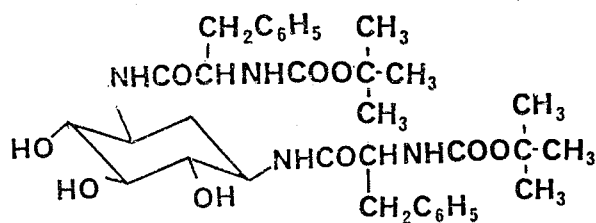
χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	
Σ.Τ.	228 - 229° C
$[\alpha]_D^{20}$	

Μέθοδος παρασκευής

- α) Παρασκευάζεται ο Boc-Phe-OPfp όπως στη σελίδα 183.
- β) 162 mg διυδροβρωμικής 2-DOS (0.5 mmol) διαλύονται σε 10 ml H₂O και αναδεύονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 1/2 h με 1.5 ml τριαιθυλαμίνη. Κατόπιν, το διάλυμα αραιώνεται με 30 ml διοξάνιου και σ' αυτό προσθέτονται 431 mg Boc-Phe-OPfp (1 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 10 ml διοξάνιου, στους 0° C. Μετά 24 h οι διαλύτες συμπυκνώνονται μέχρι ξηρού. Στο στερεό υπόλειμμα προσθέτονται 40 ml H₂O και 5 ml AcOEt. Το προϊόν παραλαμβάνεται με διήθηση αφού εκπλυθεί με H₂O, AcOEt, MeOH και αιθέρα.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	CHCl ₃ : MeOH 5 : 3	0.68	νιουδρίνη	μωβ

Συντακτικός Τύπος



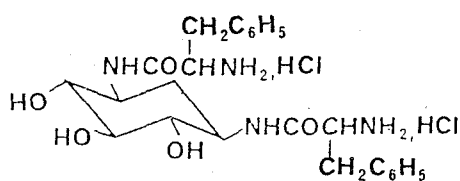
Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR	
KBr	
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
-OH	3500 b
-NH-	3320
=CH	3060
-CH ₂ , -CH-	2920 , 2990
NHC(=O)	1690
NHC(=O)	1655

ΑΝΑΛΥΣΗ		C%	H%	N%
	θεωρ.	62.18	7.37	8.53
	πειρ.	61.89	7.52	8.31

δι-υδροχλωρική 1,3-N,N-δι-φαινυλαλανυλο-2-δεοξυστρεπταμίνη
(1,3-N,N-δι-Phe-2-DOS-2HCl)

N _o	<u>160</u>
M.B.	529.4
M.T.	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₅ · 2HCl
απόδοση	81%



χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	αιθέρας
Σ.Τ.	>220, αποσ.
$[\alpha]_D^{20}$	

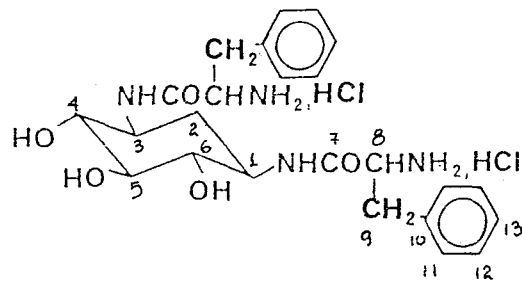
Μέθοδος παρασκευής

218 mg 1,3-δι-Boc-Phe-νεαμίνης 157 (0.33 mmole) και 14 ml HCl 4 N σε THF αναδεύονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 2 h. Το διάλυμα εξατμίζεται μέχρι ξηρού και το προϊόν παραλαμβάνεται με άνυδρο αιθέρα.

ΑΝΑΛΥΣΗ		C%	H%	N%	Cl%
	θεωρ.	48.65	6.97	9.45	11.97
	πειρ.	48.87	6.61	9.13	11.62

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : H ₂ O : NH ₃ 15 : 2.5 : 2.5	0.42	νιυδρίνη	μωβ

Συντακτικός Τύπος

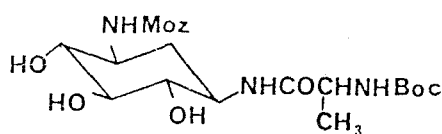


Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR D_2O 90 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
ϕ	7.1 s		-OH , -NH-	3300
$\text{CH}=\text{CH}_2\phi$	4.1	J = 7	=CH	3040
$\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_6$	3.6 m		CH_2- , CH-	2920
$\text{H}_1, \text{H}_3, \text{CH}_2\phi$	3.0 m		$\text{NHC}=\text{O}$	1655 , 1540
H_{2e}	1.7 ddd	$J_{2e,1a} = J_{2e,3a} = 4$		
H_{2a}	1.0 ddd	$J_{2a,2e} = J_{2a,3a} =$ $= J_{2a,1a} = 12$		
^{13}C NMR D_2O 22,6 MHz				
C	δ ppm	C	δ ppm	
C_1, C_3	51.8	C_8	57.0	
C_2	34.1	C_9	39.2	
C_4, C_6	76.2	$\text{C}_{10} - \text{C}_{13}$	136.0 - 130.1	
C_5	78.2			
C_7	170.7			

1-N-π-μεθοξυβενζυλοξυκαρβονυλο-3-N-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-αλανυλο-
-2-δεοξυστρεπταμίνη (N-Moz-N-Boc-Ala-2-DOS)

N.	<u>165</u>
M.B.	497.55
M.T.	$C_{23}H_{35}O_9N_3$
απόδοση	66 %



χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	EtOH + αιθέρας
Σ.Τ.	156 - 158° C
$[\alpha]_D^{20}$	-2° (C=0.35 DMF)

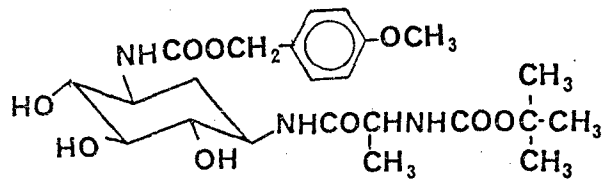
Μέθοδος παρασκευής

α) Παρασκευάζεται ο Boc-Ala-OSu όπως στη σελίδα 183.

β) Σε 163 mg 1-N-Moz-2-DOS 163 (0.5 mmol) διαλυμένα σε 4 ml διοξάνιου και 3 ml H₂O προσθέτονται 143 mg Boc-Ala-OSu διαλυμένα σε 2 ml διοξάνιου, στους 0° C. Μετά από παραμονή 24 h στους 0° C το διάλυμα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Προσθέτονται AcOEt και H₂O και η οργανική στοιβάδα ξεπλένεται με κιτρικό οξύ, H₂O, NaHCO₃, H₂O και στεγνώνεται με MgSO₄. Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, το προϊόν παραλαμβάνεται με EtOH και αιθέρα.

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	CHCl ₃ : MeOH 5 : 3	0.82	νιυδρίνη	μωβ

Συντακτικός Τύπος



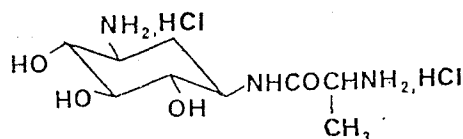
Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR	
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
-OH	3440
-NH-	3320
-CH ₂ , -CH-	2940
$\text{NHC} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{O-} \end{matrix}$	1680
$\text{NHC} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{C-} \end{matrix}$	1650
C-O-C	1040

Φάσμα Μάζης **FAB** θετικών ιόντων $(M + 23)^+$ = 520
 αρνητικών ιόντων $(M - H)^-$ = 496

διυδροχλωρική N-αλανυλ-2-δεοξυστρεπταμίνη
(1-N-Ala- 2 DOS · 2HCl)

N _o	
M.B.	292.19
M.T.	C ₉ H ₁₉ N ₂ O ₄ · 2HCl
απόδοση	76.5 %



χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	αιθέρας
Σ.Τ.	>220, αποσ.
$[\alpha]_D^{20}$	37° (C=1, H ₂ O)

Μέθοδος παρασκευής

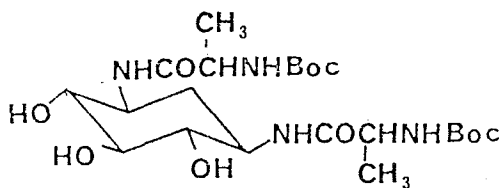
55 mg N-Moz-N-Boc-Ala-2 DOS 165 (0.11 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 50 ml άνυδρη CH₃OH υδρογονώνονται παρουσία Pd/C υπό ατμοσφαιρική πίεση. Μετά τη διήθηση του καταλύτη και την εξάτμιση της CH₃OH προσθέτονται 5 ml HCl 4N σε THF και το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 1 1/2 h.

Μετά τη συμπύκνωση του THF, το προϊόν παραλαμβάνεται με άνυδρο αιθέρα.

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	CHCl ₃ : MeOH 5 : 3	0.26	νιυδρίνη	μωβ

1,3-N,N-δι-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-αλανυλο-2-δεοξυ-στρεπταμίνη
(N,N-δι-Boc-Ala-2-DOS)

N _o .	<u>158</u>
M.B.	504.59
M.T.	C ₂₂ H ₄₀ O ₉ N ₄
απόδοση	93 %

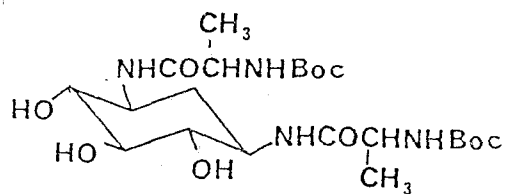


χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	άνυδρος αιθέρας
Σ.Τ.	169 - 171° C
$[\alpha]_D^{20}$	-6° (C=1 DMF)

Μέθοδος παρασκευής

- α) Παρασκευάζεται ο Boc-Ala-OSu όπως στη σελίδα 187.
- β) Σε 120 mg 2-DOS (0.74 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 10 ml αποσταγμένου H₂O και 25 ml διοξάνιου προσθέτονται 429 mg Boc-Ala-OSu (1.5 mmol) διαλυμένα σε 15 ml διοξάνιου στους 0° C. (Αναλογία διοξάνιου : H₂O 4 : 1). Μετά από ανάδευση 24 h στους 0° C, το διάλυμα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και το υπόλειμμα διαλύεται σε μείγμα AcOEt : H₂O. Η υδατική στοιβάδα μεταφέρεται σε στήλη που περιέχει amberlite CG-50 αμμωνιακού τύπου. Τα εκλούσματα του amberlite με H₂O, τα θετικά σε νινυδρίνη, περιέχουν το προϊόν 158. Αυτό παραλαμβάνεται μετά την απομάκρυνση του νερού, με άνυδρο αιθέρα.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	CHCl ₃ : MeOH 5 : 3	0.40	νινυδρίνη	μωβ

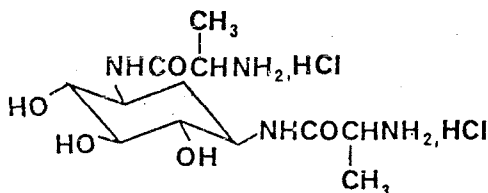


Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR	
KBr	
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
-OH, -NH-	3500 - 3300 b
-CH ₂ , -CH-	2980, 2920
NHC(=O)-	1695
NHC(=O)-	1655

διυδροχλωρική N,N-δι-αλανυλο-2-δεοξυστρεπταμίνη
(N,N-δι-Ala-2-DOS)

N _o .	161
M.B.	377.27
M.T.	C ₁₂ H ₂₄ N ₄ O ₅ ·HCl
απόδοση	79 %

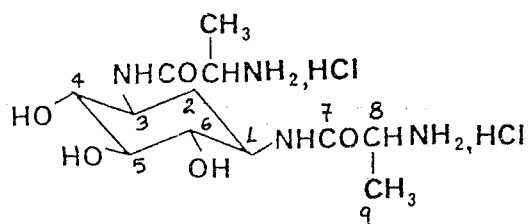


χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	άνυδρος αιθέρας
Σ.Τ.	>220, αποσ.
$[\alpha]_D^{20}$	

Μέθοδος παρασκευής

140 mgr N,N-δι-Βoc-Ala-2-DOS 158 (0.27 mmol) αναδεύονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος με 7 ml HCl 4 N σε THF για 2 h. Κατόπιν, το THF εξατμίζεται και το προϊόν, αφού διαλυθεί σε άνυδρη MeOH καταβυθίζεται με την προσθήκη άνυδρου αιθέρα.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : H ₂ O : NH ₃ 7 : 1.5 : 1.5	0.08	νιυδρίνη	μωβ

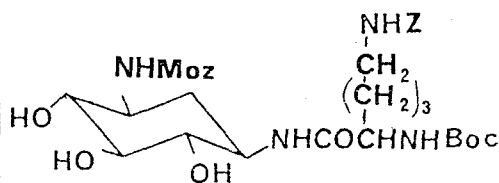


Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR (D_2O) 90 MHz			IR	KBr
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
CHCH_3	4.0 q τετραπλ.	$J = 7$	$-\text{OH}, -\text{NH}-, \text{NH}_3^+$	3500 - 2900
$\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_6$	3.8 m		$-\text{NHC} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}- \end{matrix}$	1670
H_1, H_3	3.3 m			
H_{2e}	2.0 ddd	$J_{2e,1a} = J_{2e,3a} = 4$		
H_{2a}	1.5 ddd	$J_{2a,2e} = J_{2a,3a} = J_{2a,1a} = 12$		
CH_3	1.4 d	$J = 7$		
^{13}C NMR (D_2O)				
C	δ ppm	C	δ ppm	
C_1, C_3	52.4	C_7	173.3	
C_2	34.9	C_8	51.9	
C_4, C_6	76.7	C_9	19.2	
C_5	78.6			

N-π-μεθοξυκαρβοβενζοξυ-N-(Na-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο, Ne-καρβοβενζοξυ)-λυσυλο-2-δεοξυστρεπταμίνη [N-Moz-N(Na-Boc, Ne-Z)-Lys--2-DOS]

N _o	<u>166</u>
M.B.	688.782
M.T.	C ₃₄ H ₄₈ N ₄ O ₁₁
απόδοση	59%



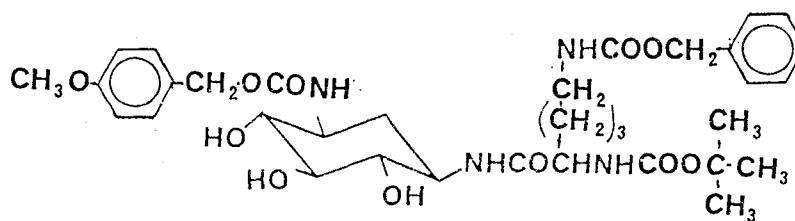
χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	αιθέρας
Σ.Τ.	136 - 139° C
$[\alpha]_D^{20}$	-3° (C=1 DMF)

Μέθοδος παρασκευής

α) Παρασκευή του Na-Boc-Ne-Z-Lys-OPfp (M.B. = 474.428)

0.56 g Na-Boc-Ne-Z-Lys-OH · DCHA κατανέμονται μεταξύ 10 ml οξικού αιθυλεστέρα και 0.1 N H₂SO₄ μέχρι pH = 6. Η υδατική στοιβάδα ξεπλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Οι οργανικές φάσεις που συγκεντρώνονται ξεπλένονται με H₂O, στεγνώνονται και συμπυκνώνονται μέχρι ξηρού οπότε λαμβάνεται ένα λάδι. Τούτο διαλύεται σε 3 ml οξικού αιθυλεστέρα και σ' αυτό προσθέτονται στους 0° C, 0.202 g 2,3,4,5,6-πενταφθοροφαινόλης (1.1 mmol) και 0.226 g DCC (1.1 mmol) διαλυμένα σε 2 ml AcOEt. Μετά από 22 h ανάδευση, αφού προστεθούν σταγόνες παγόμορφου CH₃COOH διηθείται η DCU. Η στοιβάδα του AcOEt ξεπλένεται με NaHCO₃ 5%, με H₂O στεγνώνεται και συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Ο εστέρας κρυσταλλώνει με την προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα.

β) Σε 163 mg 1-N-Moz-2-DOS 163 (0.5 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 4 ml διοξάνιου και 3 ml H₂O προσθέτονται στους 0° C, 273 mg Na-Boc-Ne-Z-Lys-OPfp (0.5 mmol) διαλυμένα σε 5 ml διοξάνιου. Μετά από ανάδευση στους 0° C για 2 h και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 72 h το διάλυμα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το στερεό προϊόν εκπλένεται με διάλυμα κιτρικού οξέος, H₂O, δ. NaHCO₃ 5% και H₂O. Ανακρυσταλλώνεται από MeOH και άνυδρο αιθέρα.



Φασματοσκοπικά δεδομένα

¹ H NMR DMSO-d ₆			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
φ	7.3 s		-OH	3500
C ₆ H ₄ -OCH ₃	7.2 d 6.9 d		-NH-	3315
CH ₂ -C ₆ H ₅	5.0 s		CH ₂ , CH-	2940
CH ₂ -C ₆ H ₄ -	4.9 s		-NHC(=O)-	1690
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{CHNH} \end{array}$	3.9		-NHC(=O)-	1650
-OCH ₃	3.8			
H ₃ , H ₁	2.5 - 3.6			
H ₄ , H ₅ , H ₆	2.5 - 3.6			
(CH ₂)	2.5 - 3.6			
H _{2a} , H _{2e}	1.7 - 1.1			
(CH ₃) ₃ C	1.3			

T.L.C.	Σύστημα		R _f	εμφάνιση	χρώμα
		CHCl ₃ : MeOH	5 : 3	0.80	νινυδρίνη

N,N-δι-(Να,Νε-δι-π-μεθοξυκαρβοβενζοξυ)-λυσυλο-2-δεοξυστρεπταμίνη
 [N,N-δι-(Να,Νε-di-Moz)-Lys-2-DOS]

N _o .	159		χρώμα	λευκό στερεό
M.B.	1075.19		διαλ. κρ.	H ₂ O
M.T.	C ₅₄ H ₇₀ O ₁₇ N ₆		Σ.Τ.	179 - 183° d
απόδοση	55%		[α] _D ²⁰	-2.5° (C=1 DMF)

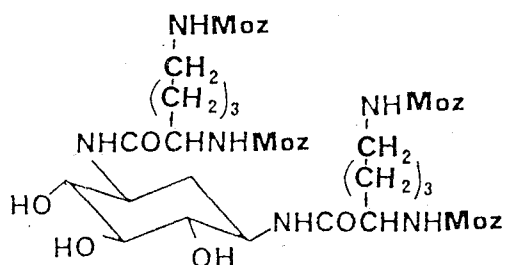
Μέθοδος παρασκευής

α) Παρασκευή του Να,Νε-δι-Moz-Lys-OH (M.B.=490.515) όπως σελ. 191.

β) Παρασκευή του Να,Νε-δι-Moz-Lys-OSu (M.B. = 571.589)

Η ποσότητα της Να,Νε-δι-Moz-Lys-OH που απομονώθηκε διαλύεται σε 20 ml AcOEt και σ' αυτήν προσθέτονται στους 0° C, 670 mg N-υδροξυηλεκτριμίδιο (0.005 mol) και 1.280 g DCC (0.006 mol) διαλυμένα σε 10 ml AcOEt. Μετά 24 h διηθείται η DCU και η στοιβάδα του AcOEt αφού εκπλυθεί με NaHCO₃ και H₂O στεγνώνεται και εξατμίζεται μέχρι ξηρού. Ο ενεργός εστέρας κρυσταλλώνει από EtOH με την προσθήκη άνυδρου αιθέρα.

γ) Σε 120 mg 2-DOS (0.7 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 10 ml H₂O, προσθέτονται κατά δόσεις στους 0° C, 819 mg Να,Νε-δι-Moz-Lys-OSu (1.4 mmol) διαλυμένα σε 40 ml διοξάνιου. Μετά 24 h το διάλυμα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και με την προσθήκη H₂O λαμβάνεται το προϊόν που εκπλένεται με MeOH και άνυδρο αιθέρα.



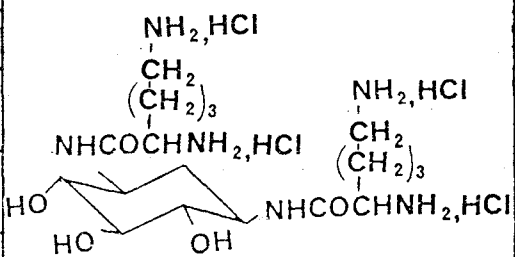
Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR	
KBr	
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
-OH	3500
-NH-	3320
=CH	3080
CH_2 , CH-	2930, 2850
$\text{NHC} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{matrix}$	1680
$\text{NHC} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{matrix}$	1650
C-O-C	1030

T.L.C.	Σύστημα	R_f	εμφάνιση	χρώμα
	CHCl_3 : MeOH 5 : 3	0.75	νινοδρλνη	μωβ

τετραϋδροχλωρική N,N-δι-λυσυλο-2-δεοξυ-στρεπταμίνη
(N,N-δι-Lys-2-DOS 4 HCl)

N _o .	162
M.B.	536.37
M.T.	C ₁₈ H ₃₈ N ₄ O ₅ · 4 HCl
απόδοση	65 %



χρώμα	ροδί
διαλ. κρ.	CH ₃ OH + αιθέρας
Σ.Τ.	>220, αποσ.
[α] _D ²⁰	

Μέθοδος παρασκευής

359 mg του N,N-δι-(Να,Νε-δι-Μοζ)-Lys-2 DOS 159 (0.33 mmol) διαλύονται σε 20 ml άνυδρης MeOH και με 1 ml HCl 4 N σε THF υδρογονώνονται παρουσία Pd / C για 1 1/2 h. Ο καταλύτης διηθείται και μετά τη συμπύκνωση της CH₃OH το προϊόν παραλαμβάνεται με άνυδρο αιθέρα.

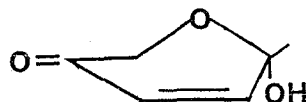
Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR	KBr
ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
-OH, -NH-, NH ₃ ⁺	3600 - 2900
NHC=O	1660

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : H ₂ O : NH ₃ 7.5 : 1.5 : 1.5	0.67	νιυδρίνη	μωβ

6-υδροξυ-2H-πυραν-3 (6H)-όνη

N _o .	<u>168</u>
M.B.	114.102
M.T.	C ₅ H ₆ O ₃
απόδοση	88 %



χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	CH ₂ Cl ₂ + εξάνιο
Σ.Τ.	58° C
[α] _D ²⁰	0°

Μέθοδος παρασκευής

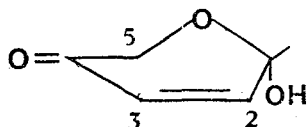
60 g φουρφουραλκοόλης (0.61 mole) πρόσφατα αποσταγμένης, διαλύονται σε 1200 ml CH₂Cl₂ και ψύχονται στους 5° C. Τότε προσθέτονται 120 g m-χλωροϋπερβενζοϊκού οξέος (0.70 mole M.B._{m-CPBA} = 172.569) κατά τμήματα ώστε η θερμοκρασία του διαλύματος να μην υπερβεί τους 15° C. Το τέλος της αντίδρασης ελέγχεται με T.L.C. (Μετά δύο περίπου ώρες, η μωβ στο H₂SO₄ κηλίδα της φουρφουραλκοόλης έχει εξαφανισθεί). Το μείγμα της αντίδρασης ψύχεται στους -10° C, διηθείται το χλωροβενζοϊκό και η τυχόν περίσσεια του m-CPBA που έχουν καταβυθιστεί και ξεπλένονται τα στερεά οξέα με κρύο CH₂Cl₂. Το διήθημα συμπυκνώνεται στο 1/3 περίπου του αρχικού του όγκου και ψύχεται ξανά στους -10° C. Τα στερεά οξέα διηθούνται (και ελέγχεται η ποσοτική απομάκρυνσή τους). Στο απαλλαγμένο των οξέων διήθημα προσθέτονται σταγόνες εξάνιου, οπότε κρυσταλλώνουν 61 g στερεού λευκού προϊόντος.

Παρατηρήσεις :

- Τα οξέα πρέπει να απομακρυνθούν ποσοτικά διότι αν συγκαταβυθισθούν με το προϊόν, το καταστρέφουν κατά την παραμονή αιόμη και στην κατάψυξη του ψυγείου.
- Η απαλλαγμένη των οξέων 2H-πυραν-3(6H)-όνη μπορεί να διατηρηθεί στην κατάψυξη για αρκετό χρόνο (≈ 1 χρόνο).

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : οξικός αιθυλεστέρας 7 : 3	0.23	H ₂ SO ₄	καφέ

Συντακτικός Τύπος

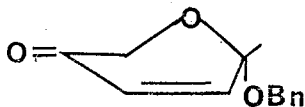


Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR διαλύτης CDCl_3			IR σε KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
H_1	5.50 d	$J_{1,2}=3$, $J_{1,3}=0$	-OH	3400
H_2	6.80 dd	$J_{1,2}=3$, $J_{2,3}=10$	=C-C=O	1700 , 1685
H_3	6.05 d	$J_{2,3}=10$	C=C	1625
H_{5a}	4.55 d	$J_{5a,5e}=16$	-C-O-C	1155 , 1040
H_{5e}	4.15 d	$J_{5e,5a}=16$		
OH	4.10 d	$J=6.5$		

6-βενζυλοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη

N _o .	<u>169</u>
M.B.	204.22
M.T.	C ₁₂ H ₁₂ O ₃
απόδοση	α) 44.7% β) 51%



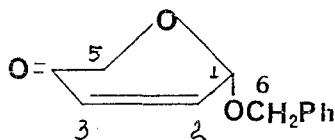
χρώμα	υπόλευκο λάδι
διαλ. κρ.	
Σ.Ζ.	115°/0.3torr
$[\alpha]_D^{20}$	0°

Μέθοδος παρασκευής

- α) Σε 15 g της 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης 168 (0.13 mol) που έχουν διαλυθεί σε 170 ml άνυδρης ακετόνης, προσθέτονται 36 gr Ag₂O (0.15 mol) και κατά σταγόνες και υπό ψύξη 21.3 ml C₆H₅CH₂Br (Αναλογία moles αλκοόλης : βρωμιδίου 1 : 1.5). Μετά 24 h το μείγμα της αντίδρασης διηθείται από σελλουλόζη και το προϊόν καθαρίζεται με απόσταξη. Συλλέγεται το κλάσμα που απαστάζει στους 115° C στα 0.3 torr.
- β) Σε 5.70 g (0.049 mole) της 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης 168 που διαλύονται σε 25 ml άνυδρης ακετόνης προσθέτονται 10 ml C₆H₅CH₂OH (M.B. = 108/4 mole d = 1.539) και 4 ml HClO₄ (1 lit = 1.67 kg 70 %). Μετά 5 min το μείγμα της αντίδρασης εξουδετερώνεται με NaHCO₃ και εκχυλίζεται με αιθέρα. Η οργανική στοιβάδα ξεπλένεται με H₂O κορεσμένο σε NaCl και στεγνώνεται με MgSO₄. Το προϊόν καθαρίζεται από τη βενζυλική αλκοόλη με απόσταξη.

Παρατηρήσεις : Το προϊόν πήζει στην κατάψυξη.

Συντακτικός Τύπος



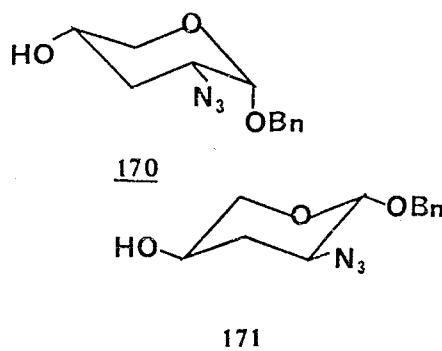
Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR διαλύτης CDCl_3			IR	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
	7.10 s		=CH-	3090 ~ 3025
$-\text{OCH}_2-\text{Ph}$	4.70 d, 4.50 d	$J = 11$	$-\text{CH}_2-$	2920 , 2880
H_1	5.10 d	$J_{1,2}=3.5$, $J_{1,3}=0$	=C-C=O	1700
H_2	6.65 dd	$J_{2,1}=3.5$, $J_{2,3}=10$	C=C	1625
H_3	5.90 d	$J_{2,3}=10$	C-O-C	1155 ~ 1035
H_{5a}	4.45 d	$J_{5a,5e}=16$	α γλυκοζίτης	850
H_{5e}	3.95 d	$J_{5a,5e}=16$		

T.L.C.	Σύστημα	R_f	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : οξικός αιθυλεστέρας 7 : 3	0.61	H_2SO_4	μαύρο
	αιθέρας : εξάνιο 5 : 5	0.65	H_2SO_4	μαύρο
	βενζόλιο:οξ.αιθυλ:μεθανόλη 10 : 1 : 1	0.58	H_2SO_4	μαύρο

174 , 170 βενζυλ-2-αζιδο-2,3-διδεοξυ-α-DL-ερυθρο-πεντοπυρανοζίτης
175 , 171 βενζυλ-2-αζιδο-2,3-διδεοξυ-β-DL-ερυθρο-πεντοπυρανοζίτης

N _o .	<u>170</u> & <u>171</u>
M.B.	249.27
M.T.	C ₁₂ H ₁₅ O ₃ N ₃
απόδοση	98 %

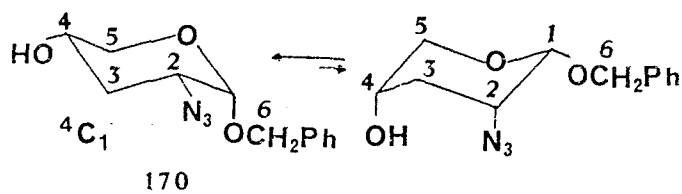


χρώμα	υπόλευκα λάδια
διαλ. κρ.	
Σ.Τ.	
$[\alpha]_D^{20}$	

Μέθοδος παρασκευής

5 g της 6-βενζυλοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης 169 (0.024 mole) διαλύονται σε 100 ml τετραϋδροφουράνιου και ψύχονται στους 0° C. Τότε προσθέτονται 40 ml παγόμορφου CH₃COOH και 7 g NaN₃ (0.108 mol) διαλυμένα σε 20 ml H₂O. Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 3 περίπου ώρες, οπότε ψύχεται εκ νέου στους 0° C και προσθέτεται κατά διαστήματα NaBH₄. Μετά το τέλος της αναγωγής το μείγμα εκχυλίζεται με CH₂Cl₂, εξουδετερώνεται με NaHCO₃, ξεπλένεται με νερό κορεσμένο σε NaCl και στεγνώνεται με MgSO₄. Τα δύο ισομερή που παρασκευάζονται κατ' αυτόν τον τρόπο ποσοτικά, διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης σε silica gel (1 g μείγματος : 100 g SiO₂) και διαλύτη έκλουσης αιθέρα : εξάνιο 7 : 3.

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : οξικός αιθυλ. 7 : 3	<u>170</u> 0.25	H ₂ SO ₄	καφέ ανοικτό
		<u>171</u> 0.21	H ₂ SO ₄	καφέ ανοικτό



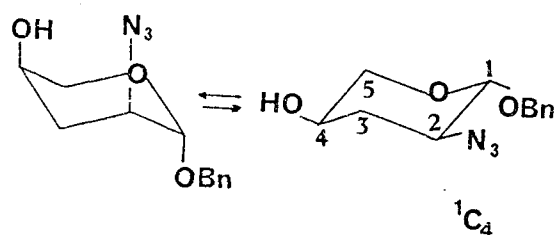
Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR CDCl_3 , 360 MHz			IR	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
H ₁	4.67 d	$J_{1,2} = 3.0$	-OH	3400 b
H ₂	3.12 ddd	$J_{2,3a} = 11.1$ $J_{2,3e} = 4.3$	=CH -CH ₂ -	3090 ~ 3025 2980, 2880
H _{3e}	2.00 dddd	$J_{3a,3e} = 11.9$ $J_{3e,4a} = 4.7$ $J_{3e,5e} = 1.5$	-N ₃ C-O-C	2100 1140 ~ 1020
H _{3a}	1.90 ddd	$J_{3a,4a} = 9.3$		
H ₄	3.65 dddd	$J_{4,5a} = 9.3, J_{4,5e} = 4.7$		
H _{5e}	3.51 ddd	$J_{5a,5e} = 10.7$		
H _{5a}	3.45 dd			
OH	2.64 Broad			
CH ₂ -Φ	4.72 d, 4.50 d	J = 11.8		
C ₆ H ₅	7.25			

^{13}C NMR CDCl_3 90 MHz			
C	δ ppm	C	δ ppm
C ₁	95.9	C ₅	64.2
C ₂	56.5	C ₆	69.2
C ₃	32.0	Φ	136.9, 128.3, 127.8

H	ppm	H ₁	H ₂	H _{3e}	H _{3a}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}
decoupling								
H ₄	3.65	-	-	dd J _{3e,2a} ≈ 4 J _{3e,3a} ≈ 12	t J _{3a,3e} = J _{3a,2a} = 12		d J _{5a,5e} ≈ 10	d J _{5e,5a} = 10
H _{5e}	3.50	-	-	καθαρίζει	-	ddd J _{4,5a} = J _{4,3a} = 8 J _{4,3e} ≈ 4	d J _{5a,4a} ≈ 8	
H _{5a}	3.45	-	-	-	-	χαλάει		t J _{5e,4a} ≈ 4 J _{5e,3e} ≈ 1.5
H ₂	3.12	s		ddd J _{3e,4a} ≈ 4 J _{3e,3a} ≈ 11	dd J _{3a,3e} ≈ 12 J _{3a,4a} ≈ 9		-	-
H _{3e}	2.00	-	dd J _{2,3a} ≈ 11 J _{2,1} ≈ 3		καλάει J _{3a,4a} ≈ 9 J _{3a,2a} ≈ 12	καθαρίζει ελαφρά	-	-
H _{3a}	1.92	-	broad	dd J _{3e,4a} = 5 J _{3e,2a} ≈ 4		ddd J _{4,3e} ≈ 4 J _{4,5e} ≈ 4 J _{4,5a} ≈ 8	-	-

Φάσμα ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) με την τεχνική της αποσύνθεσης του 170



Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR CDCl_3 , 360 MHz			IR	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
H ₁	4.62 d	$J_{1,2} = 3.9$	-OH	3400 b
H ₂	3.60 ddd	$J_{2,3a} = 6.4, J_{2,3e} = 4.1$	=CH-	3095 ~ 3025
H _{3e}	2.24 ddd	$J_{3e,4} = 4.1$ $J_{3e,3a} = 13.9$	-CH ₂ - -N ₃	2960 , 2870 2100
H _{3a}	1.75 ddd	$J_{3a,4} = 5.0$	C-O-C	1155 ~ 1020
H ₄	3.77 m			
H _{5e}	3.97 dd	$J_{5e,4} = 2.9$ $J_{5e,5a} = 11.5$		
H _{5a}	3.48	$J_{5a,4} = 4.8, J = 1.5$		
OH	2.78			
CH ₂ -Φ	4.82 d, 4.56 d	$J = 10.8$		
C ₆ H ₅	7.37			

^{13}C NMR CDCl_3 90 MHz

C	δ ppm	C	δ ppm
C ₁	98.2	C ₅	66.2
C ₂	57.8	C ₆	69.7
C ₃	31.5	Φ	136.7 , 128.4 , 127.9

H	decoupling ppm	H ₁	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}
H _{3a}	1.75	-	dd J _{2,1} ≈ 4 → H _{1e} J _{2,3e} ≈ 4		dd J _{3e,4} ≈ 4 → H _{4e} J _{3e,2} ≈ 4	ελαφρά καθαρίζει J _{4,5a} ≈ 4 οι άλλες δεν φάνονται	dd J _{5a,4} ≈ 4 J _{5a,5e} ≈ 12	-
H _{3e}	2.20	-	dd J _{2,1} ≈ 4 J _{2,3a} ≈ 6	J _{3a,4} ≈ 4 J _{3a,2} ≈ 4		-	-	-
H _{5a}	3.47	-	-	καθαρίζει ddd J _{3a,2} ≈ 4 J _{3a,4} ≈ 4 J _{3a,3e} ≈ 10	-	ελαφρά καθαρίζει J _{4,3a} ≈ 4 οι άλλες δεν φάνονται	dd	περίπου singlet J _{4,5e} πολύ μικρή
H ₂	3.60	Singlet		dd J _{3a,3e} ≈ 12 J _{3a,4} ≈ 4	dd J _{3e,3a} ≈ 12 J _{3e,4} ≈ 4	-	dd J _{5a,4} ≈ 4 J _{5a,5e} ≈ 12	-
H ₄	3.77	-		dd J _{3a,2} ≈ 6 J _{3a,3e} ≈ 12	dd J _{3e,2} ≈ 4 J _{3e,3a} ≈ 12	ddd	d J _{5a,5e} ≈ 10	d J _{5e,5a} ≈ 10
H _{5e}	3.97	-		-	-	ddd J _{4,5a} ≈ 6 J _{4,3a} ≈ 6 J _{4,3e} ≈ 4	d J _{5a,4} ≈ 4	

φάσμα ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) με την τεχνική της αποσύνθεσης του 171

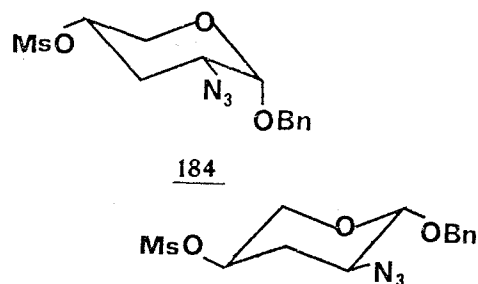
Θερμοκρασία	H ₁	H ₂	H _{3e}	H _{3a}	H ₄	H _{5e}	H _{5a}
10° C	4.59 d J _{1,2} =4.8	3.58 ddd J _{1,2} =4.3 J _{2,3a} =8.8 J _{2,3e} =2.8 όρα H ₂ ax.	2.21 ddd J _{3e,2a} =3.2 J _{3e,4} =4.1 J _{3a,3e} =13.7	1.67 ddd J _{3a,2a} =6.9 J _{3a,4} =6.8 J _{3a,3e} =13.7 όρα H ₄ ax.	3.76 m J _{4,3a} =6.8	3.96 dd J _{5e,4} =3.1 J _{5a,5e} =11.5	3.41 J _{5a,4} =5.6 J _{5a,5e} =11.6 J _{5a,2a} =0.9
-10° C	4.57 d J _{1,2} =4.81	3.59 ddd J _{2,1} =4.4 J _{2,3a} =7.2 J _{2a,3e} =4.4	2.19 ddd J _{3e,3a} =13.7 H _{3e,4} =4.1 H _{3e,2} =4.1	1.66 ddd J _{3a,4a} =6.9 J _{3a,2} =6.9 J _{3a,3e} =13.6	3.75 m	3.96 dd J _{5e,5a} =10.8 J _{5e,4} =2.4	3.40 J _{5a,4} =5.6 J _{5a,5e} =11.5
-30° C	4.56 d J _{1,2} =6.1	3.58 m	2.17 ddd J _{3e,4} =3.6 J _{3e,2} =3.6 J _{3e,3a} =13.1	1.62 m	3.74 m	3.94 dd J _{5e,4} =3.0 J _{5e,5a} =11.5	3.39 J _{5a,4} =5.7 J _{5a,5e} =11.4
-50° C		3.56	2.14	1.50	3.73	3.92 dd J _{5e,4} =2.5 J _{5e,5a} =11.3	
-70° C			2.12 J _{3e,3a} =12.8		3.72	3.91 d J=11.1	
-75° C			2.11 J _{3e,3a} =12.2			3.92 d J=10.5	
-80° C			3.10 J _{3e,3a} =11.0			3.91 d J=9.7	

Φόσματα ¹H NMR (CD₂Cl₂, 500 MHz) του 171 σε χαμηλές θερμοκρασίες

184 βενζυλ-2-αζιδο-2,3-διδεοξυ-4-μεθανοσουλφονυλ-α-D,L-ερυθρο-
-πεντοπυρανοζίτης

185 βενζυλ-2-αζιδο-2,3-διδεοξυ-4-μεθανοσουλφονυλ-β-D,L-ερυθρο-
-πεντοπυρανοζίτης

N _o .	<u>184</u> & <u>185</u>
M.B.	327.36
M.T.	C ₁₃ H ₁₇ O ₅ N ₃ S
απόδοση	95 %



χρώμα	λευκό
διαλ. κρ.	αιθέρας
Σ.Τ.	μείγμα
$[\alpha]_D^{20}$	

185

Μέθοδος παρασκευής

Σε 5.5 g μείγματος των 170 και 171 (0.022 mole) διαλυμένα σε 40 ml CH₂Cl₂ προσθέτονται 3 ml τριαιθυλαμίνης (0.040 mol d=1.4) και 3 ml μεθανοσουλφονυλοχλωριδίου (0.036 mole d=1.4 M.B.=114). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 4 h περίπου στους 0° C. Κατόπιν, εκπλένεται με NaHCO₃, H₂O, NH₄Cl και H₂O κορεσμένο σε NaCl. Στεγνώνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Με προσθήκη αιθέρα παραλαμβάνεται το κρυσταλλικό μείγμα των δύο προϊόντων.

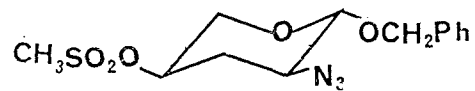
Παρασκευή του 185

Βάσει της ανωτέρω μεθόδου παρασκευής παρασκευάσθηκε το μεθανοσουλφονυλο- παράγωγο του 171

Αρχική ύλη <u>171</u>	Et ₃ N	CH ₃ SO ₂ Cl	V _{CH₂Cl₂}
250 mgr (1 mmol)	0.15 ml (2 mmol)	0.17 ml (2 mmol)	4 ml

		C%	H%	N%
ΑΝΑΛΥΣΗ <u>185</u>	θεωρ.	47.70	5.23	12.84
	πειρ.	47.88	5.29	13.01

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : οξικός αιθυλεστέρ.	<u>184</u> 0.38	H ₂ SO ₄	μαύρο
	7 : 3	<u>185</u> 0.32	H ₂ SO ₄	μαύρο

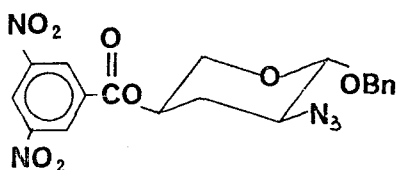


Φασματοσκοπικά δεδομένα

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 400 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
C_6H_5	7.40 s		=CH	3095 ~ 3025
$\text{CH}_2\Phi$	4.81 d, 4.60 d	J = 12	- CH_2 -	2940 , 2880
H_1	4.59 d		- N_3	2100
H_2	3.55 d	$J_{2,1} = 4,5$ $J_{2,3a} = 7$ $J_{2,3e} = 4.5$	CH_3SO_2^- C-O-C	1360 , 1170 1070 ~ 1020
H_{3e}	2.42 dddd	$J_{3e,3a} = 14$ $J_{3e,2a} = 4,5$ $J_{3e,4a} = 4$ J = 1		
H_{3a}	1.98 ddd	$J_{3a,2a} = 7$ $J_{3a,4a} = 7$		
H_4	4.79 m	$\Sigma J = 20$		
H_{5a}	3.70 ddd	$J_{5a,5e} = 12,5$ $J_{5a,4} = 5.5$ J = 1		
H_{5e}	4.12 dd	$J_{5e,4} = 3$		
CH_3	3.05 s			

βενζυλ-2-αζιδο-2,3-διδεοξυ-4(3,5-δινιτροβενζοΰλ)-β-D,L-ερυθρο-
-πεντοπυρανοζίτης

N.	<u>187</u>
M.B.	433.38
M.T.	C ₁₉ H ₁₇ O ₈ N ₅
απόδοση	85 %



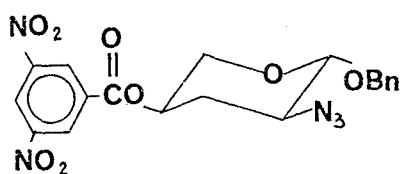
χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	οξικ. αιθυλ. + εξάνιο
Σ.Τ.	87° C
$[\alpha]_D^{20}$	

Μέθοδος παρασκευής

Σε 300 mg 171 (1.2 mmol) και 500 mg (2 mmol) 3,5-δινιτροβενζοΰλο-χλωριδίου προσθέτονται στους 0° C 4 ml πυριδίνης. Μετά 4 h το μείγμα της αντίδρασης χύνεται σε πάγο και εκχυλίζεται με CHCl₃. Η οργανική στοιβάδα στεγνώνεται και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε silica gel και διαλύτη έκλουσης εξάνιο : οξικό αιθυλεστέρα αναλογίας 7 : 3. Το προϊόν κρυσταλλώνει από οξικό αιθυλεστέρα με την προσθήκη εξανίου.

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : οξικ. αιθυλεστέρας 7 : 3	0.74	H ₂ SO ₄	κίτρινο καφέ

Συντακτικός Τύπος



Φασματοσκοπικά δεδομένα

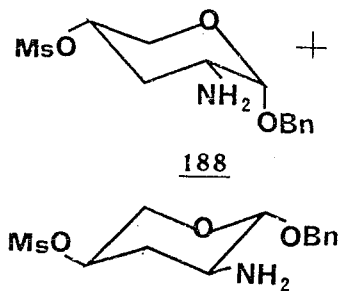
IR σε KBr	
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
=CH	3100
-CH ₂	2900 , 2940 , 2970
-N ₃	2120
-OC ⁰	1740
-NO ₂	1555 , 1350
C-O-C	1090 , 1040 , 1030

		C%	H%	N%
ΑΝΑΛΥΣΗ	θεωρ.	52.66	3.95	16.16
	πειρ.	52.83	3.78	15.98

188 Βενζυλ-2-αμινο-4-μεθανοσουλφονυλ-α-D,L-ερυθρο-πενταπυρανοζίτης

189 Βενζυλ-2-αμινο-4-μεθανοσουλφονυλ-β-D,L-ερυθρο-πενταπυρανοζίτης

N _o .	<u>188</u> και <u>189</u>
M.B.	301.36
M.T.	C ₁₃ H ₁₉ O ₅ N ₅
απόδοση	89 %



χρώμα	λευκό
διαλ. κρ.	αιθέρας
Σ.Τ.	μείγμα
$[\alpha]_D^{20}$	

189

Μέθοδος παρασκευής

6 g μείγματος των 184 και 185 (0.0183 mole) που έχουν διαλυθεί σε 250 ml άνυδρης μεθανόλης, υδρογονώνονται με H₂ παρουσία 500 mg Pd/C για 3/4 h περίπου, σε ατμοσφαιρική πίεση. Διηθείται ο καταλύτης από σελλουλόζη και συμπυκνώνεται το διήθημα μέχρι ξηρού. Οπότε, με την επίδραση άνυδρου αιθέρα, λαμβάνονται 4.91 gr λευκού στερεού προϊόντος.

Φασματοσκοπικά δεδομένα

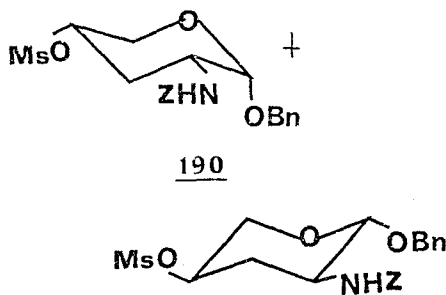
IR μείγματος KBr	
ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
-NH ₂	3380
=CH-	3100 ~ 3040
-CH ₂ -	2880 , 2950
Φ	1600
CH ₃ SO ₂ -	1360 , 1180
C-O-C	1080 ~ 1040

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : οξικ.αιθυλεστέρας	0	H ₂ SO ₄	κοκκινοκαφέ
	7 : 3	0	νινοδρίνη	μωβ

190 Βενζυλ-2-(βενζυλοξυκαρβονυλ)αμινο-4-Ο-μεθανοσουλφονυλ-2,3-διδεοξυ-α-D,L-ερυθρο-πεντοπιρανοζίτης

191 Βενζυλ-2-(βενζυλοξυκαρβονυλ)αμινο-4-Ο-μεθανοσουλφονυλ-2,3-διδεοξυ-β-D,L-ερυθρο-πεντοπιρανοζίτης

N.	<u>190</u> και <u>191</u>
M.B.	435.5
M.T.	C ₂₁ H ₂₅ O ₇ NS
απόδοση	α) 52 % β) 99 %



χρώμα	λευκό
διαλ.κρ.	αιθέρας
Σ.Τ.	μείγμα
$[\alpha]_D^{20}$	

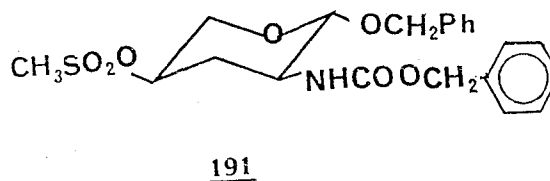
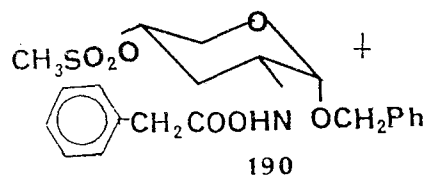
191

Μέθοδος παρασκευής

α) 0.6 g μείγματος των 188 και 189 (1.9 mmol) διαλύονται σε 20 ml άνυδρου διοξάνιου και ψύχονται στους 3° C. Σ' αυτό προσθέτονται κατά τμήματα 0.6 g N-βενζυλοξυκαρβονυλοξυ-ηλεκτριμιδίου (Z-OSu mole) διαλυμένα σε 5 ml διοξάνιου. Μετά 2 h προσθέτεται διάλυμα NaOH 2N και οξικός αιθυλεστέρας. Η οργανική στοιβάδα εκπλένεται με NH₄Cl και H₂O κορεσμένο σε NaCl. Στεγνώνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται μέχρι μικρού όγκου. Η προσθήκη παγωμένου αιθέρα καταβυθίζει το στερεό λευκό προϊόν.

β) Στο παγωμένο στους 3° C διάλυμα 4.11 g των 188 και 189 (0.0136 mole) σε 40 ml διοξάνιου προσθέτονται 2.22 g NaHCO₃ (0.0264 mol) διαλυμένα σε 60 ml H₂O και 3.70 ml καρβοβενζοξυχλωριδίου (Z-Cl 0.0260 mole). Μετά 1 h το μείγμα της αντίδρασης χύνεται σε 300 ml παγωμένου H₂O και το στερεό προϊόν διηθείται και εκπλένεται με άφθονο νερό και αιθέρα. Το κρυσταλλικό προϊόν μετά την ξήρασή του ζυγίζει 5.76 gr.

		C%	H%	N%
ΑΝΑΛΥΣΗ	θεωρ.	57.92	5.79	3.22
	πειρ.	58.11	5.59	3.30



Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR μείγματος KBr

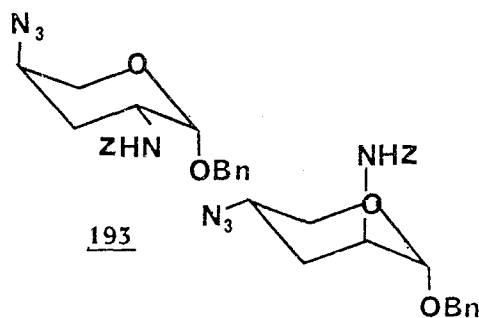
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
-NH-	3360
=CH-	3090 ~ 3010
-CH ₂ -	2880 , 2980
-NHC(=O)-	1715
φ	1600
CH ₃ SO ₂ -	1360 , 1180
C-O-C	1060 , 1040

	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
T.L.C.	CCl ₄ : MeOH : NH ₃ 4.5 : 0.5 : 2 στ.	<u>190</u> 0.17	H ₂ SO ₄	ΚΟΚΚΛΝΟΚΑΦΕ
		<u>191</u> 0.12	H ₂ SO ₄	ΚΟΚΚΛΝΟΚΑΦΕ
	C ₆ H ₆ : MeOH : NH ₃ 9 : 1 : 1	<u>190</u> 0.62	H ₂ SO ₄	ΚΟΚΚΛΝΟΚΑΦΕ
		<u>191</u> 0.55	H ₂ SO ₄	ΚΟΚΚΛΝΟΚΑΦΕ

192 βενζυλ-4-αζιδο-2-(βενζυλοξυκαρβονυλ)αμινο-2,3,4-τριδεοξυ-β-D,L-
-θρεο-πεντοπυρανοζίτης

193 βενζυλ-4-αζιδο-2-(βενζυλοξυκαρβονυλ)αμινο-2,3,4-τριδεοξυ-α-D,L-
-θρεο-πεντοπυρανοζίτης

N _o .	<u>192</u> και <u>193</u>
M.B.	382.22
M.T.	C ₂₀ H ₂₂ O ₄ N ₄
απόδοση	78 %



χρώμα	λευκά στερεά
διαλ. κρ.	*
Σ.Τ.	<u>192</u> 75° C <u>193</u> 65° C
[α] _D ²⁰	

192

Μέθοδος παρασκευής

4.5 g μείγματος των 190 και 191 (0.01 mol) διαλυμένα σε 10 ml εξαμεθυλοφωσφορτριαμίδιο και 1.4 g NaN₃ (0.02 mole) υπό αποκλεισμό υγρασίας, βράζονται για 7-8 h στους 80° C. Κατόπιν, το μείγμα της αντίδρασης χύνεται σε 200 ml παγωμένου νερού και αποχωρίζεται το λάδι που δημιουργείται με απόχυση. Αυτό το λάδι διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα και με την προσθήκη εξάνιου στερεοποιείται.

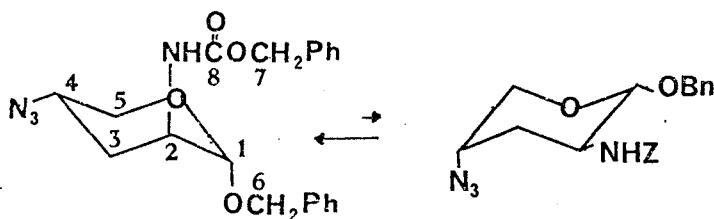
Τα δύο ισομερή προϊόντα διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης σε silica gel και διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα : εξάνιο : τριαιθυλαμίνη, αναλογίας 15 : 85 : 0.5

* Το 192 ανακρυσταλλώνεται από οξικό αιθυλεστέρα και εξάνιο
Το 193 ανακρυσταλλώνεται από αιθέρα

ΑΝΑΛΥΣΗ			C%	H%	N%
			θεωρ.	62.82	5.80
πειρ.	<u>192</u>	62.96	5.92	14.47	
	<u>193</u>	63.02	5.78	14.46	

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : οξικ.αιθυλεστ. 8 : 2	<u>192</u> 0.41	H ₂ SO ₄	καφέ ανοικτό
		<u>193</u> 0.36	H ₂ SO ₄	καφέ ανοικτό

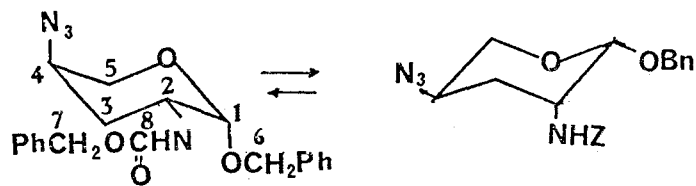
192



Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR CDCl_3 360 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
C_6H_5-	7.34		-NH-	3320
$-\text{OCH}_2-\Phi$	4.73 d, 4.50 d	J = 11.8	=CH-	3095 ~ 3020
$\text{C}=\text{O}-\text{OCH}_2-$	5.09 s		$-\text{CH}_2-$	2975 , 2880
H_1	4.62	πολύ μικρή	$-\text{N}_3$	2100
H_2	3.98 m		$-\text{NHC}=\text{O}$	1690
H_{3e}	2.08 m		C-O-C	1150 ~ 1020
H_{3a}	2.08 m			
H_4	3.65			
H_{5e}	3.65			
H_{5a}	3.65			
NH	5.09			

^{13}C NMR CDCl_3 90 MHz			
C	δ ppm	C	δ ppm
C_1	96.5	C_6	69.1
C_2	48.7	C_7	66.9
C_3	29.3	C_8	155.2
C_4	52.2	Φ	136.7 - 127.8



Φασματοσκοπικά δεδομένα

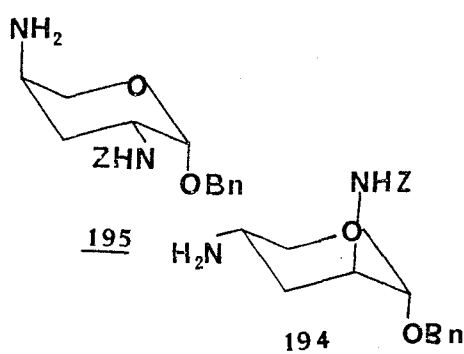
$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 360 MHz			$\text{DMSO}-d_6$ 360 MHz	
H	δ ppm	J Hz	δ ppm	J Hz
C_6H_5^-	7.32			
$\text{O}-\text{CH}_2-\Phi$	4.72 d, 4.49 d	$J = 11.8$		
$\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2-\Phi$	5.08 s			
H_1	4.86 d	$J_{1,2} = 3.2$	4.77	$J_{1,2} = 2.7$
H_2	4.17 m	$J_{2,3a} = 10.4$	4.00	
H_{3e}	2.02	$J_{3,3a} = 13.7$	1.68	$J_{3e,3a} = 13.8$
H_{3a}	1.92	$J = 11.9$ $J = 3.2$	2.02	$J = 13$ $J = 13$ $J = 2.9$
H_4	3.75		3.78	
H_{5e}	3.86	$J_{5a,5e} = 12.6$	3.78	
H_{5a}	3.62		3.54	
NH	4.93 d	$J = 9.4$		

$^{13}\text{C NMR}$ CDCl_3 90 MHz		IR KBr	
C	δ ppm	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
C_1	96.0	-NH	3320
C_2	45.3	=CH	3090 ~ 3040
C_3	29.2	$-\text{CH}_2$	2960 - 2880
C_4	56.1	$-\text{N}_3$	2100
C_5	60.2	$\text{NHC} \begin{matrix} \leq \text{O} \\ \text{---} \text{O} \end{matrix}$	1690
C_6	69.4		
C_7	66.8	$-\text{C}-\text{O}-\text{C}$	1150 - 1020
C_8	155.4		

194 βενζυλ-4-αμινο-2-(βενζυλοξυκαρβονυλ)αμινο-2,3,4-τριδεοξυ-β-D,L-
-θρεο-πεντοπυρανοζίτης

195 βενζυλ-4-αμινο-2-(βενζυλοξυκαρβονυλ)αμινο-2,3,4-τριδεοξυ-α-D,L-
-θρεο-πεντοπυρανοζίτης

N _o .	<u>194</u> και <u>195</u>
M.B.	355.42
M.T.	C ₂₀ H ₂₃ O ₄ N ₂
απόδοση	α) 82 % β) 84 %



χρώμα	
διαλ. κρ.	
Σ.Τ.	
$[\alpha]_D^{20}$	

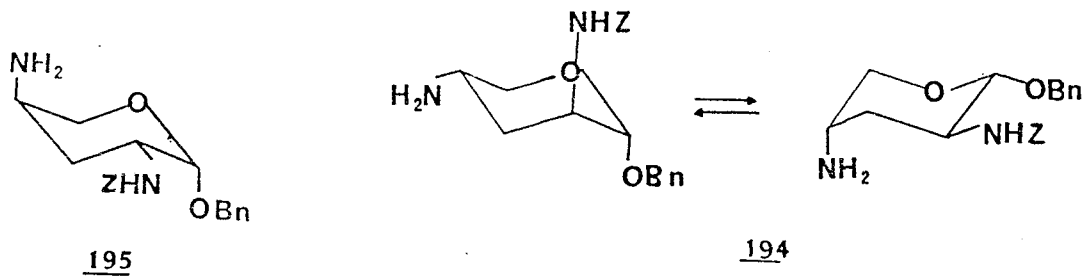
Μέθοδος παρασκευής

α) Παρασκευή του 195

10 mg Pd/C σε 8 ml διοξάνιου και 8 ml πρόσφατα απεσταγμένης τριαιθυλαμίνης αφήνονται επί 7 min σε ρεύμα H₂. Τότε προσθέτονται 100 mg 193 (2.6 mmol) και διαβιβάζεται υδρογόνο για 7 min. Διηθείται ο καταλύτης και συμπυκνώνεται το διάλυμα μέχρι ξηρού. Χωρίς καμμία άλλη κατεργασία χρησιμοποιείται το προϊόν 195 στην επόμενη αντίδραση, οπότε και πιστοποιείται.

β) Όμοια παρασκευάζεται το 194. Προς τούτο, 100 mg της 192 (2.6 mmol) υδρογονώνονται για 10 min σε ρεύμα υδρογόνου και ακολουθείται η παραπάνω διαδικασία για την παραλαβή του προϊόντος.

Συντακτικός Τύπος



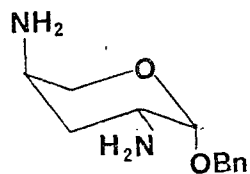
Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR	
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
-NH ₂	3380
=CH-	3100 ~ 3040
-CH ₂ -	2880 , 2950
NHC $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$	1715
-C-O-C-	1060 ~ 1040

	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
T.L.C.	εξάνιο : οξικ.αιθυλεστέρας 7 : 3	<u>195</u> 0	H ₂ SO ₄ νινυδρίνη	μαύρο μωβ
		<u>194</u> 0	H ₂ SO ₄ νινυδρίνη	μαύρο μωβ
	EtOH : MeOH : H ₂ O : NH ₃ 10 : 5 : 2.5 : 2.5	<u>195</u> 0.87	H ₂ SO ₄ νινυδρίνη	μαύρο μωβ
		<u>194</u> 0.90	H ₂ SO ₄ νινυδρίνη	μαύρο μωβ

βενζυλ-2,4-διαμινο-2,3,4-τριδεοξυ-β-D,L-θρεο-πεντοπυρανοζίτης

N _o .	<u>196</u>
M.B.	222.29
M.T.	C ₁₂ H ₁₈ O ₂ N ₂
απόδοση	90 %



χρώμα	
διαλ. κρ.	
Σ.Τ.	
$[\alpha]_D^{20}$	

Μέθοδος παρασκευής

50 mg (0.13 mmol) 193 διαλύονται σε 10 ml απόλυτης CH₃OH και υδρογονώνονται παρουσία 5 mg Pd/C 10 % για 2 h σε ατμοσφαιρική πίεση. Ο καταλύτης διηθείται και το διάλυμα αφού συμπυκνωθεί μέχρι ξηρού χρησιμοποιείται ως έχει στην επόμενη αντίδραση.

Φασματοσκοπικά δεδομένα

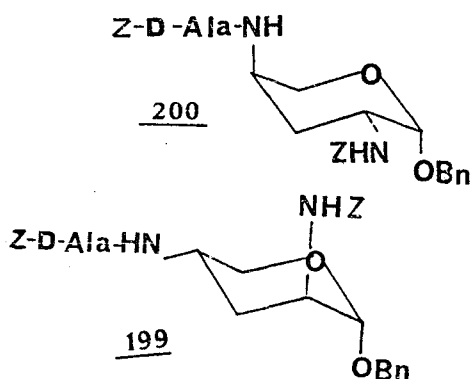
IR	
ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
-NH ₂	3380
=CH	3100 ~ 3040
CH ₂	2880 - 2950
C-O-C	1060 - 1040

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : MeOH : H ₂ O : NH ₃	0.43	H ₂ SO ₄	μαύρο
	10 : 5 : 2.5 : 2.5	0.43	νινυδρίνη	μωβ

199 βενζυλ-4-(N-βενζυλοξυκαρβονυλο-D-αλανυλ)αμινο-2-(βενζυλοξυκαρβονυλ)αμινο-2,3,4-τριδεοξυ-β-D,L-θρεο-πεντοπιρανοζίτης

200 βενζυλ-4-(N-βενζυλοξυκαρβονυλο-D-αλανυλ)αμινο-2-(βενζυλοξυκαρβονυλ)αμινο-2,3,4-τριδεοξυ-α-D,L-θρεο-πεντοπιρανοζίτης

N _o .	<u>199</u> και <u>200</u>
M.B.	561.64
M.T.	C ₃₁ H ₃₅ O ₇ N ₃
απόδοση	α) 45% β) 55% γ) 75%



χρώμα	λευκό
διαλ. κρ.	αιθέρας
Σ.Τ.	<u>199</u> : 42° C <u>200</u> : 44° C
$[\alpha]_D^{20}$	<u>199</u> : -33.7° (C=0.16 CHCl ₃) <u>200</u> : -16.2° (C=1.95 CHCl ₃)

Μέθοδος παρασκευής

Παρασκευή της 199. Όμοια παρασκευάζεται και η 200.

α) Μέθοδος DCC

Σε 200 mg 194 (0.55 mmol) και 260 mg Z-D-Ala-OH (1.17 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 5 ml άνυδρου διοξάνιου προσθέτονται κατά δόσεις 260 mg DCC (1.27 mmol) διαλυμένα σε 5 ml διοξάνιου σε θερμοκρασία 2 - 3° C. Μετά 36 h διηθείται η DCU και το διήθημα εκπλένεται με HCl 2 N, με H₂O, με KHCO₃, με H₂O κορεσμένο σε NaCl. Στεγνώνεται με MgSO₄ και χρωματογραφείται σε silica gel με CHCl₃ - MeOH αναλογίας 9.5 : 0.5.

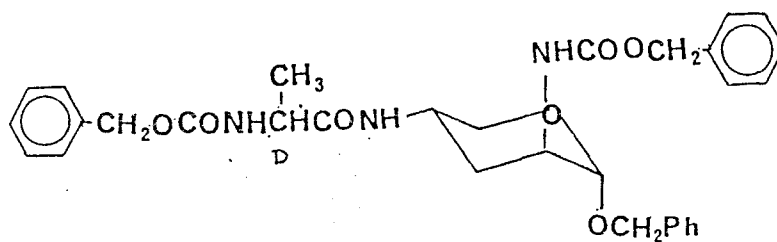
β) Μέθοδος DCC παρουσία N-υδροξυηλεκτριμιδίου

200 mg 194 (0.55 mmol), 220 mg Z-D-Ala-OH (1.0 mmol) και 150 mg (N-υδροξυηλεκτριμιδίου (1.3 mmol), διαλύονται σε 3 ml άνυδρου THF και ψύχονται στους -5° C, οπότε προσθέτονται 230 mg DCC (1.12 mmol) διαλυμένα σε 4 ml THF. Μετά 24 h διηθείται η DCU. Το διήθημα εξατμίζεται μέχρι ξηρού και το υπόλειμμα διαλύεται σε CH₂Cl₂ και εκπλένεται με HCl 2 N, H₂O, KHCO₃, H₂O κορεσμένο σε NaCl. Στεγνώνεται με MgSO₄ και χρωματογραφείται όπως προηγουμένως (α).

γ) Μέθοδος μεικτών ανυδριτών

Σε 80 mg Z-D-Ala-OH (0.36 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 10 ml άνυδρου THF προσθέτονται στους -10° C, 0.04 ml N-μεθυλομορφολίνης και 0.05 ml χλωρομυρμηκικού ισοβουτυλεστέρα. Μετά 5 min προσθέτονται 0.29 mmol της 194 διαλυμένα σε 4 ml THF. Μετά 24 h ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, προσθέτεται στο μείγμα της αντίδρασης H₂O και CH₂Cl₂. Η οργανική φάση εκπλένεται με HCl 2 N, με H₂O, με KHCO₃ και με H₂O κορεσμένο σε NaCl. Στεγνώνεται με MgSO₄ και χρωματογραφείται όπως προηγουμένως.

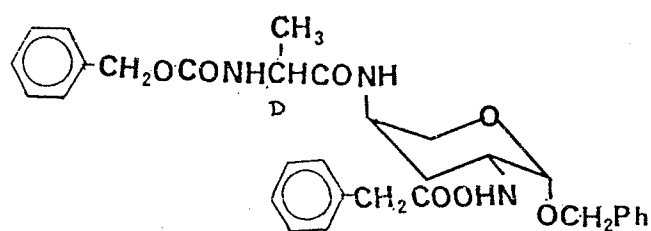
199



Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR CDCl_3 400 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
H_1	4.80 d	$J_{1,2} = 3.5$	-NH-	3320
$\text{C}=\text{O}-\text{OCH}_2\text{Ph}$	5.10 s		=CH	3020, 3040, 3080
$\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$	4.70 d, 4.50 d	$J = 14$	$-\text{CH}_2, \text{CH}_3^-$	2930
CHCH_3	4.1 - 3.9 m		$\text{NHC}=\text{O}$	1715
H_2			$\text{NHC}=\text{O}$	1690
H_4			C-O-C	1080 ~ 1020
H_{5e}	3.65 m			
H_{5a}	3.40 m			
$\text{H}_{3a}, \text{H}_{3e}$	1.9			
CH_3	1.4 d	$J = 7$		

T.L.C.	Σύστημα	R_f	εμφάνιση	χρώμα
		$\text{CHCl}_3 : \text{MeOH}$	199 0.63	νινοδρλνη
H_2SO_4				μαύρο
9.5 : 0.5		200 0.60	νινοδρλνη	μωβ
			H_2SO_4	μαύρο



Φασματοσκοπικά δεδομένα

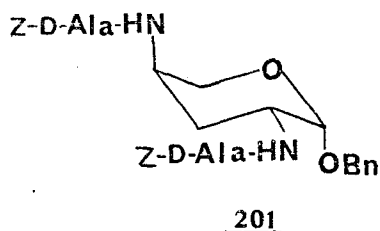
$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 400 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
H_1	4.90 d		-NH	3320
$\text{C}=\overset{\ominus}{\text{O}}-\text{OCH}_2\Phi$	5.10 s, 5.15 s		=CH	3020 , 3040
$\text{OCH}_2\Phi$	4.50 d, 4.70 d	J = 14	CH_2- , CH_3-	2920
- CH_3	1.4 d	J = 7	$-\text{NHC} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$	1715
$-\text{CHCH}_3$	4.1 - 3.9		$-\text{NHC} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$	1690
H_2			C-O-C	
H_4				
$\text{H}_{3a}, \text{H}_{3e}$	1.75 - 2.10			1080 ~ 1020
H_{5a}	3.50			
H_{5e}	3.70			

Παρατηρήσεις :

Η διαμόρφωση των 199 και 200 καθορίστηκε από τα προηγούμενα στάδια.

βενζυλ-2,4-δι-(N-βενζυλοξυκαρβονυλο-D-αλανυλ)αμινο-2,3,4-τριδεοξυ-β-D,L-θρεο-
-πεντοπιρανοζιτης

N.	<u>201</u>
M.B.	632.7
M.T.	$C_{34}H_{40}O_8N_4$
απόδοση	83%



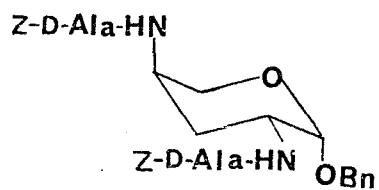
χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	
Σ.Τ.	
$[\alpha]_D^{20}$	

Μέθοδος παρασκευής

Σε 223 mg Z-D-Ala-OH (1 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 20 ml άνυδρου THF και έχουν ψυχθεί στους $-5^{\circ}C$, προσθέτονται 0.11 ml N-μεθυλομορφολίνης και 0.13 ml χλωρομυρμηκικού ισοβουτυλεστέρα. Μετά 5 min το μείγμα της αντίδρασης χύνεται σε 111 mg 196 (0.5 mmol) και αναδεύεται επί 24 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Κατόπιν εξατμίζεται μέχρι ξηρού. Το στερεό υπόλειμμα εκπλένεται με HCl 2 N, με H_2O , με $KHCO_3$ και με άφθονο H_2O . Στεγνώνεται και παραλαμβάνεται το 201.

T.L.C.	Σύστημα	R_f	εμφάνιση	χρώμα
	$CHCl_3 : MeOH$ 9.8 : 0.2	0.36	νινοδρίνη	μωβ

Συντακτικός Τύπος



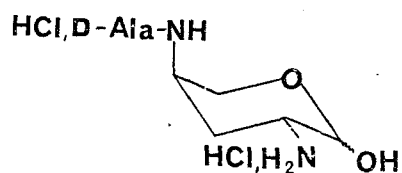
Φασματοσκοπικά δεδομένα

IR	
KBr	
ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
-NH-	3300
=CH-	3020 , 3040
CH ₃ -, CH ₂ -, CH-	2860 , 2930
-NHC(=O)-	1715
-NHC(=O)	1690

ΑΝΑΛΥΣΗ		C%	H%	N%
	θεωρ.	64.54	6.37	8.85
	πειρ.	64.54	6.24	8.76

Διυδροχλωρική 4-(D-αλανυλαμινο)-2-αμινο-2,3,4-τριδεοξυ-D,L-θρεο-
-πεντοπυρανόζη

N _o	104
M.B.	262.157
M.T.	C ₈ H ₁₇ O ₃ N ₂ ·2HCl
απόδοση	84 %



χρώμα	λευκό
διαλ. κρ.	
Σ.Τ.	147° με αποσύνθεση
[α] _D ²⁰	-3.6° (C=0.65 H ₂ O)

Μέθοδος παρασκευής

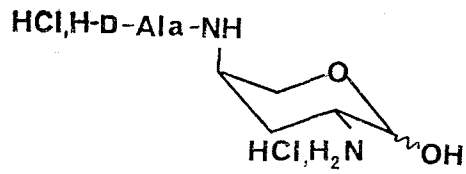
118 mg 200 (0.2 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 10 ml glacial CH₃COOH και 2 ml H₂O υδρογονώνονται παρουσία 118 mg Pd/C για 20 h. Ο καταλύτης διηθείται και οι διαλύτες εξατμίζονται μέχρι πολύ μικρού όγκου. Προσθέτονται 10 ml HCl 0.1 N και το διάλυμα εξατμίζεται μέχρι ξηρού σε θερμοκρασία κάτω από 30° C. Το υγροσκοπικό στερεό λιοφυλιώνεται.

Παρατηρήσεις :

Ολική απόδοση σύνθεσης 3-δεοξυπρουμυκίνης 7 %

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	EtOH : MeOH : H ₂ O : NH ₃ 10 : 5 : 2.5 : 2.5	0.58	νινοδρίνη	μωβ

Συντακτικός Τύπος



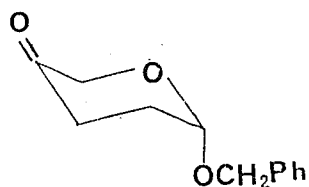
104

Φασματοσκοπικά δεδομένα

¹ H NMR D ₂ O 400 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
H ₁	5.12 d	J = 2.9	-NH ₃ ⁺	3600 - 2700 b
	4.71 d	J = 7.5	-NHCO-	1680
H ₂	3.13 m	ΣJ = 26.5		
H _{3e}	2.19	J = 10.5		
H _{3a}	1.90 m	J = 4.6		
H ₄	3.96 m	ΣJ = 18		
H _{5e}	3.68 dd	J = 9.8 J = 2.8		
H _{5a}	3.46 m			
CH	3.90	J = 7.1		
CH ₃	1.36			

Βενζυλ-2,3-διδεοξυ-D,L-πεντοπυρανοζιτο-4-ουλόζη

N _o	<u>179</u>
M.B.	206.24
M.T.	C ₁₂ H ₁₄ O ₃
απόδοση	95 %



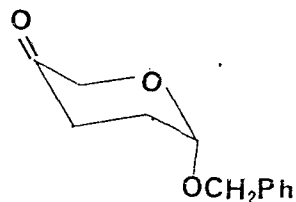
χρώμα	λάδι
διαλ. κρ.	
Σ.Τ.	
$[\alpha]_D^{20}$	

Μέθοδος παρασκευής

500 mg 6-βενζυλοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης 169 (0.0024 mole) διαλύονται σε 40 ml οξικού αιθυλεστέρα που περιέχει 2 σταγόνες τριαιθυλαμίνης και υδρογονώνονται για 3/4 h, παρουσία 50 mg Pd/C 10%. Διηθείται ο καταλύτης και το διάλυμα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού, οπότε συλλέγεται λάδι βάρους 480 mg.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	C ₆ H ₆ : εξάνιο 3 : 7	0.20	H ₂ SO ₄	καφέ
	οξικ.αιθυλεστέρας : εξάνιο 3 : 7	0.46	H ₂ SO ₄	καφέ

Συντακτικός Τύπος

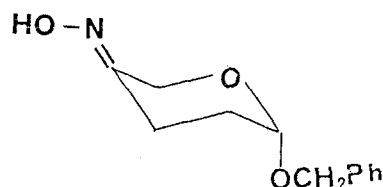


Φασματοσκοπικά δεδομένα

¹ H NMR CDCl ₃ 400 MHz			IR	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
H ₁	4.8	J = 4 J = 6	-C=O	1720
H _{2a}	2.3 - 2 m		-CH=	3090 ~ 3020
H _{2e}			-CH ₂	2940 m, 2880 m
H _{3e}			C-O-C	1120 ~ 1035
H _{3a}				
H _{5a}	4.1 d	J _{5a,5e} = 16		
H _{5e}	3.7 d	J _{5e,5a} = 16		
CH ₂ -Φ	4.6 d, 4.4 d	J = 12		
Φ	7.1 s			

Βενζυλ-2,3-διδαιοξυ-4-Z,E-οξιμινο-D,L-πεντοπυρανοζίτης

N _o .	<u>180</u>
M.B.	221.259
M.T.	C ₁₂ H ₁₅ O ₃ N
απόδοση	86%



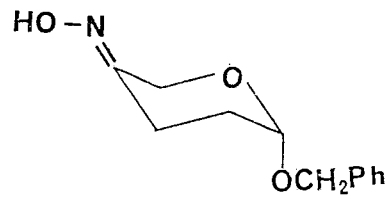
χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	AcOEt εξάνιο
Σ.Τ.	μείγμα Z + E
$[\alpha]_D^{20}$.

Μέθοδος παρασκευής

Στο θερμό στους 40° C υδατικό διάλυμα 120 mg NH₂OH , HCl (1.7 mmol) και 270 mg CH₃COONa · 3H₂O (2 mmol) προσθέτονται 90 mg 179 (0.4 mmol) διαλυμένα σε 1 ml CH₃OH. Μετά 15 min εκχυλίζεται το προϊόν με CH₂Cl₂ και εκπλένεται με H₂O. Στεγνώνεται και συμπυκνώνεται ο οργανικός διαλύτης μέχρι ξηρού οπότε παραλαμβάνεται η 180.

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	AcOEt : εξάνιο	Z 0.34	H ₂ SO ₄	καφέ
	3 : 7	E 0.30	H ₂ SO ₄	καφέ

Συντακτικός Τύπος



Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR			IR	
CDCl_3 400 MHz			KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
H ₁	4.98 dd	$J_{1,2a} = J_{1,2e} = 4$	=NOH	3400 - 3300 b - 1350, 935
	4.95 dd		-CH ₂	2920
H _{2e}	2.35		=CH	3080 , 3020
H _{2a}	2.10		C-O-C	1120 - 1020
H _{3e}	1.8 ddd (E οξίμνη)	$J_{3a,3e} = 16$		
	2.9 ddd (Z-οξίμνη)	$J_{3e,2a} = J_{3e,2e} = 5$		
H _{3a}	2.55 ddd	$J_{3a,2a} = 8$ $J_{3a,2e} = 6$ $J_{3a,3e} = 16$		
H _{5e}	4.35 d	$J_{5e,5a} = 13$		
H _{5a}	4.05 d	$J_{5a,5e} = 13$		
-CH ₂ φ	4.80 d, 4.55 d	$J = 12$		

^{13}C NMR CDCl_3 100 MHz

C	δ ppm	C	δ ppm
C ₁	96.5	C ₄	156.9 E 155.4 Z
C ₂	28.9	C ₅	61.1 E 56.3 Z
C ₃	17.9 E 23.2 Z		

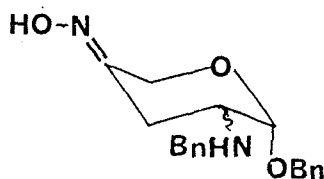
183α Βενζυλ-2-βενζυλαμινο-4-E-οξιμινο-2,3-διδεοξυ-β-D,L-γλυκερο-πεντοπυρανοζίτης

183β Βενζυλ-2-βενζυλαμινο-4-Z-οξιμινο-2,3-διδεοξυ-β-D,L-γλυκερο-πεντοπυρανοζίτης

186α Βενζυλ-2-βενζυλαμινο-4-E-οξιμινο-2,3-διδεοξυ-α-D,L-γλυκερο-πεντοπυρανοζίτης

186β Βενζυλ-2-βενζυλαμινο-4-Z-οξιμινο-2,3-διδεοξυ-α-D,L-γλυκερο-πεντοπυρανοζίτης

No.	<u>183α</u>	<u>183β</u>
	<u>186α</u>	<u>186β</u>
M.B.	326.40	
M.T.	C ₁₉ H ₂₂ O ₃ N ₂	
απόδοση	87 %	



χρώμα	<u>186β</u> λευκό στερεό
διαλ. κρ.	
Σ.Τ.	<u>186β</u> 70° C
$[\alpha]_D^{20}$	

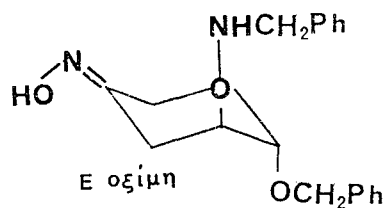
Μέθοδος παρασκευής

Σε 400 mg της 6-βενζυλοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης 169, που έχουν διαλυθεί σε 5 ml THF προσθέτονται στους -5° C, 0.45 ml βενζυλαμίνη (M.B. = 95). Μετά 5 min το μείγμα της αντίδρασης προσθέτεται στο θερμοστός στους 50° C υδατικό (10 ml) διάλυμα 240 mg NH₂OH, HCl (3,4 mmol) και 540 mg CH₃COONa · 3H₂O (3.9 mmol) pH = 4.6. Μετά 10 min το μείγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ και η οργανική φάση εξουδετερώνεται με NaHCO₃. Στεγνώνεται με MgSO₄ και χρωματογραφείται σε στήλη με silica gel και διαλύτη έκλουσης αιθέρα : εξάνιο αναλογίας 6 : 4 για το διαχωρισμό των ισομερών.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	αιθέρας : εξάνιο 7 : 3 x 2		<u>186β</u> 0.74	H ₂ SO ₄
		<u>183β</u> 0.59	H ₂ SO ₄	κίτρινο-καφέ
		<u>186α</u> 0.51	H ₂ SO ₄	κίτρινο-καφέ
		<u>183α</u> 0.44	H ₂ SO ₄	κίτρινο-καφέ

Συντακτικός Τύπος

183α

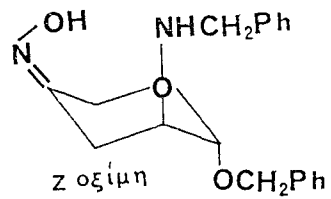


Φασματοσκοπικά δεδομένα

¹ H NMR CDCl ₃ 400 MHz			IR	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
H _I	4.85 d	J _{1,2} = 4	=NOH	3400 - 3200
H ₂	3 m			1260 , 950
H _{3e}	3.15 dd	J _{3a,3e} = 15 J _{3e,2} = 4	-NH- =CH	1490 3025 , 3060 , 3085
H _{3a}	2.70 dd	J _{3a,3e} = 15 J _{3a,2} = 4	CH ₂ - , CH-	2860 , 2920
H _{5e}	3.95 d	J _{5a,5e} = 13	C-O-C	1130 ~ 1020
H _{5a}	3.78			
OCH ₂ Φ	4.85 d, 4.55 d	J = 13		
NHCH ₂ Φ	4.35 d, 4.05 d	J = 12		
Φ	7.40			

Συντακτικός Τύπος

183β

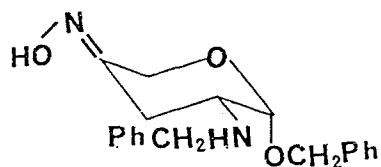


Φασματοσκοπικά δεδομένα

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 400 MHz			IR	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
H ₁	4.80 d	$J_{1,2} = 4$	=NOH	3400 - 3200
H ₂	3.00 m	$\Sigma J = 15$		1250 , 930
H _{3e}	3.15 dd	$J_{3e,3a} = 15$ $J_{3e,2} = 4$	NH- =CH	3270 , 1490 3030 , 3060 , 3090
H _{3a}	2.70 dd	$J_{3a,2e} = 4$	CH ₂ - , CH-	2860 , 2920
H _{5e}	3.92 d	$J_{5a,5e} = 12$	C-O-C	1100 ~ 1030
H _{5a}	3.75 d			
OCH ₂ Φ	4.80 d, 4.55 d	J = 12		
NHCH ₂ Φ	4.35 d, 4.05 d	J = 13		
Φ	7.40			

Συντακτικός Τύπος

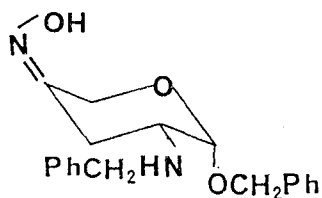
186α



Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR CDCl_3 400 MHz			IR	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
H ₁	4.98 d	$J_{1,2} = 3$	=NOH	3400 - 3200 1260 , 935
H ₂	3.00 ddd	$\Sigma J = 22$ $J_{2,3a} = 14$ $J_{2,3e} = 5$ $J_{2,1} = 3$	-NH- =CH	3280 , 1490 3025 , 3060 , 3085
H _{3e}	2.70 dd	$J_{3e,3a} = 14$	CH ₂ - , CH-	2860 , 2925
H _{3a}	2.45 dt		C-O-C	1100 ~ 1020
H _{5e}	3.80 d	$J_{5e,5a} = 12$		
H _{5a}	3.75 d			
OCH ₂ Φ	4.80 d, 4.55 d	J = 12		
NHCH ₂ Φ	4.35 d, 4.05 d	J = 14		
Φ	7.40			

186β



Φασματοσκοπικά δεδομένα

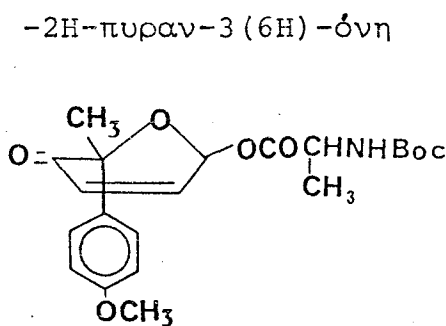
^1H NMR CDCl_3 400 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
H ₁	4.98 d	$J_{1,2} = 3$	=NOH	3400 - 3200 , 1255 , 940
H ₂	2.85 ddd	$J_{2,3a} = 12$ $J_{2,3e} = 5$	-NH	3310 , 1490
H _{3e}	3.60 dd	$J_{3e,3a} = 14$ $J_{3e,2a} = 5$	=CH	3030 , 3070
H _{3a}	2.1 dd	$J_{3a,3e} = 14$ $J_{3a,2a} = 12$	CH ₂ - , CH-	2880 , 2910 , 2940
H _{5e}	3.82 d	$J_{5a,5e} = 12.5$	C-O-C	1155 , 1020
H _{5a}	3.72 d			
-OCH ₂ Φ	4.80 d, 4.55 d	J = 12		
NHCH ₂ Φ	4.35 d, 3.95 d	J = 12.5 $J_{\text{NH,H}} = 1.6$		
Φ	7.40			

^{13}C NMR

C	δ ppm	C	δ ppm
C ₁	96.7	C ₆	69.5
C ₂	50.3	C ₇	60.6
C ₃	25.0	C ₈	139.9
C ₄	154.2	C ₉	137.5
C ₅	55.1	αρωματ.	128.5 - 127.1

6-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-L-αλανυλοξυ-2-μεθυλ-2-π-μεθοξυ-φαινυλο-

N _o .	<u>219</u> <u>221</u>
M.B.	405.5
M.T.	C ₂₁ H ₂₇ O ₇ N
απόδοση	α) 70 % β) 77 %



χρώμα	R _F =0.52 στερεό λευκό R _F =0.50 λάδι
διαλ. κρ.	αιθέρας + εξάνιο
Σ.Τ.	
[α] _D ²⁰	-19°(C=1.1 AcOEt) -35.2°(C=0.9 AcOEt)

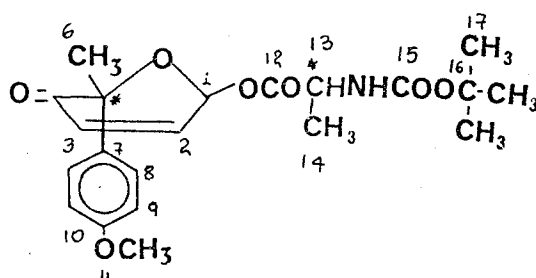
Μέθοδος παρασκευής

α) Σε 1.70 g της 6-υδροξυ-2-μεθυλ-2-π-μεθοξυ-φαινυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνης 214 (5 mmol) και 0.95 g Boc-Ala-OH (5 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 25 ml οξικού αιθυλεστέρα, προσθέτονται στους -5° C κατά τμήματα 1.13 g DCC (5.5 mmol) διαλυμένα σε 15 ml οξικού αιθυλεστέρα. Μετά 24 h ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος διηθείται η DCU και η οργανική στοιβάδα εκπλένεται με διάλυμα NaHCO₃ και H₂O. Στεγνώνεται με MgSO₄. Τα δύο ισομερή διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης σε silica gel και διαλύτη έκλουσης εξάνιο : αιθέρα αναλογίας 6 : 4.

β) Σε 189 mg Boc-Ala-OH (1 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 3 ml άνυδρου THF προσθέτονται στους -10° C, 0.11 ml N-μεθυλομορφολίνης (1 mmol) και 0.13 ml χλωρομυρμηκικού ισοβουτυλεστέρα (1 mmol). Μετά 4 min προσθέτονται 234 mg της 214 (1 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 4 ml THF. Μετά 24 h ανάδευση, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος στο μείγμα προσθέτεται οξικός αιθυλεστέρας και H₂O. Η οργανική στοιβάδα εξουδετερώνεται και στεγνώνεται με MgSO₄. Τα δύο ισομερή διαχωρίζονται όπως στην α' μέθοδο.

T.L.C.	Σύστημα	[α] _D ²⁰	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : AcOEt	-19	<u>219,221</u> 0.52	νινυδρίνη	μωβ
	7 : 3	-35.2	<u>219,221</u> 0.50	νινυδρίνη	μωβ

Προϊόν με $R_f = 0.50$



Φασματοσκοπικά δεδομένα

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 60 MHz			IR	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
ϕ	7.1 d, 6.7 d		-NH-	3390
H_1	6.1 dd	$J_{1,2}=1.5$ $J_{1,3}=1.5$ $J_{\text{quotient}} = 1$	CH_3- , CH_2- , $\text{CH}=\text{CH}-$	2980, 2960, 2940, 2880
H_2	6.5 dd	$J_{2,3} = 0$	$\text{C}=\text{O}$	1760
H_3	6.0 dd		$=\text{C}-\text{C}=\text{O}$	1695
-CH-	4.1 dq		$\text{NHC}=\text{O}$	1705
NH	5.3	$J = 8$	αρωματ.	1610
- OCH_3	3.7 s		C-O-C	1455, 1030, 1110
$\text{CH}_3\text{CH}-$	1.5 d		$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	1255
CH_3-	1.3			
$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	1.3			

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz)

C	δ ppm	C	δ ppm
C_1	87.8	C_{10}	159.6
C_2	143.3	C_{11}	55.1
C_3	128.8	C_{12}	171.7
C_4	195.3	C_{13}	49.6
C_5	83.8	C_{14}	17.9
C_6	14.1	C_{15}	155.0
C_7	130.2	C_{16}	79.8
C_8	126.5	C_{17}	27.0

Συντακτικός Τύπος

Προϊόν με $R_f = 0.52$

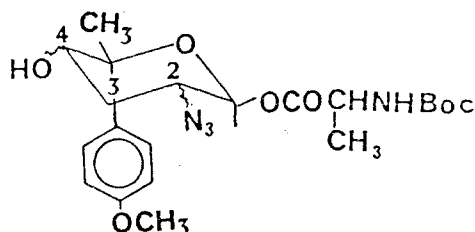
Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR CDCl_3 60 MHz			IR	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
Φ	7.1 d, 6.7 d		-NH-	3385
H ₁	6.2 dd	$J_{1,2}=1.5$ $J_{1,3}=1.5$ $J_{\text{quotient}} = 1$	CH ₃ -, CH ₂ -, CH- =CH	2980, 2960, 2930, 2890 3080
H ₂	6.6 dd	$J_{2,3}=10$ $J_{2,1}=1.5$	$\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ -	1765, 1160
H ₃	6.0 dd	$J_{3,1} = 1.5$	=C-C=O	1690
-CH-	4.1 dq		$\text{NHC} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ -	1705
NH	5.3 d	J = 8		
-OCH ₃	3.7 s		αρωματ.	1610, 1510
CH ₃ CH-	1.5 d		C-O-C	1450, 1030, 1105
CH ₃ -	1.3		(CH ₃) ₃ C-	1255
(CH ₃) ₃ C	1.3			

^{13}C NMR CDCl_3 90 MHz

C	δ ppm	C	δ ppm
C ₁	87.8	C ₁₀	159.6
C ₂	143.5	C ₁₁	54.9
C ₃	128.8	C ₁₂	171.9
C ₄	195.4	C ₁₃	49.4
C ₅	83.7	C ₁₄	17.9
C ₆	17.1	C ₁₅	155.3
C ₇	130.4	C ₁₆	79.9
C ₈	126.5	C ₁₇	27.0

N _o .	
M.B.	450.49
M.T.	C ₂₁ H ₃₀ O ₇ N ₄
απόδοση	90 %



χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	αιθέρας + εξάνιο
Σ.Τ.	44 - 45° C
[α] _D ²⁰	-24° (C=1 CHCl ₃)

Μέθοδος παρασκευής

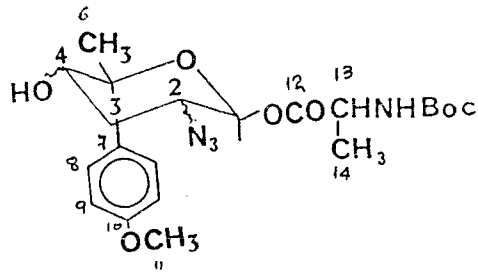
Σε 300 mg 6-N-βουτυλοξυκαρβονυλο-αλανυλοξυ-2-μεθυλ-2-π-μεθοξυ-φαινυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνης (του R_F = 0.52) (0.7 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 10 ml THF προσθέτονται 2 ml παγόμορφου CH₃COOH και 300 mgr NaN₃ (4.6 mol) διαλυμένα σε 2 ml H₂O. Μετά 4 h προσθέ-
τεται υπό ψύξη στους 0° C NaBH₄ κατά δόσεις. Μετά το τέλος της αναγωγής το μείγμα εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ και εκπλένεται η οργανική στοιβάδα με NaHCO₃, H₂O κορεσμένο σε NaCl και στεγνώ-
νεται με MgSO₄. Το προϊόν κρυσταλλώνει από οξικό αιθυλεστέρα :
εξάνιο (300 mg).

Παρατηρήσεις :

Όπως προκύπτει από τα φασματοσκοπικά δεδομένα, πρόκειται για μείγμα διαστερεομερών στις θέσεις C-2 και C-4.

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : οξικ.αιθυλεστέρας 6.5 : 3.5	0.18	νιυδρίνη	μωβ

Συντακτικός Τύπος



Φασματοσκοπικά δεδομένα

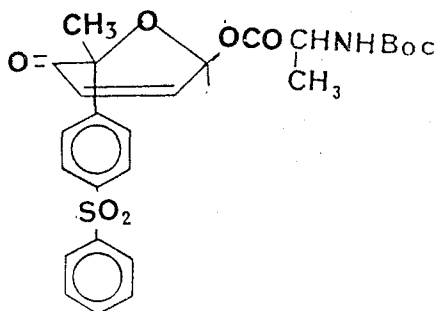
¹ H NMR CDCl ₃ 400 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
Φ	7.65 d 7.35 d		-NH-	3380 b
H ₁	6.85 d 5.90 d	J _{1,2} =8 J _{1,2} =3	CH ₃ -, CH ₂ -, CH-	2980 , 2930 , 2840
H _{3e}	2.15 m		-N ₃	2100
H _{3a}	2.00 m		C≡O-	1740
H ₄	4.00 dd		NHC≡O-	1710
-CH	4.15 m		C-O-C	1450 , 1040
-CH ₃	2.05 s			
-OCH ₃	3.80 s		(CH ₃) ₃ C-	1255
CHCH ₃	1.55 d			
Boc	1.45			
NH	5.05			

¹³C NMR CDCl₃

C	δ ppm	C	δ ppm
C ₁	92.8 91.3	C ₁₀	158.9
C ₂	58.6 56.8	C ₁₁	55.2
C ₃	29.9 31.4	C ₁₂	171.7
C ₄	73.0 68.3	C ₁₃	49.3
C ₅	82.7	C ₁₄	18.1
C ₆	14.2	C ₁₅	154.9
C ₇	134.3	C ₁₆	80.0
C ₈	127.8	C ₁₇	28.3

6-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-L-αλανυλοξυ-2-μεθυλ-2-π-φαινυλσουλφονυλο-
-φαινυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνη

N _o	<u>218</u>	<u>220</u>
M.B.	515.59	
M.T.	C ₂₆ H ₂₉ O ₈ NS	
απόδοση	87 %	



χρώμα	R _F =0.47 στερεό λευκό R _F =0.38 λάδι
διαλ. κρ.	AcOEt + εξάνιο
Σ.Τ.	
[α] _D ²⁰	+33.6° (C=1.00 CHCl ₃) -63.4° (C=1.15 CHCl ₃)

Μέθοδος παρασκευής

Σε 279 mg Boc-Ala-OH (1.5 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 4 ml άνυδρου THF προσθέτονται στους -10° C, 0.17 ml N-μεθυλομορφολίνης (1.5 mmol) και 0.20 ml χλωρομυρμηκικού ισοβουτυλεστέρα (1.5 mmol). Μετά 4 min προσθέτονται 412 mg της 6-υδροξυ-2-μεθυλ-2-π-φαινυλσουλφονυλο-φαινυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνης 217 (1.2 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 5 ml THF. Μετά 24 h ανάδευση, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, στο μείγμα προσθέτεται AcOEt και H₂O. Η οργανική στοιβάδα εξουδετερώνεται και στεγνώνεται με MgSO₄. Τα δύο ισομερή διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης σε silica gel και διαλύτη έκλουσης εξάνιο : οξικό αιθυλεστέρα αναλογίας 7 : 3.

T.L.C.	Σύστημα	[α] _D ²⁰	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : AcOEt	+33.6	0.47	νινυδρίνη	μωβ
	6.5 : 3.5	-63.4	0.38	νινυδρίνη	μωβ

Συντακτικός Τύπος

Προϊόν με $R_f = 0.47$

Φασματοσκοπικά δεδομένα

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 60 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
Φ	7.6 , 7.1 m		-NH-	3385
H_1	6.2 dd	$J_{1,2}=2$, $J_{1,3}=2$ $J_{\text{quotient}} = \frac{J_{1,2}}{J_{1,3}} = 1$	=CH CH_3- , CH_2 , CH-	3080 3000 , 2940
H_2	6.6 dd	$J_{2,3} = 10$	$\text{C} \begin{smallmatrix} \text{=} \text{O} \\ \text{O}- \end{smallmatrix}$ =C-C=O	1780 , 1165 1700
H_3	5.9 dd		$\text{NHC} \begin{smallmatrix} \text{=} \text{O} \\ \text{O}- \end{smallmatrix}$	1710
NH	5.0 d	$J = 7$	αρωματ.	1600
CH-	4.0 dq	$J = 7$	C-O-C	1450 s , 1035 s , 1110 s
$\text{CH}_3\text{CH}-$	1.4 d		$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	1255 s
CH_3-	1.9 s			
Boc	1.3 s		-C=C-	1645

Συντακτικός Τύπος

Προϊόν με $R_f = 0.38$

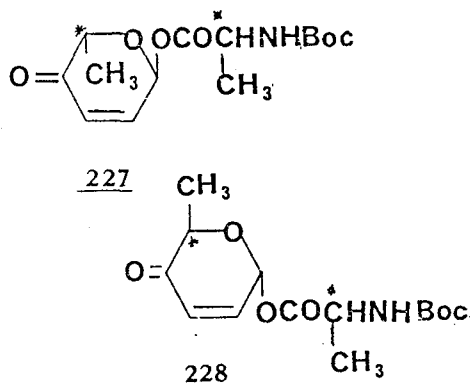
Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR CDCl_3 60 MHz			IR	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
Φ	7.6 7.1		-NH-	3380
H_1	6.2 dd	$J_{1,2} = 2$ $J_{1,3} = 2$	=CH	3080
H_2	6.6 dd	$J_{\text{quotient}} = \frac{J_{1,2}}{J_{1,3}} = 1$	CH_3- , CH_2- , $\text{CH}-$	2990 , 2940
H_3	5.9 dd	$J_{2,3} = 10$	$\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}- \end{smallmatrix}$	1760
NH	5.0 d	$J = 7$	=C-C=O	1690
CH-	4.0 dq	$J = 7$	$\text{NHC} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}- \end{smallmatrix}$	1710
$\text{CH}_3\text{CH}-$	1.4		αρωματ.	1600
CH_3-	1.7 s		C-O-C	1455 s , 1030 s , 1110 s
Boc	1.3		$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	1255 s
			-C=C-	1635

227 tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-L-αλανυλοξυ-2,3,6-τριδεοξυ-α,L-
-γλυκερο-εξ-2-ενοπυρανο-4-ουλόζη

228 tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-L-αλανυλοξυ-2,3,6-τριδεοξυ-α,D-
-γλυκερο-εξ-2-ενοπυρανο-4-ουλόζη

N _o .	<u>227</u>	<u>228</u>
M.B.	299.33	
M.T.	C ₁₄ H ₂₁ O ₆ N	
απόδοση	88 %	



χρώμα	<u>227</u> στερεό λευκό <u>228</u> λάδι
διαλ. κρ.	AcOEt + εξάνιο
Σ.Τ.	<u>227</u> : 172°
[α] _D ²⁰	<u>227</u> : +79.7° (C=1, CHCl ₃) <u>228</u> : -77.2° (C=1, CHCl ₃)

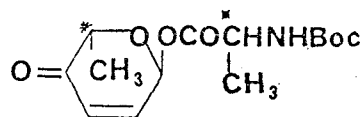
Μέθοδος παρασκευής

740 mg Boc-Ala-OH (3.9 mmol), 23 mg 4-διμεθυλαμινο-πυριδίνης (DMAP) και 500 mg 5-μεθυλο-2,3-διδεοξυ-D,L-πεντο-2-ενοπυρανο-4-ουλόζης 226 (3.9 mmol) διαλύονται σε 5 ml άνυδρου THF και ψύχονται στους 0° C. Τότε, προσθέτονται 870 mg DCC (4.2 mmol) διαλυμένα σε 4 ml THF. Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 5 min στους 0° C και 2 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Διηθείται η DCU και το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το προϊόν παραλαμβάνεται με CH₂Cl₂. Η οργανική στοιβάδα εκπλένεται δύο φορές με διάλυμα HCl 0.2 N, με H₂O, με NaHCO₃ και H₂O κορεσμένο σε NaCl. Ο διαχωρισμός των διαστερομερών γίνεται με χρωματογραφία στήλης σε silica gel και διαλύτη έκλουσης εξάνιο : AcOEt αναλογίας 8 : 2.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : AcOEt	<u>227</u> : 0.64	Cl ₂ - TDM	κιτρινομπλέ
			νιυδρίνη	μωβ
	7 : 3	<u>228</u> : 0.57	Cl ₂ - TDM	κιτρινομπλέ
			νιυδρίνη	μωβ

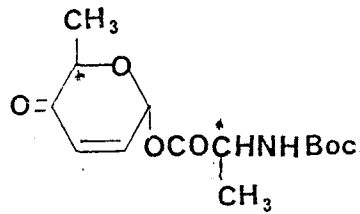
Συντακτικός Τύπος

227



Φασματοσκοπικά δεδομένα

¹ H NMR CDCl ₃ 60 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
H ₁	6.5 d	J _{1,2} = 3	-NH-	3380
H ₂	6.9 dd	J _{1,2} = 3 J _{2,3} = 10	CH- , CH ₃	2980 , 2940 , 2860
H ₃	6.2 d		C=O	1755
H ₅	4.6 q	J = 6	NHC=O	1705
CH ₃	1.4 d		O=C-C=	1700
-CHCH ₃	4.2 dq	J = 7	C-O-C	1450
-CHCH ₃	1.4		(CH ₃) ₃ C	1250
(CH ₃) ₃ C	1.5			
NH	5.3 d	J = 7		

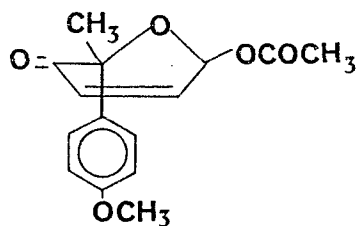


Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR CDCl_3 60 MHz			IR	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
H ₁	6.4 d	$J_{1,2} = 3$	NH	3380
H ₂	6.8 dd	$J_{1,2} = 3$ $J_{2,3} = 10$	CH, CH ₃	2980, 2940
H ₃	6.1 d	$J_{2,3} = 10$	$-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}- \end{matrix}$	1755
H ₅	4.6 q	$J = 7$	$\text{NHC} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}- \end{matrix}$	1705
CH ₃ -	1.3		O=C-C=	1690
-CHCH ₃	4.3 dq	$J = 7$	C-O-C	1450
-CHCH ₃	1.3 d	$J = 7$	(CH ₃) ₃ C-	1250
(CH ₃) ₃ C	1.4 s			
NH	5.1 d	$J = 7$		

6-ακετυλοξυ-2-μεθυλο-2-π-μεθοξυ-φαινυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνη

N _o .	<u>215</u>
M.B.	276.29
M.T.	C ₁₅ H ₁₆ O ₅
απόδοση	90 %



χρώμα	λάδι
διαλ. κρ.	
Σ.Τ.	
$[\alpha]_D^{20}$	

Μέθοδος παρασκευής

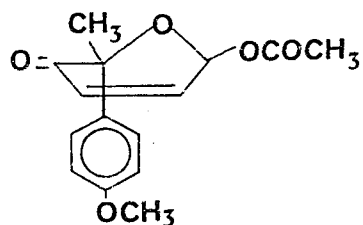
Σε 117 mg της 214 (0.5 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 4 ml άνυδρου οξικού αιθυλεστέρα, προσθέτονται στους -5°C 0.09 ml παγόμορφου CH_3COOH (1.5 mmol) και σε δόσεις 113 mg DCC (0.6 mmol) διαλυμένα σε 4 ml οξικού αιθυλεστέρα. Μετά 2 h διηθείται η DCU και εξουδετερώνεται το μείγμα της αντίδρασης με διάλυμα NaHCO_3 . Η οργανική στοιβάδα εκπλένεται με H_2O , στεγνώνεται με MgSO_4 και συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού.

Παρατηρήσεις:

Η μέθοδος είναι χρησιμότερη για 2H-πυραν-3(6H)-όνες ιδιαίτερα ευαίσθητες στο άλκαλι.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	αιθέρας : εξάνιο 6 : 4	0.62	H_2SO_4	μαύρο
	εξάνιο : οξ.αιθυλ. 7 : 3	0.71	H_2SO_4	μαύρο

Συντακτικός Τύπος

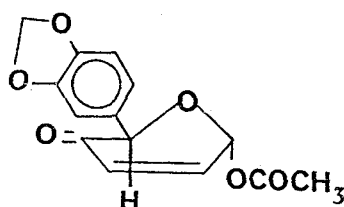


Φασματοσκοπικά δεδομένα

¹ H NMR			IR	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
Φ	7.0 d 6.6 d		CH ₃ - CH-	2930 m , 2850 w
H ₁	6.1 dd	J _{1,2} = 2 J _{1,3} = 1.8 J _{quotient} = $\frac{2}{1.8} \approx 1$	C \equiv O- O-	1755 s
H ₂	6.5 dd	J _{2,1} = 2 J _{2,3} = 10	COOCH ₃	1220 s , 1360 s
H ₃	6.0 dd	J _{3,1} = 1.8 J _{3,2} = 10	αρωματ.	1610 m
OCH ₃	3.7 s			
-COCH ₃	2 s			
-CH ₃	1.3 s			

6-ακετυλοξυ-2-(3,4-μεθυλενοδιοξυ-φαινυλο)-2H-πυραν-3(6H)-όνη

N.	
M.B.	276.24
M.T.	C ₁₄ H ₁₂ O ₆
απόδοση	92 %



χρώμα	στερεό λευκό
διαλ. κρ.	εξάνιο - AcOEt
Σ.Τ.	98° C
[α] _D ²⁰	

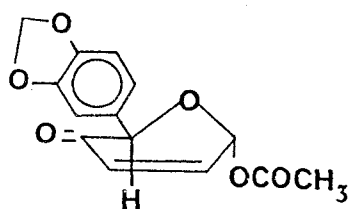
Μέθοδος παρασκευής

Σε 0.4 ml παγόμορφου CH₃COOH, 15 mg DMAP και 440 mg της 6-υδροξυ-2-(3,4-μεθυλενοδιοξυ-φαινυλο)-2H-πυραν-3(6H)-όνης 216 που έχουν διαλυθεί σε 5 ml άνυδρου THF, προσθέτονται κατά δόσεις στους 0° C, 440 mg DCC (2.4 mmol) διαλυμένα σε 4 ml THF.

Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 5 min στους 0° C και 2 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Διηθείται η DCU και το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το προϊόν εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ και εκπλένεται δύο φορές με διάλυμα HCl 0.2 N, με NaHCO₃ και H₂O κορεσμένο σε NaCl. Μετά τη συμπύκνωση του διαλύτη το προϊόν καταβυθίζεται με αιθέρα και εξάνιο.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : AcOEt 9 : 1 (3 φορές)	0.59	H ₂ SO ₄	κίτρινο
	εξάνιο : AcOEt 7 : 3	0.83	H ₂ SO ₄	κίτρινο

Συντακτικός Τύπος

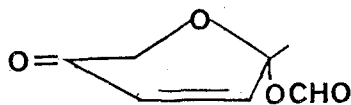


Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR			IR	KBr
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
H ₁	6.05 d	$J_{1,2} = 3$	=CH	3080
Φ	6.90 m		-C=C-	1610
H ₂	6.90 dd		$\text{CH}_2 \begin{matrix} \swarrow \text{O} \\ \searrow \text{O} \end{matrix}$	1245 , 1030
H ₃	6.30 d	$J_{2,3} = 10$	C-O-C	1160
H ₅	5.35 s		=C-C=O	1700
-OCH ₂ -O	5.9 s		$\text{C} \begin{matrix} \swarrow \text{O} \\ \searrow \text{O} \end{matrix}$	1735
COCH ₃	2.10 s		>CH-, CH ₃ -	2880 , 2990 , 2950

6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, μυρμηκικός εστέρας

N _o	
M.B.	142.11
M.T.	C ₆ H ₆ O ₄
απόδοση	89 %



χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	αιθέρας - εξάνιο
Σ.Τ.	48° C
$[\alpha]_D^{20}$	

Μέθοδος παρασκευής

Σε 0.11 ml HCOOH 98 % , 2 mg DMAP και 230 mg 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης 168 (2.0 mmol) που έχουν διαλυθεί σε 5 ml THF, προσθέτονται στους 0°C 450 mg DCC (2.2 mmol) διαλυμένα σε 3 ml THF . Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 5 min στους 0° C και 2 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Διηθείται η DCU και το προϊόν εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ . Η στοιβάδα του CH₂Cl₂ εκπλένεται δύο φορές με HCl 0.2 N , με NaHCO₃ και H₂O κορεσμένο σε NaCl . Το προϊόν παραλαμβάνεται μετά την απομάκρυνση του διαλύτη και ανακρυσταλλώνεται από αιθέρα - εξάνιο.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : AcOEt 7 : 3	0.69	H ₂ SO ₄	μαύρο

Συντακτικός Τύπος

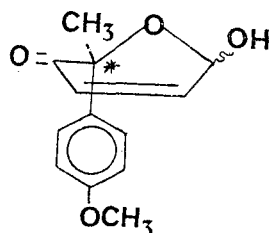


Φασματοσκοπικά δεδομένα

¹ H NMR CDCl ₃ 60 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
H C=O	8.1 s		CH=	3080
H ₂	6.9 dd	J _{1,2} = 4 J _{2,3} = 10	-CH ₂ - , >CH-	2940
H ₁	6.5 d	J _{1,2} = 4	H C=O	1730
H ₃	6.2 d	J _{2,3} = 10	-C=C-	1635
H _{5a}	4.6 d	J _{5a,5e} = 16		
H _{5e}	4.1 d		O C-C=	1695

		C%	H%	N%
ΑΝΑΛΥΣΗ	θεωρ.	50.71	4.26	-
	πειρ.	50.61	4.08	-

N _o .	
M.B.	234.26
M.T.	C ₁₃ H ₁₄ O ₄
απόδοση	84 %



χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	αιθέρας + εξάνιο
Σ.Τ.	
$[\alpha]_D^{20}$	-157° (C=1 CHCl ₃)

Μέθοδος παρασκευής

100 mg (0.25 mmol) 6-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-L-αλανυλοξυ-2-μεθυλο-2-π-μεθοξυ-φαινυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνης με $R_f = 0.52$ (σε εξάνιο - AcOEt 7 : 3), αναδεύονται με 0.4 ml HCOOH 98 % σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 15 min. Το προϊόν εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα και εκπλένεται η οργανική στοιβάδα με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ μέχρι να εξουδετερωθεί και στη συνέχεια με H₂O κορεσμένο σε KCl. Στεγνώνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται σε μικρότερο όγκο. Η 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη παραλαμβάνεται με διήθηση αφού καταβυθισθεί με αιθέρα και εξάνιο και καθαρίζεται με παρασκευαστική χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας, ώστε να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της οπτικής στροφικής της ικανότητας.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : AcOEt 6 : 4	0.30	H ₂ SO ₄	κιτρινοκαφέ

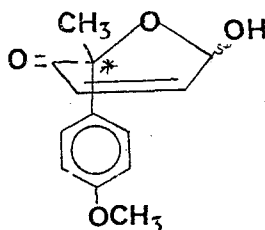
Συντακτικός Τύπος

Προϊόν με $[\alpha]_D^{20} = -157^\circ$ (C = 1 CHCl₃)

Φασματοσκοπικά δεδομένα

¹ H NMR CDCl ₃ 60 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
Φ	7.2 d, 6.9 d		-OH-	3450
H ₁	5.4 dd	$J_{\text{quotient}} = \frac{J_{1,2}}{J_{1,3}} = 1$	=C-C=O	1685
H ₂	6.8 dd	J _{1,2} = 1.5 J _{2,3} = 10	-C=C-	1620
H ₃	6.2 dd	J _{1,3} = 1.5	-C-O-C-	1080 ~ 1030
-OCH ₃	3.8 s		C=C	3020
CH ₃ -	1.6		>CH-, -CH ₃	2960 , 2880
OH	3.3			

N.	
M.B.	234.26
M.T.	C ₁₃ H ₁₄ O ₄
απόδοση	84 %



χρώμα	λευκό
διαλ. κρ.	αιθέρας + + εξάνιο
Σ.Τ.	
$[\alpha]_D^{20}$	+154° (C=1 CHCl ₃)

Μέθοδος παρασκευής

100 mg (0.25 mmol) 6-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-L-αλανυλοξυ-2-μεθυλο-2-π-μεθοξυ-φαινυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνης με $R_f = 0.50$ (σε εξάνιο : AcOEt 7 : 3) αναδεύονται με 0.4 ml HCOOH 98 % σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 15 min. Το προϊόν εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα και η οργανική στοιβάδα εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ μέχρι να εξουδετερωθεί και με H₂O κορεσμένο σε KCl. Στεγνώνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται σε μικρότερο όγκο. Η 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη καταβυθίζεται με αιθέρα και εξάνιο και καθαρίζεται με παρασκευαστική χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας, ώστε να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της οπτικής στροφικής της ικανότητας.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : AcOEt 6 : 4	0.30	H ₂ SO ₄	κιτρινόκαφέ

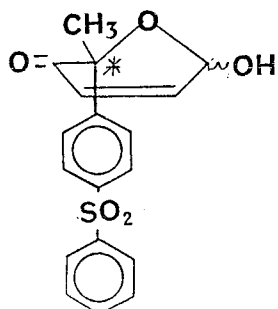
Συντακτικός Τύπος

Προϊόν με $[\alpha]_D^{20} = +154^\circ$ (C = 1 CHCl₃)

Φασματοσκοπικά δεδομένα

¹ H NMR CDCl ₃ 60 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
Φ	7.2 d 6.9 d		-OH	3455
H ₁	5.5 ddd	J _{1,2} = J _{1,3} = 1.5 J _{1,OH} = 8 J _{quotient} = $\frac{J_{1,2}}{J_{1,3}} = 1$	CH= CH ₃ ⁻ , CH- O=C-C= -C=C- C-C-C	3080, 3020 2980, 2950, 2850 1700 1620 1155 - 1030
H ₂	6.7 dd	J _{1,2} = 1.5 J _{2,3} = 10		
H ₃	6.2 dd			
-OCH ₃	3.8			
CH ₃ ⁻	1.6	J = 8		
OH	3.1 d			

N _o .	
M.B.	344.39
M.T.	C ₁₈ H ₁₆ O ₅ S
απόδοση	83 %



χρώμα	λευκό
διαλ. κρ.	αιθέρας + εξάνιο
Σ.Τ.	
$[\alpha]_D^{20}$	-59.0° (C=1 CHCl ₃)

Μέθοδος παρασκευής

100 mg (0.19 mmol) 6-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-L-αλανυλοξυ-2-μεθυλ-2-π-φαινυλσουλφονυλ-φαινυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνης με $R_F = 0.47$ (σε εξάνιο : AcOEt 6.5 : 3.5) αναδεύονται με 0.3 ml HCOOH 98 % σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 15 min. Το προϊόν εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα και η οργανική στοιβάδα εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ μέχρι να εξουδετερωθεί και με H₂O κορεσμένο σε KCl. Στεγνώνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται σε μικρότερο όγκο.

Η 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη καταβυθίζεται με αιθέρα και εξάνιο και καθαρίζεται με παρασκευαστική χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας.

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : AcOEt 7 : 3	0.28	H ₂ SO ₄	κίτρινο καφέ

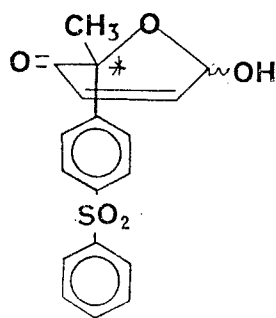
Συντακτικός Τύπος

Προϊόν με $[\alpha]_D^{20} = -59.0^\circ$ (C = 1 CHCl₃)

Φασματοσκοπικά δεδομένα

¹ H NMR CDCl ₃ 60 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
φ	7.9 7.5		-OH	3380
H ₁	5.4 dd	J _{1,2} = J _{1,3} = 1.5 J _{quotient} = $\frac{J_{1,2}}{J_{1,3}} = 1$	CH= >CH- , CH ₃ ⁻	3080 2990 , 2945
H ₂	6.8 dd	J _{2,3} = 10	O=C-C=	1680
H ₃	6.1 dd			
CH ₃	1.7 s			

N _o .	
M.B.	344.39
M.T.	C ₁₈ H ₁₆ O ₅ S
απόδοση	83 %



χρώμα	λευκό
διαλ. κρ.	αιθέρας + + εξάνιο
Σ.Τ.	
$[\alpha]_D^{20}$	+58.5 ^o (C=1 CHCl ₃)

Μέθοδος παρασκευής

100 mg (0.19 mmol) 6-tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-L-αλανυλοξυ-2-μεθυλ-2-π-φαινυλσουλφονυλο-φαινυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνης με $R_f = 0.38$ (σε εξάνιο : AcOEt 6.5 : 3.5), αναδεύονται με 0.3 ml HCOOH 98 % σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 1.5 min. Το προϊόν εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα και η οργανική στοιβάδα εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ μέχρι να εξουδετερωθεί και με H₂O κορεσμένο σε KCl. Στεγνώνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται σε μικρότερο όγκο. Η 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη καταβυθίζεται με αιθέρα και εξάνιο και καθαρίζεται με παρασκευαστική χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας.

T.L.C.	Σύστημα	R _f	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : AcOEt 7 : 3	0.28	H ₂ SO ₄	κίτρινο καφέ

Συντακτικός Τύπος

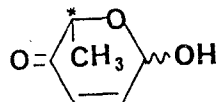
Προϊόν με $[\alpha]_D^{20} = +58.5^\circ$ (C=1 CHCl₃)

Φασματοσκοπικά δεδομένα

¹ H NMR CDCl ₃ 60 MHz			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm ⁻¹
φ	7.9 7.6		-NH-	3380
H ₁	5.4 dd	J _{1,2} = J _{1,3} = 1.5 J _{quotient} = $\frac{J_{1,2}}{J_{1,3}} = 1$	CH=	3080
			CH- , CH ₃ -	2990 , 2940
			C=O-C=C	1690
H ₂	6.8 dd	J _{2,3} = 10		
H ₃	6.1 dd			
CH ₃	1.7 s			

2,3,6-τριδεοξυ-L-γλυκερο-εξ-2-ενοπιρανο-4-ουλόζη

N.	229
M.B.	128.13
M.T.	C ₆ H ₈ O ₃
απόδοση	85%



χρώμα	λευκό στερεό
διαλ.κρ.	αιθέρας εξάνιο
Σ.Τ.	
$[\alpha]_D^{20}$	+47.3° (C=1.95 CHCl ₃)

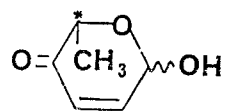
Μέθοδος παρασκευής

210 mg της tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-L-αλανυλοξυ-2,3,6-τριδεοξυ-α,L-γλυκερο-εξ-2-ενοπιρανο-4-ουλόζης 227 (0.7 mmol) και 0.7 ml HCOOH 98% αναδεύονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 15 min περίπου. Το προϊόν εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα και η οργανική στοιβάδα εκπλένεται με 5 ml κορεσμένου διαλύματος NaHCO₃ και 5 ml H₂O κορεσμένο με KCl. Στεγνώνεται με MgSO₄ και το προϊόν καθαρίζεται με παρασκευαστική χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας.

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : AcOEt 7 : 3	0.32	H ₂ SO ₄	κίτρινο

Συντακτικός Τύπος

229

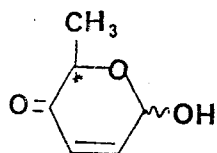


Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
H ₁	5.7 d	$J_{1,2} = 3$	-OH	3500 b
H ₂	7.0 dd	$J_{1,2} = 3$ $J_{2,3} = 10$	=C-C=O	1680
H ₃	6.2 dd		-C-O-C-	1155
H ₅	4.6 q	$J = 7$		
OH	3.2			
CH ₃	1.4 d	$J = 7$		

2,3,6-τριδεοξυ-D-γλυκερο-εξ-2-ενοπιρανο-4-ουλόζη

N _o .	<u>230</u>
M.B.	128.13
M.T.	C ₆ H ₈ O ₃
απόδοση	85 %

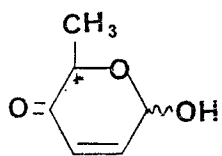


χρώμα	λευκό στερεό
διαλ. κρ.	αιθέρας + + εξάνιο
Σ.Τ.	
$[\alpha]_D^{20}$	-44.9° (C=1.45 CHCl ₃)

Μέθοδος παρασκευής

140 mg της tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-L-αλανυλοξυ-2,3,6-τριδεοξυ-α,D-γλυκερο-εξ-2-ενοπιρανο-4-ουλόζης 228 (0.47 mmol) και 0.5 ml HCOOH 98 % αναδεύονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 15 min περίπου. Το προϊόν εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική στοιβάδα εκπλένεται με 5 ml κορεσμένου διαλύματος NaHCO₃ και με 5 ml H₂O κορεσμένο σε KCl. Στεγνώνεται με MgSO₄. Το προϊόν καθαρίζεται με παρασκευαστική χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας.

T.L.C.	Σύστημα	R _F	εμφάνιση	χρώμα
	εξάνιο : AcOEt 7 : 3	0.32	H ₂ SO ₄	κίτρινο



Φασματοσκοπικά δεδομένα

^1H NMR			IR KBr	
H	δ ppm	J Hz	ομάδα	απορρόφηση cm^{-1}
H ₁	5.7 dd	$J_{1,2}=4$ $J_{1,3}=3$	-OH	3500 b
H ₂	6.9 dd	$J_{2,3} = 10$	=C-C=O	1685
H ₃	6.1 dd		-C-O-C-	1155
H ₅	4.7 q	J = 7		
OH	3.8			
CH ₃	1.4 d	J = 7		

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Η διατριβή αυτή αποτελείται από τρία μέρη. Το Α' μέρος που περιέχει τέσσερα κεφάλαια, είναι μια συνοπτική βιβλιογραφική ανασκόπηση των θεμάτων των σχετικών με το περιεχόμενο της εργασίας. Το Β' μέρος περιέχει το σκοπό και τις ίδιες εργασίες αναλυμένα σε τρία κεφάλαια. Το Γ' μέρος περιλαμβάνει τα πειραματικά δεδομένα και τη βιβλιογραφία.

Ειδικότερα, το πρώτο κεφάλαιο αναφέρεται περιληπτικά στα αμινοκυκλιτολο-αντιβιοτικά, στη δομή, στον τρόπο δράσης, στις χρήσεις και στα μειονεκτήματά τους. Επίσης, αναφέρεται στη σύνθεση της νεαμίνης και στα προβλήματα που αντιμετωπίζονται στην ολική σύνθεση ενός αντιβιοτικού. Μελετώνται διεξοδικά οι χημικές τροποποιήσεις, καθώς και η σχέση δομής και δραστηριότητας της νεαμίνης. Τέλος, αναφέρεται στην τεχνική της μουτασύνθεσης και στις προσπάθειες που γίνονται για να βρεθεί η σχέση μεταξύ μεταλλαγμένων μυκήτων και τροποποιημένων παραγώγων της 2-δεοξυστρεπταμίνης, ώστε να βιοσυντεθούν νέα αντιβιοτικά. Κάτι που μέχρι σήμερα γίνεται ημιεμπειρικά.

Το δεύτερο κεφάλαιο αναφέρεται στις 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνες, στην ονοματολογία, στη στερεοχημεία και στις μεθόδους παρασκευής τους, τόσο από παράγωγα φουρφουρυλαλκοολών, όσο και από σάκχαρα. Από τις αντιδράσεις τους αναφέρονται μόνο εκείνες της αναγωγής του καρβονυλίου καθώς και οι αντιδράσεις προσθήκης, τύπου Michael, στο συζυγιακό διπλό δεσμό. Ακόμη, αναφέρεται στη χρησιμότητα των 2H-πυραν-3(6H)-ονών ως κοκκιδιοστατικά, μυκητοκτόνα, αντιμικροβιακά και ως ενδιάμεσα στη σύνθεση σακχάρων, φερομονών, στεροειδών, αντιβιοτικών κλπ.

Το τρίτο κεφάλαιο αναφέρεται στις ασθένειες που οφείλονται στο *Botrytis cinerea* και μαστίζουν την Ελληνική Γεωργία. Καθώς και στο μυκητοκτόνο αντιβιοτικό προουμικίνη, στη δομή, στον τρόπο δράσης, στις παρασκευές, στα ανάλογα που έχουν συντεθεί και στη μοναδική -στη βιβλιογραφία- σύνθεση της 3-δεοξυπροουμικίνης. Ενώς αντιβιοτικού με καλύτερη μυκητοκτόνο δράση από το μητρικό και παρόμοια με αυτό, αντιλευχαιμική.

Το τέταρτο κεφάλαιο αναφέρεται στα αμινοσάκχαρα, στη σύνθε-

ση και στις αντιδράσεις σχηματισμού των ακυλοξυ- παραγώγων τους. Επίσης, στη σημασία των L σακχάρων, ως γλυκαντικών υλών για τη διατροφή διαβητικών και παχύσαρκων ατόμων, καθώς και ως συστατικών αντιβιοτικών και αντικαρκινικών φαρμάκων.

Το πέμπτο κεφάλαιο αναφέρεται στους στόχους της διατριβής που είναι :

- α) Η σύνθεση των 6'-N παραγώγων της νεαμίνης, καθώς και των μονο και διπαραγώγων της 2-δεοξυστρεπταμίνης με αμινοξέα με σκοπό να δοθούν για μουτασύνθεση νέων αντιβιοτικών. Παράλληλα, τα παράγωγα της νεαμίνης μπορούν να μελετηθούν ως προς την αντιμικροβιακή τους δράση.
- β) Η ολική σύνθεση του μυκητοκτόνου και αντιλευχαιμικού αντιβιοτικού, 3-δεοξυπρουμυκίνη, από φθηνή πρώτη ύλη μη σακχαρικής προέλευσης και
- γ) Ο διαχωρισμός των οπτικών αντιπόδων των ρακεμικών 2H-πυραν-3(6H)-ονών.

Το έκτο κεφάλαιο αναφέρεται στη σύνθεση των 6'-N παραγώγων της νεαμίνης και των μονο και διπαραγώγων της 2-δεοξυστρεπταμίνης με τα αμινοξέα αλανίνη, φαινυλαλανίνη και λυσίνη. Τα επιθυμητά 6'-N παράγωγα της νεαμίνης παρασκευάζουμε με δύο συνθετικές πορείες. Είτε μέσω του παραγώγου της νεαμίνης όπου όλες οι υδροξυλομάδες και όλες οι αμινομάδες πλην της αμινομάδας στον C-6' είναι προστατευμένες, οπότε η σύζευξη στον C-6' είναι προκαθορισμένη. Είτε με απ' ευθείας -σ' ένα στάδιο- σύζευξη της C-6' αμινομάδας με τα αμινοξέα, στηριζόμενοι στη στερεοχημική παρεμπόδιση που παρουσιάζουν οι υπόλοιπες αμινομάδες. Η σύζευξη τόσο της νεαμίνης, όσο και της 2-δεοξυστρεπταμίνης γίνεται είτε με τη μέθοδο των μεικτών ανυδριτών, είτε με τη μέθοδο των ενεργών εστέρων. Τα προϊόντα που λαμβάνονται είναι έτοιμα για μουτασύνθεση, καθ' όσον περιέχουν το δομικό λίθο που είναι απαραίτητος στη μουτασύνθεση των νέων αμινοκυκλιτολο- αντιβιοτικών δηλαδή το μόριο της 2-δεοξυστρεπταμίνης. Επίσης, γίνεται εκτίμηση της αντιμικροβιακής δράσης των παραγώγων της νεαμίνης.

Τα συμπεράσματά μας συνοψίζονται στα εξής : Η παρουσία του αμινοξέος μειώνει τη δραστηριότητα κατά της E. Coli 26, διατηρεί τη δραστηριότητα κατά του Streptoc. aureus 6057-I, ενώ η παρουσία της νεαμίνης αυξάνει τη δραστηριότητα κατά του αρνητικού κατά

Gram βακτηρίου *Pseudomonas aeruginosa* 9027 .

Το έβδομο κεφάλαιο αναφέρεται στη σύνθεση της 3-δεοξυπρουμυκίνης. Την 3-δεοξυπρουμυκίνη συνθέτουμε σε 11 στάδια από πρώτη ύλη τη φουρφουρυλαλκοόλη δηλαδή μια μη σακχαρική ένωση και σε συνολική απόδοση 7 % . Τα στάδια που απαιτούνται είναι λιγότερα, χωρίς επίπονους διαχωρισμούς και με καλύτερη απόδοση από τη μέθοδο που αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Για την πραγματοποίηση της σύνθεσης μελετούνται :

- α) Οι συνθήκες σχηματισμού των βενζυλοξυ-παραγωγών των 2H-πυραν-3(6H)-ονών. Αναπτύσσονται δύο απλές μέθοδοι παρασκευής αυτών των παραγώγων σ' ένα στάδιο, ενώ η υπάρχουσα στη βιβλιογραφία πορεία απαιτεί δύο στάδια.
- β) Η διερεύνηση της προσθήκης του $-N_3$ στο κέντρο Michael σε 2H-πυραν-3(6H)-όνες με όμοιους υποκαταστάτες στον C-5. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στα εξής: Η προσθήκη του αζιδίου γίνεται τόσο από την αξονική, όσο και από την ισημερινή θέση. Η αναγωγή όμως του καρβονυλίου στα προϊόντα προσθήκης παρουσιάζει στερεοεπιλεκτικότητα. Το ισομερές με το αξονικό αζίδιο ανάγεται και η υδροξυλομάδα προσανατολίζεται αξονικά. Η διαμόρφωση όμως αυτή δεν είναι σταθερή λόγω απώσεων με αποτέλεσμα το προϊόν να αναστρέφεται και να επικρατεί η 1C_4 διαμόρφωση. Το ισομερές με το ισημερινό αζίδιο ανάγεται και σταθεροποιείται με την υδροξυλομάδα ισημερινή στην 4C_1 διαμόρφωση.
- γ) Η προσθήκη βενζυλαμίνης στο κέντρο Michael που γίνεται για πρώτη φορά στις 2H-πυραν-3(6H)-όνες. Η προσθήκη γίνεται τόσο στην αξονική θέση, όσο και στην ισημερινή. Η εισαγωγή δε μιας προστατευμένης αμινομάδας σ' ένα στάδιο, στον C-2 των σακχάρων έχει ιδιαίτερη σημασία στη σύνθεση των αμινοσακχάρων. Άλλωστε η δυνατότητα εισαγωγής της αμινομάδας σε θέση αξονική είναι ιδιαίτερα ελκυστική γιατί επιτρέπει τη σύνθεση ορισμένων φυσικών αμινοσακχάρων με την αμινομάδα στον C-2 αξονικά προσανατολισμένη.
- δ) Η στερεοχημεία των δύο ισομερών 2-αμινο-4-αζιδο-σακχάρων που αποτελούν την πρόδρομο ένωση στη σύνθεση του επιθυμητού διαμυνοσακχάρου, από τα ομοπυρηνικά και ετεροπυρηνικά φάσματα NMR δύο διαστάσεων (Τεχνικές πρωτοποριακές στον Ελληνικό χώρο).

- ε) Η εκλεκτική υδρογόνωση της αζιδομάδας του C-4, παρουσία της βενζυλοξυκαρβονυλο-ομάδας με την οποία είναι προστατευμένη η αμινομάδα του C-2. Η χρησιμοποίηση μείγματος διοξανίου - τριαιθυλαμίνης ως διαλύτη και η αυστηρά καθορισμένη χρονική διάρκεια της αντίδρασης που εξαρτάται από το ισομερές, επιτρέπει την εκλεκτική αναγωγή του αζιδίου.
- στ) Οι συνθήκες της ποσοτικής σύζευξης της D-αλανίνης με το αμινοσάκχαρο. Η μέθοδος των μεικτών ανυδριτών δίνει την καλύτερη απόδοση.

Το όγδοο κεφάλαιο αναφέρεται στον ποσοτικό διαχωρισμό των οπτικών αντιπόδων των 2H-πυραν-3(6H)-ονών, που δεν έχει αναφερθεί ποτέ μέχρι σήμερα και είναι ιδιαίτερης σημασίας για τη σύνθεση οπτικώς ενεργών σακχάρων. Οι 2H-πυραν-3(6H)-όνες που παρασκευάζονται από μη σακχαρικό πρόδρομο είναι ρακεμικές. Μπορούν όμως με τη μέθοδό μας να διαχωρισθούν σε δύο στάδια και με πολύ καλή απόδοση.

Αρχικά γίνεται η σύζευξη της ενόνης με την οπτικώς ενεργή tert-βουτυλοξυκαρβονυλο-L-αλανίνη, εστερικά. Ο εστερικός αυτός δεσμός δημιουργείται χρησιμοποιώντας δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμίδιο παρουσία καταλυτικής ποσότητας 4-διμεθυλαμινο-πυριδίνης. Οι συνθήκες αυτές, όπως αποδείξαμε κατά τη σύνθεση των ακετυλοξυ-παραγώγων οδηγούν σ' ένα ανωμερές, σε αντίθεση με τη γνωστή από τη βιβλιογραφία μέθοδο παρασκευής των ακετυλοξυ-παραγώγων που οδηγεί σε μείγμα των δύο ανωμερών. Τα διαστερομερή παράγωγα των 2H-πυραν-3(6H)-ονών με το αμινοξύ χωρίζονται με χρωματογραφία στήλης. Η δε οπτικώς ενεργή 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη απελευθερώνεται μετά από όξινη υδρόλυση (με HCOOH) του εστερικού δεσμού, σε συνθήκες που δεν τη θίγουν.

Η επιβεβαίωση του διαχωρισμού των οπτικών αντιπόδων γίνεται με τη σύνθεση ενός φυσικού προϊόντος, της L-ακουλόζης από τη ρακεμική 2-μεθυλ-6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη και σύγκριση της οπτικής στροφικής της ικανότητας με αυτή της βιβλιογραφίας.

Το αμινοξύ στη θέση C-1 εκτός από το ρόλο που παίζει στο διαχωρισμό των οπτικών αντιπόδων των ρακεμικών 2H-πυραν-3(6H)-ονών, μπορεί να χρησιμεύσει επί πλέον και ως προστατευτική ομάδα του υδροξυλίου κατά τη σύνθεση οπτικώς καθαρών σακχάρων από ρακεμικές 2H-πυραν-3(6H)-όνες καθ' όσον μπορεί να απομακρυνθεί εύκολα στο τελευταίο στάδιο.

S U M M A R Y

The work described in this thesis may be considered as a mission oriented research since its target was the synthesis of medicinally interesting compounds. More specifically in this thesis is described: The synthesis of molecules suitable for the mutasynthesis of aminocyclitol antibiotics, the synthesis of the antibiotic 3-deoxyprumycin and the separation (resolution) of optically active 2H-pyran-3(6H)-ones.

The first four chapters which may be considered as introduction review the following :

- i) Aminocyclitol antibiotics, their chemistry and their mutasynthesis.
- ii) The chemistry of 2H-pyran-3(6H)-ones.
- iii) *Botrytis cinerea*, its harmful effects in the Agriculture and the antibiotic prumycin which can be used against it.

Derivatives of 6'-N neamine with alanine, phenylalanine and lysine were synthesized either using active esters method, in one step, under controlled conditions, or using mixed anhydride method after blocking every functional group of neamine and leaving the 6'-N amino group free to react.

Similarly 1,3-di-amino acid and mono-amino acid derivatives of 2-deoxystreptamine were synthesized to be used for mutasynthesis. It was found that 6'-N-alanyl derivative of neamine was more active against the Gram negative bacteria of *Pseudomonas aeruginosa* 9027 than neamine itself. This may be an indication that antibiotics which will be produced by the 6'-N amino acid derivatives of neamine may be active or may possess a different spectrum of activity.

Prumycin is an antifungal and antileukemic antibiotic. It has been reported that 3-deoxyprumycin 104 is more potent against certain fungi and equally active as antileukemic agent. We have synthesized 104 starting from 6-benzyloxy-2H-pyran-

-3(6H)-one 169 as it is depicted in Fig. 146

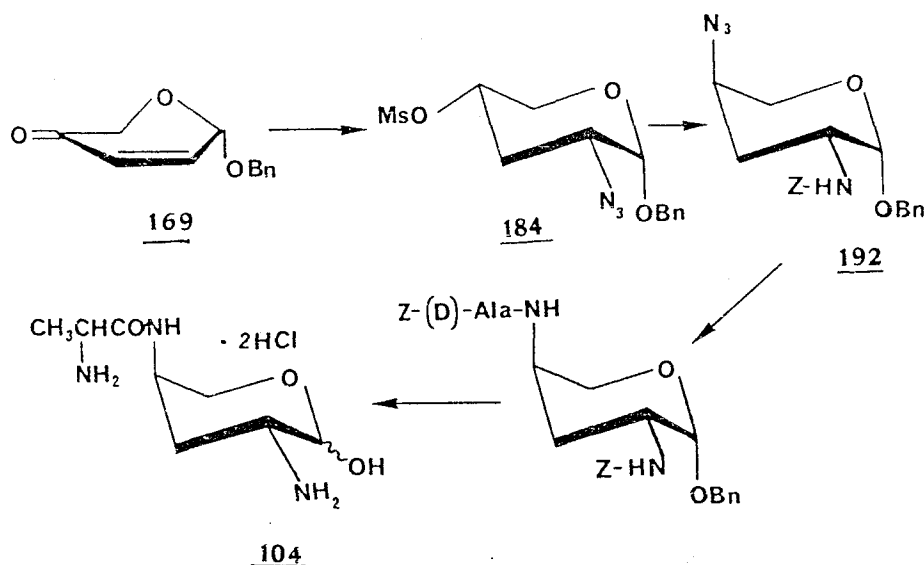


Fig. 146. Synthesis of 3-deoxyprumycin via 2H-pyran-3(6H)-one

Following the familiar to our lab methodology of Michael addition of azide anion we have received a mixture of axially and equatorially oriented azide adducts, which subsequently were reduced in situ under pH controlled media. The isomeric products received by the latter stereospecific reduction yielded for the axially oriented azide adduct, axially oriented hydroxy group. While the equatorially oriented one yielded equatorially oriented hydroxy group. These isomeric products were separated by column chromatography and mesylated. Compound 184 gave in three steps compound 192. Controlled reduction of 192, subsequent coupling with Z-D-alanine followed by hydrogenation (total deblocking), afforded 3-deoxyprumycin 104 in 7% total yield.

2H-pyran-3(6H)-ones, which can be prepared from furfuryl alcohols by established oxidative procedures, are useful synthetic intermediates in the synthesis of racemic D,L sugars. Several 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-ones were esterified with Boc-Ala-OH in high yield. Diastereomeric 6-O-(Boc-alanyl)-2H-pyran-3(6H)-ones can be easily separated by column chromatography. The ester bond was carefully hydrolysed (HCOOH), under conditions which do

not affect the moderately stable 2H-pyran-3(6H)-ones.

Resolution of D,L-2H-pyran-3(6H)-ones gave a variety of optically pure compounds. Among those prepared is L-aulose a component of naturally occurring antibiotics. Since 2H-pyran-3(6H)-ones can be converted stereoselectively to sugars with various configurations our proposed sequence provides a simple and convenient method for the synthesis of D and L sugars from non carbohydrate precursors, using amino acid derivatives of 2H-pyran-3(6H)-ones as key intermediates.

Β Ι Β Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

- 1.α) Egorow, N. S. *Antibiotics, a scientific approach*; αγγλική μετάφραση Alexander Rosinkin; Mir. Publishers 1985, σελ. 374 .
β) σελ. 410 - 415 .
2. Whelton, A; Neu, C. *The aminoglycosides kidney disease*; Vol. 2 Marcel Dekker, Inc.: New York 1982 .
3. Davies, J; Smith, D. I. *Ann. Rev. of Microbiol.* 1978, 32, 464 .
4. Umezawa, H. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1974, 30, 183 - 225 .
5. Price, K. E.; Godfrey, J. C.; Kawaguchi, H. *Adv. Appl. Microbiol.* 1974, 18, 191 - 307 .
6. Rinehart, K. Jr.; Suami, T. *Aminocyclitol antibiotics ACS Symposium Series 125* Am. Chem. S.; Washington, D. C. 1980 .
7. Umezawa, S.; Tatsuka, K.; Tsuchiya, T.; Kitazawa, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn* 1967, 40, 2371 .
8. Kohno, H.; Fukami, H.; Nakajima, M. *Agric. Biol. Chem.* 1975, 39, 1091 .
9. Harayama; Tsuchiya, T.; Umezawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* 1979, 52 (12), 3626 - 3628 .
10. Suami, T.; Nishiyama, S.; Ishikawa, Y.; Katsura, S. *Carbohydr. Res.* 1977, 53, 187 .
11. Suami, T.; Nishiyama, S.; Ishikawa, Y.; Katsura, S. *Carbohydr. Res.* 1977, 53, 239 .
12. Nishiyama, S.; Ishikawa, Y.; Yamazaki, M.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1978, 51, 555 .
13. Reichman, U.; Hollenberg, D.; Chu, C.; Watanabe, K.; Fox, J. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 2042 .
14. Suami, T.; Kato, T. αδημοσίευτα αποτελέσματα .

15. Suami, T.; Iwata, K. αδημοσίευτα αποτελέσματα .
16. Susumu, Tohma; Toshio, Yoneta; Shunzo, Fukatsu *J. Antibiot.* 1980, 33 (6), 671 .
17. Shomura, T.; Ezaki, N.; Tsuruoka, T.; Niwa, T.; Akita, E.; Niida, T. *J. Antibiot.* 1970, 23, 155 .
18. Ito, T.; Akita, E.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *Agric. Biol. Chem.* 1970, 34, 980 .
19. Fukami, H.; Kitahara, K.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* 1976, 48, 545 .
20. Suami, T.; Nishiyama, S.; Ishikawa, Y.; Katsura, S. *Carbohydr. Res.* 1977, 56, 415 .
21. Ogawa, T.; Takamoto, T.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* 1974, 46, 4013 .
22. Takamoto, T.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* 1974, 46, 4009 .
23. Suami, T.; Nishiyama, S.; Ishikawa, Y.; Katsura, S. *Carbohydr. Res.* 1978, 65, 57 .
24. Rinehart, Jr. K. L. *Pure Appl. Chem.* 1977, 49, 1361 - 1384 .
25. Rosenbrook, Jr. W.; Carney, R. E. *J. Antibiot.* 1975, 28, 953 .
26. Rosenbrook, Jr. W.; Carney, R. E.; Egan, R. S.; Stanaszek, R. S.; Citovic, M.; Nishinaga, T.; Mochida, K.; Mori, Y. *J. Antibiot.* 1975, 29, 960 .
27. Jikihara, T.; Tsuchiya, T.; Umezawa, S.; Umezawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1973, 46, 3507 - 10 .
28. Umezawa, S.; Tsuchiya, T.; Jikihara, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* 1971, 24 (10), 711 - 712 .
29. Price, K.; Godfrey, J. C.; Kawaguchi, H. *Adv. App. Microbiol.* 1974, 18, 293 .
30. Gannas - Rodrinuez, A.; Ruiz. Poveda, S. G. *Carbohydr. Res.* 1977, 58, 379 .

31. Suami, T.; Nishiyama, S.; Ishikawa, Y.; Umemura, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1978, 51, 2354 .
32. Hanessian, S.; Vatele, J. M. *J. Antibiot.* 1980, 33 (6), 675 .
33. Pfeiffer, F.; Schmidt, S.; Kinzig, C.; Hoover, J.; Weisbach, J. *Carbohydr. Res.* 1979, 72, 119 - 137 .
34. Sitrin, R.; Pfeiffer, F.; Rosenbloom, J.; Cooper, D. *J. Antibiot.* 1980, 33 (4), 383 - 392 .
35. Kondo, S. *J. Antibiot.* 1979, 32, S - 228 .
36. Umezawa, S.; Umezawa, H.; Okazaki, Y.; Tsuchiya, T. *J. Antibiot.* 1971, 24, 485 - 487 .
37. Kawaguchi, H.; Naito, T.; Nakagawa, S.; Fujisawa, K. *J. Antibiot.* 1972, 25, 695 - 708 .
38. Umezawa, H.; Nishimura, Y.; Tsuchiya, T.; Umezawa, S. *J. Antibiot.* 1972, 25, 743 - 745 .
39. Wright, J. *J. C. S. Chem. Comm.* 1976, 206 .
40. α) Albert, R.; Dax, K.; Gassner, N.; Stutz, A.; Weidman, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 644 - 649 .
β) Nishimura, Y.; Umezawa, H. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 77 - 80 .
41. Shier, W.; Rinehart, Jr. K. L.; Gottlieb, D. *Proc. Nat. Acad. Sci U.S.* 1969, 63, 198 - 204 .
42. Cleophax, J.; Gero, S.; Leboul, J.; Akhtar, M.; Barnett, J.; Pearce, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 7110 - 7112 .
43. Sepulchre, A.; Quiclet, B.; Gero, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1980, II, 56 - 65 .
44. Sepulchre, A.; Quiclet, B.; Colas, C.; Rolland, A.; Cleophax, J.; Pearce, C.; Gero, S. *Abst. 18th Int. Conf. Antimicrob. Agents Chemother Atlanta; G* 1978 No 12 .
45. Shier, W.; Schaefer, W.; Gottlieb, P.; Rinehart, Jr. K. *Biochemistry* 1974, 13, 5073 - 5078 .
46. Kojima, M.; Satoh, A. *J. Antibiot.* 1973, 26, 784 - 786 .
47. Taylor, H.; Schimitz, H. *J. Antibiot.* 1976, 29, 532 - 535 .

48. Takeda, K.; Okumo, S.; Ohashi, Y.; Furumai, T. *J. Antibiot.* 1978, 31, 1023 - 1030 .
49. Takeda, K.; Kinumaki, A.; Hayasaka, H.; Yamaguchi, T.; Ito, Y. *J. Antibiot.* 1978, 31, 1031 - 1038 .
50. Takeda, K.; Kinumaki, A.; Okumo, S.; Matsushita, T.; Ito, Y. *J. Antibiot.* 1978, 31, 1039 - 1045 .
51. Rosi, D.; Goss, W.; Daum, S. *J. Antibiot.* 1977, 30, 88 - 97 .
52. Daum, S.; Rosi, D.; Goss, W. *J. Antibiot.* 1977, 30, 98 - 105 .
53. Daum, S.; Rosi, S.; Goss, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 283 - 284 .
54. Testa, R.; Wagman, G.; Daniels, P.; Weistein, M. *J. Antibiot.* 1974, 27, 917 - 921 .
55. Waitz, J.; Miller, G.; Mass, Jr. E.; Chiu, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1978, 13, 41 - 48 .
56. Nagacka, K.; Demain, A. *J. Antibiot.* 1975, 28, 627 - 635 .
57. Murno, M.; Taniguchi, M.; Rinehart, Jr. K. L.; Gottlieb, D.; Stoudt, T.; Rogers, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 4782 - 3 .
- 58.α) Zamojski, A. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1982, 40, 65 - 129 .
β) Geogriadis, M. *Trends in Medicinal Chemistry 88* Proceedings of the Xth International Symposium on Medicinal Chemistry; Budapest 1988; Elsevier 1989, σελ. 197 - 215 .
59. Achmatowicz, Jr. O.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Swierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* 1971, 1973 - 1996 .
- 60.α) Geogriadis, M.; Couladouros, E.; Polissiou, M.; Filippakis, S.; Metzafos, D.; Terzis, A. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3054 - 58 .
β) Geogriadis, M. *Chim. Chron. New Series* 1983, 12, 45 - 49 .
61. Döbereiner, J. *Ann.* 1832, 3, 141 .
62. Elming, N. *Adv. Org. Chem.* Vol. 2 p. 67 - 103 .

- 63.α) Weeks, P.; Kuhla, D.; Allingham, R.; Watson, H.; Wlodecki, B. *Carbohydr. Res.* 1977, 56, 195 .
- β) Weeks, P.; Brennan, T.; Brannegan, D.; Kuhla, D.; Elliot, M.; Watson, H.; Wlobecki, B.; Breitenbach, R. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1109 - 13 .
- γ) Wiesner, K.; Tasai, T.; Sen, A.; Kumar, K.; Tsubuki, M. *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 2632 .
64. Shono, T.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* 1976, 1363 .
65. Torii, S.; Tanaka, H.; Anoda, T.; Simizu, Y. *Chem. Lett.* 1976, 495 .
66. Couladouros, E.; Georgiadis, M. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2725 .
67. Lefebvre, Y. *Tetrahedron Lett.* 1972, 133 .
68. Lefebvre, Y.; Laliberté, R.; Médawar, G. *J. Med. Chem.* 1973, 16, 1084 - 1089 .
69. Georgiadis, M.; Lefebvre, Y. *Chim. Chronica New Series* 1983, 12, 45 - 59 .
- 70.α) Piancatelli, G.; Scettri, A.; D' Auria, M. *Tetrahedron Lett.* 1977, 25, 2199 - 200 .
- β) Piancatelli, G.; Scettri, A.; D' Auria, M. *Synthesis* 1982, R 245 .
71. Holder, N. *Chem. Rev.* 1982, 82, 287 - 332 .
72. Evans, M. *Methods Carbohydr. Chem.* 1980, 8, 313 .
- 73.α) Holder, N.; Fraser - Reid, B. *Can. J. Chem.* 1973, 51, 3357 .
- β) Fraser - Reid, B.; Walker, D.; Tam, S.; Holder, N. *Can. J. Chem.* 1973, 51, 3950 .
- 74.α) Ferrier, R.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. C* 1969, 570 .
- β) Hard, C.; Jenkins, H. *Carbohydr. Res.* 1966, 2, 240 .
75. Hanessian, H.; Tyler, P.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* 1981, 4583 .
76. Bollioger, H.; Prins, D. *Helv. Chem. Acta* 1946, 29, 1061 .
77. Richards, G. *J. Chem. Soc.* 1954, 4511 .

78. Fraser - Reid, B.; Boctoz, B. *Can. J. Chem.* 1969, 47, 393 .
79. Hicks, D.; Fraser - Reid, B. *Synthesis* 1974, 203 .
80. Ball, S.; Goodwin, T.; Morton, R. *Biochem. J.* 1948, 42, 516 .
81. Fraser - Reid, B.; Cathy, B.; Holder, N.; Yunker, M. *Can. J. Chem.* 1971, 49, 3038 .
82. Burton, J.; Overend, W.; Williams, N. *J. Chem. Soc.* 1965, 3433 .
83. Yunker, M.; Tam, S.; Hicks, D.; Fraser - Reid, B. *Can. J. Chem.* 1976, 54, 2411 .
84. Fraser - Reid, B.; McLean, A.; Usherwood, E.; Yunker, M. *Can. J. Chem.* 1970, 48, 2877 .
85. Fraser - Reid, B.; McLean, A.; Usherwood, E.; Yunker, M. *Can. J. Chem.* 1970, 48, 2877 - 84 .
86. Achmatowicz, Jr. O.; Gryniewicz, G.; Szechner, B. *Tetrahedron* 1976, 32, 1051 - 1054 .
87. Achmatowicz, Jr. O.; Gryniewicz, G. *Roczniki Chemii* 1976, 50, 719 - 727 .
88. Achmatowicz, Jr. O.; Gryniewicz, G. *Carbohydr. Res.* 1977, 54, 193 - 198 .
89. Achmatowicz, Jr., O.; Burzynska, M. *Tetrahedron* 1982, 38, 3507 - 3513 .
90. Fraser - Reid, B.; Radatus, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 6661 .
91. a) Achmatowicz, Jr. O.; Szechner, B. *Tetrahedron Lett.* 1972, 13, 1205 - 1208 .
b) Georgiadis, M. Research Report, Ayerst 1970 .
92. Gregersen, N.; Pedersen, C. *Acta Chem. Scand.* 1972, 26, 2695 - 2702 .
93. Leboul, J.; Cleophax, J.; Gero, S.; Rolland, A. *Tetrahedron* 1977, 33, 965 - 968 .
94. Cleophax, J.; Gero, S.; Leboul, J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1973, 710 - 711 .

95. Κουλαδούρος, Η. Διδ. Διατριβή Α.Γ.Σ.Α., Αθήνα 1984 .
96. Georgiadis, M. *J. Med. Chem.* 1976, 19, 346 - 349 .
97. Geraint, Jones *Tetrahedron Lett.* 1974, 26, 2231 - 2234 .
98. Paulsen, H.; Koebernick, W.; Koebernick, H. *Tetrahedron Lett.* 1976, 27, 2297 - 2300 . .
99. Gryniewicz, G.; Achmatowicz, Jr., O.; Barton, H. *Roczniki Chemii* 1977, 51, 1663 .
100. Chmielwski, M.; Maciejewski, S. *Carbohydr. Res.* 1986, 157, C1 - C3 .
101. Apostolopoulos. C.; Couladouros, E.; Georgiadis, M. *Xth International Symposium on Medicinal Chemistry Abst.* p. 126; Budapest, 1988 .
- 102.α) Sherk. A.; Fraser - Reid, B. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 932 - 935 .
- β) Jarosz, S.; Hicks, D.; Fraser - Reid, B. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 935 - 940 .
- γ) Plaumann, D.; Fitzsimmons, B.; Ritchie, B.; Fraser - Reid, B. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 941 - 946 .
103. Ireland, R.; Wuts, P.; Ernst, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3205 - 7 .
104. Card, P. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 2169 - 73 .
105. Achmatowicz, Jr. O.; Szechner, B. *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim* 1971, 19, 309 .
106. Cleophax, J.; Gero, S.; Jegou - Aumont, E.; Leboul, J.; Mercier, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun* 1975, 11 .
107. Walker, D.; Fraser - Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 6251 .
108. Fraser - Reid, B.; Walker, D. *Can. J. Chem.* 1980, 58, 2694 .
109. Paulsen, H.; Roden, K.; Sinnwell, U.; Koebernick, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1976, 15, 439 .
110. Brimacombe, J.; Hanna, R.; Mather, A.; Weakley, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* 1980, 1, 273 .

111. Ziegler, F. E.; Thottathil, J. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 4883 .
112. DeShong, P.; Ramesh, S.; Perez, J.; Bodish, C. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 2243 .
113. Fraser - Reid, B.; Jarosz, S. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 2533 .
114. Isobe, M.; Ichikawa, Y.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 4287 - 90 .
115. Ireland, R.; Daub, J. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 479 - 85 .
116. Srivastava, R.; Garthy, B.; Fraser - Reid, B. *Tetrahedron Lett.* 1974, 25, 2175 .
117. Torii, S.; Tanaka, H.; Takao, H. *Bull. Soc. Chem. Japan.* 1977, 50, 2823 - 4 .
118. Γεωργόπουλος, Σ. Πρόχειρες σημειώσεις μετασυλλεκτικής φυτοπαθολογίας Ε' έτους, Γεωργικών Βιομηχανιών Α.Γ.Σ.Α.
119. Παναγόπουλος, Χ. Ασθένειες λαχανικών βιομηχανικών και καλλωπιστικών Σημειώσεις μαθήματος, Αθήνα 1983 .
120. Hata, T.; Ohmura, S.; Katagiri, M.; Atsumi, K.; Awaya, J.; Higashikasa, S.; Yasui, K.; Terada, H.; Kuyama, S. *J. Antibiotics* 1971, 24, 900 - 901 .
- 121.α) Ohmura, S.; Katagiri, M.; Awaya, J.; Atsumi, K.; Olwa, R.; Hata, T.; Higashikawa, S.; Yasui, K.; Terada, H.; Kuyama, S. *Agric. Biol. Chem.* 1973, 37, 2805 - 2812 .
- β) Schwartz, J.; Katagiri, M.; Omura, S.; Tishler, M. *J. Antibiot.* 1974, 27, 379 - 385 .
- 122.α) Okubo, S.; Nakamura, N.; Ito, K.; Marumo, H.; Tanaka, M.; Ōmura, S. *J. Antibiotics* 1979, 32, 347 - 354 .
- β) Okubo, S.; Nakamura, N.; Morimoto, M.; Mineura, K.; Marumo, H.; Ōmura, S. *J. Antibiotics* 1980, 33, 221, 226, 231 .
123. Ohmura, S.; Katagiri, M.; Atsumi, K.; Hata, T.; Jakubowski, A.; Springs, E.; Tishler, M. *J. Chem. Soc. Perkin I* 1974, 1627 - 1631 .
124. Guthrie and Honeyman's *Introduction to Carbohydrate Chemistry* 4th edition Clarendon Press; Oxford, 1974, σελ. 60 .

125. Kuzuhara, H.; Emoto, S. *Tetrahedron Lett.* 1975, 22 + 23, 1853 - 56 .
126. Kuzuhara, H.; Oguchi, N.; Ohruai, H.; Emoto, S. *Carbohydr. Res.* 1972, 23, 217 .
127. Hasegawa, A.; Aritake, N.; Kiso, M. *Carbohydr. Res.* 1976, 52, 137 - 149 .
128. Hashimoto, H.; Chiba, F.; Nishide, T.; Yoshimura, J. *Carbohydr. Res.* 1978, 60, 75 - 84 .
129. Yasumasa, Hamada; Takayuki, Shioiri *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1193 - 1196 .
130. Hashimoto, H.; Araki, K.; Miyazawa, K.; Yoshimura, J. *Carbohydr. Res.* 1982, 99, 59 - 69 .
131. Umezawa, S.; Tsuchiya, T.; Muto, R.; Nishimura, Y.; Umezawa, H. *J. Antibiotics* 1971, 24, 274 - 5 .
132. Umezawa, S.; Nishimura, Y.; Watanabe, K.; Tsuchiya, T.; Umezawa, H. *J. Antibiotics* 1972, 25, 2847 .
133. Umezawa, H.; Umezawa, S.; Tsuchiya, T.; Muto, R. *J. Antibiotics* 1972, 25, 2842 .
134. Hashimoto, H.; Chiba, F.; Araki, K.; Yoshimura, J. *Carbohydr. Res.* 1979, 72, 261 - 266 .
135. Whistler, Roy; Doner, Landis *Methods Carb. Chem.* 1972, 6, 215 - 217 .
136. Richardson, A. *Methods Carb. Chem.* 1972, 6, 218 - 224 .
137. Reist, E. J.; Gruse, S. H. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 3029 .
138. Meyer zu Reckendorf *Chem. Ber.* 1969, 102, 4207 .
139. Brimacombe, J.; Ching, O.; Stacey, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, C 1270 .
140. Gill, P.; Horner, M.; Hough, L.; Richardson, A. *Carbohydr. Res.* 1971, 17, 213 .
141. Suami, T.; Shoji, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1970, 43, 2948 .
142. Kimmich, R.; Voelter, W. *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 1100 - 1104 .

143. Malik, A.; Afza, N.; Roosz, M.; Voelter, W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun* 1984, 1530 - 1531 .
144. Malik, A.; Kowollik, W.; Scheer, P.; Afza, N.; Voelter, W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun* 1984, 1229 - 1231 .
145. Lawton, B.; Szarek, W.; Jones, J. *Chem. Commun.* 1969, 787 .
146. Pauls, H.; Fraser - Reid, B. *Can. J. Chem.* 1984, 62, 1532 - 8 .
147. Paulsen, H.; Koebernick, H. *Chem. Ber.* 1976, 109, 104 - 111 .
148. Maehr, H.; Schaffner, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 1927 .
149. Ferrier, R.; Wethaviyasar, N. *J. Chem. Soc.* 1971, C 1907 .
150. Cuthrie and Honeyman's *Introduction to Carbohydrate Chemistry* 4th edition Clarendon Press; Oxford, 1974, σελ. 58 .
151. Stevens, C.; Bryant, C. *Methods Carboh. Chem.* 1972, 6, 235 - 238 .
152. Herscovici, J.; Egron, M.-J.; Antonakis, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1988, 1219 - 1226 .
153. Lemieux, R.; Georges, F.; Smiatacz, Z. *Can. J. Chem.* 1981, 59, 1433 .
154. Wolfrom, M.; Conigliaro, P. *Carbohydr. Res.* 1969, 11, 63 .
155. Umezawa, S.; Tsuchiya, T.; Takagi, V. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 1411 .
156. Ikeda, D.; Tsuchiya, T.; Umezawa, S.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* 1972, 25, 741 .
157. Hauser, F.; Ellenberger, S. *Chem. Rev.* 1986, 86, 35 - 67 .
158. Shallenberger, R.; Acree, T.; Lee, C. *Nature* 1969, 221, 555 - 556 .
159. Levin, G. U. S. Patent 4, 262, 032. *Chem. Abs.* 1981, 95, 78771 h .

- 160.α) Hauser, F.; Ellenberger, S.; Ellenberger, W. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4939 - 4942 .
- β) Grapsas, J.; Couladouros, E.; Georgiadis, M. *Polish J. Chem.* in press .
161. Achmatowicz, Jr. O.; Bukowski, P. *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.* 1971, 19, 305 .
162. Achmatowicz, Jr. O. *Organic Synthesis today and tomorrow* Barry M. Trost and Richard C. Hutchinson, Pergamon Press Oxford and New York, 1981 ; p. 307 - 318 .
163. Jaworska, A.; Zamojski, A. *Carbohydr. Res.* 1984, 126, 191 - 203 .
164. Martin, S.; Guinn, D. *Tetrahedron Letters* 1984, 25, 5607 - 5610 .
165. Georgiadis, M.; Haroutounian, S.; Bailar, J. *J. Heterocyclic Chem.* 1988, 25, 995 .
166. Τσεκούρας, Α. Διδακτορική διατριβή, Α.Γ.Σ.Α. 1986 .
167. Χονδρός, Κ. Διδακτορική διατριβή, Α.Γ.Σ.Α. 1985 ;
168. Howells, J.; Anderson, T.; Coffey, G.; Senos, G.; Underhill, M.; Vogler, D.; Ehrlich, J. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1972, 2, 79 .
169. Heifetz, C.; Fisher, J.; Chodulski, J.; DeCarlo, M. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1972, 2, 89 .
170. Kondo, S.; Iinuma, K.; Yamamoto, H.; Maeda, K.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* 1973, 26 (7), 412 - 415 .
171. Umezawa, H.; Iinuma, K.; Kondo, S.; Maeda, K. *J. Antibiot.* 1975, 28 (6), 483 - 485 .
172. Haskell, T.; Rodebaugh, R.; Plessas, N.; Watson, D.; Westland, R. *Carbohydr. Res.* 1973, 28, 263 - 280 .
173. Mallams, A.; Morton, J.; Reichert, P. *J. Chem. Soc. Perkin I* 1981, 2186 - 2208 .
174. Takagi, Y.; Hamada, M.; Komuro, C.; Tsuchiya, T.; Umezawa, S.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* 1981, 34 (1), 1 - 4 .

175. Tsukida, H.; Fuzisawa, K.; Konishi, M.; Saito, K.; Numata, K.; Ishikawa, H.; Miyaki, T.; Tomita, K.; Kawaguchi, H. *J. Antibiot.* 1973, 26 (6), 351 - 357 .
176. Akita, E.; Tsuchiya, T.; Kondo, S.; Yasuda, S.; Umezawa, S.; Umezawa, H. Ger. Offen 2, 342, 946 (C 1 C 07 C) 14 Mar. 1974; Japan. Appl. 7284, 663 [*Chem. Abst.* 1974, 80, 146484 j] .
177. Cron, Martin; Keil, J.; Lin, J.; Ruggeri, M.; Walker, D. Can. CA 1, 105, 452 (C1. C 07 H 23 / 00) 21 Jul. 1981 [*Chem. Abst.* 1982, 96, 104688 d] .
178. Daniels, P.; Mallams, A.; McCombie, S.; Morton, J.; Nagabhushan, T.; Rane, D.; Reichert, P.; Wright, J. *J. Chem. Soc. Perkin I* 1981, 2209 - 2226 .
179. Georgiadis, M.; Rinehart, Jr. K. αδημοσίευτα αποτελέσματα .
180. Umezawa, H.; Ikeda, D.; Miyasaka, T.; Kondo, S. *J. Antibiot.* 1979, 32 (12), 1360 - 1364 .
181. Gross, E. and Meienhofer, J. *The peptides* Vol. 1 Academic Press, New York 1979, σελ. 263 - 314 .
182. Anderson, G.; Zimmerman, J.; Collahan, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 5012 .
183. Heerma, W.; Kulik, W. *Biomedical and Environmental mass spectrometry* 1988, 16, 155 - 159 .
184. Gross, E. and Meienhofer, J. *The peptides* Vol. 1 Academic Press, New York 1979, σελ. 105 - 196 .
185. Kovacs, J.; Kisfaludi, L.; Ceprini, M. Q. *J. Am. Chem. Soc.* 89, 183 - 184 .
186. Anderson, G.; Zimmerman, J.; Gallahan, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 3039 .
187. Anderson, G.; Zimmerman, J.; Callahan, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1839 - 1842 .
188. Tsukiura, H.; Fujisawa, K.; Konishi, M. *J. Antibiot.* 1973, 26 (6), 351 - 7 .
189. Breit-Maier, E.; Voelter, W. ¹³C NMR spectroscopy 2th edition Verlag. Chemie Weinheim; New York, 1978, σελ. 80 .

190. Omoto, S.; Inouyes, S.; Kozima, M.; Niida, T. *J. Antibiot.* 1973, 26, 717 .
191. Koch, K.; Rhoades, J.; Hagaman, E.; Wenkert, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 3300 .
192. Koch, K.; Merkel, K.; O'Connor, S.; Occolowitz, J.; Pasdal, J.; Dorman, D. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1430 .
193. Hanessian, S.; Massé, R.; Nakagawa, T. *Can. J. Chem.* 1978, 56, 1492 .
194. Sitrin, R.; Cooper, D.; Weisbach *J. Org. Chem.* 1978, 93, 3048 .
195. Tada, S.; Nakagawa, S.; Naito, T.; Kawaguchi, H. *Tetrahedron Lett.* 1978, 3913 .
196. Rinehart, K.; Suami, T. *Aminocyclitol Antibiotics ACS Symposium Series 125* Am. Chem. Soc.; Washington, 1980, p. 278 .
197. Η μέθοδος εφαρμόσθηκε βάσει των υποδείξεων του Καθηγητή Μικροβιολογίας, Κ. Μπαλή .
198. Butterworth, R.; Collins, P.; Overend, W. *Chem. Commun* 1969, 378 .
- 199.α) Scharf, H.-D.; Frauenrath, H.; Pinske, W. *Chem. Ber.* 1978, 11, 168 .
- β) Bellus, D. *Helv. Chem. Acta* 1978, 61, 1789 .
200. Gryniewicz, G.; Barszczak, B.; Zamojski, A. *Synthesis* 1979, 364 - 365 .
201. Paulsen, H.; Friedmann, M. *Chem. Ber.* 1972, 105, 705 - 718 .
202. Paulsen, H.; Koebernick, H. *Chem. Ber.* 1976, 109, 90 - 103 .
203. Alta-ur-Rahman *Nuclear Magnetic Resonance* Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo; σελ. 19, 1986 .
204. Blackwood, J.; Gladys, C.; Loening, K.; Patrarca, A.; Rush, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 509 .
205. Alta-ur-Rahman *Nuclear Magnetic Resonance* σελ. 180 .

206. Herscovici, J.; Egron, M.-J.; Antonakis, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1988, 1219 - 1226 .
207. Eliel, E.; Pretrusiewicz *Topics in ^{13}C NMR spectroscopy* Vol. 3, 1979, σελ. 208 .
208. Suhara, Y.; Sasaki, F.; Koyama, G.; Maeda, K.; Umezawa, H.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6501 .
209. Robert, L. Augustine *Catalytic Hydrogenation* 1965, Marcel Dekker Inc. New York .
210. Bergmann, M.; Zervas, L. *Ber.* 1932, 65, 1192 - 1201 .
211. Benn, R.; Gunther, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1983, 22, 350 - 380 .
212. Bodanszky, M. *Peptide Chemistry* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1988 .
213. Gross, E. and Meienhofer J. *The peptides* Vol 1, Academic Press, New York, 1979 .
- 214.α) Wünsch, E.; Dress, F. *Chem. Ber.* 1966, 99, 110 - 120 .
β) Waygand, F.; Hoffman, D.; Wünsch, E. *Z. Naturforsch Teil B* 1966, 21, 426 - 428 .
215. König, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* 1970, 103, 788 - 798 .
216. Duveen, D.; Kenyon, J. *J. Chem. Soc.* 1936, 621 - 623 .
217. Kobayashi, Y.; Kusakabe, M.; Kitano, Y.; Sato, F. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 1586 - 1587 .
218. Drueckhammer, D.; Barbas, III C.; Nazaki, K.; Wong, C.; Wood, C.; Ciufolini, M. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 1607 - 1611 .
219. Achmatowicz, Jr. O.; Burzynska, M. *Polish J. Chem.* 1979, 53, 265 .
220. Torii, P. *Chem. Abst.* 1978, 88, 152428 a .
221. Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1978, 17, 522 - 524 .
222. Ragnarsson, U.; Grehn, L. 4th Meeting on Bioorganic Chemistry of Peptides 1989 Prague, *Abstracts* p. 19 .

223. Oki, T.; Kitamura, I.; Matsuzawa, Y.; Shibamoto, N.; Ogasawara, T.; Yoshimoto, A.; Inui, T.; Naganawa, H.; Takeuchi, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* 1979, 32, 801 .
224. Ohta, K.; Mizuta, E.; Okazaki, H.; Kishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32 (11), 4350 - 4359 .
225. Kusakabe, M.; Kitano, Y.; Kobayashi, Y.; Sato, F. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2085 - 2091 .
226. Tamura, M.; Kinomura, K.; Tada, M.; Nakatsuka, T.; Okai, H.; Fukui, S. *Agric. Biol. Chem.* 1985, 49, 2011 - 2023 .
227. Von Arx, E.; Faupel, M.; Brugger, M. *J. Chromatogr.* 1976, 120, 224 - 228 .
228. Derome, E. Andrew *Modern NMR Techniques for Chemistry Research* Pergamon Press Vol. 6, 1987 .
229. Croasmun R. William; Carlson M. K. Robert *Two - Dimensional NMR spectroscopy* VCH Publishers, Inc. 1987 .
230. Freeman, Ray *A Handbook of Nuclear Magnetic Resonance* Longman Scientific and Technical 1988 .

One of the most dramatic advances in recent years has been the development of several new pulse sequences, made possible by the advent of dedicated microcomputers, which have allowed precise manipulations of pulse angles, introduction of delays between pulses, and rapid Fourier transformations. These have heralded the advent of a number of extremely powerful procedures among which may be mentioned: (a) new pulse sequences for the unambiguous assignments of methyl, methylene, methine, and quaternary carbon atoms, side-stepping the difficulties associated with the overlapping of multiplets in the normal off-resonances measurements. Examples are APT, DEPT, ADEPT, etc.; (b) two-dimensional NMR spectroscopy for observing couplings between protons, between protons and carbon atoms, and more recently between carbon atoms themselves; and (c) precise measurements of nuclear Overhauser enhancements by NOE difference measurements involving alternate recording of normal and NOE enhanced spectra, and automatic computer-assisted subtractions which result in measurements of even small enhancements, which were previously not possible.

Atta-ur-Rahman