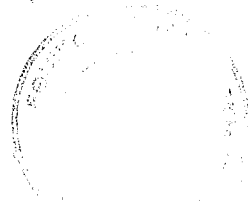


Γ Ε Ω Ρ Γ Ι Κ Ο Π Α Ν Ε Π Ι Σ Τ Η Μ Ι Ο Α Θ Η Ν Ω Ν
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ. Π. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ



Η (C-5') - ΕΠΙΜΕΡΙΩΣΗ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΖΙΤΩΝ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΗΣ
ΝΕΟΜΥΚΙΝΗΣ ΜΕ ΣΚΟΠΟ ΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΣ
ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ ΣΕ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΩΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΠΥΡΑΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ .

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΗ Κ. ΓΡΑΨΑ
ΧΗΜΙΚΟΥ

ΑΘΗΝΑ 1991

" Η έγκρισις της παρούσης διδακτορικής διατριβής υπό της Ανωτάτης Γεωπονικής Σχολής Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχήν των γνώμων του συγγραφέως ."

(Νόμος 5343/1932 άρθρο 202)

Στη Γιάννα
Στην Μαρία
Στην Ιωάννα

Σ Υ Μ Β Ο Υ Λ Ε Υ Τ Ι Κ Η Ε Π Ι Τ Ρ Ο Π Η

Μηνάς Γεωργιάδης , Επιβλέπων Καθηγητής (Γ.Π.Α.)
Μόσχος Πολυσίου , Επίκουρος Καθηγητής (Γ.Π.Α.)
Κων/νος Νιαβής , Ομότιμος Καθηγητής (Γ.Π.Α.)

Ε Ξ Ε Τ Α Σ Τ Ι Κ Η Ε Π Ι Τ Ρ Ο Π Η

Μηνάς Γεωργιάδης , Καθηγητής (Γ.Π.Α.)
Νικόλαος Αλεξάνδρου , Καθηγητής (Α.Π.Θ.)
Παναγιώτης Κουρουνάκης , Καθηγητής (Α.Π.Θ.)
Νέστωρ Ρόδιος , Αναπληρωτής Καθηγητής (Α.Π.Θ.)
Μόσχος Πολυσίου , Επίκουρος Καθηγητής (Γ.Π.Α.)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Γενικής Χημείας του Γεωργικού Πανεπιστημίου Αθηνών και αποτελεί τμήμα των ερευνητικών προγραμμάτων του εργαστηρίου που αφορούν τη σύνθεση φυσικών προϊόντων που περιέχουν πυρανικές δομές, μεταξύ των οποίων βρίσκονται και τα αμινογλυκοζιτικά αντιβιοτικά, από σάκχαρα και 2H-πυραν-3(6H)-όνες.

Εμπνευστής και επιβλέπων ερευνητής των προγραμμάτων αυτών είναι ο Καθηγητής του Γεωργικού Πανεπιστημίου Αθηνών και Διευθυντής του εργαστηρίου Δρ. Μηνάς Π. Γεωργιάδης, προς τον οποίο οφείλω να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου για το συνεχές και αδιάλειπτο ενδιαφέρον και τη συμπαράστασή του κατά τη διεξαγωγή της πειραματικής εργασίας και της συγγραφής της διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω και στον Καθηγητή Δρ. K.L. Rinehart, Jr. (Chemistry Dept. - University of Illinois - Urbana, Illinois - Η.Π.Α.) που είχε τη βασική ιδέα στην οποία στηρίχθηκε η διατριβή, δηλ. τη σύνθεση των 5'-επιμερών της νεομυκίνης και της παρομομυκίνης και επεξεργάστηκε μαζί με τον Καθηγητή Δρ. Μηνά Π. Γεωργιάδη τις αρχικές συνθετικές πορείες της (C-5')-επιμεριώσεως, κατά την εκπαιδευτική άδεια του τελευταίου στις Η.Π.Α. Εν τούτοις ο τελευταίος μετά την επιστροφή του από την Αμερική αντιμετώπισε το θέμα της (C-5')-επιμεριώσεως της νεομυκίνης με τελείως διαφορετική φιλοσοφία και χημική προσέγγιση. Επίσης ευχαριστώ θερμώς τον Ομότιμο Καθηγητή του Γεωργικού Πανεπιστημίου Αθηνών Δρ. Κ. Νιαβή για το ενδιαφέρον του κατά τη διεξαγωγή της πειραματικής εργασίας.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω επίσης στον Επίκουρο Καθηγητή του εργαστηρίου Δρ. Μόσχο Γ. Πολυσίου για την πολύτιμη και καθοριστικής σημασίας συνεργασία του κατά την μελέτη ειδικών θεμάτων στερεοχημείας των μονοσακχαριτών που παρουσιάζονται στο 9^ο Κεφάλαιο, ως επίσης και τον Καθηγητή του University of Connecticut - ΗΠΑ, Δρ. Αλέξανδρο Μακρυγιάννη για την διαφωτιστική συζήτηση που είχα μαζί του κατά τη συγγραφή αυτού του κεφαλαίου. Ομοίως, τον Επίκουρο Καθηγητή του εργαστηρίου Δρ. Ηλία Κουλαδούρο ευχαριστώ θερμώς για τη συνεργασία του κατά τη σύνθεση των χειρομορφικών πυρανονών, που αναφέρονται στο 12^ο Κεφάλαιο.

Ιδιαίτερως ευχαριστώ επίσης τον Επίκουρο Καθηγητή Δρ. Δ. Μεντζαφό και το Λέκτορα Δρ. Α. Χούτα (Εργαστήριο Φυσικής του

Γεωργικού Πανεπιστημίου Αθηνών) καθώς και τον Δρ. Α. Τερζή (ΕΚΕΦΕ - Δημόκριτος) που μελέτησαν τις κρυσταλλικές δομές που παρουσιάζονται στο 9^ο Κεφάλαιο .

Τον Καθηγητή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης Δρ. Νικόλαο Αλεξάνδρου ευχαριστώ θερμώς για τις πολύτιμες υποδείξεις του σχετικά με την παρουσίαση της διατριβής , την επιμελή διόρθωση των κειμένων της, ως και για τις στοιχειακές αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Για τους ίδιους λόγους ως και για τις εποικοδομητικές και διαφωτιστικές συζητήσεις που είχα μαζί τους ευχαριστώ θερμώς τον Αναπληρωτή Καθηγητή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης Δρ. Νέστορα Ρόδιο και τον Καθηγητή Δρ. Παναγιώτη Κουρουνάκη του ιδίου Πανεπιστημίου .

Το Λέκτορα του εργαστηρίου Δρ. Σέρκο Χαρουτουγιάν και τον Δρ. Ταξιάρχη Μ. Γεωργιάδη (University of California - ΗΠΑ) ευχαριστώ για ορισμένες στοιχειακές αναλύσεις της διατριβής που πραγματοποίησαν στις Η.Π.Α. Το Δρ. Αντώνη Γ. Περδικάρη , Χημικό , ευχαριστώ για τη βοήθειά του σε ορισμένα βιβλιογραφικά θέματα . Τους υποψήφιους διδάκτορες του εργαστηρίου Γεωπόνο κ. Π. Ταραντίλη και Χημικό κ. Ι. Ιεραπετρίτη ευχαριστώ θερμώς για την αυθόρμητη βοήθειά τους , του μεν πρώτου κατά τους υπολογισμούς ελάχιστης ενέργειας που έγιναν με ηλεκτρονικό υπολογιστή για τους L-ιδιοπυρανοζίτες του 7^{ου} Κεφαλαίου , του δε δευτέρου κατά την εκτύπωση της διατριβής.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω στο σημείο αυτό το Γεωργικό Πανεπιστήμιο Αθηνών που με έκρινε άξιο της υποτροφίας του Ειδικού Μεταπτυχιακού Υποτρόφου (Ε.Μ.Υ.) καθώς και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.) και τη Γενική Γραμματεία Έρευνας - Τεχνολογίας που χρηματοδότησαν την έρευνα της διατριβής .

ΙΩΑΝΝΗΣ Κ. ΓΡΑΨΑΣ

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

Σελίδα

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	1
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	3

A' ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
1.1	Οι αμινογλυκοζίτες	7
1.2	Βακτηριακοί μηχανισμοί αντιστάσεως στα αντιμικροβιακά φάρμακα	12
1.3	Μηχανισμός αντιστάσεως στους αμινογλυκοζίτες	13
1.3.1	Χαρακτηριστικά των ενζύμων-μετατροπέων	14
1.3.2	Ο ρόλος των ενζυμικών μετατροπών στην αντίσταση κατά των αμινογλυκοζιτών	16
1.3.3	Προέλευση των ενζύμων-μετατροπέων	17
1.4	Μεταλλακτική βιοσύνθεση - Ημισύνθεση	18
1.4.1	Σημασία της μεταλλακτικής βιοσύνθεσης στην παραγωγή νέων αντιβιοτικών	19
1.5	Η γενετική αντίληψη για τη βιοσύνθεση των αντιβιοτικών. Βιοτεχνολογικές εφαρμογές	22
1.6	Σχέση δομής-δραστικότητας των αμινογλυκοζιτών	25
1.6.1	Δεοξυ-παράγωγα	25
1.6.2	Επιμερή παράγωγα	29
1.6.3	2-Υδροξυ-παράγωγα	31
1.6.4	Ισομερείς γλυκοζίτες της 2-δεοξυ-στρεπταμίνης	31
1.6.5	Ισομερείς γλυκοζίτες της D-ριβόζης	34
1.6.6	O-Αλκυλο- , N-αλκυλο- και N-ακυλο- παράγωγα	36
1.6.7	Εμπορικό κέρδος : η άλλη διάσταση στην κλινική χρήση ενός φαρμάκου	36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

2.	ΣΧΕΔΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΖΙΤΩΝ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	
2.1	Αιτιολόγηση της σχεδιάσεως	39
2.2	Συνθετικές πορείες	43

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

Σελίδα

3.	ΟΙ ΕΠΙΜΕΡΙΩΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΠΥΡΑΝΙΚΟ ΔΑΚΤΥΛΙΟ ΜΟΝΟΣΑΚΧΑΡΙΤΩΝ	51
3.1	Υποκατάσταση σουλφονυλοξυ-ομάδων ή αλογόνων με πυρηνόφιλα	52
3.2	Στερεοεκλεκτική αναγωγή κετο-παραγώγων	56
3.3	Στερεοεκλεκτική διάνοιξη οξιρανικών παραγώγων	60
3.3.1	Σύνθεση	60
3.3.2	Αντιδράσεις	64
3.4	Στερεοεκλεκτική αναγωγή ολεφινικών συστημάτων	69
3.5	Μέθοδος της "αναστροφής των άκρων"	79

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

4.	ΟΙ ΕΠΙΜΕΡΙΩΣΕΙΣ ΦΥΣΙΚΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΖΙΤΩΝ	83
4.1	Επιμερή παράγωγα της νεαμίνης	83
4.2	Επιμερή παράγωγα της καναμυκίνης Α και Β	88
4.3	Επιμερή παράγωγα της σισομυκίνης	90

Β' ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

5.	ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ (C-5')-ΕΠΙΜΕΡΙΩΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΜΑΜΙΝΗΣ	
5.1	Αρχικές προσπάθειες	93
5.2	Οι βενζυλικοί αιθέρες ως προστατευτικές ομάδες σακχάρων	106
5.3	Σύνθεση του μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-α-D-ξυλο-εξεν-5-πυρανοζίτη (10)	108
5.4	Στερεοχημεία της υδροβοριώσεως του 5,6-ακορέστου συστήματος	121

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

6.	ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ (C-5')-ΕΠΙΜΕΡΙΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΑΜΙΝΗΣ	
6.1	Σχεδίαση	129
6.1.1	Παρασκευή της πρώτης ύλης (Σύνθεση του μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-αμινο-6-δεοξυ-α-D-γλυκοπυρανοζίτη, 20)	131
6.2	Απόσπαση κατά COPE	132
6.3	Απόσπαση κατά HOFFMANN	140

7.	ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΤΗΣ 5'-ΕΠΙ-ΠΑΡΟΜΑΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ 5'-ΕΠΙ-ΝΕΑΜΙΝΗ	
7.1	Σύνθεση του μεθυλο-6-αμινο-6-δεοξυ-β-L-ιδοπυρανοζίτη (30)	
7.1.1	Σύνθεση του μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-αζιδο- 6-δεοξυ-β-L-ιδοπυρανοζίτη (32)	141
7.1.2	Διαμόρφωση των βενζυλιωμένων L-ιδοπυρανοζιτών ...	147
7.1.3	Σύνθεση του μεθυλο-6-αμινο-6-δεοξυ- β-L-ιδοπυρανοζίτη (30).....	149

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΩΟ

8.	Η ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ 5'-ΕΠΙ-ΠΑΡΟΜΑΜΙΝΗΣ	
8.1	Σύνθεση της 1,3,2'-τρι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο- 5,6,3',4',6'-πεντα-Ο-τριμεθυλοσιλυλο-5'-επι-παρομαμίνης	
8.1.1	Σκέψεις σχετικά με τη συνθετική πορεία	151
8.1.2	Οι προσπάθειες για τη σύνθεση ενός πλήρως Ο-βενζυλιωμένου 6'-δεοξυ-6'-ιωδο-παραγώγου της παρομαμίνης	152
8.1.3	Σύνθεση της 1,3,2'-τρι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-5,6,3',4'- τετρα-Ο-ακετυλο-6'-δεοξυ-6'-ιωδο-παρομαμίνης	153
8.1.4	Σύνθεση ενός 5',6'-ακορέστου συστήματος της παρομαμίνης	155
8.1.5	Υδροβορίωση του 5',6'-ακορέστου συστήματος της παρομαμίνης	161
8.1.6	Συμπεράσματα	161

Γ' ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΑΤΟ

9.	ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΤΡΟΦΙΚΗΣ ΙΣΟΜΕΡΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΤΑΓΟΥΣ ΑΝΘΡΑΚΑ ΤΗΣ D-ΓΛΥΚΟΠΥΡΑΝΟΖΗΣ	
9.1	Η σημασία των εξωκυκλικών διαμορφωμένων των D-εξοπυρανοζών	165
9.2	Παλαιότερες απόψεις για τη στροφική ισομέρεια των D-εξοπυρανοζών	168
9.2.1	Τοποθέτηση του προβλήματος	170
9.3	Παραδοχές και μέθοδοι για την μελέτη της δομής σε διάλυμα	172
9.4	Κρυσταλλογραφικές μελέτες	176
9.5	Φαινόμενο -gauche-	177
9.6	Αλληλεπίδραση 6-υποκαταστάτη με το οξυγόνο του δακτυλίου (O ₅)	184
9.7	Η απωστική αλληλεπίδραση μεταξύ 4- και 6- υπο- καταστάτη, παραγώγων της D-γλυκοπυρανόζης	188
9.8	Επίδραση της θερμοκρασίας στην κατανομή	

	των στροφομερών	193
9.9	Συμπεράσματα σχετικά με τους παράγοντες που επηρεάζουν την κατανομή των στροφομερών	193

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ

10.	Η ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΟΞΕΩΝ ΚΑΤΑ LEWIS ΣΕ ΜΕΡΙΚΩΣ ΒΕΝΖΥΛΙΩΜΕΝΑ ΣΑΚΧΑΡΑ	
10.1	Η επίδραση οξέων κατά Lewis σε πλήρως βενζυλιωμένα σάκχαρα	197
10.2	Η επίδραση του τετραοξικού μολύβδου σε μερικώς βενζυλιωμένο σάκχαρο	202
10.2.1	Σύνθεση 4,5-trans-συμπυκνωμένων-1,3-διοξολανικών δακτυλίων	206
10.2.2	Μηχανισμός της επιδράσεως του τετραοξικού μολύβδου σε μερικώς βενζυλιωμένο σάκχαρο	210
10.2.3	Συνθετική σημασία των 4,5-συμπυκνωμένων σε πυρανικό δακτύλιο 1,3-διοξολανικών και διοξολανικών δακτυλίων	214
10.2.4	Προκαταρκτική μελέτη της δραστηριότητας των 2-φαινυλο-4,5-trans-συμπυκνωμένων-1,3-διοξολανίων	215
10.2.5	Σύνθεση ενός 4,5-συμπυκνωμένου σε πυράνιο 1,3-οξαζινικού δακτυλίου	218
10.2.6	Προοπτικές	220

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΔΕΚΑΤΟ

11.	ΣΥΝΘΕΣΗ ΒΕΝΖΥΛΙΚΩΝ ΑΙΘΕΡΩΝ ΜΕ ΚΑΤΑΛΥΣΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΦΑΣΕΩΣ	
11.1	Συνθετικές δυνατότητες της κατάλυσης μεταφοράς φάσεως	245
11.1.1	Συμπεράσματα	248

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΩΔΕΚΑΤΟ

12.	ΜΙΑ ΝΕΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΕΞΕΝ-2-ΠΥΡΑΝΟ-ΟΥΛΟΖΩΝ-4 ΑΠΟ ΑΚΟΡΕΣΤΑ ΣΑΚΧΑΡΑ	
12.1	Η σημασία και η σύνθεση των εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4	253
12.2	Η νέα σύλληψη στη σύνθεση εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4 .	255
12.2.1	Η παρασκευή εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4 μέσω οξειδώσεως χειρομορφικών φουρφουρυλο-αλκοολών	255
12.2.2	Η παραγωγή στον (C-6) άνθρακα των εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4	256
12.2.3	Σύνθεση γλυκοζιτών των εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4	256
12.2.4	Επιβεβαίωση της (C-5)-(R)-χειρομορφίας των παρασκευασθέντων εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4	257
12.3	Συμπεράσματα	259

Α' ΜΕΡΟΣ

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	263
ΠΑΡΑΣΚΕΥΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΩΝ	296
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι (ΠΙΝΑΚΕΣ NMR)	299
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ (ΚΡΥΣΤΑΛΛΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ)	335
SUMMARY	339
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	351
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	355
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΟΡΩΝ	367

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ac	= CH ₃ CO-	ακετυλο-
AcOEt		οξικός αιθυλεστέρας
ATP		τριφωσφορική αδενοσίνη
Boc	= (CH ₃) ₃ C-O-CO-	t-βουτοξυ-καρβονυλο-
Bn	= C ₆ H ₅ -CH ₂ -	βενζυλο-
Bu	= CH ₃ (CH ₂) ₃ -	βουτυλο-
Bz	= C ₆ H ₅ -CO-	βενζοΐλο-
CoA		συνένζυμο A
Cbe	= CH ₃ CH ₂ -O-CO-	αιθοξυ-καρβονυλο-
Cbz	= C ₆ H ₅ CH ₂ -O-CO-	βενζυλοξυ-καρβονυλο-
CTP		καταλυτικό διφασικό σύστημα
DBU		1,8-δι-αζα-δι-κυκλο[5.4.0]ενδεκ-7-ένιο
DMF		διμεθυλο-φορμαμίδιο
DMSO		διμεθυλο-σουλφοξειδίο
DOS		δεοξυ-στρεπταμίνη
DTE		διθειο-ερυθρίτλη
DTT		διθειο-θρεΐτλη
Et	= CH ₃ CH ₂ -	αιθυλο-
FAB-MS		Φάσμα μάζης με την τεχνική ιονισμού διά βομβαρδισμού με ταχέως κινούμενα άτομα
HABA		(2S)-2-υδροξυ-4-αμινο-βουτυρικό οξύ
MCPBA		μ-χλωρο-υπερβενζοϊκό οξύ
Me	= CH ₃ -	μεθυλο-

Ms	= CH ₃ SO ₂ -	μεθυλο-σουλφονυλο-
3-NBA		3-νιτρο-βενζυλαλκοόλη
NBS		N-βρωμο-σουκινιμίδιο
NTG		N-μεθυλο-N'-νιτροζο-γουανιδίνη
Ph	= C ₆ H ₅ -	φαινυλο-
ppGpp		τετραφωσφορική γουανοσίνη
Py		πυριδίνη
Tf	= CF ₃ SO ₂ -	τριφθορομεθανο-σουλφονυλο-
THF		τετραϋδρο-φουράνιο
Tr	= (C ₆ H ₅) ₃ C-	τριτυλο-
Ts	= π-(CH ₃)-C ₆ H ₄ SO ₂ -	π-τολοουλο-σουλφονυλο-
Φ	= C ₆ H ₅ -	φαινυλο-
Χ.Λ.Σ.		Χρωματογραφία Λεπτής Στοιβάδας

Π Ρ Ο Λ Ο Γ Ο Σ

Η απομόνωση πριν από σαράντα πέντε περίπου χρόνια της στρεπτομυκίνης και της πενικιλλίνης ανήγγειλε την έναρξη της "εποχής των αντιβιοτικών". Στις δεκαετίες που ακολούθησαν τα αντιβιοτικά αυτά, καθώς και οι πολυάριθμοι νέοι αμινογλυκοζίτες και β-λακτάμες που ανεκαλύφθησαν, αποτέλεσαν μιά από τις μεγαλύτερες κατηγορίες χημειοθεραπευτικών παραγόντων για την καταπολέμηση μολυσματικών ασθενειών. Η παρούσα εργασία έχει ως κύριο αντικείμενο την μιά από τις δύο αυτές κατηγορίες αντιβιοτικών, τους αμινογλυκοζίτες.

Οι αμινογλυκοζίτες παρουσιάζουν ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα αλλά παρ' όλα αυτά η ευρεία κλινική τους χρήση περιορίζεται σημαντικά από την νέφρο- και ώτο-τοξικότητά τους¹. Η τοξικότητα αυτή βρέθηκε να εξαρτάται από τη δόση στην οποία χορηγείται το φάρμακο¹. Τα συμπτώματα της νεφροτοξικότητας είναι συνήθως αντιστρεπτά και εκλείπουν όταν παύσει η χορήγηση του φαρμάκου, αντίθετα η σοβαρή βλάβη που προκαλείται στο εσωτερικό αυτί είναι μόνιμη⁸. Επίσης, παρατηρήσεις που άρχισαν το 1965 έδειξαν ότι οι αμινογλυκοζίτες αδρανοποιούνται από παθογόνα βακτήρια¹⁻³. Με την πρόοδο της Γενετικής των μικροοργανισμών βρέθηκε ότι η αντίσταση που αναπτύσσουν τα βακτήρια εναντίον των αντιμικροβιακών φαρμάκων δεν είναι αποτέλεσμα προσαρμογής αλλά αποτέλεσμα μεταλλάξεως⁹. Τα στελέχη δηλ. που είναι ανθεκτικά σε ένα συγκεκριμένο αμινογλυκοζίτη δεν έγιναν ανθεκτικά σαν άμεση συνέπεια της δράσεως του αμινογλυκοζίτη, αλλά σαν συνέπεια μεταλλάξεων που ούτως ή άλλως θα ελάμβαναν χώρα. Έτσι, προϋπάρχοντα στελέχη, ανθεκτικά στον συγκεκριμένο αμινογλυκοζίτη, επέζησαν και φυσικά πολλαπλασιάσθηκαν, ενώ άλλα ευαίσθητα στον αμινογλυκοζίτη στελέχη μειώθηκαν ή και εξαφανίσθηκαν. Το αντιβιοτικό δηλ. συνετέλεσε στην επιλογή και όχι στη μετάλλαξη. Όπως δε είναι φυσικό υπάρχει μεγάλη ποικιλία ανθεκτικών μικροοργανισμών έναντι των πολυάριθμων αντιμικροβιακών φαρμάκων.

Τα προβλήματα αυτά, της τοξικότητας καθώς και της αδρανοποίησεως των αμινογλυκοζιτών, εκλήθησαν να λύσουν οι σύγχρονοι ερευνητές σχεδιάζοντας και αναπτύσσοντας νέα ασφαλέστερα φάρμακα με βελτιωμένες θεραπευτικές ιδιότητες και αυξημένη ανθεκτικότητα έναντι των παθογόνων βακτηρίων, ώστε να αρθούν οι περιορισμοί στην κλινική τους χρήση. Η παρούσα διατριβή έχοντας σαν κύριο στόχο της τη σύνθεση νέων αντιβιοτικών συνδυάζοντας χημικές και μικροβιακές μετατροπές διαφόρων φυσικών αμινογλυκοζιτών, εντάσσεται σ' αυτόν ακριβώς τον τομέα ερεύνης. Δευτερευόντως η διατριβή ασχολήθηκε και με

το τομέα της σύνθεσης και της μελέτης της βιολογικής δράσεως φυσικών προϊόντων που περιέχουν πυρανικές δομές στο μόριό τους και η βιολογική δράση τους , είτε ως φάρμακα είτε ως μεταβολίτες , έχει μιά ιδιαίτερη σημασία .

ΜΕΡΟΣ Α

Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο Π Ρ Ω Τ Ο

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .

1.1 ΟΙ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΖΙΤΕΣ

Οι περισσότεροι αμινογλυκοζίτες παράγονται από είδη που ανήκουν¹ στους στρεπτομύκητες , τα μικρομονόσπορα , τους βάκιλλους ακόμη και τις ψευδομονάδες (βλ. πίνακα 1) . Αποτελούν δε , μιά σημαντική κατηγορία φυσικών προϊόντων που συνεχίζει να χρησιμοποιείται αποτελεσματικά εναντίον των gram-θετικών αλλά και των gram-αρνητικών βακτηρίων που συνήθως συναντώνται σε κλινικές περιπτώσεις¹ (βλ. πίνακα 2).

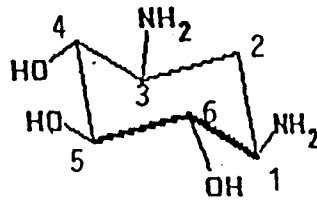
Οι μέχρι σήμερα γνωστοί αμινογλυκοζίτες κατατάσσονται σε κατηγορίες με βάση την αμινοκυκλιτόλη που περιέχουν¹⁻³ . Η μεγαλύτερη απ'αυτές τις κατηγορίες έχει ως βάση τη 2-δεοξυ-στρεπταμίνη (I , 2-DOS). Η κατηγορία της 2-δεοξυ-στρεπταμίνης μπορεί με τη σειρά της να διακριθεί σε μικρότερες κατηγορίες αμινογλυκοζιτών , στις οποίες ο δακτύλιος της 2-δεοξυ-στρεπταμίνης είναι κατά περίπτωση :

α) 4,5-δι-υποκατεστημένος (Σχήμα 1), όπως στις νεομυκίνες, τις παρομομυκίνες , τις βουτυροσίνες , τη ξυλοστατίνη , τη ριβοσταμυκίνη κ.ά.

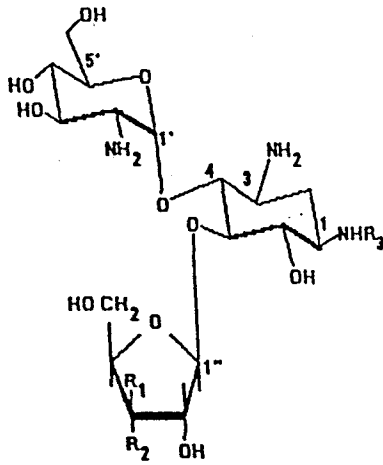
β) 4,6-δι-υποκατεστημένος (Σχήμα 2) , όπως στις καναμυκίνες , την τομπραμυκίνη , τη γενταμυκίνη , τη σισομυκίνη κ.ά. , και

γ) 4-μονο-υποκατεστημένος (Σχήμα 3), όπως στην απραμυκίνη.

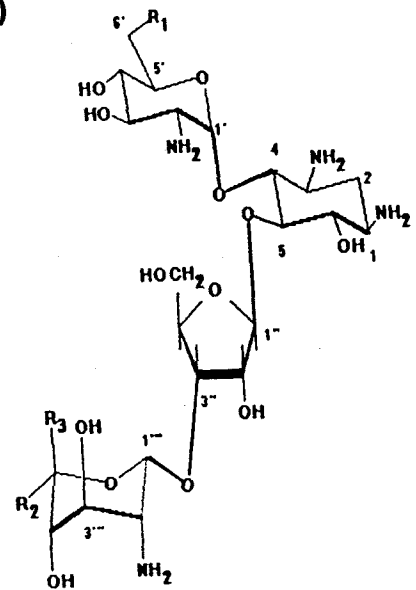
Οι φορτιμυκίνες , σποραρικίνες , ισταμυκίνες και σανναμυκίνες (Σχήμα 4) αποτελούν μιά κατηγορία πιά πρόσφατων αμινογλυκοζιτών που απομονώθηκαν το 1977-79 , και περιέχουν διαμινο-κυκλιτόλες διαφορετικές από τη 2-δεοξυ-στρεπταμίνη⁴⁻⁷.



2-Δεοξυ-στρεπταμίνη (I)



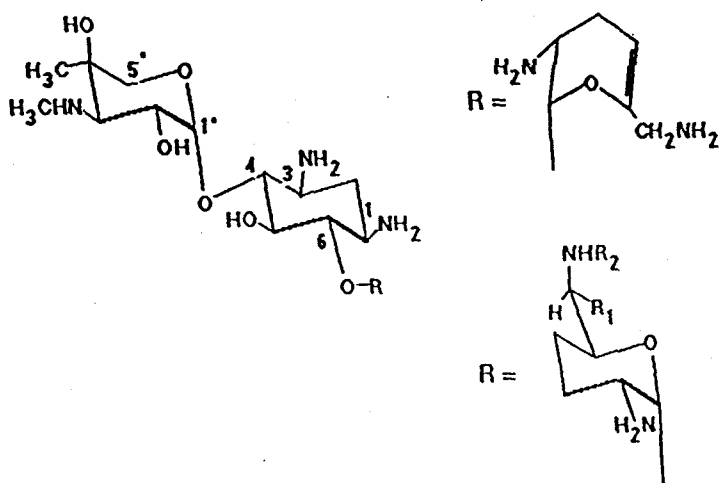
	R ₁	R ₂	R ₃
Ξυλοστατίνη	OH	H	H
Ριβοσταμικίνη	H	OH	H
Βουτυροσίνη A	OH	H	HABA
" B	H	OH	HABA



	R ₁	R ₂	R ₃
Νεομικίνη B	NH ₂	CH ₂ NH ₂	H
" C	NH ₂	H	CH ₂ NH ₂
Παρομομικίνη I	OH	CH ₂ NH ₂	H
Παρομομικίνη II	OH	H	CH ₂ NH ₂

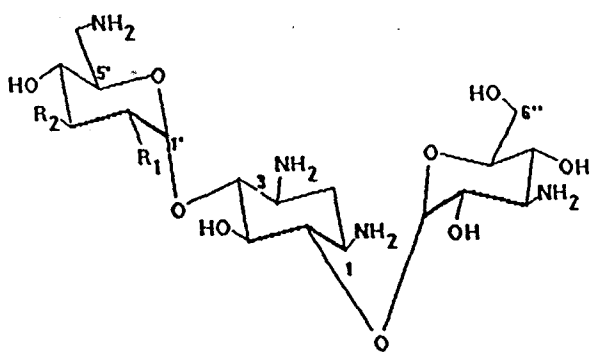
Αμινογλυκοζίδες της 4,5-δι-υποκατεστημένης 2-δεοξυ-στρεπταμίνης

Σχήμα 1



Σισομυκίνη

		R ₁	R ₂
Γενταμυκίνη	C ₁	CH ₃	CH ₃
"	C ₂	CH ₃	H
"	C _{1α}	H	H



	R ₁	R ₂
Καναμυκίνη A	OH	OH
" B	NH ₂	OH
Τομπραμυκίνη	NH ₂	H

Αμινογλυκοζίτες της 4,6-δι-υποκατεστημένης
2-δεοξυ-στρεπταμίνης
Σχήμα 2

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Οι κυριότερες ανακαλύψεις Αμινογλυκοζιτών .

ΕΤΟΣ	Αντιβιοτικό	Παράγων οργανισμός
1944	Στρεπτομυκίνη	<i>S. griseus</i>
1949	Νεομυκίνη	<i>S. fradiae</i>
1957	Καναμυκίνη	<i>S. kanamyceticus</i>
1959	Παρομομυκίνη	<i>S. rimosus</i> <i>f. paromomycinus</i>
1961	Σπεκτινομυκίνη	<i>S. spectabilis</i>
1963	Γενταμυκίνη C	<i>M. purpurea</i>
1965	Καζουγκαμυκίνη	<i>S. kasugaensis</i>
1968	Τομπραμυκίνη	<i>S. tenebrarius</i>
1970	Ριβοσταμυκίνη	<i>S. ribosidificus</i>
1970	Σισομυκίνη	<i>M. inyoensis</i>
1971	Λιβιντομυκίνη	<i>S. lividus</i>
1971	Βουτυροσίνη	<i>B. circulans</i>
1973	Απραμυσίνη	<i>S. tenebrarius</i>
1974	Μικοζαμινομυκίνη	<i>Actinomyces s</i>
1975-77	Σελντομυκίνη	<i>S. hofuensis</i>
1976	Σορμπισίνη	<i>P. sorbicinii</i>
1977	Φορτιμυκίνη	<i>M. olivoasterospora</i>
1979	Σποραρισίνη	<i>Saccharopolyspora hirsuta</i>
1979	Ισταμυκίνη	<i>S. tenjimariensis</i>
1979	Σανναμυκίνη	<i>S. sannanensis</i>

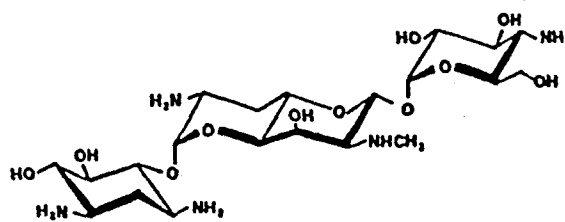
S = Streptomyces M = Micromonospora B = Bacillus
P = Pseudomonas

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Αμινογλυκοζίτες σε κλινική χρήση (Ιατρική και Κτηνιατρική) .

Στρεπτομυκίνη	Νεομυκίνη B	Καναμυκίνη A, B	Αμικασίνη
Δίυδρο- Στρεπτομυκίνη	Παρομομυκίνη	Τομπραμυκίνη	Νετιλμυκίνη
Σπεκτινομυκίνη	Ριβοσταμυκίνη	Σισομυκίνη	Απραμυκίνη

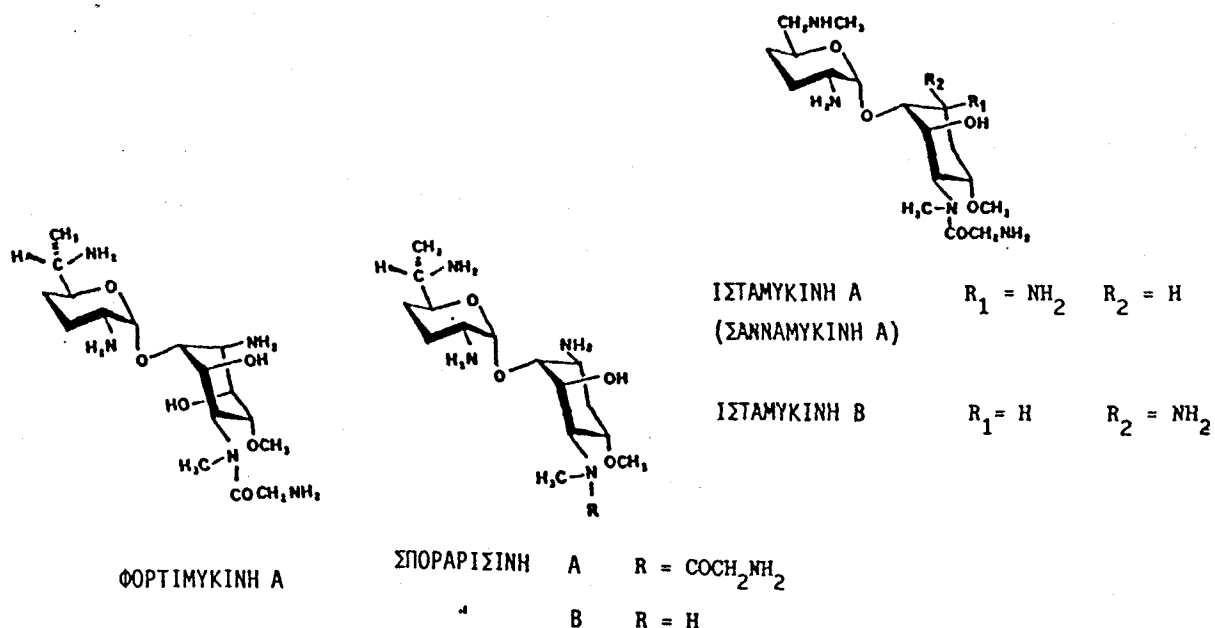
Οι πιά σημαντικοί αμινογλυκοζίτες είναι εκείνοι της κατηγορίας της 4,6-δι-υποκατεστημένης 2-δεοξυ-στρεπταμίνης (βλ. Σχήμα 2) . Στις ουσίες αυτές η προ-χειρομορφική 2-δεοξυ-στρεπταμίνη (pro-chiral , η χειρομορφία της δηλ. γίνεται φανερή μόνο μετά την υποκατάστασή της) είναι ασυμμέτρως α-γλυκοζυλιωμένη στις θέσεις 4- και 6- από αμινοσάκχαρα όπως η νεοζαμίνη , η πουργουροζαμίνη , η τομπροζαμίνη , η σισοζαμίνη, η κανοζαμίνη , η γκαροζαμίνη , η απροζαμίνη κ.ά. Τα αμινοσάκχαρα αυτά διαφέρουν μεταξύ τους (βλ. Σχήμα 2) ως προς την παρουσία ή απουσία αμινομάδων , υδροξυλομάδων ή διπλού δεσμού . Στις δομικές αυτές διαφορές έχουν αποδοθεί οι σημαντικά αποκλίνουσες αντιμικροβιακές ιδιότητες μεταξύ των αμινογλυκοζιτών¹ .



ΑΠΡΑΜΥΚΙΝΗ

4-Μονο-υποκατεστημένη 2-δεοξυ-στρεπταμίνη

Σχήμα 3

Αμινογλυκοζίτες 6-υποκατεστημένων 1,4-δι-αμινο-κυκλιτολών
Σχήμα 4

1.2

**ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΣ ΣΤΑ
ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ .**

Η ευρεία κλινική χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων κατά τις τελευταίες δεκαετίες , έφερε , όπως προαναφέραμε , σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση πολλών ανθεκτικών βακτηρίων . Κάτι τέτοιο άλλωστε ήταν αναμενόμενο λόγω της επιλογής⁹ μεταξύ ανθεκτικών και μη ανθεκτικών στελεχών που συντελείται με τη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων .

Η εξάπλωση ανθεκτικών στελεχών έχει λάβει σήμερα ανησυχητικές διαστάσεις και νέοι τρόποι αντιστάσεως στα αντιμικροβιακά φάρμακα κάνουν συνεχώς την εμφάνισή τους σε απομονώσιμα κλινικά δείγματα¹⁰ . Πολλές μελέτες² που έγιναν , σχετικά με τους μηχανισμούς αντιστάσεως των ανθεκτικών στελεχών , αποτέλεσαν το έναυσμα , αλλά και τον οδηγό ταυτόχρονα , για τη σύνθεση αναλόγων των φυσικών αντιβιοτικών και σε πολλές περιπτώσεις τα ανάλογα αυτά βρέθηκαν να είναι δραστικά και εισήχθησαν στην κλινική χρήση .

Το κύριο όφελος όμως που προέκυψε από την ανάλυση της αντίστασης των μικροοργανισμών στα αντιμικροβιακά φάρμακα , είναι οι σημαντικές γνώσεις που αποκτήθηκαν σχετικά με τις θέσεις του κυττάρου που είναι ευαίσθητες (target sites) στους διάφορους αντιμικροβιακούς παράγοντες . Έτσι , μελέτες με στελέχη ανθεκτικά στις πενικιλίνες έδωσαν πληροφορίες σχετικές με τη βιοχημεία των κυτταρικών τοιχωμάτων και των σχετιζομένων πρωτεϊνών , με στελέχη ανθεκτικά στη στρεπτομυκίνη και την ερυθρομυκίνη πληροφορίες σχετικές με τα ριβοσώματα , με ανθεκτικά στη ριφαμυκίνη πληροφορίες σχετικές με την μεταγραφή του DNA κ.ο.κ.

Οι βιοχημικοί μηχανισμοί αντιστάσεως που έχουν μέχρι σήμερα παρατηρηθεί συνοψίζονται ως εξής¹¹ :

α) διαφοροποίηση της ευαίσθητης μέσα στο κύτταρο θέσης (target site) ούτως ώστε να ελαττωθεί ή και να γίνει αδύνατη η σύνδεση του φαρμάκου με τη θέση αυτή (στρεπτομυκίνη , σπεκτινομυκίνη , νεαμίνη , ερυθρομυκίνη κ.ά.) ,

β) παρεμπόδιση της εισόδου του φαρμάκου μέσα στο κύτταρο (τετρακυκλίνη , αμινογλυκοζίτες κ.ά.) ,

γ) ενζυμική αδρανοποίηση του αντιβιοτικού (χλωραμφενικόλη κ.ά.) , και

δ) δυνατότητα του κυττάρου να αντικαταστήσει το μεταβολικό

στάδιο που αναστέλλεται από τον αντιμικροβιακό παράγοντα (by-pass mechanism , σουλφοναμίδια κ.ά.) .

1.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΣ ΣΤΟΥΣ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΖΙΤΕΣ .

Η αντίσταση των βακτηρίων στους αμινογλυκοζίτες εκδηλώνεται συνήθως μέσω πολλών και διαφορετικών μετατροπών του αντιβιοτικού , που περιλαμβάνουν Ο-φωσφορυλίωση , Ο-αδενυλυλίωση ή Ν-ακετυλίωση ^{1,2,11} . Μέχρι σήμερα έχουν χαρακτηριστεί περί τις δώδεκα διαφορετικές μετατροπές , που παρατηρήθηκαν σε κλινικά δείγματα αρνητικών και θετικών κατά gram βακτηρίων . Οι μετατροπές αυτές συνίστανται σε δομικές μεταβολές του αντιβιοτικού σε πολλές αμινο- ή υδροξυ-ομάδες , όπως για παράδειγμα στην περίπτωση της νεομυκίνης Β (Σχήμα 5). Οι δομικές αυτές μετατροπές δεν συμβαίνουν όλες ταυτοχρόνως , αν και σε ορισμένες περιπτώσεις βρέθηκαν βακτήρια ικανά να πραγματοποιούν μέχρι και τέσσερεις απ' αυτές τις μετατροπές ταυτοχρόνως ² .

Παρ' όλες τις μελέτες , ο ακριβής βιοχημικός μηχανισμός της αντίστασης δεν είναι ακόμη γνωστός και ορισμένα μόνο χαρακτηριστικά του έχουν προσδιορισθεί² :

α) Η κάθε μετατροπή αμινογλυκοζίτη συνδέεται με τη δράση κάποιου ενζύμου (ένζυμο-μετατροπέας) . Τα ένζυμα αυτά ονομάζονται και ταξινομούνται ανάλογα με την μετατροπή που προκαλούν (Ν-ακετυλίωση , Ο-φωσφορυλίωση ή Ο-αδενυλυλίωση) και τη θέση της μετατροπής αυτής στο μόριο του αμινογλυκοζίτη (βλ. Πίνακα 3) , και

β) Τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τα ένζυμα των μηχανισμών αντίστασης στους αμινογλυκοζίτες βρέθηκαν σε όλα τα πλασμίδια που απομονώθηκαν από πολλά ανθεκτικά στελέχη κλινικών δειγμάτων . Φαίνεται λοιπόν ότι οι ενζυμικές μετατροπές μέσω των οποίων εκδηλώνεται η αντίσταση στους αμινογλυκοζίτες είναι κωδικοποιημένες σε πλασμίδια και κατά συνέπεια μπορούν να μεταφερθούν από στέλεχος σε στέλεχος , αλλά ακόμη και ανάμεσα σε διαφορετικά γένη² (μεταφορά γενετικού υλικού) .

1.3.1 Χαρακτηριστικά των ενζύμων - μετατροπέων .

Τα ένζυμα που προκαλούν μια δομική αλλαγή σε συγκεκριμένη θέση , απαρτίζουν μια κατηγορία ενζύμων - μετατροπέων της οποίας τα μέλη διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τα υποστρώματα που μπορούν να δεχθούν . Τα νέα μέλη κάθε κατηγορίας φαίνεται ότι προκύπτουν σαν αντίδραση στην επιλογή που επιβάλλει η χρήση ενός αντιβιοτικού . Έτσι , για παράδειγμα τα ανθεκτικά στη γενταμικίνη βακτήρια (που ήταν ευαίσθητα στην τομπραμικίνη) , βρέθηκε ότι είχαν μια 3-N-ακετυλο-τρανσφεράση που ευνοούσε τη γενταμικίνη ως υπόστρωμα¹² . Με την αυξανόμενη όμως κλινική χρήση άλλων αμινογλυκοζιτών , εμφανίστηκαν νέες 3-N-ακετυλο-τρανσφεράσες με μεγαλύτερο εύρος υποστρωμάτων (που περιελάμβανε και την τομπραμικίνη) , αλλά και στελέχη με ευρύτερους φαινότυπους αντιστάσεως στους αμινογλυκοζίτες . Οι νέοι φαινότυποι αντιστάσεως μπορεί να επισημαίνουν την ύπαρξη νέων μηχανισμών αντιστάσεως (άρα και ενζύμων) , μπορεί όμως να είναι απλώς το αποτέλεσμα συνδυασμού μηχανισμών που προϋπήρχαν¹² . Είναι σαφές ότι το ενζυμικό περιεχόμενο ενός ανθεκτικού στελέχους δεν μπορεί να προβλεφθεί από το φαινότυπο της αντιστάσεως του και μόνο² . Σχετικά λίγα ένζυμα-μετατροπείς έχουν επαρκώς απομονωθεί και χαρακτηρισθεί , φαίνεται πάντως να αποτελούν μικρές πρωτεΐνες . Το μοριακό βάρος^{13,14} του APH(3')-II είναι 25000 και του AAD(2'') 35000 .

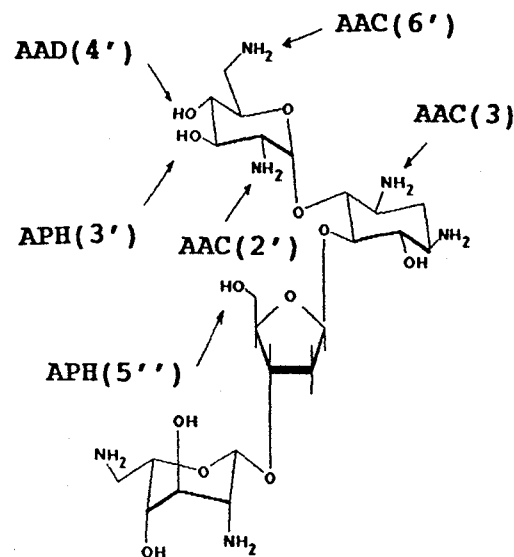
Ανάλυση των πρωτεϊνών που απεκρίθησαν από ανθεκτικά στελέχη όταν υπεβλήθησαν σε σοκ ωσμωτικής πίεσης (osmotic shock treatment) , έδειξαν ότι τα ένζυμα-μετατροπείς βρίσκονται στο χώρο μεταξύ της εσωτερικής και εξωτερικής μεμβράνης του κυττάρου (περιπλασματικός χώρος)¹⁵ . Όπως εκτιμήθηκε , με βάση διάφορες παρατηρήσεις¹⁵ , τα ένζυμα αυτά δεν μπορούν να θεωρηθούν ότι είναι πραγματικές περιπλασμικές πρωτεΐνες και έτσι είναι πιθανό να σχετίζονται με την εσωτερική κυτταρική μεμβράνη . Εάν αυτό όντως συμβαίνει , τότε τα ένζυμα αυτά μπορούν να είναι διαθέσιμα σε υποστρώματα όπως το ακετυλο-CoA και το ATP . Όπως μάλιστα φάνηκε¹⁶ από τα AAD(2'') , APH(3')-II, APH(3')-III , APH(3') και AAC(3)-I ένζυμα από τον Bacillus circulans , τα υποστρώματα των ενζύμων-μετατροπέων είναι το ATP , το ακετυλο-CoA , ένα δισθενές κατιόν και οι αμινογλυκοζίτες¹⁷ .

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Ενζυμα-μετατροπείς αμινογλυκοζιτών που βρέθηκαν
σε καλλιέργειες ανθεκτικών στελεχών .

Μετατροπή	Ενζυμο	Τυπικά υποστρώματα*
Ακετυλίωση	AAC(2')	Γενταμικίνη , Τομπραμικίνη
	AAC(6')	Τομπραμικίνη , Καναμικίνη
	AAC(3)	Αμικασίνη , Νεομικίνη Γενταμικίνη , Τομπραμικίνη Καναμικίνη
Αδενυλίωση	AAD(4')	Αμικασίνη , Τομπραμικίνη Καναμικίνη
	AAD(2'')	Γενταμικίνη , Τομπραμικίνη Καναμικίνη
	AAD(3'')	Στρεπτομικίνη Σπεκτινομικίνη
	AAD(6)	Στρεπτομικίνη
Φοσφορυλίωση	APH(3')	Καναμικίνη , Νεομικίνη
	APH(3'')	Στρεπτομικίνη
	APH(2'')	Γενταμικίνη
	APH(5'')	Ριβοσταμικίνη

* Δεν αναφέρονται όλα τα υποστρώματα·κάθε ένζυμο εμφανίζεται σε ποικιλία μορφών με διαφορετικό εύρος υποστρωμάτων .



AAC = ακετυλίωση
APH = φωσφορυλίωση
AAD = αδενυλίωση

Δομικές μετατροπές που υφίσταται η νεομικίνη Β από
ένζυμα ανθεκτικών βακτηρίων .

Σχήμα 5

1.3.2 Ο ρόλος των ενζυμικών μετατροπών στην αντίσταση κατά των αμινογλυκοζιτών .

Είναι γνωστό ότι οι αμινογλυκοζίτες δρουν εναντίον των βακτηρίων μέσω της συνδέσεως τους στα ριβοσώματα οπότε παρεμβαίνουν στην πρωτεϊνοσύνθεση¹⁸ . Οι ενζυμικές μετατροπές που προκαλούν τα ανθεκτικά στελέχη στο αντιβιοτικό, μπορεί να αποβλέπουν είτε στην αδρανοποίησή του (δηλ. στην παρεμπόδιση συνδέσεώς του με το ριβόσωμα) είτε στην παρεμπόδιση της μεταφοράς του στα ριβοσώματα . Είναι όμως δύσκολο να γίνει μια σαφής διάκριση ανάμεσα στις δύο αυτές πιθανότητες , διότι όπως πιστεύεται η σύνδεση του αντιβιοτικού με τα ριβοσώματα είναι το καθοριστικό σημείο για την είσοδο του στο κύτταρο².

Αρχικά υπετέθη ότι η αντίσταση πραγματοποιείται μέσω της αδρανοποίησης του αντιβιοτικού . Πιό προσεκτική όμως εξέταση έδειξε ότι ίσως αυτό δεν είναι αλήθεια¹¹. Στις περισσότερες περιπτώσεις που μελετήθηκαν , ο αμινογλυκοζίτης δεν αδρανοποιείται στο μέσο της καλλιέργειας και τα ανθεκτικά στελέχη αναπτύσσονται κανονικά μέσα σε υψηλή συγκέντρωση άθικτου αντιβιοτικού¹¹ . Εξάίρεση αποτελούν πολλά στελέχη ανθεκτικά στη στρεπτομυκίνη ¹⁹ , στα οποία το αντιβιοτικό αδρανοποιείται μέσα στο μέσο της καλλιέργειας . Έτσι αν και ο μηχανισμός με τον οποίο τα ένζυμα-μετατροπείς πραγματοποιούν την αντίσταση παραμένει αδιευκρίνιστος , είναι πιό πιθανό ότι ο μηχανισμός αυτός σχετίζεται με την μεταφορά του αντιβιοτικού μέσα στο κύτταρο παρά με την αδρανοποίησή του .

Μελέτες με μεταλλαγμένα στελέχη και παρεμποδιστές που αναστέλλουν την οξειδωτική φωσφορυλίωση ή τη σύνδεσή της με τη σύνθεση του ATP , απέδειξαν ότι η μεταφορά των αμινογλυκοζιτών μέσα στο κύτταρο είναι ενεργητική (απαιτεί κατανάλωση ενέργειας) και έχει ως προϋπόθεση τις κανονικές ενεργειακές λειτουργίες της κυτταρικής μεμβράνης²⁰. Το παράδοξο μάλιστα της υπάρξεως κυτταρικού συστήματος μεταφοράς τοξικών ουσιών , όπως είναι τα αντιβιοτικά , (κατά την ανθρώπινη βέβαια λογική και όχι αναγκαστικά κατ' αυτήν του βακτηρίου) , οδήγησε στην υπόθεση¹¹ ότι το σύστημα αυτό είναι σχεδιασμένο για την μεταφορά μορίων που φέρνουν άμεση ωφέλεια στο κύτταρο (το κύτταρο διαθέτει ενέργεια με μεγάλη φειδώ) , και τα αντιβιοτικά μπορούν παρεπιπτόντως μόνο να το χρησιμοποιήσουν , λόγω δομικής ομοιότητας με τα μόρια που έχει ανάγκη το κύτταρο . Έτσι , είναι πιθανό οι αμινογλυκοζίτες να μεταφέρονται μέσα στο κύτταρο με τα συστήματα μεταφοράς σακχάρων ή αμινοσακχάρων και ίσως μάλιστα με ένα από τα τρία σημαντικότερα που έχουν διαμορφωθεί σήμερα²¹ : το σύστημα BP (binding-protein

dependent) , το "Cation-symport linked" ή το σύστημα PTS (phosphopyruvate : glycose phosphotranferase system) .

Η συσχέτιση λοιπόν των ενζύμων-μετατροπέων με το ATP , καθώς και ο ρόλος του ATP στην μεταφορά των αμινογλυκοζιτών μέσα στο κύτταρο , ενισχύουν την άποψη ότι τα ένζυμα-μετατροπείς δρούν μέσα στο πλαίσιο ενός μηχανισμού αντιστάσεως που σαν σκοπό έχει την παρεμπόδιση της μεταφοράς του αντιβιοτικού στο εσωτερικό του κυττάρου . Πρέπει εξάλλου να αναφέρουμε , ότι δεν υπάρχει κανένα στοιχείο που να δείχνει ότι η πληθώρα των ενζύμων-μετατροπέων που βρέθηκε στα διάφορα βακτηριακά γένη , δρα στα πλαίσια ενός ενιαίου και μοναδικού μηχανισμού¹¹.

1.3.3 Προέλευση των ενζύμων - μετατροπέων .

Από μελέτες²², σχετικά με την πιθανή προέλευση των ενζύμων-μετατροπέων , βρέθηκε ότι οι περισσότεροι από τους οργανισμούς που παράγουν αντιβιοτικά , παρουσιάζουν ενζυμικές δράσεις όμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε κλινικά δείγματα ανθεκτικών στελεχών . Οι δράσεις αυτές μοιάζουν στο ότι καταλύουν τον ίδιο τύπο αντιδράσεως (π.χ. 3'-O-φωσφορυλίωση) και επίσης στο ότι έχουν πολλά κοινά υποστρώματα . Μελέτες με σκοπό την εύρεση ομοιοτήτων μεταξύ των ενζύμων-μετατροπέων και των ενζύμων των οργανισμών που παράγουν αντιβιοτικά , ως προς το επίπεδο πρωτεΐνης και νουκλεϊκών οξέων , έδειξαν μία 70-80% ομοιότητα δομής¹⁰. Επίσης το ότι ένζυμα , των οργανισμών που παράγουν αντιβιοτικά , μπορούν να δράσουν σαν παράγοντες αντιστάσεως στους αμινογλυκοζίτες , έγινε φανερό από πειράματα μεταφοράς γενετικού υλικού : π.χ. η 3'-O-φωσφοτρανσφεράση του Bacillus circulans (παράγει βουτυροσίνη) δρα σαν τυπική φωσφοτρανσφεράση αντιστάσεως στην E. coli²³. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι οι μηχανισμοί αντιστάσεως που βρέθηκαν κωδικοποιημένοι σε πλασμίδια που απομονώθηκαν από κλινικά δείγματα ανθεκτικών στελεχών , ήταν ταυτόσημοι με αυτούς οργανισμών που παράγουν αντιβιοτικά² .

Τα ευρήματα αυτά δημιούργησαν την εντύπωση ότι τα ένζυμα-μετατροπείς προέρχονται από αυτά ταύτα τα στελέχη που παράγουν το αντιβιοτικό . Ο ρόλος των ενζύμων-μετατροπέων στους οργανισμούς που παράγουν αντιβιοτικό είναι άγνωστος , αλλά είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι η ύπαρξη αυτών των ενζύμων μέσα στο κύτταρο , θα μπορούσε να παίξει τους εξής ρόλους²:

α) να προστατεύσει τον οργανισμό από το προϊόν του μεταβολισμού του (το αντιβιοτικό) - είτε αδρανοποιώντας το είτε εμποδίζοντας την είσοδό του στο κύτταρο μετά την απέκκρισή του- και ,

β) να καταλύσει τον σχηματισμό ενός κατάλληλα προστατευμένου ή ενεργοποιημένου ενδιαμέσου δηλ. να παίζει ένα καθοριστικό ρόλο στη βιοσύνθεση του αντιβιοτικού .

Όπως λοιπόν πιστεύεται σήμερα στα πλασμίδια εκτός από τους μηχανισμούς αντιστάσεως στους αμινογλυκοζίτες , είναι κωδικοποιημένες και βιοσυνθετικές λειτουργίες του βακτηρίου που εκφράζονται μέσω των ενζύμων-μετατροπών . Τα ένζυμα αυτά φαίνεται ότι προέρχονται από τους ίδιους τους οργανισμούς που παράγουν αντιβιοτικά .

1.4 ΜΕΤΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ - ΗΜΙΣΥΝΘΕΣΗ .

Από τα μέσα της δεκαετίας του 1970 , έχουν ξεκινήσει πολλές προσπάθειες με σκοπό τη σύνθεση αναλόγων των φυσικών αμινογλυκοζιτών , τα οποία θα μπορούσαν να αντιπαρέλθουν ίσως τους μηχανισμούς αντιστάσεως των ανθεκτικών στελεχών¹ .

Οι συνθετικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για να προκύψουν οι νέες αντιμικροβιακές ουσίες , μπορούν να διακριθούν σε δύο κατηγορίες :

α) στη μεταλλακτική βιοσύνθεση (mutational biosynthesis) ή "μουτασύνθεση" (mutasynthesis) , μιά τεχνική που θα περιγράψουμε στη συνέχεια , και

β) στην ημισύνθεση (semi-synthesis) , που είτε περιορίζεται στην απλή χημική μετατροπή ενός φυσικού αντιβιοτικού - η διβεκασίνη , η αμικασίνη και η νετιλμυκίνη , είναι επιτυχή παραδείγματα αυτής της μεθόδου - είτε απαιτεί μιά πλέον επίπονη χημική σύνθεση ενός επιθυμητού αναλόγου από τμήμα φυσικού αντιβιοτικού , όπως π.χ. η νεαμίνη και η

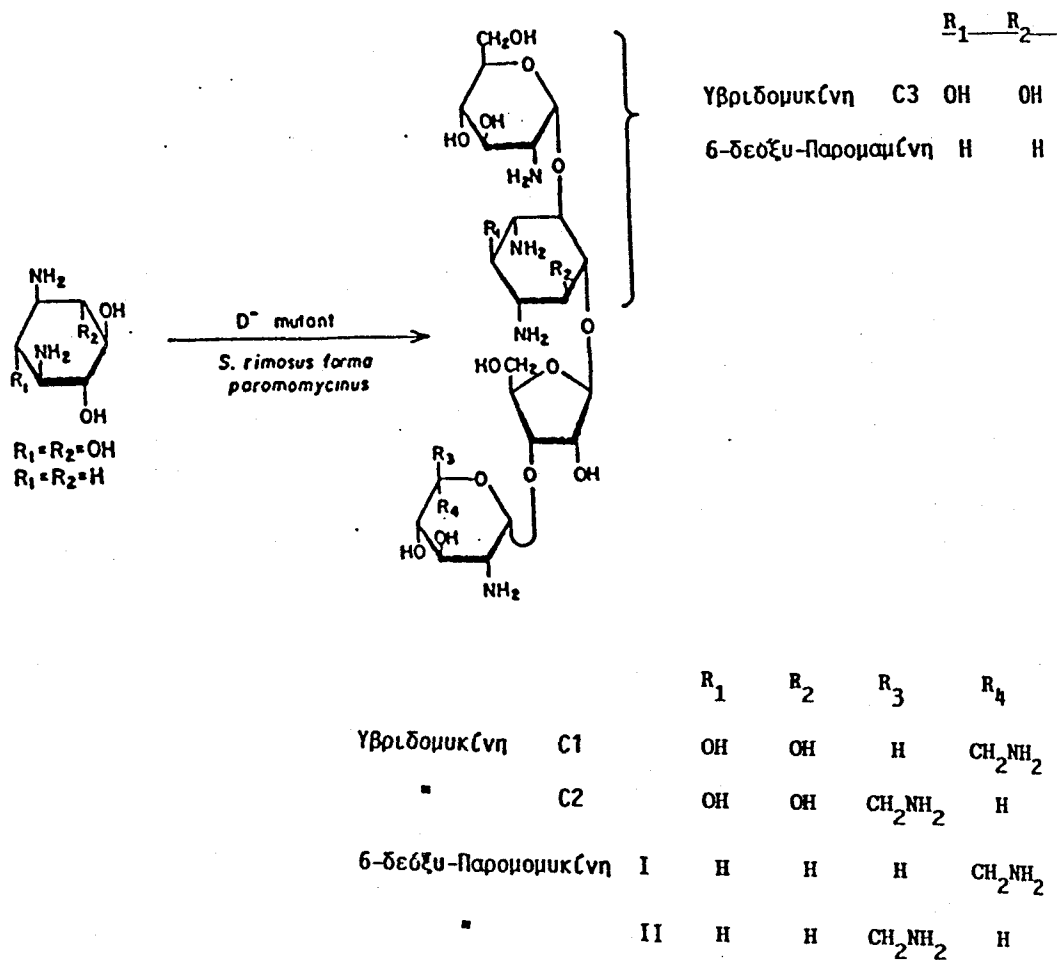
γκαραμίνη .

Η τεχνική της μεταλλακτικής βιοσύνθεσης χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τη βιομετατροπή^{24,25} παραγώγων της 2-δεοξυ-στρεπταμίνης (I) σε ανάλογα της νεομυκίνης , τις αποκαλούμενες "υβριδομυκίνες" (hybrimycins , βλ. Σχήμα 6) . Οι βιομετατροπές αυτές γίνονται από μεταλλαγμένα βακτήρια , τα καλούμενα ιδιότροφα (ή mutants D⁻) . Στα βακτήρια αυτά έχει ανασταλεί , με μετάλλαξη , η βιοσύνθεση της 2-DOS , και έτσι έχουν χάσει την ικανότητα να παράγουν αντιβιοτικό , μιάς και η 2-DOS είναι ένα από τα δομικά συστατικά του αντιβιοτικού που παράγουν στην κανονική τους κατάσταση (βλ. παρ. 1.1) . Τα βακτήρια αυτά χαρακτηρίζονται από την ικανότητα τους να παράγουν το αντιβιοτικό όταν τους χορηγηθεί εξωτερικά η 2-DOS ή ανάλογό της . Στην περίπτωση κατά την οποία τους χορηγηθεί ανάλογο της 2-DOS , παράγουν κατά κανόνα μικροβιακό προϊόν που η μόνη διαφορά του από το φυσικό (που παράγει το βακτήριο στην κανονική του κατάσταση) , είναι το τμήμα της 2-DOS . Το ιδιότροφο προχωρά δηλ. στη βιοσύνθεση του αντιβιοτικού διατηρώντας , κατά κανόνα , τη δομική αλλαγή που έχει συντελεσθεί στη 2-DOS , και έτσι προκύπτει ανάλογο του φυσικού αντιβιοτικού . Πρέπει βέβαια να τονισθεί ότι κατά το στάδιο της μεταλλάξεως του βακτηρίου είναι πιθανό να συμβούν και άλλες γενετικές αλλαγές , εκτός από την επιθυμητή αναστολή της βιοσύνθεσης της 2-DOS , και γι' αυτό είναι αναγκαίο να εξετάζεται προσεκτικά κάθε φορά αν η δομή του μικροβιακού προϊόντος είναι η αναμενόμενη ή όχι²⁶.

1.4.1 Σημασία της μεταλλακτικής βιοσύνθεσης στην παραγωγή νέων αντιβιοτικών .

Με την μέθοδο της μεταλλακτικής βιοσύνθεσης έγινε εφικτή η εισαγωγή δομικώς παραλλαγμένης 2-DOS σε όλους σχεδόν , τους κλινικώς χρήσιμους αμινογλυκοζίτες²⁶ π.χ. την νεομυκίνη , τη ριβοσταμυκίνη , τη σισομυκίνη , τη γενταμυκίνη κ.ά. Τα περισσότερα από αυτά τα ανάλογα χαρακτηρίζονται από μειωμένη αντιμικροβιακή δράση , συγκρινόμενα με τα φυσικά ανάλογά τους , και λίγα μόνο έχουν ίση ή μεγαλύτερη δραστηριότητα , όπως θα

δούμε στην επόμενη παράγραφο . Μια σπουδαία , όμως , παράμετρος για την εκτίμηση της χρησιμότητας αυτών των αντιμικροβιακών ουσιών είναι η μειωμένη τοξικότητά τους , μιας και οι αμινογλυκοζίδες είναι γενικά τοξικά αντιβιοτικά . Αν και στοιχεία τοξικότητας υπάρχουν για λίγα μόνο από αυτά , έχει αποδειχθεί ότι τα "μουτασυνθετικά" 2-υδροξυ-γενταμυκίνη και 2-υδροξυ-νεομυκίνη είναι λιγότερο τοξικά ²⁷ από τα φυσικά ανάλογά τους .



Βιομετατροπή της 2-δεοξυ-στρεπταμίνης σε ανάλογα παρομομυκίνης

Σχήμα 6

Στα μειονεκτήματα της μεθόδου , είναι οι πολύ χαμηλές αποδόσεις των αντιβιοτικών που παράγονται από τα ιδιότροφα²⁸. Για τον λόγο αυτό , η χρησιμότητα της μεθόδου περιορίζεται στην παραγωγή κάποιου μικροβιακού προϊόντος σε εργαστηριακή κλίμακα. Την παραγωγή του μικροβιακού προϊόντος ακολουθεί η εκτίμηση της αντιμικροβιακής του δράσεως , και αν αυτή είναι ικανοποιητική τότε επιχειρείται η παραγωγή του με κάποια άλλη μέθοδο - συνήθως επιχειρείται η ημισύνθεσή του - (βλ. παραδείγματα της 5-δεοξυ-5-επι-αμινο-σισομυκίνης και αναλόγων σε επόμενο κεφάλαιο) . Οι χαμηλές αποδόσεις των μικροβιακών προϊόντων είναι πιθανό να οφείλονται στον τρόπο με τον οποίο προκαλείται η μετάλλαξη στους παράγοντες οργανισμούς . Για την παραγωγή ιδιοτρόφων χρησιμοποιήθηκε κατά το παρελθόν , η N-μεθυλο-N'-νιτροζο-γουανιδίνη (NTG) ^{24,25,26}. Η ουσία αυτή είναι ένας ισχυρός μεταλλαξιγόνος παράγοντας και η χρήση της προκαλεί πολλές φορές και θανατηφόρες μεταλλάξεις ή μεταλλάξεις που σχετίζονται με το βασικό μεταβολισμό του κυττάρου²⁹ . Έτσι παρεμποδίζεται πολλές φορές η ανάπτυξη του ιδιοτρόφου , που προκύπτει από τη χρήση της , ή και η ικανότητά του να παράγει το αντιβιοτικό .

Μιά άλλη διάσταση της χρησιμότητας της μεθόδου της μεταλλακτικής βιοσύνθεσης , εκτός από αυτή της παραγωγής νέων αντιβιοτικών , είναι η διευκρίνιση της βιοσύνθεσης των αντιβιοτικών . Η αντικατάσταση , για παράδειγμα , κατά το παρελθόν της NTG από άλλους μεταλλαξιγόνους παράγοντες , τους αποκαλούμενους "curing agents" (π.χ. το πορτοκαλλί της ακριδίνης) , έρριξε , μεταξύ των άλλων , κάποιο φως στον ρόλο που παίζουν τα ένζυμα-μετατροπείς στη βιοσύνθεση των αντιβιοτικών . Είχε παρατηρηθεί , συγκεκριμένα , ότι οι ουσίες αυτές επιδρούν κατά κύριο λόγο στο γενετικό υλικό που βρίσκεται στα πλασμίδια , στα οποία όπως πιστεύανε² ήταν κωδικοποιημένη η βιοσύνθεση της 2-DOS . Υπήρχε λοιπόν η ελπίδα ότι με τη χρήση των "curing agents" , ο βασικός μεταβολισμός του κυττάρου (που είναι κωδικοποιημένος στα χρωμοσώματα) , θα μπορούσε να μείνει σε μεγάλο βαθμό ανεπηρέαστος , ενώ παράλληλα θα αναστέλλονταν η βιοσύνθεση της 2-DOS ² . Το αποτέλεσμα θα ήταν η παραγωγή ιδιοτρόφων χωρίς ανεπιθύμητες γενετικές ανωμαλίες .

Κατά την πρόοδο αυτών των μελετών ανέκυψαν , με την επίδραση του πορτοκαλλί της ακριδίνης σε στελέχη του Streptomyces fradiae³⁰ , δύο κατηγορίες μεταλλαγμένων στελεχών, που δεν είχαν τη δυνατότητα να παράγουν νεομυκίνη (το αντιβιοτικό που παράγουν στην κανονική τους κατάσταση) . Τα στελέχη της πρώτης κατηγορίας συνέθεταν κανονικά ποσά της 3'-O-φωσφοτρανσφεράσης , ήταν ανθεκτικά στην νεομυκίνη , και όταν τους χορηγήθηκε εξωτερικά 2-DOS παρήγαγαν νεομυκίνη (ήταν δηλ. ιδιότροφα κατάλληλα να χρησιμοποιηθούν σε μεταλλακτικές

βιοσυνθέσεις) . Τα στελέχη της δεύτερης κατηγορίας , ήταν ευαίσθητα στην νεομυκίνη , δεν παρήγαγαν 3'-O-φωσφοτρανσφεράση και δεν είχαν τη δυνατότητα παραγωγής αντιβιοτικού ακόμη και μετά την εξωτερική χορήγηση της 2-DOS . Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν επίσης και με τα S. rimosus forma paromomycinus (παράγει παρομομυκίνη) και Micromonospora chalcea (παράγει νεομυκίνη) ². Τα αποτελέσματα αυτά αν και δεν έφεραν μία θεαματική βελτίωση στην τεχνική της μεταλλακτικής βιοσύνθεσης οδήγησαν σε ερμηνείες του ρόλου των ενζύμων-μετατροπών . Έτσι φάνηκε ότι στον S. fradiae , η 3'-O-φωσφοτρανσφεράση είναι αναγκαία² για την αντίσταση στην νεομυκίνη και πιθανόν για ένα στάδιο της βιοσυνθέσεως , αν και για το τελευταίο δεν υπήρχε καμμία απόδειξη . Επίσης υπετέθη ότι τόσο η 3'-O-φωσφοτρανσφεράση όσο και τμήμα της βιοσυνθέσεως της νεομυκίνης (το σχετιζόμενο με τη σύνθεση της 2-DOS) είναι κωδικοποιημένα σε πλασμίδια . Σήμερα βέβαια γνωρίζουμε ότι το σύνολο της βιοσύνθεσης ενός αντιβιοτικού είναι κωδικοποιημένο στα χρωμοσώματα (βλ. επόμενη παράγραφο) , αλλά ακόμη και σήμερα πιστεύεται (βλ. προηγούμενη παράγραφο) , ότι τα ένζυμα-μετατροπείς εκτός από τον αποδεδειγμένο ρόλο τους στην αντίσταση κατά των αμινογλυκοζιτών , έχουν κάποιο ρόλο και στη βιοσύνθεσή τους .

Η μεταλλακτική βιοσύνθεση αποτελεί , λοιπόν , ένα σχετικά απλό τρόπο με τον οποίο μπορεί κανείς να συνθέσει εξαιρετικά πολύπλοκα μόρια αμινογλυκοζιτών , περιορίζοντας τη χημική σύνθεση στη δόμηση αναλόγων της 2-DOS και εκμεταλλευόμενος στη συνέχεια τις βιοσυνθετικές ικανότητες των μικροοργανισμών . Με άλλα λόγια η μεταλλακτική βιοσύνθεση αποτέλεσε την πρώτη βιοτεχνολογική προσέγγιση στην παραγωγή νέων αντιβιοτικών .

1.5 Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΤΙΛΗΨΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ . ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ .

Τα αντιβιοτικά είναι δευτερεύοντες μεταβολίτες που παράγονται συχνά σε καλλιέργειες που αναπτύσσονται με χαμηλούς ρυθμούς και ακόμη συχνότερα σε καλλιέργειες που βρίσκονται στη φάση στασιμότητας (stationary phase of growth)³¹ . Κάθε παράγων οργανισμός μπορεί να παράγει περισσότερα του ενός αντιβιοτικά , που μπορεί να είναι τελείως διαφορετικά μεταξύ τους³¹ . Η βιοσύνθεση των περισσότερων αντιβιοτικών είναι αρκετά πολύπλοκη

και συντελείται σε 20 - 30 στάδια , απαιτώντας έτσι την ύπαρξη τουλάχιστον ίσου αριθμού δομικών και ρυθμιστικών γονιδίων³² .

Τουλάχιστον όσον αφορά τους στρεπτομύκητες (παράγουν περί το 80 % των αντιβιοτικών με κλινική χρήση³¹) , τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή κάθε ενός αντιβιοτικού , βρέθηκαν να είναι οργανωμένα σε ομάδες , τις αποκαλούμενες "βιοσυνθετικές συστάδες" (biosynthetic clusters) . Οι "βιοσυνθετικές συστάδες" περιέχουν , εκτός των άλλων , ένα γονίδιο υπεύθυνο για τη ρύθμιση της βιοσυνθετικής λειτουργίας καθώς και ένα τουλάχιστον γονίδιο υπεύθυνο για την αντίσταση του οργανισμού στο αντιβιοτικό , για το οποίο είναι υπεύθυνη η συγκεκριμένη "βιοσυνθετική συστάδα "³¹ . Με μία μόνο εξαίρεση³³ , οι "βιοσυνθετικές συστάδες" φαίνονται να είναι εγκατεστημένες στα χρωμοσώματα .

Πολύ λίγα είναι γνωστά για τα διάφορα βιοσυνθετικά στάδια και κυρίως για το πως ρυθμίζεται η λειτουργία τους . Το ερώτημα δε που έχει κεφαλαιώδη σημασία είναι³² :

Ποιό είναι το σήμα που ενεργοποιεί τη βιοσύνθεση ενός αντιβιοτικού ;

Μελέτες έχουν δείξει ότι η έναρξη παραγωγής του αντιβιοτικού ελέγχεται από τον ρυθμό ανάπτυξης του παράγοντος οργανισμού , και από πολλούς υποστηρίζεται ότι , στους στρεπτομύκητες τουλάχιστον , σχετίζεται με την αντίδραση του οργανισμού στην έλλειψη τροφής (stringent response) και τον συναφή , προς την έλλειψη τροφής , σχηματισμό της τετραφωσφορικής γουανωσίνης (ppGpp)^{34,35} .

Ένα άλλο σημαντικό ερώτημα , που σχετίζεται με την αντίσταση των βακτηρίων στα αντιβιοτικά , είναι το πως οι οργανισμοί αυτοί μπορούν να συνθέτουν τόσο ισχυρούς παρεμποδιστές των ζωτικών λειτουργιών τους , όπως τα αντιβιοτικά , χωρίς παράλληλα να αυτοκτονούν κατά την παραγωγή τους . Προφανώς οι παράγοντες οργανισμοί διαθέτουν μηχανισμούς αυτοπροστασίας . Μερικοί από αυτούς τους μηχανισμούς έχουν αναγνωρισθεί³⁶ : α) ο παρεμποδιστής παράγεται σε αδρανή μορφή, β) ο παρεμποδιστής αδρανοποιείται μετά την παραγωγή του, γ) η ευαίσθητη θέση του κυττάρου (target site) προστατεύεται μέσω μίας μετατροπής της και δ) ο παρεμποδιστής αφού παραχθεί απεκκρίνεται και μετά δεν μπορεί να επανεισέλθει στο κύτταρο . Βρέθηκε ότι περισσότεροι του ενός μηχανισμοί μπορούν να λειτουργούν στον ίδιο οργανισμό .

Οι λεπτομερείς μελέτες αυτών των "ανοσοποιητικών" μηχανισμών συνέβαλαν στην ανάπτυξη τεχνικών που επιτρέπουν την απομόνωση και μεταφορά (cloning) γονιδίων που είναι υπεύθυνα

γιά την αντίσταση σε συγκεκριμένο παρεμποδιστή . Η έκφραση, στη συνέχεια , κάθε ενός γονιδίου αντιστάσεως ξεχωριστά , μέσα σε κατάλληλα συστήματα , αποκάλυψε ποιά είναι τα βιοσυνθετικά γονίδια των οποίων η έκφραση αναστέλλεται . Κατ' αυτό τον τρόπο απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν "βιοσυνθετικές συστάδες" αντιβιοτικών³⁷. Βρέθηκαν επίσης αρκετές ενδείξεις (οι οποίες συνεχώς αυξάνονται) ότι τα γονίδια αντιστάσεως των παραγόντων οργανισμών μεταφέρονται σε άλλα βακτήρια και ότι από αυτά τα γονίδια είναι που προέρχεται η αντίσταση σε αντιβιοτικά , που είναι κωδικοποιημένη σε πλασμίδια και στην οποία αναφερθήκαμε σε προηγούμενες παραγράφους³⁸ .

Ηδη , έχουν αναπτυχθεί στρατηγικές γιά την ελεγχόμενη έκφραση "βιοσυνθετικών συστάδων" και οι στρατηγικές αυτές επέτρεψαν την παραγωγή νέων αντιβιοτικών και την αύξηση της απόδοσης άλλων^{39,40} . Χαρακτηριστικό παράδειγμα , αυτών των προσπαθειών , αποτελεί η παραγωγή του Bialaphos , ενός παρασιτοκτόνου με βακτηριοστατικές ιδιότητες που παράγεται από τον Streptomyces hygrosopicus , και το οποίο αναμένεται να κυκλοφορήσει σύντομα στο εμπόριο¹⁰ .

Η περαιτέρω μελέτη και κατανόηση των λειτουργιών των μικροοργανισμών που σχετίζονται με την κλινική χρήση των αντιβιοτικών - η παραγωγή και η αντίσταση σ' αυτά - θα οδηγήσει στην ανάπτυξη αποτελεσματικών βιοτεχνολογικών μεθόδων γιά την παραγωγή νέων αντιβιοτικών , αλλά και θα βελτιώσει τη σχεδίαση νέων συνθετικών αντιμικροβιακών φαρμάκων .

Είναι σαφές ότι οι βιοτεχνολογικές μέθοδοι συναγωνίζονται πλέον τις συνθετικές και ημισυνθετικές , στην παραγωγή νέων αντιβιοτικών .

1.6 ΣΧΕΣΗ ΔΟΜΗΣ - ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΖΙΤΩΝ .

Οι χημικές και βιολογικές μετατροπές φυσικών αμινογλυκοζιτών έχουν μελετηθεί εκτενώς και τα αποτελέσματα αυτών των μελετών επιτρέπουν σήμερα μιά εκτίμηση για τη σχέση ανάμεσα στη δομή και τη δραστηκότητά τους (structure - activity relationship) .

Μεταξύ των αναλόγων που έχουν μέχρι σήμερα συντεθεί περιλαμβάνονται δεοξυ- , επι- , υδροξυ- , υδροξυ-δεαμινο- , Ο-αλκυλο- , Ν-αλκυλο- και Ν-ακυλο- παράγωγα , καθώς και ισομερή θέσεως .

1.6.1

Δεοξυ - παράγωγα .

Όσον αφορά τα δεοξυ-παράγωγα έχει επικρατήσει η άποψη ότι η αποξυγόνωση μιάς θέσεως επιφέρει αύξηση της δραστηκότητας που συνοδεύεται και με αύξηση της τοξικότητας⁴¹ (ως δραστηκότητα νοείται η δράση του φαρμάκου εναντίον των μικροοργανισμών και ως τοξικότητα η δράση εναντίον του ανθρώπου, των ζώων ή των φυτών) . Η άποψη αυτή θεωρεί επιπλέον ότι ο ρόλος των υδροξυλομάδων του μορίου , γενικώς , δεν είναι ουσιώδης για τη δράση του ως αντιβιοτικό.

Πράγματι , τα 5-δεοξυ-παράγωγα πολλών αντιβιοτικών βρέθηκαν να έχουν αυξημένη δραστηκότητα έναντι των μητρικών τους ουσιών (βλ. πίνακα 4) . Τα 5-δεοξυ-παράγωγα , όμως , της καναμυκίνης Β και της σισομυκίνης βρέθηκαν να έχουν παραπλήσια με τις μητρικές τους ουσίες δραστηκότητα και η 3',4'5,6-τετρα-δεοξυ-νεαμίνη βρέθηκε μεν να είναι τρείς φορές πίο τοξική από την Νεαμίνη , αλλά λιγότερο δραστηκή παρ'όλα αυτά (βλ. πίνακα 5) .

Τα 6-δεοξυ-παράγωγα (βλ. πίνακα 4) βρέθηκαν να έχουν την ίδια περίπου δραστηκότητα με τα φυσικά ανάλογά τους και σε ορισμένες περιπτώσεις παρουσίασαν σημαντική μείωση της . Τα "μουτασυνθετικά" 6-δεοξυ-νεομυκίνη Β και C έχουν π.χ. παρόμοια δραστηκότητα με την νεομυκίνη Β και C , αντίστοιχα . Η

ημισυνθετική 6-δεοξυ-νεαμίνη έχει παρόμοια με την νεαμίνη αντιμικροβιακή δράση , ενώ η δραστηριότητα της 6-αμινο-6-δεοξυ-νεαμίνης είναι σημαντικά μειωμένη ως προς εκείνη της νεαμίνης .

Τα 3'-δεοξυ-3'-αμινο- και 4'-δεοξυ-4'-αμινο-νεαμίνη βρέθηκαν να είναι λιγότερο δραστικά από την νεαμίνη⁴² , ενώ η 4'-δεοξυ-παρομαμίνη παρουσίασε βελτιωμένη αντιμικροβιακή δράση έναντι της παρομαμίνης⁴³. Κατά τον ίδιο τρόπο η 4'-δεοξυ-νεομυκίνη Β παρουσίασε ευρύτερο αντιμικροβιακό φάσμα από την νεομυκίνη Β⁴³ (βλ. πίνακα 4) .

Σχετικά με τα πολυ-δεοξυ-παράγωγα (βλ. πίνακα 5) , ένα μέτρο της σημασίας των πολλαπλών αποξυγονώσεων φυσικών αμινογλυκοζιτών δίνεται από τα εξής :

-- Τα 3',4'-διδεοξυ-παράγωγα της νεαμίνης , της καναμυκίνης Β (διβεκασίνη) , της ριβοσταμυκίνης και της βουτυροσίνης (Α και Β) , έχουν αυξημένο αντιμικροβιακό φάσμα έναντι της νεαμίνης , της καναμυκίνης Β , της ριβοσταμυκίνης και της βουτυροσίνης (Α και Β) , αντίστοιχα .

-- Η 3',4',5-τρι-δεοξυ-νεαμίνη έχει παραπλήσια με την 5-δεοξυ-νεαμίνη δραστηριότητα .

-- Η 3',4',5,6''-τετρα-δεοξυ καναμυκίνη Β είναι κατά πολύ δραστικότερη της 3',4',5-τρι-δεοξυ-καναμυκίνης Β , αλλά λιγότερο δραστική από την 3',4'-διδεοξυ-καναμυκίνη Β .

-- Η 3',4',5,6-τετρα-δεοξυ-νεαμίνη είναι πολύ λιγότερο δραστική από την νεαμίνη .

Σαν συμπέρασμα λοιπόν για τα πολυ-δεοξυ-παράγωγα μπορούμε να πούμε ότι :

- Τα 3',4'-δι-δεοξυ-παράγωγα δεν επιφέρουν αύξηση στη δραστηριότητα του μητρικού αντιβιοτικού , αλλά έχουν ευρύτερο αντιμικροβιακό φάσμα από τις μητρικές ουσίες .

- Η 6''-αποξυγόνωση φαίνεται να αυξάνει τη δραστηριότητα στη σειρά της καναμυκίνης , και

- Περισσότερες από δύο αποξυγονώσεις δεν επιφέρουν αλλαγή στη δραστηριότητα , αντίθετα μπορεί να τη μειώσουν .

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Δεοξυ - παράγωγα φυσικών αμινογλυκοζιτών

Συνθετικό αντιβιοτικό		Φυσικό αντιβιοτικό		Βιβλιο- γραφία	Δραστικό έναντι ανθεκτικών στελεχών :
6-Δεοξυ-νεομυκίνη B,C	=	Νεομυκίνη B,C	M	47	
5-Δεοξυ-νεαμίνη	>	Νεαμίνη	H	48	
3'-Δεοξυ-καναμυκίνη A	>=	Καναμυκίνη A	H	49	
3'-Δεοξυ-3'-αμινο- νεαμίνη	<	Νεαμίνη	H	42	
4'-Δεοξυ-4'-αμινο- νεαμίνη	<	Νεαμίνη	H	42	
4'-Δεοξυ-παρομαμίνη	<	Παρομαμίνη	H	43	
4'-Δεοξυ-νεομυκίνη B	<	Νεομυκίνη B	H	43	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>
5-Αμινο-5-δεοξυ- νεαμίνη	<<	Νεαμίνη	H	50	
5-Δεοξυ-παρομαμίνη	<	Νεαμίνη	H	51	
5-Δεοξυ-καναμίνη	>=	Νεαμίνη	H	51	<i>K. pneumoniae</i>
5-Δεοξυ-καναμυκίνη B	<=	Καναμυκίνη B	H	52	
5-Δεοξυ-γενταμυκίνη	>=	Γενταμυκίνη	M	53	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>
5-Δεοξυ-διβεκασίνη	<	Διβεκασίνη	H	52	
5-Δεοξυ-σισομυκίνη	<=	Σισομυκίνη	M	54	
5-Δεοξυ-5-Αμινο- σισομυκίνη	=	Σισομυκίνη	M	55	

> : δραστικότερο
>= : παρόμοια δραστικότητα

< : λιγότερο δραστικό
= : ίση δραστικότητα

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Πολυ-δεοξυ παράγωγα φυσικών αμινογλυκοζιτών

Συνθετικό αντιβιοτικό		Φυσικό αντιβιοτικό	Βιβλιο- γραφία	Δραστικό έναντι ανθεκτικών στελεχών
5-Δεοξυ-5-αμινο-5,6- δι-επι-νεαμίνη	<<	Νεαμίνη	H 50	
5,6-Διδεοξυ-5-ενο- νεαμίνη	<	Νεαμίνη	H 47	
3',4',5,6-Τετρα- δεοξυ-νεαμίνη	<	Νεαμίνη	H 41,47	
3',4',5-Τρι-δεοξυ- νεαμίνη	<<	5-Δεοξυ-νεαμίνη	H 52	
3',4'-Διδεοξυ- νεαμίνη	>	Νεαμίνη	H 56	
3',4'-Διδεοξυ- ριβοσταμκίνη	<=	Ριβοσταμκίνη	M 57	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>
3',4'-Διδεοξυ- καναμκίνη B	>	Καναμκίνη B	H 58	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>
3',4'-Διδεοξυ- βουτυροσίνη A,B	=	Βουτυροσίνη A,B	M 59	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i>
3',4'-Διδεοξυ-6'-C- μεθυλο-βουτυροσίνη B	=	Βουτυροσίνη A	M 60,61	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>
3',4',5,6'-Τετρα- δεοξυ-καναμκίνη B	>	3',4',5-Τρι- δεοξυ-καναμκίνη B	M 47	

> : δραστικότερο
>= : παρόμοια δραστικότητα
M : μουτασυνθετικό

< : λιγότερο δραστικό
= : ίση δραστικότητα
H : ημισυνθετικό

1.6.2

Επιμερή παράγωγα .

Η 5-επι-σισομυκίνη βρέθηκε να είναι δραστικότερη και με ευρύτερο αντιμικροβιακό φάσμα από τη γενταμυκίνη και όταν η συγκεκριμένη επιμερίωση συνοδεύτηκε και με εισαγωγή αμινομάδας (5-δεοξυ-5-επι-αμινο-σισομυκίνη) η δραστικότητα αυξήθηκε ακόμη περισσότερο (βλ. πίνακα 6) . Στο σημείο αυτό πρέπει να τονίσουμε ότι η δραστικότητα των αμινογλυκοζιτών συνήθως αυξάνει όταν υδροξύλιο τους αντικαθίσταται από αμινομάδα (η νεομυκίνη Β π.χ. είναι δραστικότερη της παρομομυκίνης Ι , βλ. Σχήμα 2) .

Αντίθετα όμως η 5-επι-νεαμίνη έχει παραπλήσια με την νεαμίνη δραστικότητα και αν η 5-επιμερίωση συνδυασθεί και με 6-επιμερίωση τότε η δραστικότητα μειώνεται σημαντικά . Η 3'-επι-νεαμίνη , επίσης , έχει μειωμένη δραστικότητα έναντι της νεαμίνης (βλ. πίνακα 6) .

Το 5-επι-παράγωγο της καναμυκίνης Β έχει παραπλήσια δραστικότητα με την καναμυκίνη Β , ενώ τα 4'-δεοξυ-5'-επι- και 4''-δεοξυ-5''-επι- παράγωγά της αναφέρθηκαν να έχουν μειωμένη δραστικότητα (βλ. πίνακα 6) .

Συμπερασματικά , μπορούμε να πούμε ότι μόνο οι επιμεριώσεις στο μόριο της σισομυκίνης έχουν , μέχρι σήμερα , οδηγήσει σε παράγωγα με χρήσιμη αντιμικροβιακή δράση .

Μία ενδιαφέρουσα παρατήρηση , σ' αυτό το σημείο , είναι η διαφορά της σχετικής δραστικότητας που παρουσιάζουν τα 5-δεοξυ-και 5-επι-παράγωγα της σισομυκίνης , της νεαμίνης και της καναμυκίνης Β , ως προς τα φυσικά τους ανάλογα . Ετσι , ενώ , όπως προαναφέραμε , το 5-δεοξυ-παράγωγο της νεαμίνης είναι πιά δραστικό από την νεαμίνη , το 5-επι-παράγωγό της έχει περίπου την ίδια δραστικότητα με αυτή . Αντίθετα , η 5-δεοξυ-σισομυκίνη έχει δραστικότητα παραπλήσια της σισομυκίνης , ενώ το 5-επι-παράγωγό της έχει αυξημένη σε σχέση μ' αυτή . Όσον δε αφορά την καναμυκίνη Β , τόσο το 5-επι- όσο και το 5-δεοξυ-παράγωγό της έχουν παραπλήσια με αυτή δραστικότητα .

Τα τελευταία αυτά στοιχεία δείχνουν ότι η επίδραση που μπορεί να έχει στη δραστικότητα , μιά συγκεκριμένη δομική μετατροπή ενός αντιβιοτικού , πρέπει πάντα να εκτιμάται σε συνάρτηση με τη συνολική δομή του μορίου , και τυχόν γενικά συμπεράσματα για τη σχέση δομής-δραστικότητας , μόνο ενδεικτικό χαρακτήρα μπορούν να έχουν .

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

Επιμερή παράγωγα φυσικών αμινογλυκοζιτών

Συνθετικό αντιβιοτικό		Φυσικό αντιβιοτικό		Βιβλιο- γραφία	Δραστικό έναντι ανθεκτικών στελεχών .
5-Επι-νεαμίνη	>=	Νεαμίνη	H	62	E. coli, K. pneumoniae.
5-Επι-5-χλωρο- νεαμίνη	<	5-Δεοξυ- νεαμίνη	H	52	
5,6-Δι-επι- νεαμίνη	<<	Νεαμίνη	H	62	
4'-Δεοξυ-4'-αμινο- 3',4'-δι-επι-νεαμίνη	<	Νεαμίνη	H	42	
3'-Δεοξυ-3'-αμινο- 3',4'-δι-επι-νεαμίνη	<	Νεαμίνη	H	42	
4'-Δεοξυ-4'-επι-αμινο- νεαμίνη	<	Νεαμίνη	H	42	
5-Επι-καναμυκίνη Β	<=	Καναμυκίνη Β	H	52	
4'-Δεοξυ-5'-επι- καναμυκίνη Β	<<	Καναμυκίνη Β	H	63	
4''-Δεοξυ-5''-επι- καναμυκίνη Α	<<	Καναμυκίνη Α	H	64	
5-Επι-σισομυκίνη	>	Γενταμυκίνη	M	65	
5-Επι-5-φθορο- σισομυκίνη	>	Σισομυκίνη	M	66	E. coli, K. pneumoniae, P. morgani, P. rettgeri, Providencia, P. aeruginosa, Serratia
5-Δεοξυ-5-επι-αμινο- σισομυκίνη	>=	5-Επι- σισομυκίνη	M	66	
5-Δεοξυ-5-επι- αζιδο-σισομυκίνη	>=	5-Επι- σισομυκίνη	H	66	

> : δραστικότερο
>= : παρόμοια δραστικότητα
M : μουτασυνθετικό

< : λιγότερο δραστικό
= : ίση δραστικότητα
H : ημισυνθετικό

1.6.3

2 - Υδροξυ - παράγωγα .

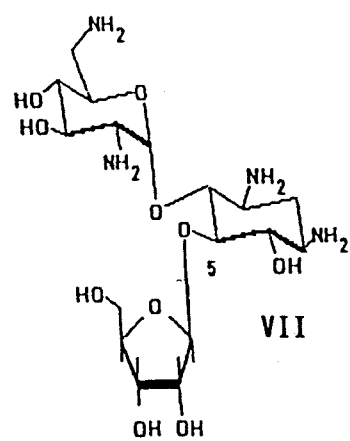
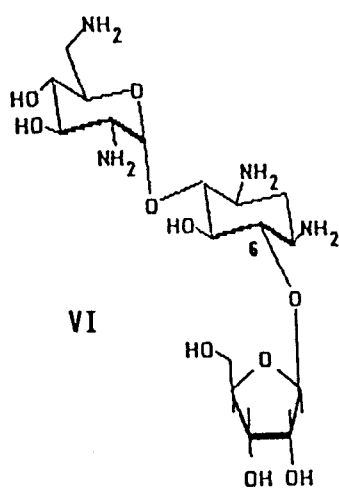
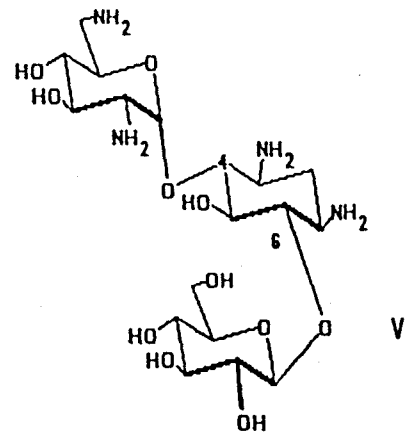
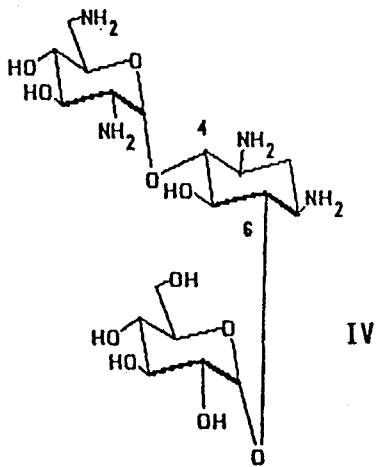
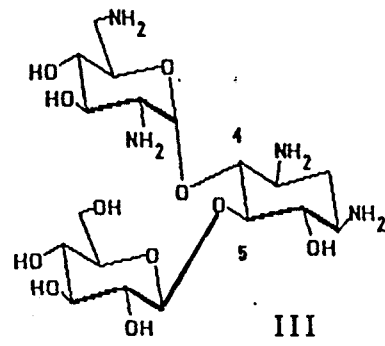
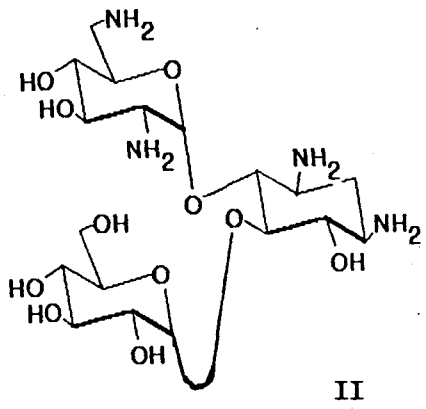
Τα 2-υδροξυ-παραγωγα έχουν παρασκευασθεί , στο σύνολό τους, με μεταλλακτική βιοσύνθεση και όπως φαίνεται , από τον πίνακα 7 , μόνο τα 2-υδροξυ-παραγωγα της γενταμυκίνης και σισομυκίνης έχουν ευρύτερο , σε σχέση με τις μητρικές τους ουσίες , αντιμικροβιακό φάσμα . Πρέπει να τονίσουμε , όμως , ότι τα 2-υδροξυ-παραγωγα πιστεύεται ότι είναι λιγότερο τοξικά από τα φυσικά ανάλογά τους²⁷ .

1.6.4 Ισομερείς γλυκοζίτες της 2-δεοξυ-στρεπταμίνης .

Η σύνθεση και η εκτίμηση της αντιμικροβιακής δράσεως αμινογλυκοζιτικών τρισακχαριτών με βάση την νεαμίνη , έδωσε χρήσιμες πληροφορίες για την επίδραση που έχει στη δραστηριότητα το είδος και η θέση των γλυκοζιτικών δεσμών της 2-DOS .

Ετσι , η σύνδεση σακχάρου με την νεαμίνη έδωσε προϊόν με μεγαλύτερη δραστηριότητα , σ'όλες σχεδόν τις περιπτώσεις . Το 5-0-(α -D-γλυκοπυρανοζυλο)-παραγωγο (II)⁴⁴ της νεαμίνης , π.χ. , είναι 2 έως 4 φορές πιδ δραστικό από την νεαμίνη ενώ το 5-0-(β -D-γλυκοπυρανοζυλο)-ανάλογο της (III)⁴⁵ είναι πολύ λιγότερο δραστικό από τον αντίστοιχο α -γλυκοζίτη . Αντίθετα , το 6-0-(α -D-γλυκοπυρανοζυλο)- ανάλογο (IV)⁴⁶ παρουσιάζει αυξημένη δραστηριότητα μόνο εναντίον της E. Coli , ενώ το 6-0-(β -D-γλυκοπυρανοζυλο)-ανάλογο (V)⁴⁶ , είναι πολύ λιγότερο δραστικό από την νεαμίνη . Επίσης , το 6-0-(β -D-ριβοφουρανοζυλο)-παραγωγο (VI)⁴⁶ είναι εμφανώς λιγότερο δραστικό από το 5-0-(β -D-ριβοφουρανοζυλο)-παραγωγο (VII) , που αποτελεί τη ριβοσταμυκίνη . Τέλος , τα 6-0-(α -και β -D-γαλακτοπυρανοζυλο)-παραγωγα της νεαμίνης παρουσιάζουν δραστηριότητα ανάλογη με αυτή των D-γλυκοπυρανοζυλο-παραγωγών⁴⁶ .

Τα στοιχεία αυτά οδηγούν στην εκτίμηση ότι τα 5-0-γλυκοζιτικά παραγωγα της νεαμίνης είναι δραστηριότερα των 6-0-αναλόγων τους , και ως προς το είδος των γλυκοζιτικών δεσμών συμπεραίνεται ότι οι α -γλυκοζίτες της 2-DOS είναι δραστηριότεροι από τους β -γλυκοζίτες .



ΠΙΝΑΚΑΣ 7

Υδροξυ - παράγωγα φυσικών

Συνθετικό αντιβιοτικό		Φυσικό αντιβιοτικό		Βιβλιο- γραφία	Δραστικό έναντι ανθεκτικών στελεχών :
2-Υδροξυ-νεαμίνη	<	Νεαμίνη	M	67	
2-Υδροξυ-νεομυκίνη	<=	Νεομυκίνη	M	68	
2-Επι-2-υδροξυ- νεομυκίνη	<	Νεομυκίνη	M	68	
2-Επι-2-υδροξυ- νεαμίνη	<	Νεαμίνη	M	67	
2-Υδροξυ- παρομομυκίνη (I, II)	<	Παρομομυκίνη (I, II)	M	69	
2-Υδροξυ-παροαμίνη	<=	Παροαμίνη	M	69	
2-Υδροξυ-ριβοσταμυκίνη	<	Ριβοσταμυκίνη	M	70	
2-Επι-2-υδροξυ- ριβοσταμυκίνη	<	Ριβοσταμυκίνη	M	70	
2-Υδροξυ-βουτυροσίνη	<	Βουτυροσίνη	M	71	
6'-Υδροξυ-6'-δεαμινο- 2-επι-υδροξυ- καναμυκίνη A	<<	Καναμυκίνη A	M	70	
2-Υδροξυ-γενταμυκίνη	<=	Γενταμυκίνη	M	72	E. coli , E. clocae , K. pneumoniae
2-Υδροξυ-σισομυκίνη	<=	Σισομυκίνη	M	73	K. pneumoniae E. coli

> : δραστικότερο
>= : παρόμοια δραστικότητα
M : μουτασυνθετικό

< : λιγότερο δραστικό
= : ίση δραστικότητα
H : ημισυνθετικό

1.6.5 Ισομερείς γλυκοζίτες της D-ριβόζης .

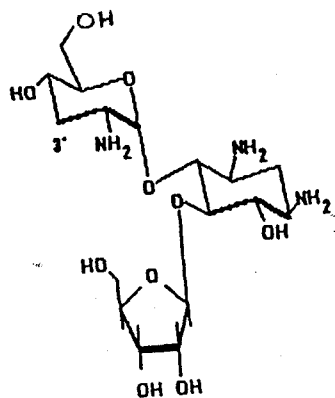
Η σύνδεση σακχάρου στο δακτύλιο της D-ριβόζης⁷⁴ , που περιέχεται στην 3'-δεοξυ-6'-δεαμινο-6'-υδροξυ-ριβοσταμυκίνη (VIII) , οδήγησε στη σύνθεση τετρασακχαριτών που η αντιμικροβιακή τους δράση μας δίνει πληροφορίες για τη σημασία που έχει το είδος και η θέση των γλυκοζιτών της D-ριβόζης , στην αντιμικροβιακή δράση αντιβιοτικών όπως οι νεομυκίνες .

Ετσι , η ένωση IX που είναι ένας 2''-O-(β-L-ιδοπυρανοζυλο)-γλυκοζίτης έχει μικρότερη δραστηριότητα απ' ότι η ένωση X που είναι ένας 3''-O-(β-L-ιδοπυρανοζυλο)-γλυκοζίτης . Η ένωση XI (λιβιντομυκίνη Β) που φέρει αμινομάδα στη θέση C-2''' αντί του υδροξυλίου της IX στην αντίστοιχη θέση , παρουσιάζει μεγαλύτερη δραστηριότητα⁷⁴ από την X , σε συμφωνία με την , όπως ήδη αναφέρθηκε , μειωμένη δραστηριότητα της παρομομυκίνης έναντι της νεομυκίνης και της 5-επι-σισομυκίνης έναντι της 5-επι-αμινο-σισομυκίνης .

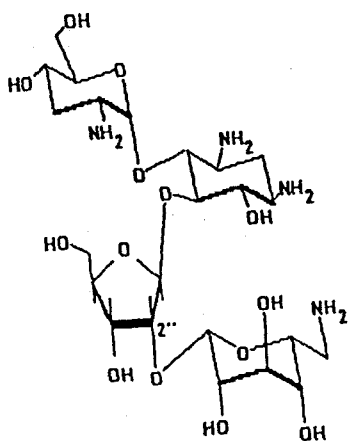
Όσον αφορά λοιπόν , τα τετρασακχαρικά αντιβιοτικά , όπως η νεομυκίνη , οι 3''-O-γλυκοζίτες (δακτύλιος C) είναι δραστηριότεροι των αντιστοιχών 2''-O-γλυκοζιτών .

Επίσης , η αντικατάσταση⁷⁵ του L-ιδοπυρανοζυλο- τμήματος (δακτύλιος D) της λιβιντομυκίνης Β (XI) από ένα D-γλυκοπυρανοζυλο- ανάλογο (XII) επέτρεψε να εκτιμηθεί η σημασία που έχει για τη δραστηριότητα αντιβιοτικών όπως η νεομυκίνη , το είδος των 3''-O-γλυκοζιτών της D-ριβόζης . Ετσι , ο 3''-O-(α-D-γλυκοπυρανοζυλο)- γλυκοζίτης (XII) παρουσίασε μειωμένη δραστηριότητα έναντι του 3''-O-(β-L-ιδοπυρανοζυλο)-γλυκοζιτή (XI) , σε συμφωνία με την μειωμένη δραστηριότητα της νεομυκίνης C έναντι της νεομυκίνης Β (βλ. Σχήμα 2) .

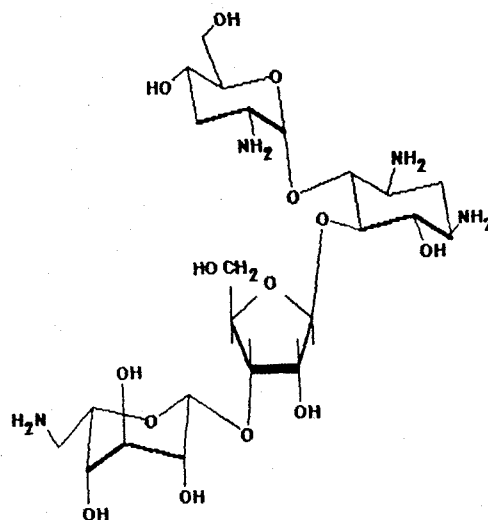
Η (C-5''') - χειρομορφία τετρασακχαριτών όπως η Νεομυκίνη παίζει , λοιπόν , σημαντικό ρόλο στη δραστηριότητα τους ως αντιβιοτικά .



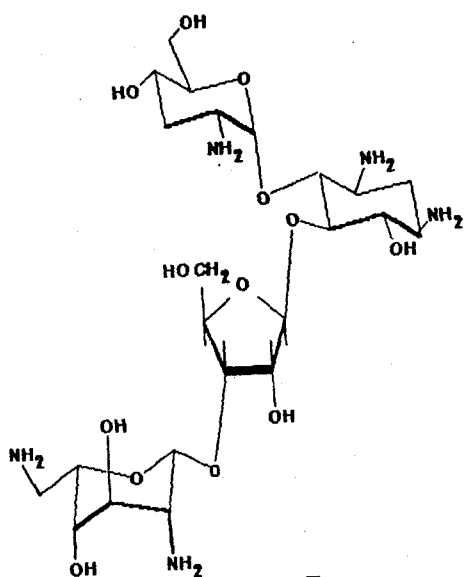
VIII



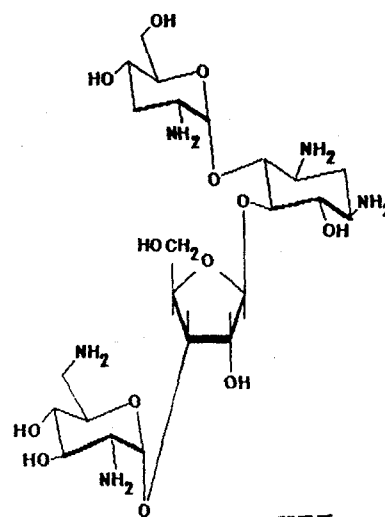
IX



X



XI



XII

1.6.6 O-Αλκυλο- , N-Αλκυλο- και N-Ακυλο- παράγωγα .

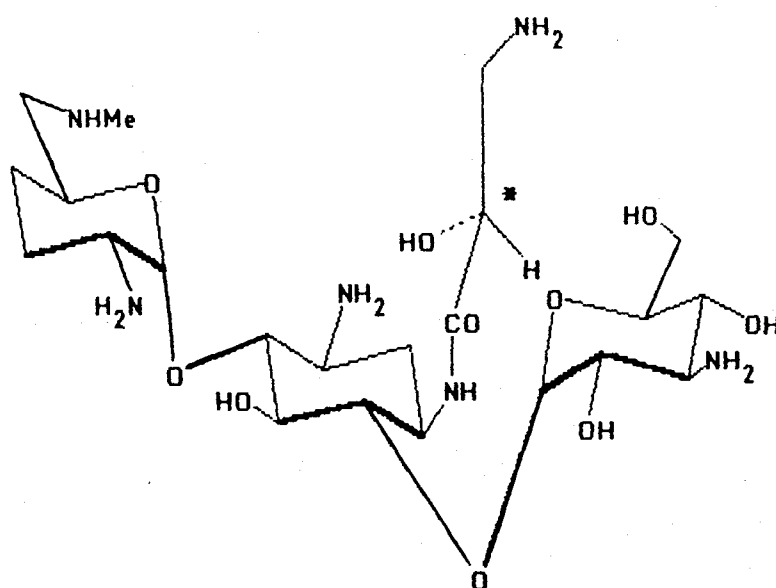
Η O-αλκυλίωση , φαίνεται ότι επηρεάζει αρνητικά τη δραστηριότητα ενός παραγώγου . Η 3'-O-μεθυλο-καναμυκίνη A είναι , π.χ. , είναι πολύ λιγότερο δραστήνη⁷⁶ από την καναμυκίνη A . Η N-αλκυλίωση , όμως , έδωσε σε πολλές περιπτώσεις , παράγωγα με σημαντική αντιμικροβιακή δράση (βλ. πίνακα 8) , μεταξύ των οποίων και η νετιλμυκίνη (1-N-αιθυλο-σισομυκίνη) , η οποία σήμερα βρίσκεται σε κλινική χρήση . Η νετιλμυκίνη έχει σημαντική δραστηριότητα , ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα⁷⁷ και σημαντικά μειωμένη νεφροτοξικότητα και ωτοτοξικότητα⁷⁸ συγκρινόμενη με άλλους αμινογλυκοζίτες . Άλλα χρήσιμα παράγωγα αυτής της σειράς είναι οι 6'-N-μεθυλο-βουτυροσίνες A και B και η 1-N-μεθυλο-5-δεοξυ-σισομυκίνη που έχουν ευρύτερο αντιμικροβιακό φάσμα από τις μητρικές ουσίες (βλ. πίνακα 8) .

Σε αντίθεση με την N-αλκυλίωση , η N-ακυλίωση φαίνεται να οδηγεί σε παράγωγα ανενεργά και η τάση αυτή μάλλον συνδέεται με το ότι η N-ακετυλίωση είναι τρόπος αντιστάσεως των ανθεκτικών στελεχών στους αμινογλυκοζίτες (βλ. 1.2.1) . Η άποψη αυτή ενισχύεται και από το γεγονός ότι τα N-ακυλο-παραγωγα αμινομάδων που δεν έχει διαπιστωθεί ακετυλίωσή τους κατά τη δράση βακτηριακών μηχανισμών αντιστάσεως , έχουν βρεθεί δραστήνα ως αντιβιοτικά . Τέτοιες αμινομάδες , είναι , για παράδειγμα , εκείνες στις θέσεις C-1 και C-3'' της καναμυκίνης . Πράγματι , η ακυλίωση της καναμυκίνης A στη (C-1)-αμινομάδα της με το 4-αμινο-(2S)-2-υδροξυ-βουτυρικό οξύ (HABA) έδωσε την αμικασίνη^{79,80} , ένα γνωστό σήμερα αντιβιοτικό με σημαντική κλινική χρήση . Αντίθετα , το 3-N-HABA-παραγωγο της καναμυκίνης B , στερείται δραστηριότητας⁷⁹ .

1.6.7 Εμπορικό κέρδος : η άλλη διάσταση στην κλινική χρήση ενός φαρμάκου .

Κλείνοντας τη συζήτηση για τη σχέση δομής-δραστηριότητας , είναι ενδιαφέρον να αναφέρουμε τη σύνθεση της 1-N-HABA-3',4'-διδεοξυ-6'-N-μεθυλο-καναμυκίνης B (XIIa)⁸¹ . Το παράγωγο αυτό σχεδιάσθηκε λαμβάνοντας υπ' όψη τους βακτηριακούς

μηχανισμούς αντιστάσεως στους αμινογλυκοζίτες , καθώς και αρκετούς από τους παράγοντες που προαναφέραμε ότι ευνοούν τη δραστηριότητα ενός παραγώγου . Όπως διαπιστώθηκε , το παράγωγο αυτό δεν αδρανοποιείται από φωσφο-τρανσφεράσες , αδενυλυλο-τρανσφεράσες , ή ακετυλο-τρανσφεράσες (βλ. Σχήμα 5) και έχει σημαντική δραστηριότητα εναντίον ανθεκτικών στελεχών . Το κόστος παραγωγής του όμως , είναι τέτοιο που δεν επιτρέπει τη κλινική του χρήση ! Η αυξημένη αντιμικροβιακή του δράση , εδικαίωσε πλήρως , παρ' όλα αυτά , τους ερευνητές που σχεδίασαν τη σύνθεσή του .



XIIa

ΠΙΝΑΚΑΣ 8

N-Αλκυλο παράγωγα φυσικών αμινογλυκοζιτών

Συνθετικό αντιβιοτικό		Φυσικό αντιβιοτικό		Βιβλιο- γραφία	Δραστικό έναντι ανθεκτικών στελεχών :
1-N-Αιθυλο-κανα- μυκίνη Β	>	Καναμυκίνη Β	H	82	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> .
1,3,2',6'-Τετρα-N- μεθυλο-νεαμίνη	<	Νεαμίνη	H	83	
1-N-Μεθυλο- ριβοσταμυκίνη	<	Ριβοσταμυκίνη	M	70	
6'-N-Μεθυλο- βουτυροσίνη Α,Β	=	Βουτυροσίνη Α,Β	M	84	<i>E. coli</i> , <i>S. sonnei</i> .
3-N-Μεθυλο-σισομυκίνη	<	Σισομυκίνη	M	85	
1-N-Μεθυλο-5-δεοξυ- σισομυκίνη	=	Σισομυκίνη	M	85	Στελέχη ανθεκτικά σε Σισομυκίνη Γενταμυκίνη και Τομπραμυκίνη .
3',4'-Διδεοξυ-6'-N- μεθυλο-βουτυροσίνη Α,Β	<=	Βουτυροσίνη Α,Β	M	86	<i>E. coli</i> , <i>S. sonnei</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. rettgeri</i> .

> : δραστικότερο

>= : παρόμοια δραστικότητα

M : μουτασυνθετικό

< : λιγότερο δραστικό

= : ίση δραστικότητα

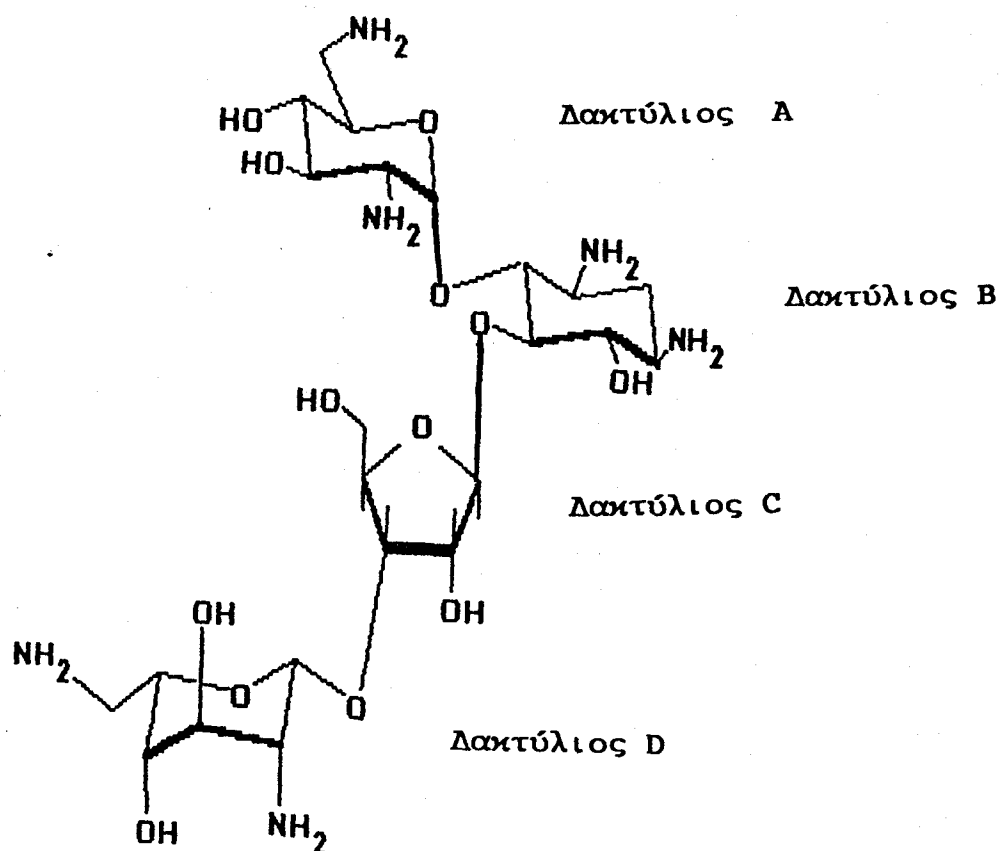
H : ημισυνθετικό

Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο Δ Ε Υ Τ Ε Ρ Ο

2. ΣΧΕΔΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΖΙΤΩΝ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ .

2.1 ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΔΙΑΣΕΩΣ .

Οι τέσσερεις δακτύλιοι που αποτελούν τον τετρασακχαρίτη της νεομικίνης Β συμβολίζονται με τα λατινικά γράμματα Α , Β, C και D , σύμφωνα με το Σχήμα 7 .



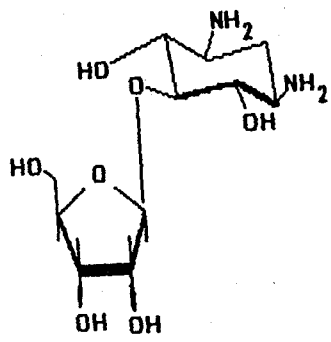
Σχήμα 7

Η σύνθεση , από τους Hannessian et al.⁸⁷ αμινογλυκοζιτιικών παραγώγων που αποτελούνται από συνδυασμούς των A , B , C και D δακτυλίων και η πειραματική εκτίμηση της αντιμικροβιακής τους δράσεως , μας επιτρέπουν μιά αξιολόγηση της σημασίας που έχει ένας έκαστος των δακτυλίων αυτών στη δραστηκότητα της νεομυκίνης B .

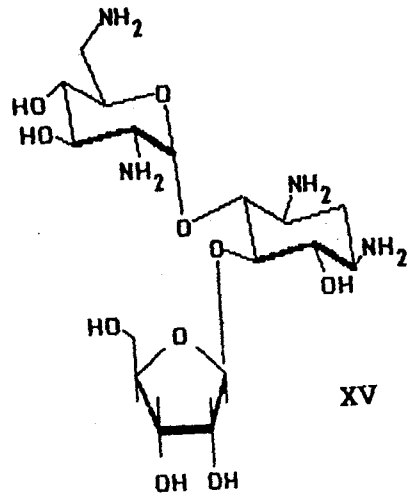
Ετσι , το παράγωγο XIII , που αποτελείται από τους B και C δακτυλίους , βρέθηκε να μην έχει καμία αντιμικροβιακή δράση . Το παράγωγο XIV , που αποτελείται από τους B , C και D δακτυλίους , παρουσιάζει 4 - 10 φορές μικρότερη αντιμικροβιακή δράση απ' ότi η νεομυκίνη B , ενώ το αποτελούμενο από τους A , B και C δακτυλίους παράγωγο XV (η ριβοσταμυκίνη) παρουσιάζει αντιμικροβιακή δράση , που είναι μικρότερη της νεομυκίνης B και μεγαλύτερη του XIV .

Τα στοιχεία αυτά δραστηκότητας κάνουν κατά τη γνώμη μας σαφές ότi η ύπαρξη ενός τουλάχιστον αμινοσακχάρου στο μόριο του αμινογλυκοζίτη είναι αναγκαία , ώστε αυτό να έχει αντιμικροβιακή δράση . Το αμινοσάκχαρο αυτό μάλιστα μπορεί να έχει είτε τη D-γλυκοπυρανόζυλο-δομή (δακτύλιος A) , είτε την L-ιδοπυρανόζυλο-αντίστοιχη (δακτύλιος D) .

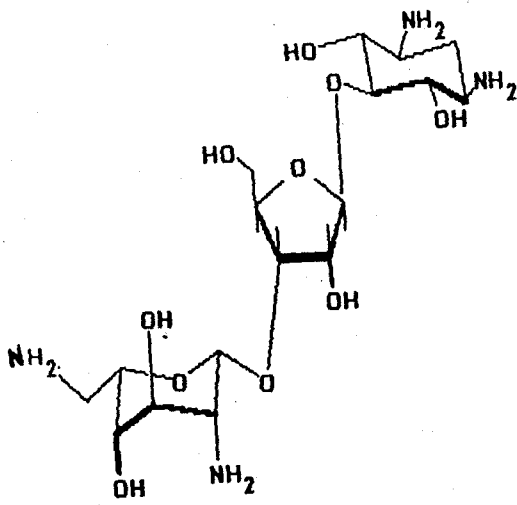
Η αναγκαιότητα αυτή ίσως να έχει σχέση με τον τρόπο με τον οποίο οι αμινογλυκοζίτες μεταφέρονται μέσα στο κύτταρο . Η μεταφορά αυτή , έχει υποτεθεί ότi γίνεται μέσω των συστημάτων μεταφοράς σακχάρων ή αμινοσακχάρων (βλ. 1.3.2) . Η βασική αντίληψη για τη λειτουργία των συστημάτων μεταφοράς σακχάρων, είναι ότi το σάκχαρο δεσμεύεται αρχικά από μιά πρωτεΐνη της εξωτερικής μεμβράνης του κυττάρου και στη συνέχεια περνάει από μιά "αλυσίδα" περιπλασμικών πρωτεϊνών (η μιά δίνει το σάκχαρο στην άλλη) , ούτως ώστε να φθάσει αυτό στο κυτταρόπλασμα . Εάν με τα ίδια αυτά συστήματα μεταφέρονται και οι αμινογλυκοζίτες μέσα στο κύτταρο , τότε είναι σαφές ότi τα αμινοσάκχαρα του αμινογλυκοζίτη αποτελούν τα σημεία "σύνδεσης" του με τις πρωτεΐνες μεταφοράς . Υπ' αυτό το πρίσμα , μπορεί να γίνει περισσότερο κατανοητή η τάση των ενζύμων-μετατροπέων να προστατεύουν (με O-φωσφορυλίωση , O-αδενυλιλίωση ή N-ακετυλίωση , βλ. Σχήμα 5) , κατά προτίμηση , τις υδροξυλομάδες ή τις αμινομάδες των δακτυλίου A της νεομυκίνης B: μπορεί να έχουν σαν στόχο να εμποδίσουν τη σύνδεση αυτού του αμινοσακχάρου με τις πρωτεΐνες μεταφοράς , και κατ' αυτόν τον συγκεκριμένο τρόπο να αποτρέψουν την είσοδο του αμινογλυκοζίτη στο κύτταρο . Όπως άλλωστε πιστεύεται σήμερα , οι ενζυμικές μετατροπές , στα πλαίσια των μηχανισμών αντίστασης, αποβλέπουν σ' αυτό ακριβώς : να εμποδίσουν την είσοδο του αμινογλυκοζίτη στο κύτταρο (βλ. 1.3.2) .



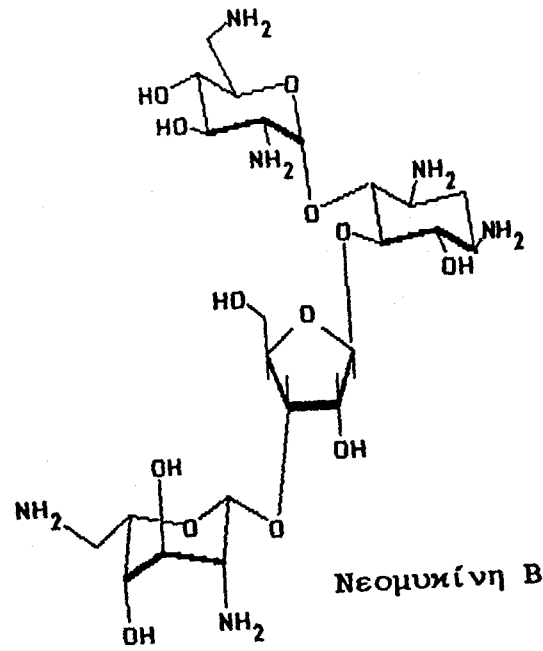
XIII



XV



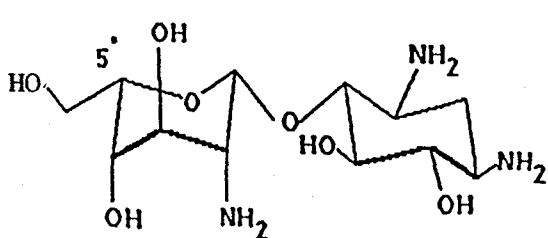
XIV



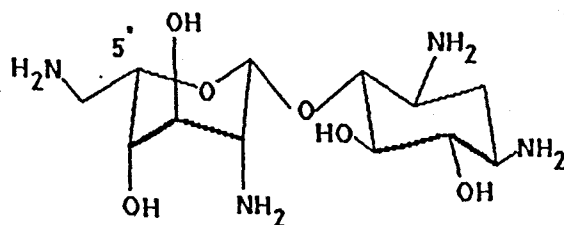
Νεομικίνη Β

Παρά τις εκτεταμένες μετατροπές που έχει υποστεί ο δακτύλιος A αμινογλυκοζιτών όπως η νεομυκίνη, στην προσπάθεια συνθέσεως νέων αντιβιοτικών (βλ. 1.6), οι μόνες δομικές μετατροπές που έχουν αναφερθεί για τον δακτύλιο D αυτών των αντιβιοτικών είναι, απ' όσο γνωρίζουμε, η αντικατάσταση της (C-2''') - αμινομάδας από υδροξύλιο, καθώς και η αντικατάσταση της L-ιδοπυρανοζυλο-δομής του δακτυλίου D (που υπάρχει στα φυσικά αντιβιοτικά) από τη D-γλυκοπυρανοζυλο-αντίστοιχη (βλ. 1.6.5). Αυτή η τελευταία μετατροπή οδήγησε σε αντιβιοτικό με μειωμένη δραστηριότητα, δείχνοντας ότι η ύπαρξη στο μόριο L-ιδοπυρανοζυλο-δομής έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της αντιμικροβιακής δράσεως, τουλάχιστον ως δακτύλιος D στη σειρά της νεομυκίνης. Σε συμφωνία με αυτά τα αποτελέσματα, είναι και η αυξημένη δραστηριότητα της νεομυκίνης B έναντι της νεομυκίνης C (βλ. Σχήμα 2).

Οι διαπιστώσεις μας αυτές για τη σημασία της L-ιδοπυρανοζυλο-δομής (ως δακτυλίου D), στην αντιμικροβιακή δράση του αμινογλυκοζίτη και ίσως στην μεταφορά του μέσα στο κύτταρο, μας οδήγησαν στη σύνθεση της 5'-επι-παρομαμίνης (XVI) και της 5'-επι-νεαμίνης (XVII). Στις δομές αυτές, η L-ιδοπυρανοζυλο-δομή έχει τον ρόλο του δακτυλίου A δηλ. είναι συνδεδεμένη με τη 2-DOS (ενώ όταν έχει τον ρόλο του δακτυλίου D είναι συνδεδεμένη με τη D-ριβόζη).



XVI



XVII

Η σύνθεση αυτών των δομών θα μας επέτρεπε :

α) να εκτιμήσουμε πειραματικά την αντιμικροβιακή τους δράση σε σύγκριση με τη παρομαμίνη και την νεαμίνη αντίστοιχα , και έτσι να συναγάγουμε πληρέστερα , απ' ότι σήμερα , συμπεράσματα σχετικά με τον ρόλο της L-ιδοπυρανοζυλο-δομής στην αντιμικροβιακή δράση αμινογλυκοζιτών της σειράς της νεομυκίνης.

β) να εξετάσουμε , με τις κατάλληλες μεθόδους, κατά πόσον η L-ιδοπυρανοζυλο-δομή , στο ρόλο του δακτυλίου A , είναι ή όχι υπόστρωμα γιά τα , μέχρι σήμερα γνωστά , ένζυμα-μετατροπείς (βλ. Σχήμα 5 , πίνακα 3) . Εδώ πρέπει να τονίσουμε ότι οι ενζυμικές-μετατροπές που πιθανόν να συμβαίνουν στην L-ιδοπυρανοζυλο-δομή (δακτύλιος D) της νεομυκίνης δεν έχουν μέχρι σήμερα μελετηθεί και έτσι δεν γνωρίζουμε αν αυτές υπάρχουν ή όχι²⁸. Όπως και να έχει όμως το ζήτημα , όταν η L-ιδοπυρανόζυλο-δομή θα έχει τον ρόλο του δακτυλίου A , αυτές οι μετατροπές μπορεί κάλλιστα να είναι τελείως διαφορετικές απ' ότι όταν έχει τον ρόλο του δακτυλίου D , και

γ) να προχωρήσουμε στην μεταλλακτική βιοσύνθεση των δομών XVIII , XIX , XX και XXI . Η εκτίμηση της αντιμικροβιακής δράσης αυτών των δομών θα συμπλήρωνε τα συμπεράσματα γιά τον ρόλο της L-ιδοπυρανοζυλο-δομής ως δακτυλίου A , στη σειρά της νεομυκίνης . Πιθανόν δε οι τελευταίες αυτές δομές να αποτελούσαν νέα αντιβιοτικά που θα μπορούσαν να ανταπεξέλθουν τους , μέχρι σήμερα ανεπτυγμένους , μηχανισμούς αντιστάσεως των βακτηρίων .

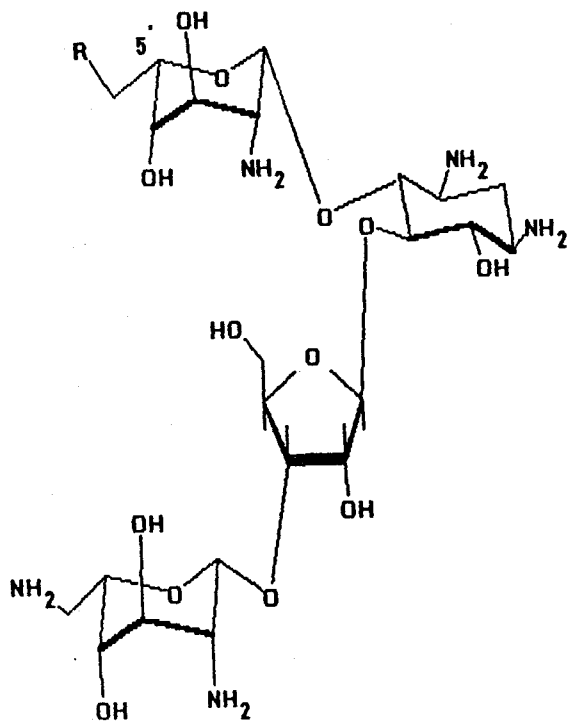
2.2

ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ .

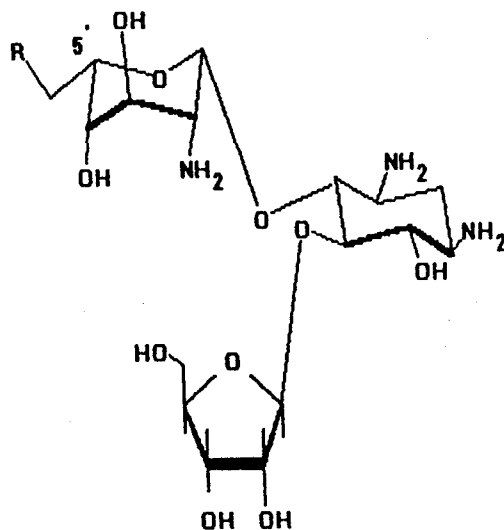
Κατά τη σχεδίαση της συνθέσεως των νέων αμινογλυκοζιτών XVIII , XIX , XX και XXI , επιλέξαμε ως αρχικές ύλες τα φυσικά αντιβιοτικά νεομυκίνη B και παρομομυκίνη I , γιά τους εξής λόγους :

α) Τα σχεδιασθέντα μόρια έχουν μεγάλη δομική ομοιότητα με τα αντιβιοτικά αυτά και έτσι θα μπορούσαν να συντεθούν μέσω μιάς ενιαίας συνθετικής πορείας , κατά την οποία θα πραγματοποιούσαμε τη (C-5')-επιμερίωση των αρχικών αμινογλυκοζιτών , και

β) η κλινική χρήση αυτών των αντιβιοτικών παρουσιάζει σήμερα μιά φθίνουσα πορεία . Η επιτυχία , λοιπόν της



XVIII R = -OH
XIX R = -NH₂



XX R = -OH
XXI R = -NH₂

σχεδιασθείσης συνθέσεως θα μπορούσε να δώσει μιά νέα οικονομική προοπτική στα αντιβιοτικά αυτά .

Συγκεκριμμένα η συνθετική τακτική που υιοθετήσαμε αναλύεται στα εξής πέντε στάδια :

Στάδιο 1ο : Η νεομυκίνη Β ή C και η παρομομυκίνη I μεθανολώνονται προς την νεαμίνη και τη παρομαμίνη , αντίστοιχα (Σχήμα 8) .

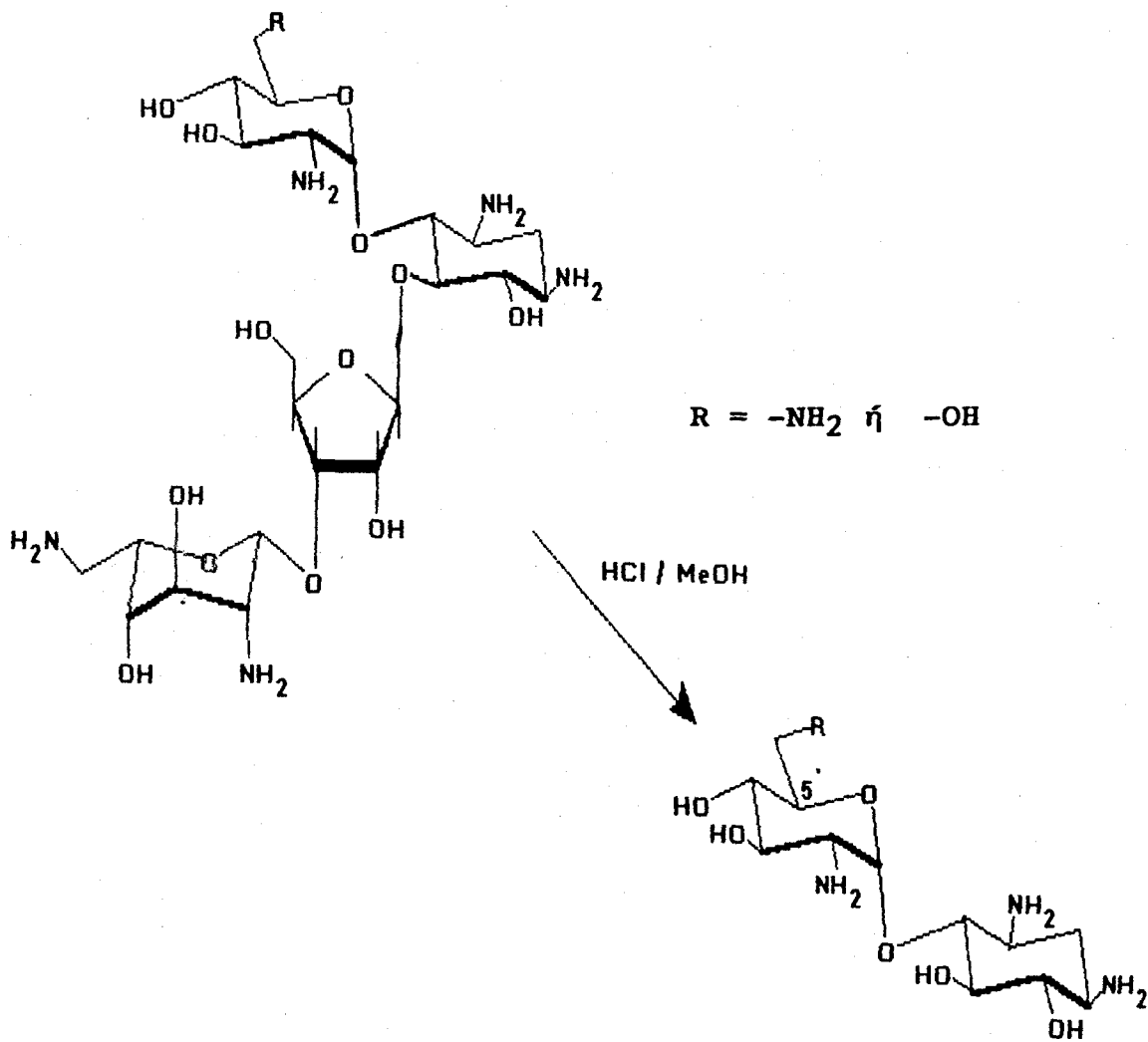
Στάδιο 2ο : Η νεαμίνη και η παρομαμίνη επιμεριώνονται στον C-5' και έτσι μετατρέπονται στην 5'-επι-παρομαμίνη (XVI, Σχήμα 9) .

Στάδιο 3ο : Η 5'-επι-παρομαμίνη μετατρέπεται στην 5'-επι-νεαμίνη (XVII , Σχήμα 9) .

Στάδιο 4ο : Η 5'-επι-παρομαμίνη και 5'-επι-νεαμίνη βιομετατρέπονται στις 5'-επι-παρομομυκίνη I (XVIII) και 5'-επι-νεομυκίνη Β (XIX) , αντίστοιχα .

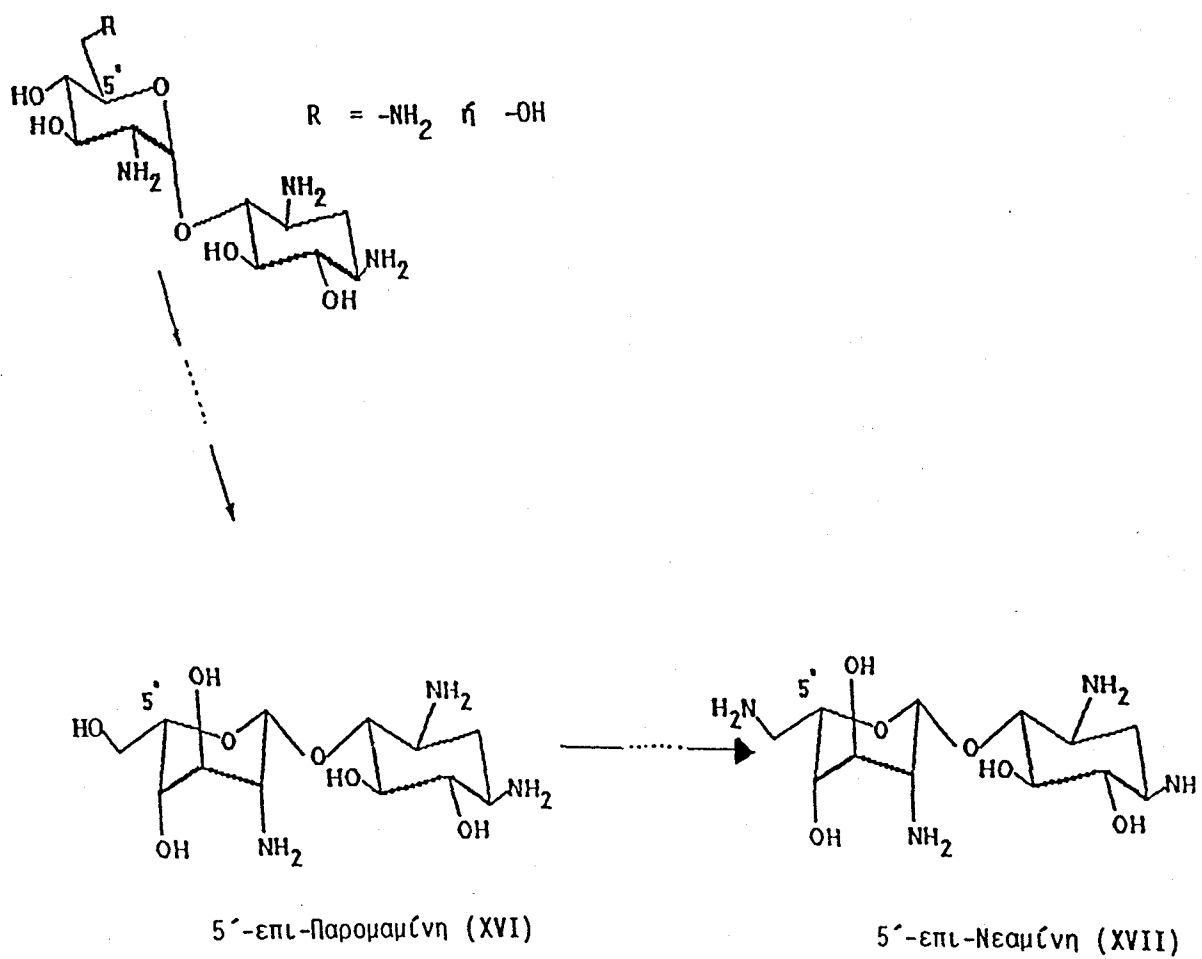
Στάδιο 5ο : Η 5'-επι-παρομαμίνη και η 5'-επι-νεαμίνη

βιομετατρέπονται στις 5'-επι-6'-δεαμινο-6'-υδροξυ-ριβοσταμυκίνη (XX) και 5'-επι-ριβοσταμυκίνη (XXI), αντίστοιχα .



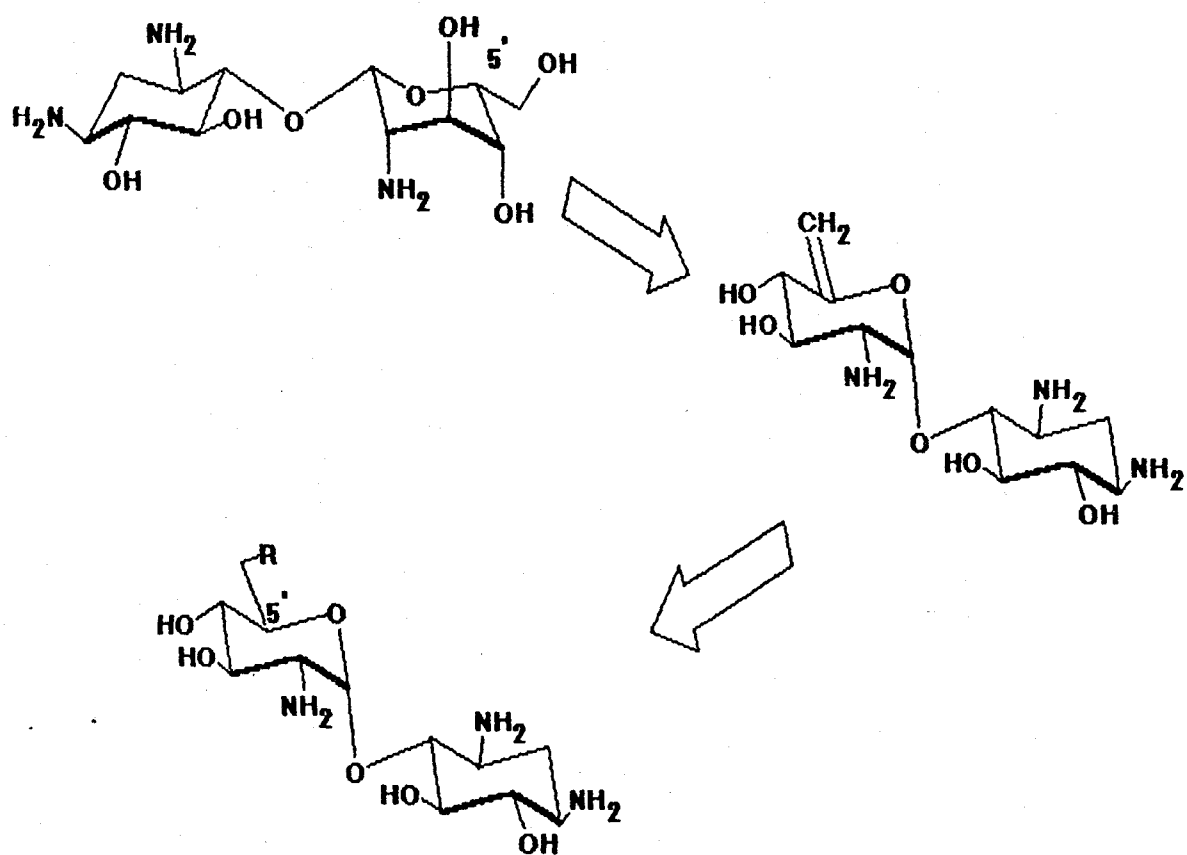
Μεθανόλυση της νεομυκίνης Β και παρομομυκίνης Ι .

Σχήμα 8



Πιθανό δομικό αποτέλεσμα από την (C-5')-επιμερίωση της νεαμίνης και παρομαμίνης .

Σχήμα 9



Retro- σύνθεση της 5'-επι-παροσαμίνης .

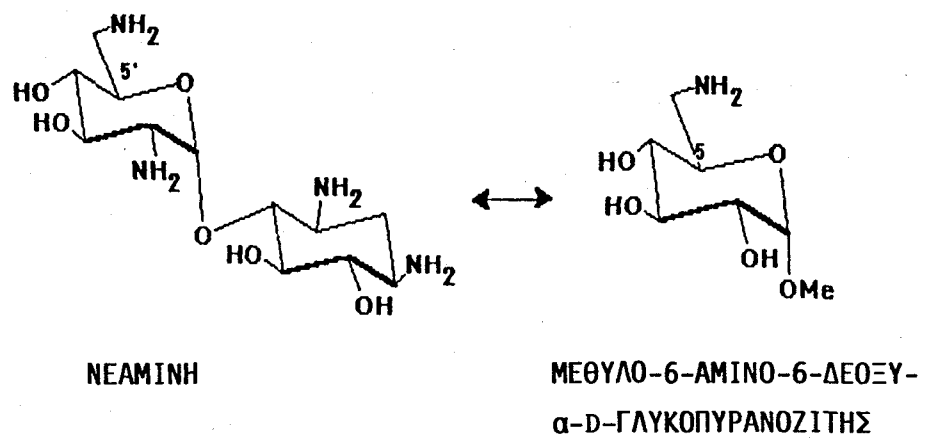
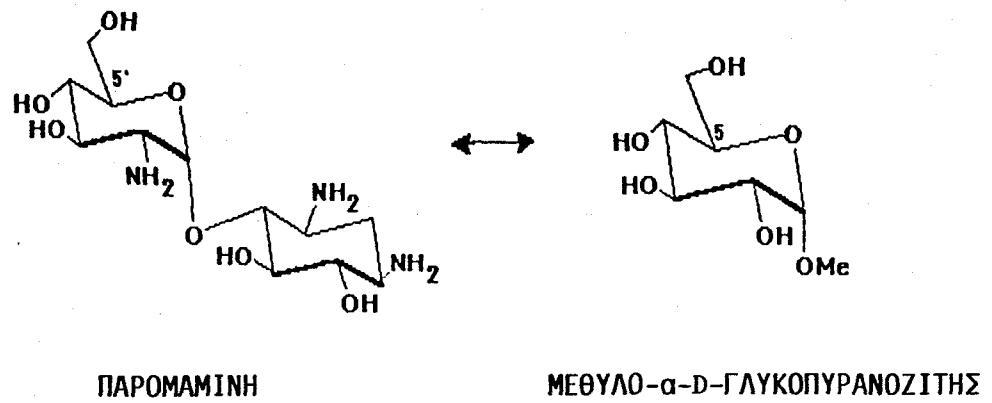
Σχήμα 10

Όπως φαίνεται από την ανάλυση αυτή, το χημικό τμήμα της συνθέσεως αναπτύσσεται στα τρία πρώτα στάδια. Από αυτά, το 2ο στάδιο, που απαιτεί τη (C-5')-επιμερίωση της νεαμίνης και παρομαμίνης, αποτέλεσε έναν από τους στόχους της παρούσας διατριβής.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονίσουμε ότι ενώ η σύνθεση των L-εξοπυρανοζών είναι καλώς ανεπτυγμένη (βλ. επόμενο κεφάλαιο), η μετατροπή των D-γλυκοζιτών στους αντίστοιχους L-γλυκοζίτες ((C-5)-επιμερή) είναι ένα διαφορετικό ζήτημα. Οι L-εξοπυρανόζες συνήθως συντίθενται με διάνοιξη του πυρανικού δακτυλίου των D-αναλόγων τους, επιμερίωση στην ανοικτή μορφή και επαναδημιουργία του δακτυλίου (βλ. επόμενο κεφάλαιο). Μιά τέτοια προσέγγιση όμως δε μπορεί να εφαρμοσθεί στους D-γλυκοζίτες χωρίς προηγούμενη λύση του γλυκοζιτικού δεσμού. Είναι σαφές δε ότι η σχεδιασθείσα στο 2ο στάδιο (C-5')-επιμερίωση της παρομαμίνης και νεαμίνης, είχε ακριβώς αυτήν την απαίτηση: να μην λυθεί ο γλυκοζιτικός δεσμός. Η επιδιωκόμενη επιμερίωση, λοιπόν, σχεδιάσθηκε να γίνει μέσω ενός 5',6'-ακορέστου συστήματος, όπως φαίνεται στο Σχήμα 10.

Η διαμόρφωση του δακτυλίου A των τελικών προϊόντων (C1 ή 1C) είναι πιθανό να είναι όμοια με αυτήν του δακτυλίου D της νεομυκίνης B ή της παρομομυκίνης I. Η διαμόρφωση όμως του δακτυλίου D αυτών των αντιβιοτικών, δεν έχει μέχρι σήμερα διευκρινισθεί, διότι τα φάσματα NMR που παρουσιάζουν είναι τόσο πολύπλοκα ώστε να καθίσταται αδύνατη η διευκρίνηση της διαμορφώσεως αυτού του δακτυλίου⁸⁸. Μελέτες όμως που έγιναν με ελεύθερους β-L-ιδοπυρανοζίτες έδειξαν⁸⁹ ότι οι ενώσεις αυτές υιοθετούν σε διάλυμα την 1C διαμόρφωση, κατ' αποκλειστικότητα. Είναι λοιπόν πολύ πιθανό η 5'-επι-νεαμίνη και η 5'-επι-παρομαμίνη να υιοθετούν σε διαλύματά τους την 1C (L) διαμόρφωση.

Πριν ξεκινήσουμε τη σύνθεση των νέων αμινογλυκοζιτών και προκειμένου να αποκτηθεί σχετική εμπειρία αλλά κυρίως για να αναπτυχθεί μία λεπτομερής μέθοδος που θα μπορούσε να υλοποιήσει τη σύνθεση του Σχήματος 10, διερευνήθηκαν η (C-5)-επιμερίωση του μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (επελέγη ως ανάλογο της παρομαμίνης) και του μεθυλο-6-δεοξυ-6-αμινο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (επελέγη ως ανάλογο της νεαμίνης, βλ. Σχήμα 11).



Ενώσεις-μοντέλλα της παρομαμίνης και νεαμίνης .

Σχήμα 11



Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο Τ Ρ Ι Τ Ο

3. ΟΙ ΕΠΙΜΕΡΙΩΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΠΥΡΑΝΙΚΟ ΔΑΚΤΥΛΙΟ ΜΟΝΟΣΑΚΧΑΡΙΤΩΝ .

Οι επιμεριώσεις στα χειρομορφικά κέντρα C-2 , C-3 , C-4 και C-5 του πυρανικού δακτυλίου μονοσακχαριτών έχουν αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας , ιδιαίτερα κατά την τελευταία εικοσαετία . Βασικός στόχος αυτής της έρευνας υπήρξε η μετατροπή της D-γλυκο-στερεοδομής στις ισομερείς στερεοδομές των άλλων εξοπυρανοζών , σαν ένα πρώτο βήμα για τη σύνθεση μιάς μεγάλης σειράς φυσικών προϊόντων . Ο κυριότερος λόγος για την επιλογή της D-γλυκόζης σαν αρχικής ύλης σ'αυτές τις συνθέσεις , υπήρξε η πραγματικά μεγάλη αφθονία της στη φύση σε σχέση με τις ισομερείς της εξοπυρανόζες .

Οι προσεγγίσεις , που κατά καιρούς χρησιμοποιήθηκαν για την επιμερίωση της D-γλυκο-δομής στις διάφορες θέσεις , είναι σύμφωνες με τις κλασσικές πρακτικές αναστροφής της χειρομορφίας και εντάσσονται στην "ελεγχόμενη από το υπόστρωμα"⁹⁰ (substrate-control) συνθετική στρατηγική για τη δόμηση χειρομορφικών κέντρων . Σύμφωνα με αυτή τη στρατηγική η στερεοχημεία των νέων ασύμμετρων κέντρων που συντίθενται , καθορίζεται από τις στερεοχημικές προτιμήσεις του μορίου στο οποίο γίνεται η συνθετική επέμβαση . Αντιθέτως στην "ελεγχόμενη από το αντιδραστήριο" στρατηγική (reagent-control) η στερεοχημεία των νέων κέντρων καθορίζεται από τη δράση ασύμμετρων αντιδραστηρίων που ενδυναμώνουν ή και εξουδετερώνουν τις στερεοχημικές προτιμήσεις του μορίου που υφίσταται την επέμβαση . Η δεύτερη αυτή στρατηγική (reagent-control) μόλις κατά τα τελευταία χρόνια απέκτησε μία αισθητή παρουσία στη χημεία των σακχάρων⁹⁰ .

Όσον αφορά τις προσεγγίσεις που εντάσσονται στην πρώτη (substrate-control) στρατηγική , αυτές μπορούν να συνοψισθούν ως εξής :

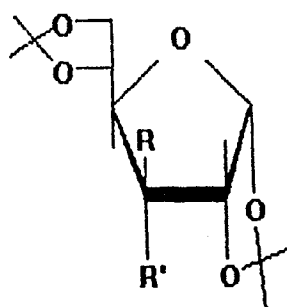
1. Υποκατάσταση σουλφονυλοξυ-ομάδων ή αλογόνων με πυρηνόφιλα .
2. Στερεοεκλεκτική αναγωγή κέτο-παραγώγων .
3. Στερεοεκλεκτική διάνοιξη οξιρανικών παραγώγων .
4. Στερεοεκλεκτική αναγωγή ολεφινικών συστημάτων .
5. Μία ιδιότυπη μέθοδος "αναστροφής των άκρων" (head-to-tail inversion) που επιτυγχάνει την επιμερίωση στο C-5 ασύμμετρο κέντρο .

3.1 Υποκατάσταση σουλφονύλοξυ - ομάδων ή αλογόνων με πυρηνόφιλα .

Η υποκατάσταση μίας σουλφονύλοξυ-ομάδας ή ενός αλογόνου στον πυρανικό δακτύλιο σακχάρου , με πυρηνόφιλο , προχωρεί κατά κανόνα με SN^2 αναστροφή της δομής , με αποτέλεσμα να προκύπτει σάκχαρο ή αμινοσάκχαρο επιμερές του αρχικού . Τα νουκλεόφιλα που έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί , διακρίνονται σε ανιονικά (NaN_3) και μη ανιονικά (NH_3 , H_2NNH_2 , H_2O) . Η χρήση ανιονικού αντιδραστήριου συνήθως προτιμάται , διότι είναι πιο δραστικό από τα μη ανιονικά και επιπροσθέτως η χρήση του είναι απλούστερη . Η χρήση π.χ. της H_2NNH_2 απαιτεί προκατεργασία⁹¹ και η NH_3 χρησιμοποιείται σε υγρή κατάσταση⁹¹. Σε όλες τις περιπτώσεις χρησιμοποιούνται διπολικοί απρωτικοί διαλύτες όπως DMF , N-μεθυλο-πυρρολιδίνη ή εξαμεθυλο-φωσφοραμίδιο και η συνηθισμένη θερμοκρασία της αντιδράσεως είναι $100-150^\circ C$.

Η υποκατάσταση ενός αλογόνου ή σουλφονυλοξυ-ομάδας πρωτοταγούς άνθρακα δεν παρουσιάζει προβλήματα και γενικά μπορούμε να πούμε ότι είναι δυνατή σε κάθε περίπτωση , ακόμη και σε διαλύτες όπως η ακετόνη .

Στην περίπτωση όμως των αλογόνων ή σουλφονυλοξυ-ομάδων δευτεροταγών ανθράκων διάφορα προβλήματα μπορεί να ανακύψουν . Έτσι , η σχετική ευκολία αποχωρήσεως μίας σουλφονυλοξυ-ομάδας δευτεροταγούς άνθρακα κατά την υποκατάστασή της με ανιονικό πυρηνόφιλο , καθορίζεται από τη θέση της στο μόριο καθώς και από το μέγεθος , τη φύση (πολική ή μη) και τη σχετική διευθέτηση των άλλων υποκαταστατών ως προς αυτή . Για παράδειγμα η D-γλυκοφουρανόζη (XXIIα) είναι σχεδόν αδρανής σε επίδραση NaN_3 , ενώ η ισομερής της D-αλλοφουρανόζη (XXIIIα) αντιδρά εύκολα δίνοντας το 3-δεοξυ-3-αζιδο-παράγωγο (XXIIIβ)⁹².



XXIIα R=-OTs , R'=-H

XXIIβ R=-H , R'=-NH₂

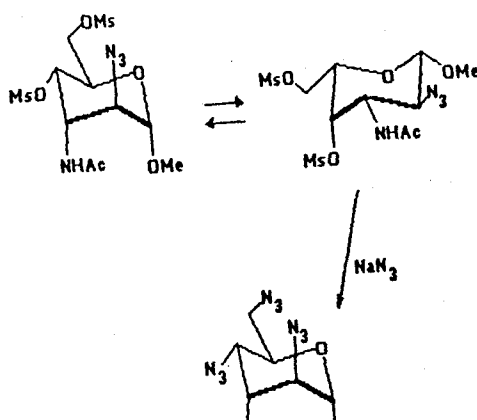
XXIIIα R=-H , R'=-OTs

XXIIIβ R=-N₃ , R'=-H

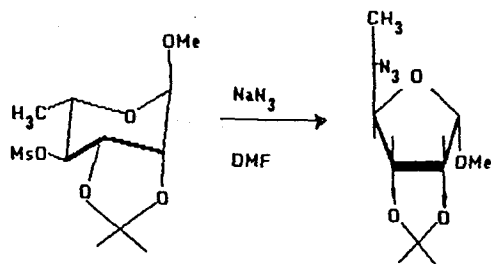
Η διαφορά αυτή στη δραστηριότητα, μεταξύ των δύο ισομερών, αποδόθηκε⁹³ στη δυσκολία σχηματισμού του ενδιάμεσου ενεργοποιημένου συμπλόκου (κατά τις απαιτήσεις του SN^2), στην περίπτωση της XXIIa. Έτσι, το N_3^- πλησιάζοντας προς το κέντρο της υποκατάστασης αντίθετα προς το $-OTs$, έχει να υπερνικήσει αυξημένες (λόγω του φορτίου του) αδερμικές ηλεκτρονικές απώσεις από τα C-1, C-2 οξυγόνα καθώς και από το οξυγόνο του δακτυλίου, πράγμα το οποίο δεν συμβαίνει στην περίπτωση της XXIIIa.

Το πρόβλημα όμως είναι γενικότερο και έχει βρεθεί ότι η υποκατάσταση σε θέση γειτονική προς τον ανωμερικό άνθρακα γενικώς δεν είναι πραγματοποιήσιμη, εξ αιτίας πολικών αλληλεπιδράσεων με το οξυγόνο του δακτυλίου. Κατά συνέπεια οι 2-αζιδο-2-δεοξυ-πυρανόζες δεν μπορούν να παρασκευασθούν κατ' αυτόν τον τρόπο. Εξαίρεση όμως αποτελούν οι 2-αζιδο-2,3-διδεοξυ-πυρανόζες που παρασκευάζονται από τα ανάλογα 3-δεοξυ-2-ο-σουλφόνυλο-παράγωγα με υποκατάσταση από N_3^- . Προφανώς, η έλλειψη (C-3)-υποκαταστάτη μειώνει αισθητά τις αποσταθεροποιητικές αλληλεπιδράσεις και βοηθά στη δόμηση του ενεργοποιημένου συμπλόκου που απαιτείται⁹⁴.

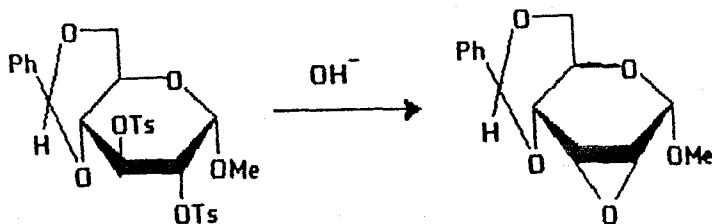
Μία σουλφονυλοξυ-ομάδα ή αλογόνο δεν είναι εύκολο επίσης να υποκατασταθεί από N_3^- όταν υπάρχουν β-trans-αξονικοί υποκαταστάτες. Ο λόγος μπορεί να είναι το ότι το N_3^- ερχόμενο αντίθετα προς τη σουλφονυλοξυ-ομάδα στο κέντρο αντιδράσεως, βρίσκεται σε 1,3-syn-διαξονική σχέση με τον β-υποκαταστάτη, οπότε αυξάνονται δραματικά οι στερεοχημικές και διπόλου-διπόλου αλληλεπιδράσεις με αποτέλεσμα να μην ευνοείται η δόμηση του ενεργοποιημένου συμπλόκου⁹⁴. Σε ορισμένες περιπτώσεις, παρ' όλα αυτά, οι 1,3-syn-διαξονικές απώσεις μπορεί να ξεπεραστούν από το σύστημα μέσω μίας αναστροφής στη διαμόρφωση ανακλίντρου του πυρανικού δακτυλίου (μετατροπή της C1 διαμόρφωσης σε 1C ή το αντίστροφο), οπότε ο β-trans-αξονικός υποκαταστάτης λαμβάνει ισημερινό προσανατολισμό και περιορίζονται οι απώσεις. Κάτι τέτοιο όμως θα πρέπει να αναμένεται μόνο στις περιπτώσεις που υπάρχει μικρή ενεργειακή διαφορά ανάμεσα στις δύο διαμορφώσεις, όπως στην περίπτωση των D-αλτροπυρανοζιτών⁹⁵:



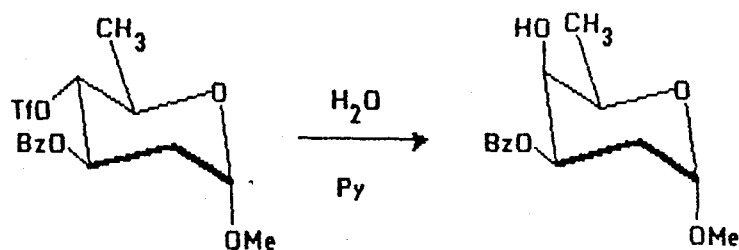
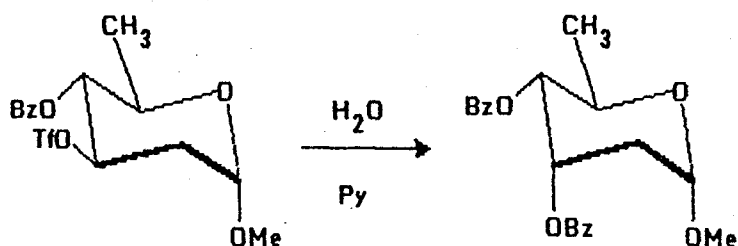
Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι ένας άλλος τρόπος που μπορεί να βρεί το σύστημα ώστε να ξεπεράσει τις 1,3-syn-διαξονικές απώσεις είναι το άνοιγμα και η σμίκρυνση του πυρανικού δακτυλίου⁹⁶.



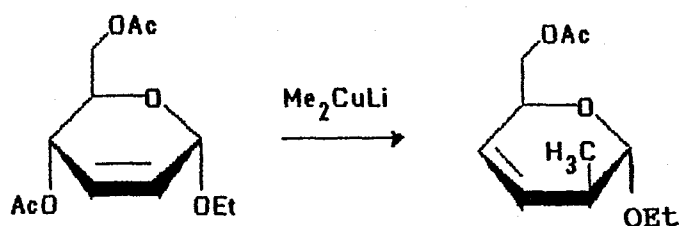
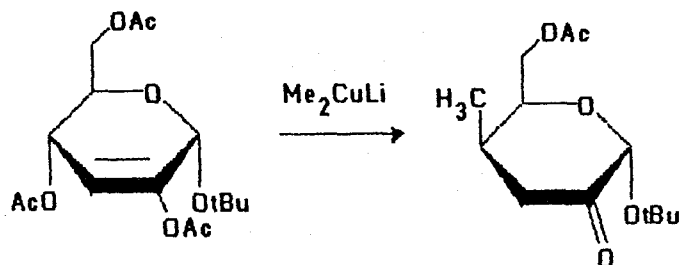
Σε πλέον πρόσφατες εργασίες εισάγεται η χρήση τριφθορομεθανοσουλφονικών εστέρων, οι οποίοι είναι κατά πολύ δραστηκότεροι των π-τολοουλο- ή μεθανοσουλφονικών και έτσι γενικά οι υποκαταστάσεις, που συζητούμε, μπορούν να γίνουν σε αισθητά ηπιότερες συνθήκες και σε μικρότερο χρόνο⁹⁷. Η χρήση επίσης μη ανιονικών πυρηνόφιλων, που προκαλούν σε μικρότερο βαθμό τις αλληλεπιδράσεις που προαναφέραμε, μπορεί να αποτελέσει μία καλή εναλλακτική λύση για τις περιπτώσεις που τα ανιονικά αποτυγχάνουν. Έτσι π.χ. η ΧΧΙΙα, που προαναφέρθηκε, αντιδρά εύκολα με αμμωνία ή υδραζίνη προς το επιμερές αμινοσάκχαρο ΧΧΙΙβ⁹⁸. Η χρήση του OH⁻, ως πυρηνόφιλου, δεν μπορεί να οδηγήσει, κατά τρόπο ανάλογο με το N₃⁻, στο επιθυμητό υδροξυ-επιμερές. Τούτο συμβαίνει διότι ευνοείται μία ενδομοριακή πυρηνόφιλη υποκατάσταση από γειτονικό αλκοξυ-ανιόν που οδηγεί σε οξιρανικά παράγωγα⁹⁹:



Προσφάτως όμως, η χρήση του H_2O ως πυρηνόφιλου συνδυαζόμενη με τριφθορομεθανοσουλφονικούς εστέρες αποδείχθηκε ιδιαίτερα αποτελεσματική¹⁰⁰:



Μιά ιδιότυπη αναστροφή της δομής που αξίζει να αναφερθεί επίσης, είναι αυτή που προέκυψε κατά την επίδραση οργανομεταλλικού αντιδραστήριου σε αλλυλικούς εστέρες σακχάρων που συνοδεύεται από αλλυλική μετάθεση^{101,102}:

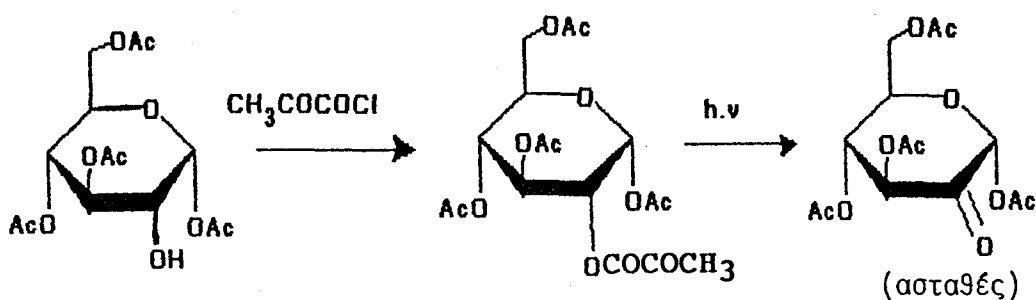


Κατά τον τρόπο αυτό δημιουργούνται δεσμοί C-C στον πυρανικό δακτύλιο και προκύπτουν ενδιάμεσα "διακλαδισμένης αλύσεως" (branched-chain sugars) που κατά τα τελευταία χρόνια έχουν αποκτήσει μεγάλη σημασία στη σύνθεση πολύπλοκων φυσικών προϊόντων, όπως π.χ. η αβερμεκτίνη^{103α} και τα μεβινικά οξέα^{103β} που παρεμποδίζουν τη δράση του HMGR ενζύμου (ρυθμίζει τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στον άνθρωπο).

3.2 Στερεοεκλεκτική αναγωγή κετο - παραγώγων .

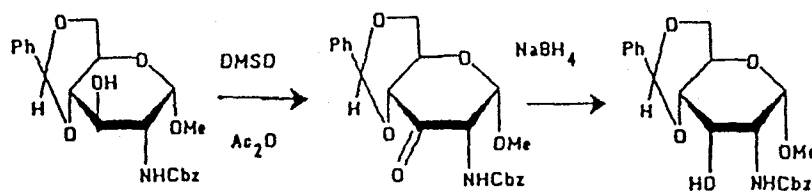
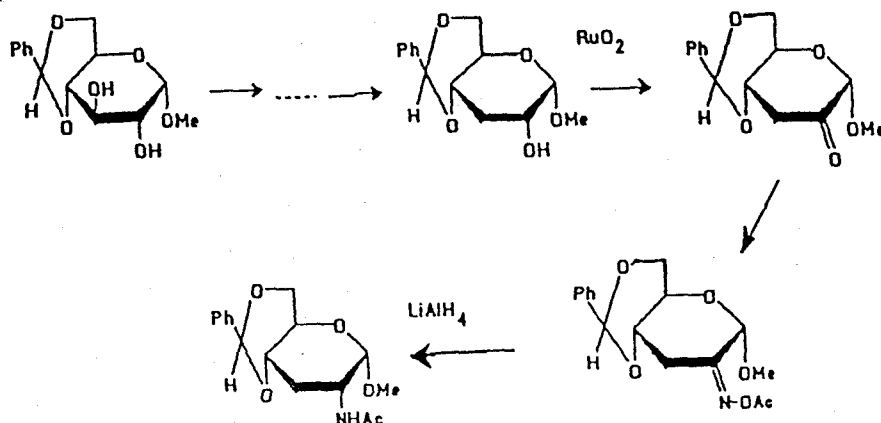
Η οξείδωση ενός υδροξυλίου σε καρβονύλιο είναι συχνά το πρώτο βήμα για την επιμερίωση στο αντίστοιχο κέντρο. Αν δε η οξείδωση συνδυασθεί και με σχηματισμό οξίμης, πριν την αναγωγή, τότε προκύπτουν αμινοσάκχαρα ως προϊόντα.

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1960 έγινε σημαντική πρόοδος στις ήπιες οξειδώσεις υδροξυλομάδων σακχάρων. Εξέχουσα θέση σ' αυτόν τον τομέα κατέχει η Pfitzner-Moffatt¹⁰⁴ οξείδωση με βάση το διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) και ακολουθούν η οξείδωση με διοξείδιο του ρουθηνίου¹⁰⁵ (RuO_2), τριοξείδιο του χρωμίου (CrO_3) σε πυριδίνη¹⁰⁶, καθώς και η πλέον πρόσφατη φωτοχημική διάσπαση πυροσταφυλικών εστέρων¹⁰⁷:

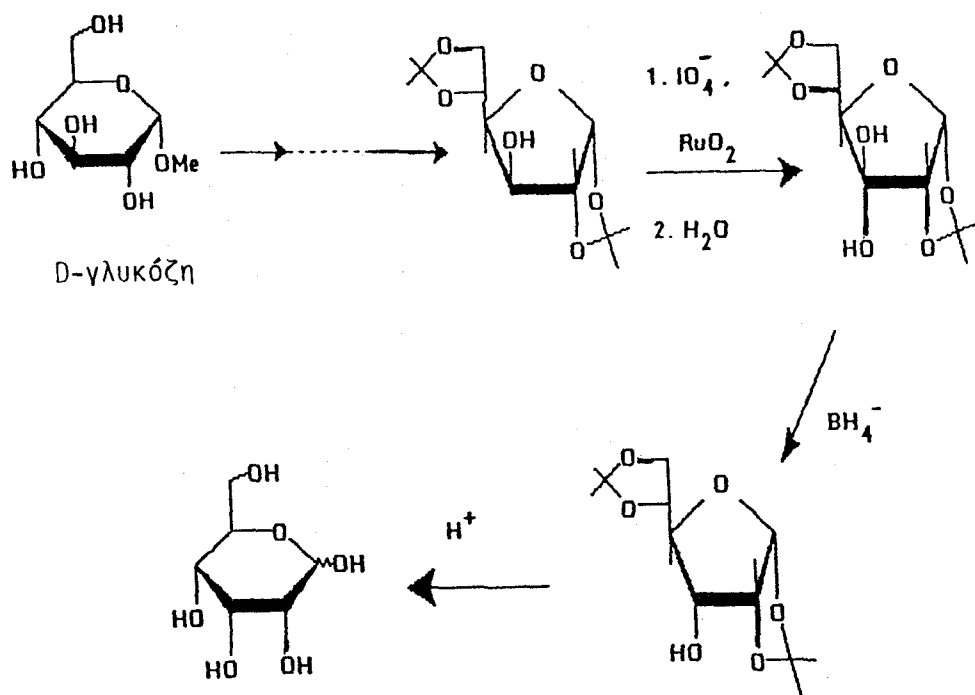


Τα 2-κετο παράγωγα προκύπτουν συνήθως με οξείδωση του αντίστοιχου υδροξυλίου με RuO_2 και είναι ασταθή¹⁰⁷. Κατά την αναγωγή ενός 3-δεοξυ-παραγώγου¹⁰⁸, που είναι αρκετά σταθερό, προέκυψε διατήρηση της D-γλυκο-δομής σ' αυτή τη θέση. Τα 3-κετο-παραγωγα, αντίθετα, είναι σταθερά και προσφέρονται για

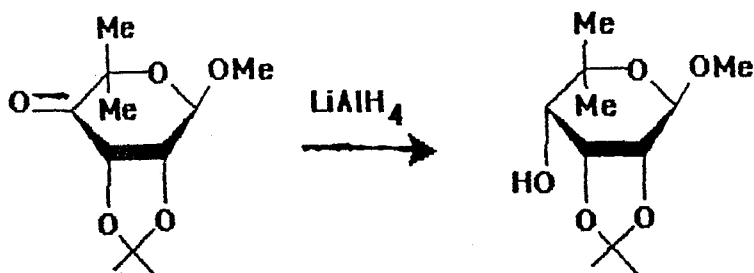
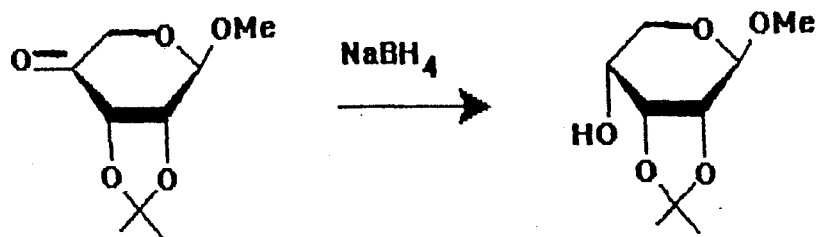
την επιμερίωση της D-γλυκο-δομής στη (C-3)-θέση¹⁰⁹. Η τελευταία αυτή μεθοδολογία εφαρμόστηκε και στο μόριο της παρομαίνης και οδήγησε στη σύνθεση του 3'-επι-αναλόγου¹⁰⁹ (βλ. επόμενο κεφάλαιο).



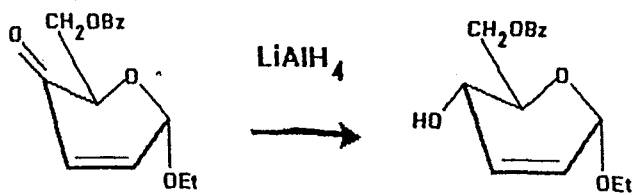
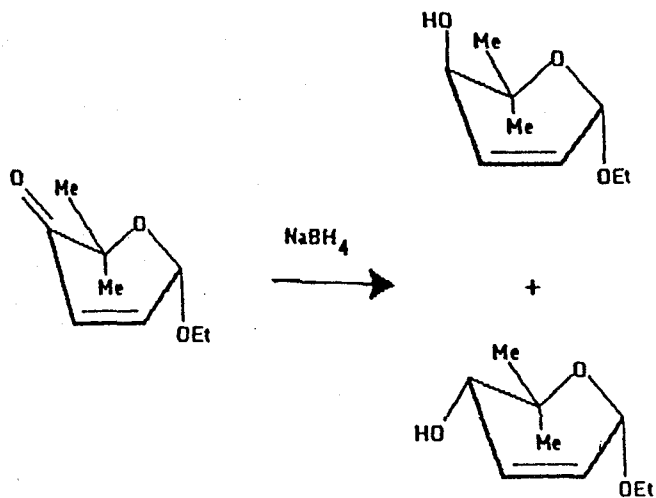
Η (C-3)-επιμερίωση έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή σε μεγάλη κλίμακα της D-αλλόζης από D-γλυκόζη¹¹⁰:



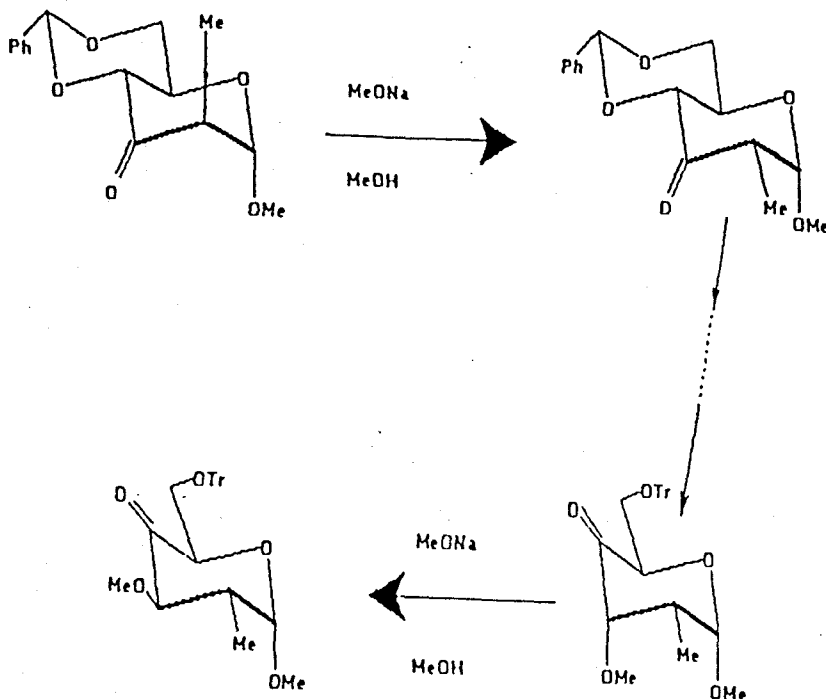
Τα 4-κετο παράγωγα δίνουν κατά την αναγωγή τους την D-γλυκο-δομή στην αντίστοιχη θέση¹¹¹ :



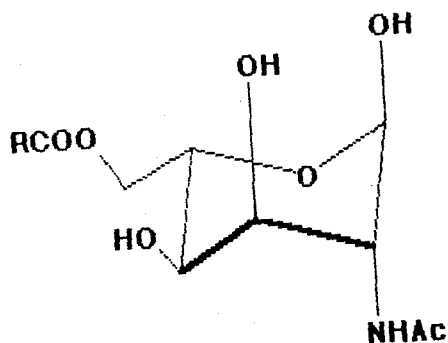
Τα παράγωγα αυτά όμως συνδυαζόμενα με 2,3-ακρόεστο-σύστημα, μπορούν να δώσουν και τα δύο επιμερή με τον κατάλληλο εξωκυκλικό υποκαταστάτη^{112,113} :



Συμπερασματικά λοιπόν μπορούμε να πούμε ότι η επιμερίωση της D-γλυκο-δομής, μέσω αναγωγής κετο-παραγώγων, είναι ιδιαίτερα επιτυχής μόνο για τη (C-3)-θέση. Παρ' όλα αυτά είναι δυνατόν, σ' ορισμένες περιπτώσεις, να πραγματοποιήσουμε επιμερίωση μέσω κετο-παραγώγου και σε άλλες θέσεις, αποσπώντας το α-υδρογόνο με βάση και αφήνοντας το σύστημα να εκδηλώσει τη στερεοχημική του προτίμηση¹¹⁴:



Οι ενδιαφέρουσες αυτές επιμεριώσεις χρησιμοποιήθηκαν στη σύνθεση του ερυθρονολιδίου A¹¹⁴. Επίσης οι Kovacs et al. ανέφεραν¹¹⁵ ότι οι μεθυλο-γαλακτορουνικοί εστέρες υφίστανται σε ασθενές βασικό περιβάλλον περίπου 20-25 % επιμερίωση στον C-5. Την παρατήρηση αυτή χρησιμοποίησαν εντελώς πρόσφατα οι Garegg και Haraldsson για να συνθέσουν τη δομική μονάδα (XXIV) ενός τμήματος του *Shigella sonnei* αντιγόνου¹¹⁶. Έτσι κατέληξαν ότι το (C-5)-D-επιμερές του XXIVa, κατεργαζόμενο με 2M NaOH, υπό βρασμόν, επί 30 min μετατρέπεται στο XXIVa κατά 60 %.



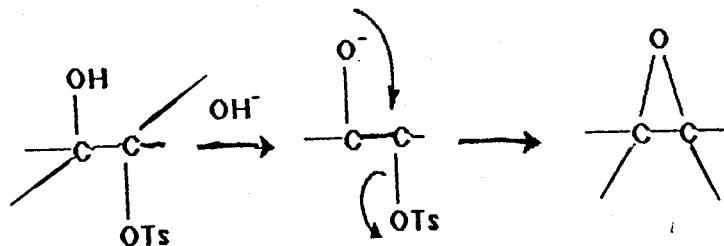
XXIV R = -H
XXIVa R = tBu

3.3 Στερεοεκλεκτική διάνοιξη οξιρανικών παραγώγων σακχάρων .

Η χημεία των οξιρανικών παραγώγων σακχάρων έχει κατά κόρον χρησιμοποιηθεί για την επιμερίωση στις διάφορες θέσεις του πυρανικού δακτυλίου και μάλιστα με μεγάλη επιτυχία . Για τον λόγο αυτό θα αναφερθούμε στη σύνθεση και τις αντιδράσεις των σακχαρικών οξιρανίων κατά εκτενέστερο τρόπο απ' ότι για τις υπόλοιπες προσεγγίσεις επιμερίωσης .

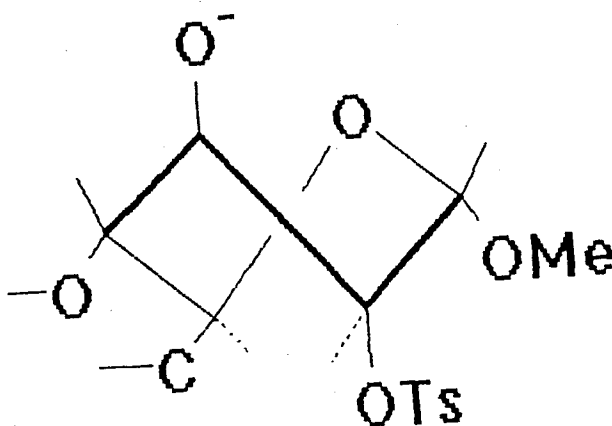
3.3.1 Σύνθεση .

Η πλέον συνήθης μέθοδος για τη σύνθεση οξιρανικών παραγώγων σακχάρων , είναι η κατεργασία σουλφονικών εστέρων με βάση , αρκεί οι εστέρες να έχουν σε γειτονική θέση *trans*-υδροξυλομάδα ελεύθερη ή εστεροποιημένη . Ο μηχανισμός της αντιδράσεως είναι ο SN^2 και οδηγεί σε αναστροφή της δομής στο κέντρο που γίνεται η υποκατάσταση :



Με τον μηχανισμό αυτόν γίνεται κατανοητή η ευκολία με την οποία σχηματίζεται ο οξιρανικός δακτύλιος όταν είτε το ανιόν που προσβάλλει είτε η σουλφονυλοξυ-ομάδα που αποχωρεί βρίσκονται σε πρωτοταγή άνθρακα . Επίσης , ο μηχανισμός αυτός οδηγεί στο συμπέρασμα ότι στην περίπτωση που και τα δύο βρίσκονται σε δευτεροταγή άνθρακα , τότε απαραίτητη συνθήκη για να σχηματισθεί ο οξιρανικός δακτύλιος είναι η δυνατότητα

υπάρξεως μιάς διαμόρφωσης του συστήματος όπου οι δύο αυτές ομάδες θα έχουν μία *trans*-διευθέτηση (*anti-periplanar*) μεταξύ τους¹¹⁷. Για τον λόγο αυτό έχει υποθεθεί ότι το ενεργοποιημένο ενδιάμεσο της αντιδράσεως υιοθετεί μία παραμορφωμένη διαμόρφωση (*-skew-*), όπου το ανιόν και η αποχωρούσα ομάδα βρίσκονται σε *trans*-(*anti-periplanar*) σχέση μεταξύ τους :

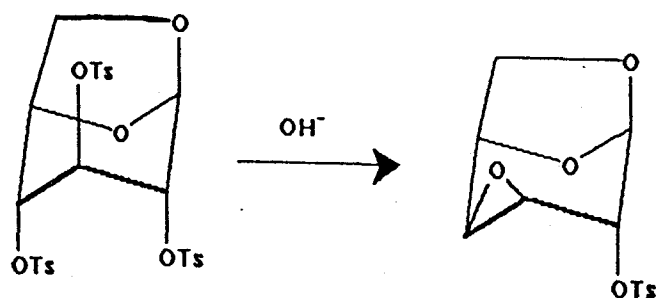
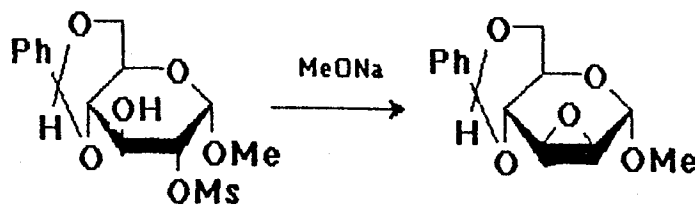
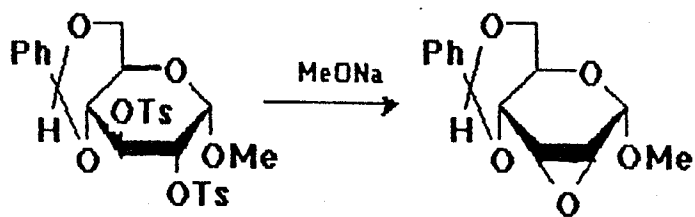


Διαμόρφωση - skew -

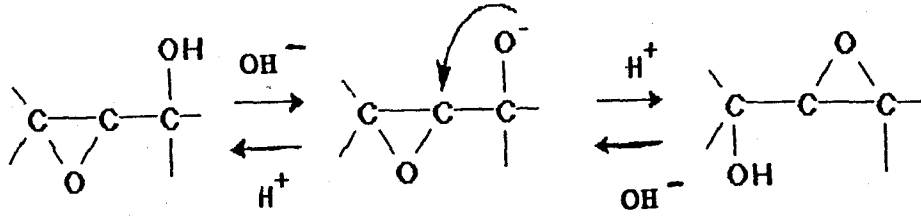
Η ποικιλία συνθηκών υπό τις οποίες είναι δυνατόν να σχηματισθούν οξιρανικά παράγωγα σε μεγάλη απόδοση, δείχνει ότι η απαιτούμενη *-skew-* διαμόρφωση μπορεί να υιοθετηθεί αρκετά εύκολα, τόσο σε πυρανικούς όσο και φουρανικούς δακτυλίους. Επίσης δείχνει ότι εύκολα μπορούν να διευθετηθούν καταλλήλως τα πολικά φαινόμενα που επηρεάζουν τη σταθερότητα του ενεργοποιημένου ενδιάμεσου. Για παράδειγμα, σε άλλες περιπτώσεις ο οξιρανικός δακτύλιος σχηματίζεται υπό την επίδραση MeONa σε MeOH και CHCl_3 και σε άλλες υπό την επίδραση υδατικού διαλύματος NaOH ή KOH ή ακόμη και διφασικού συστήματος βενζολίου/ H_2O με κατάλυση μεταφοράς φάσεως⁹⁹. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι τα πολικά φαινόμενα που ανέφερε ο Richardson ότι καθορίζουν τη σταθερότητα του ενεργοποιημένου συμπλόκου κατά τη SN^2 υποκατάσταση σουλφονυλοξυ-ομάδας από N_3^- , φαίνονται και εδώ να παίζουν κυρίαρχο ρόλο⁹⁴.

Η στερεοχημεία του οξιρανικού παραγώγου, που σχηματίζεται φαίνεται ότι καθορίζεται από το ποιά ενεργοποιημένο ενδιάμεσο

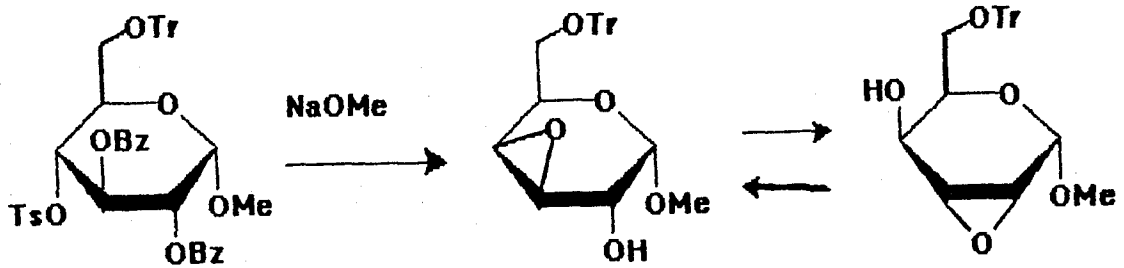
από τα δύο πιθανά είναι το πιο σταθερό . Οι πολικοί παράγοντες που προαναφέρθηκαν φαίνεται ότι αναπτύσσουν σ' αυτό ακριβώς το σημείο τον καθοριστικό τους ρόλο⁹⁴ . Στην περίπτωση πολυ-σουλφονυλιωμένων παραγώγων παίζει , βέβαια , ρόλο και η σχετική ευκολία υδρολύσεως μεταξύ των σουλφονικών εστέρων διότι απ' αυτή καθορίζεται η θέση του ανιόντος που θα σχηματισθεί . Μερικά χαρακτηριστικά παραδείγματα ^{99,118,119} :



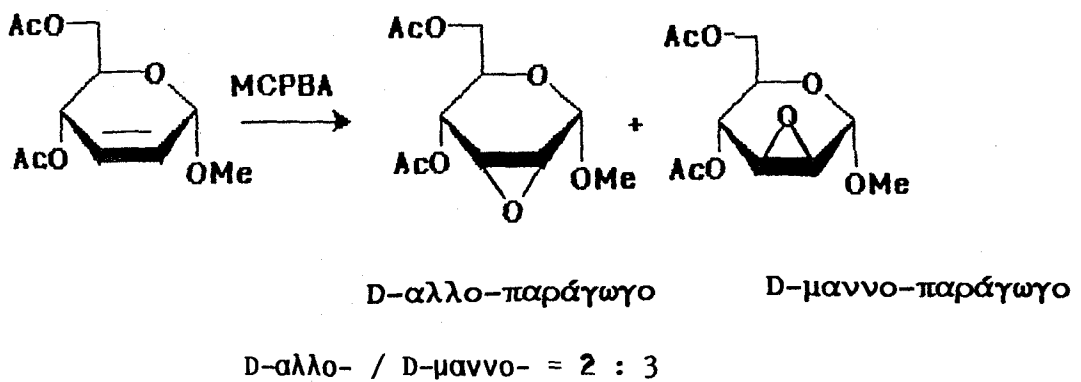
Ενας άλλος παράγοντας που μπορεί επίσης να καθορίσει τη στερεοχημεία , αλλά και τη θέση του οξιρανικού δακτυλίου , είναι το ότι ορισμένα εποξειδία , ενδιάμεσης σταθερότητας , που έχουν γειτονικό *trans*- υδροξύλιο μπορεί , ιδιαίτερα σε βασικό περιβάλλον , να υποστούν ενδομοριακή νουκλεόφιλη προσβολή από αυτό το υδροξύλιο και έτσι να προκύψει ένα ισομερές α -υδρόξυ εποξειδίου , με ανεστραμμένη δομή στο ενδιάμεσο κέντρο (epoxide migration)¹²⁰ :



Η διαδικασία αυτή είναι εμφανώς αντιστρεπτή και η θέση της ισορροπίας εξαρτάται από τη σταθερότητα των δύο εποξειδίων¹²¹:



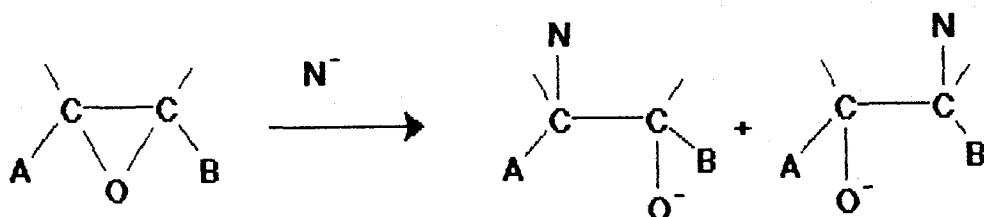
Η εποξείδωση ακορέστων σακχάρων με υπεροξεία αποτελεί έναν άλλο τρόπο συνθέσεως σακχαρικών εποξειδίων. Η μέθοδος όμως αυτή μειονεκτεί διότι οδηγεί σε μίγμα cis- και trans-παραγώγων¹²²:



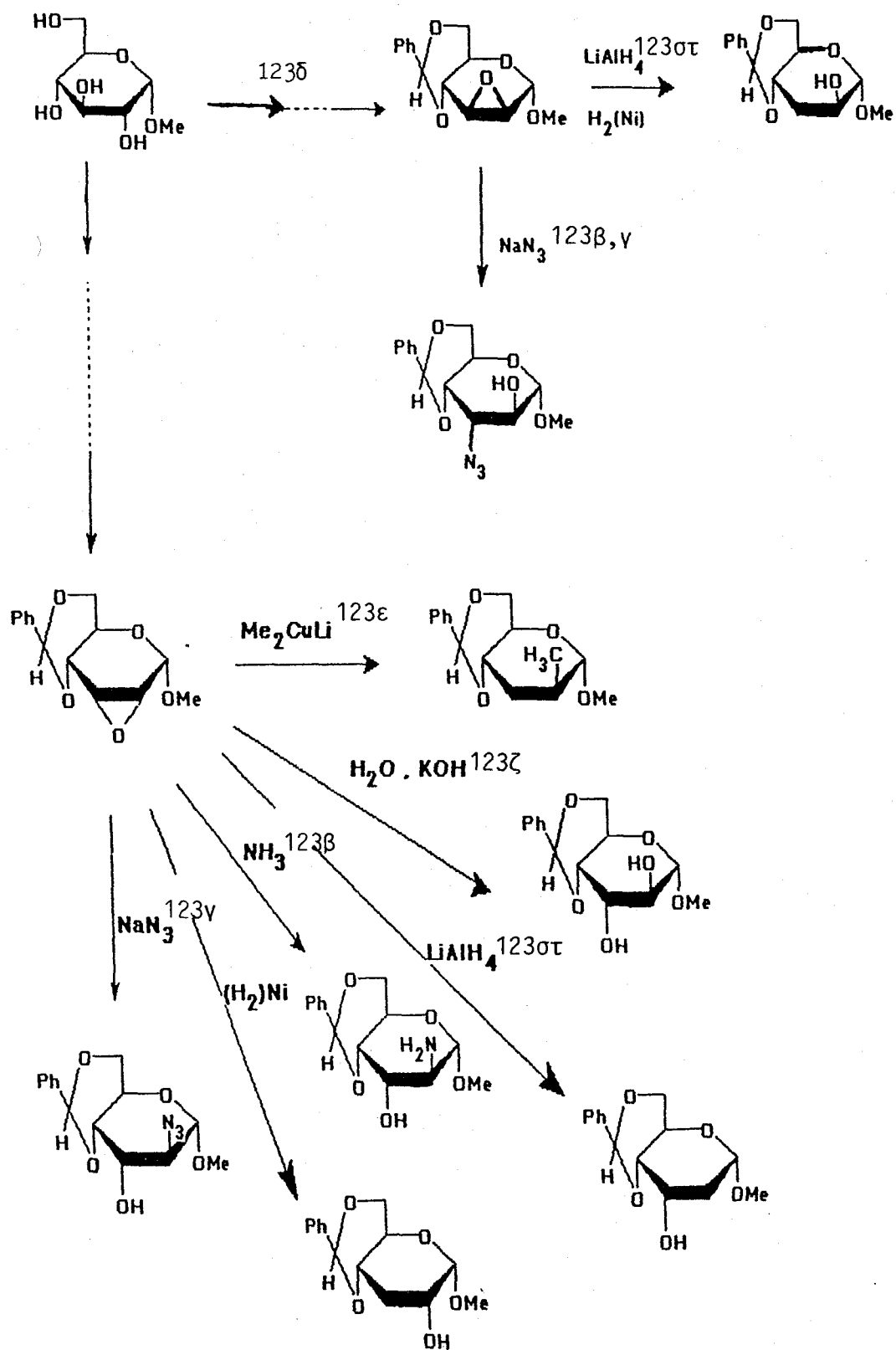
3.3.2

Αντιδράσεις .

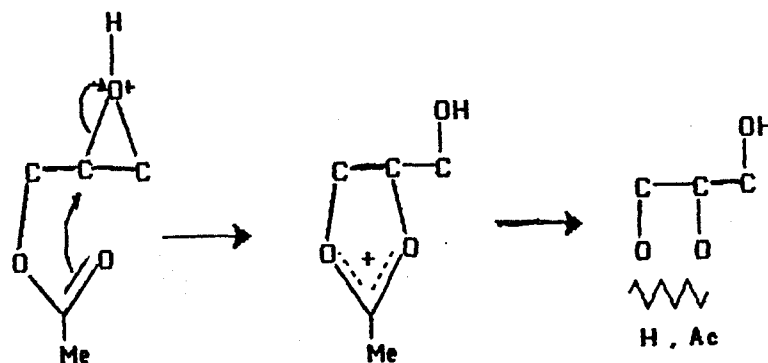
Ο οξιρανικός δακτύλιος προσβάλλεται εύκολα από πυρηνόφιλα, οπότε το πυρηνόφιλο συνδέεται με τον ένα άνθρακα του οξιρανικού δακτυλίου και στον άλλο σχηματίζεται μία υδροξυλομάδα . Ο μηχανισμός που φαίνεται να ακολουθείται πάντα^{123α} συνίσταται σε SN^2 υποκατάσταση στον ένα άνθρακα και οδηγεί τελικώς στη δημιουργία ενός *trans*- α -υδροξυ-παραγώγου . Έχει αναφερθεί και *cis*-διάνοιξη του οξιρανικού δακτυλίου^{123α} . Κατά τη διάνοιξη του δακτυλίου δύο προϊόντα μπορούν να σχηματισθούν (*regio*-ισομερή) και η *regio*-εκλεκτικότητα καθορίζει και τη στερεοχημεία του προϊόντος :



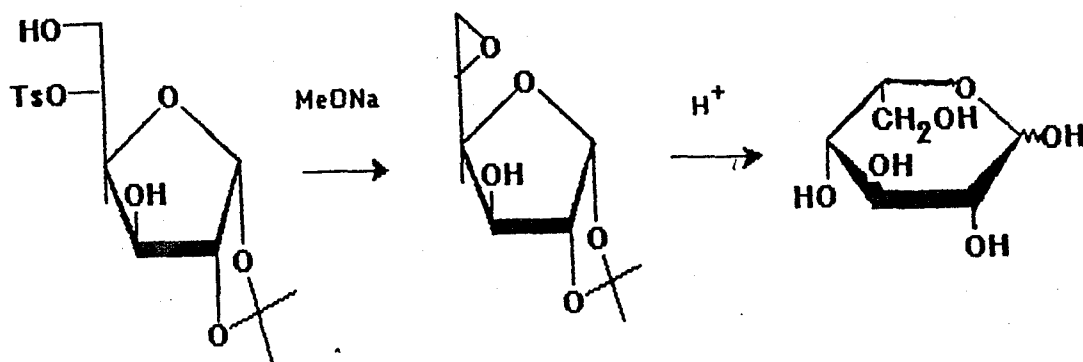
Ο λόγος μαζών των δύο προϊόντων , φυσικό είναι να εξαρτάται από παράγοντες όπως η δομή του εποξειδίου , το πυρηνόφιλο και οι συνθήκες αντιδράσεως . Παρ' όλα αυτά , τα σακχαρικά οξιράνια , που έχουν κατά καιρούς εξετασθεί έχουν δείξει μία σταθερή στερεοεκλεκτικότητα κατά τη διάνοιξή τους με ποικιλία αντιδραστηρίων και έχουν πραγματικά στηρίξει την προσπάθεια για τη σύνθεση φυσικών προϊόντων από D-γλυκόζη . Τα παραδείγματα που ακολουθούν δείχνουν την άνεση μετατροπής της D-γλυκο-δομής μέσω οξιρανικών παραγώγων , σε άλλες τις ισομερείς δομές , καθώς και την ποικιλία ομάδων που μπορούν να δομηθούν σε διάφορες θέσεις κατά τρόπο απόλυτα στερεοεκλεκτικό:



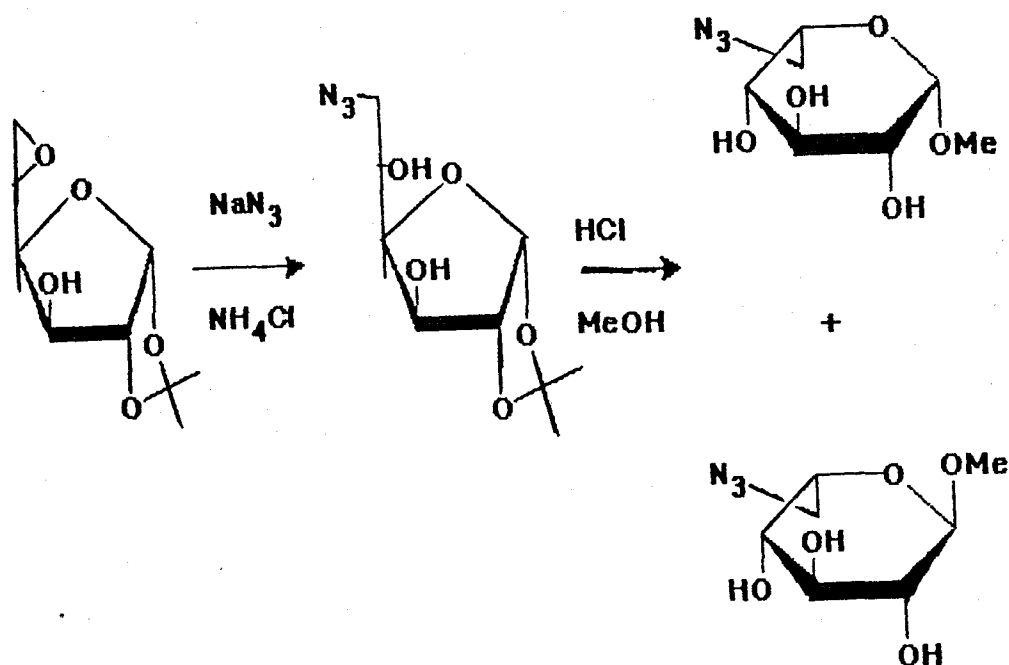
Επισημαίνεται ότι σε ορισμένες περιπτώσεις, γειτονικές προς το εποξειδίο ομάδες μπορούν να καθορίσουν απόλυτα τη στεreoχημεία του προϊόντος διανοίξεως του δακτυλίου (neighbouring-group effect). Στο σχήμα που ακολουθεί φαίνεται η επίδραση ενός α -εστέρα :



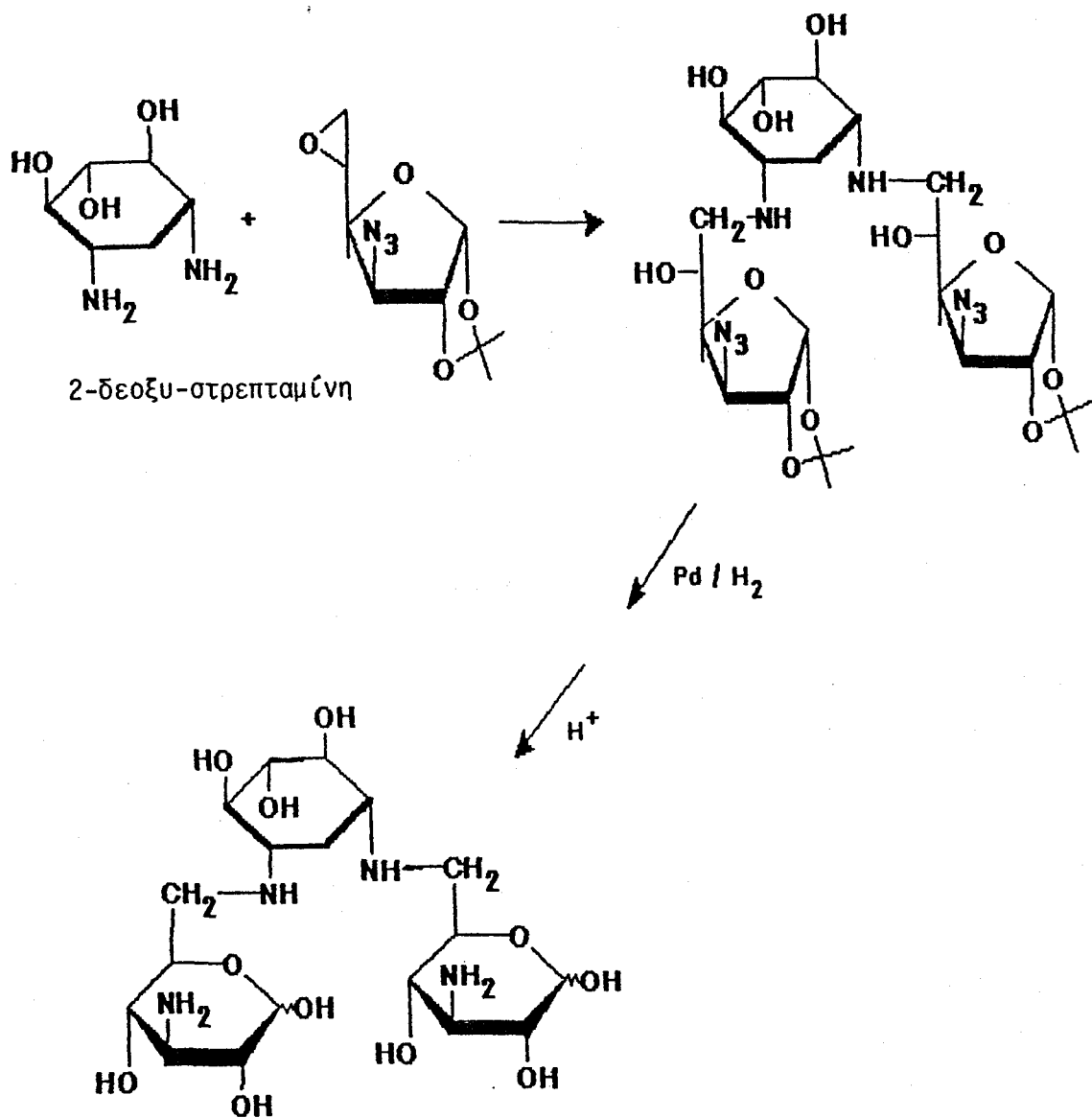
Εκτός των εποξειδίων των πυρανοζών, ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί και στο 5,6-εποξειδίο της D-γλυκοφουρανόζης. Το εποξειδίο αυτό έχει χρησιμοποιηθεί τόσο για τη (C-5)-επιμερίωση της D-γλυκόζης όσο και για τη σύνθεση 6-υποκατεστημένων παραγώγων της ¹²⁴:



Επίσης, η διάνοιξη¹²⁵ αυτού του εποξειδίου με NaN_3 , οδηγεί σε 6-αζιδο-L-ίδο-ενδιάμεσα, από τα οποία μπορούν να προκύψουν 6-αμινο-L-ίδο- παράγωγα :



Οι ιδοπυρανοζίτες, που προκύπτουν κατ' αυτόν τον τρόπο, είναι προϊόντα μεγάλης σημασίας για τη χημεία των αμινογλυκοζιτών, εν τούτοις πρέπει να σημειωθεί ότι η απόδοση του τελευταίου σταδίου είναι μόλις 6%. Εκτός τούτων, ένα άλλο παράδειγμα που δείχνει τη "συνθετική άνεση" που προσφέρει το εν λόγω D-εποξείδιο είναι αυτό που ακολουθεί, όπου ο οξιρανικός δακτύλιος διανοίγεται από τη 2-δεοξυ-στρεπταμίνη, βασικό συστατικό των αμινογλυκοζιτών¹²⁶:



Ο ψευδο-τρισακχαρίτης που προέκυψε βρέθηκε να μην έχει αντιμικροβιακή δράση .

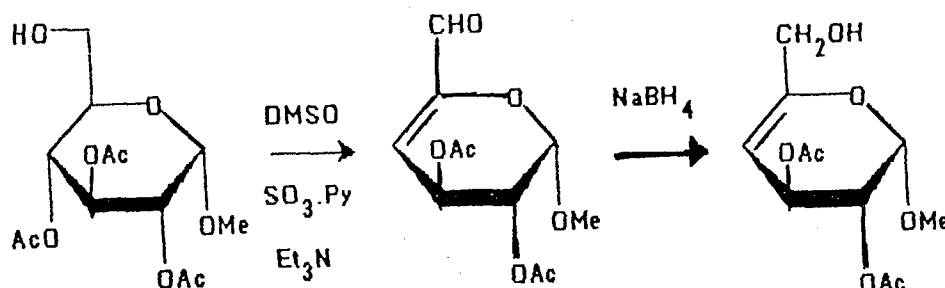
3.4 Στερεοεκλεκτική αναγωγή ολεφινικών συστημάτων .

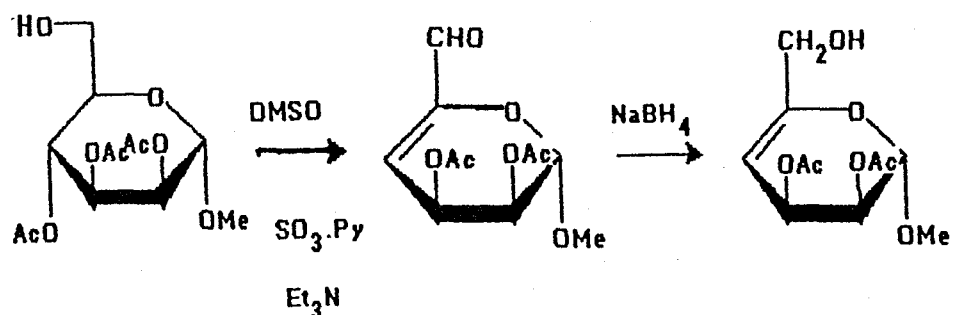
Τα ακόρεστα σάκχαρα , γνωστά από τις αρχές του εικοστού αιώνα , απέκτησαν την τελευταία τριακονταετία μία επιβλητική παρουσία στη σύνθεση φυσικών προϊόντων .

Τα ολεφινικά τους συστήματα (ενδο- ή εξω-κυκλικά) βρίσκονται πάντα σε συνδυασμό με άλλες χαρακτηριστικές ομάδες (υδροξύλιο , αιθέρας , εστέρας) , μεμονωμένες ή σε συνδυασμό , και έτσι παρουσιάζουν μία πολυποικίλη δραστηριότητα . Η δραστηριότητα αυτή αποτελεί ακόμη σήμερα αντικείμενο μελέτης , ενώ τα αποτελέσματα μελετών , κυρίως κατά τη δεκαετία του 1970, αποτελούν σήμερα τη βάση της σύνθεσης ιδιαίτερα πολύπλοκων δομών¹²⁷ .

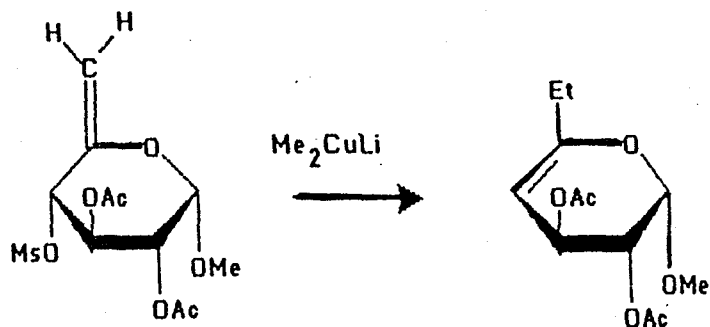
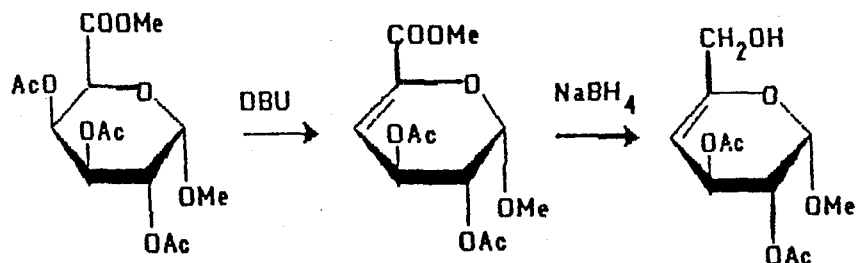
Στο κεφάλαιο αυτό θα ασχοληθούμε μόνο με τη στερεοχημεία της αναγωγής των ολεφινικών συστημάτων (με υδρογόνο ή υδρίδιο) μιά και αυτή αποτελεί έναν άριστο τρόπο επιμερίωσης , ενώ μερικά άλλα σημεία της δραστηριότητας των ακορέστων σακχάρων μπορούν να βρεθούν σε άλλα κεφάλαια . Η αναγωγή των ακορέστων σακχάρων με καταλυτική υδρογόνωση ή προσθήκη υδριδίου στον διπλό δεσμό έχει μελετηθεί κατά κύριο λόγο για τα 4,5- και 5,6-ακόρεστα παράγωγα . Μέσω αυτών των αναγωγών έχουν συντεθεί (C-4)- και (C-5)- επιμερή της D-γλυκο-δομής .

Ο συνήθης τρόπος για τη δόμηση ενός 4,5- ακορέστου συστήματος στον πυρανικό δακτύλιο (εξεν-4-πυρανοζίτες) , είναι η απόσπαση οξικού οξέος από τη C-4 θέση , που συμβαίνει κατά την οξείδωση στην θέση C-6 εστερικών παραγώγων εξοπυρανοζών¹²⁸:

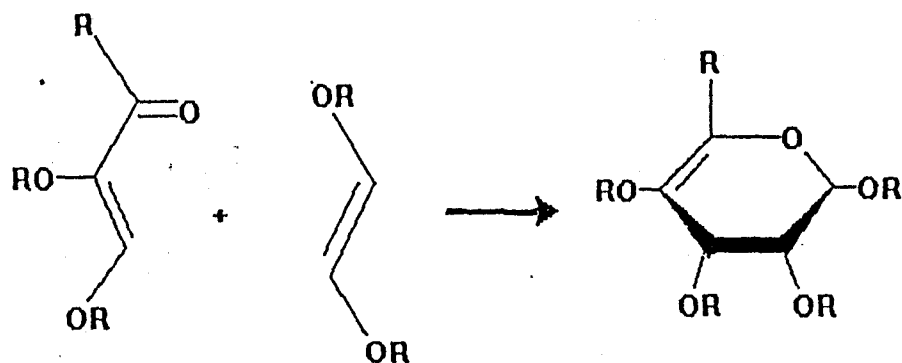




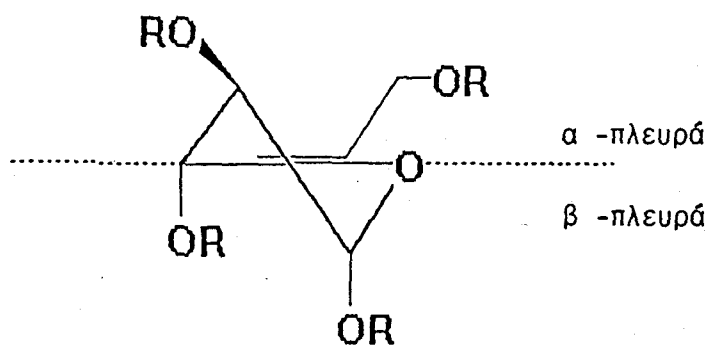
Άλλοι τρόποι που έχουν αναφερθεί είναι αφ'ενός η κατεργασία με DBU ενός μεθυλο-γαλακτουρονικού εστέρα¹²⁹ καθώς και η μετάθεση ενός 5,6-διπλού δεσμού κατά την επίδραση οργανολιθικού αντιδραστήριου¹⁰² :



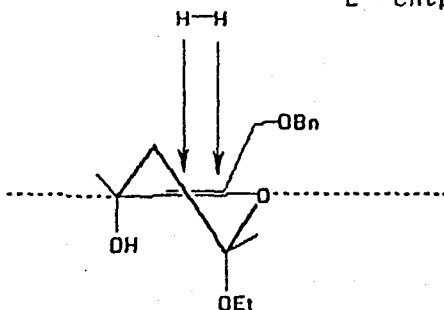
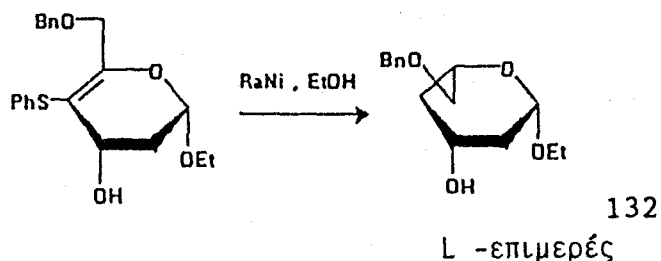
Πρέπει να σημειωθεί ότι οι εξεν-4-πυρανοζίτες είναι σημαντικά ενδιάμεσα κατά τη σύνθεση δεοξυ- και αμινο-δεοξυ-σακχάρων (π.χ. η L-νταουνοζαμίνη) από άκυκλες πρώτες ύλες, μέσω αντιδράσεων ετερο-Diels-Alder αναστρόφου τύπου¹³⁰ (inverse type hetero-Diels-Alder reactions) :

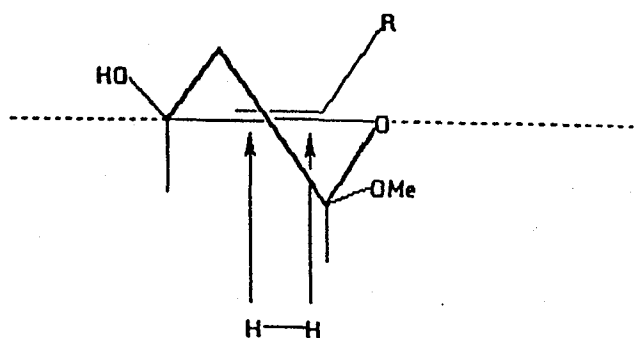
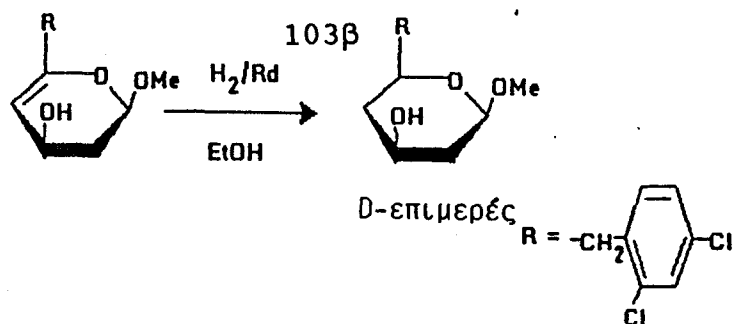


Η καταλυτική υδρογόνωση των εξεν-4-πυρανοζιτών γίνεται κατά τρόπο απόλυτα στερεοεκλεκτικό. Το (C-5)-επιμερές, όμως, που ευνοείται είναι κατά περίπτωση διαφορετικό και εξαρτάται από το αν η προσθήκη του υδρογόνου γίνεται από την α- ή την β- πλευρά :

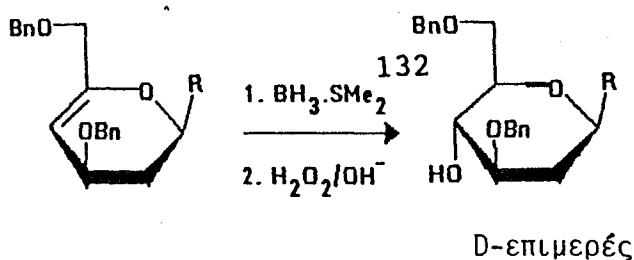
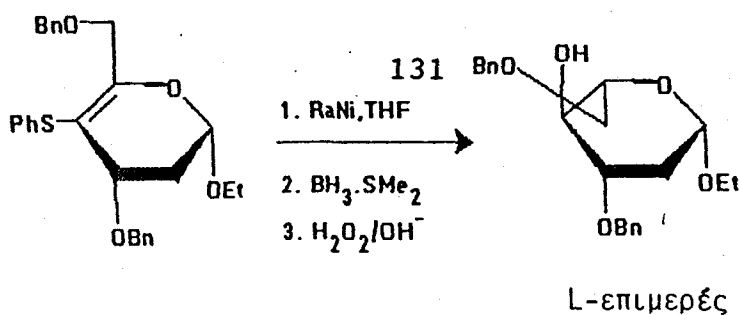


Μερικά παραδείγματα :

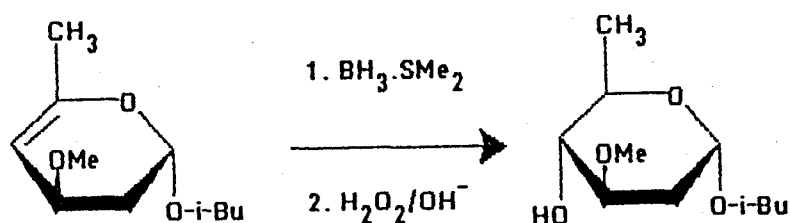
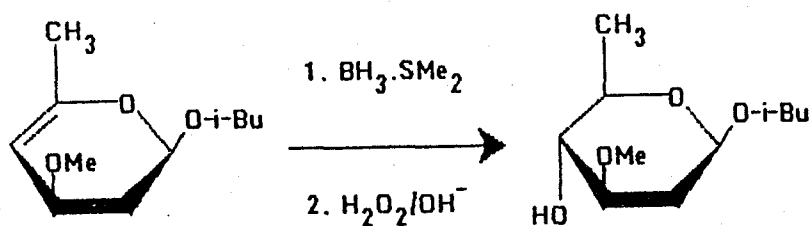
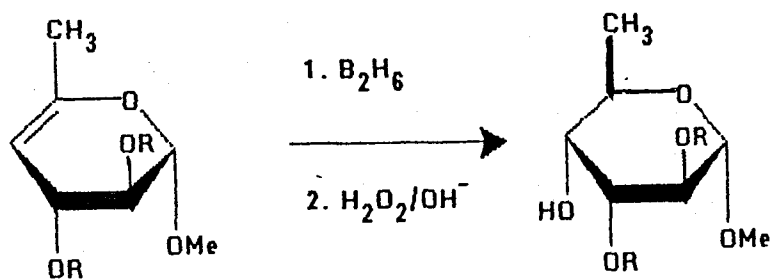




Η προσθήκη διβορανίου στο 4,5-ακόρεστο σύστημα έχει επίσης υψηλή στερεοεκλεκτικότητα και απόλυτη regio-εκλεκτικότητα. Η στερεοεκλεκτικότητα εμφανίζεται σαν αποτέλεσμα της cis-προσθήκης του διβορανίου, που γίνεται σε υψηλό βαθμό ή και αποκλειστικά από τη λιγότερο παρεμποδισμένη πλευρά (α- ή β-). Σαν συνέπεια προκύπτει το ότι η χειρομορφία των κέντρων C-4 και C-5 του προϊόντος είναι τέτοια ώστε οι υποκαταστάτες σ'αυτά τα κέντρα να είναι σε trans-διευθέτηση μεταξύ τους. Έτσι αν προτιμηθεί από το σύστημα ο σχηματισμός του (C-5)-D-επιμερούς, ο 4-υποκαταστάτης θα έχει ισημερινό προσανατολισμό¹³¹, ενώ αν προτιμηθεί το (C-5)-L-επιμερές τότε ο 4-υποκαταστάτης θα έχει αξονικό προσανατολισμό¹³²:

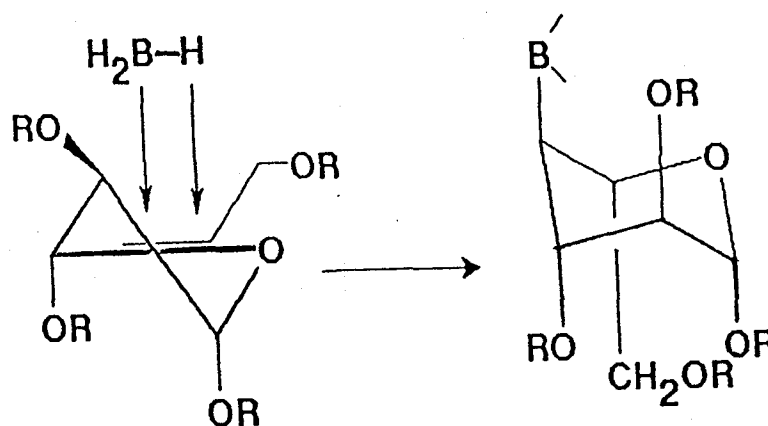


Όσον αφορά τη regio-εκλεκτικότητα, αυτή καθορίζεται από την τάση του υδριδίου να προσβάλλει σχεδόν αποκλειστικά τον β-άνθρακα, όπως έχει επανειλημμένα επιβεβαιωθεί στην περίπτωση των αλλυλικών αιθέρων¹³³. Τα παραδείγματα^{134,135} που ακολουθούν είναι σε πλήρη συμφωνία μ'αυτές τις διαπιστώσεις μας:

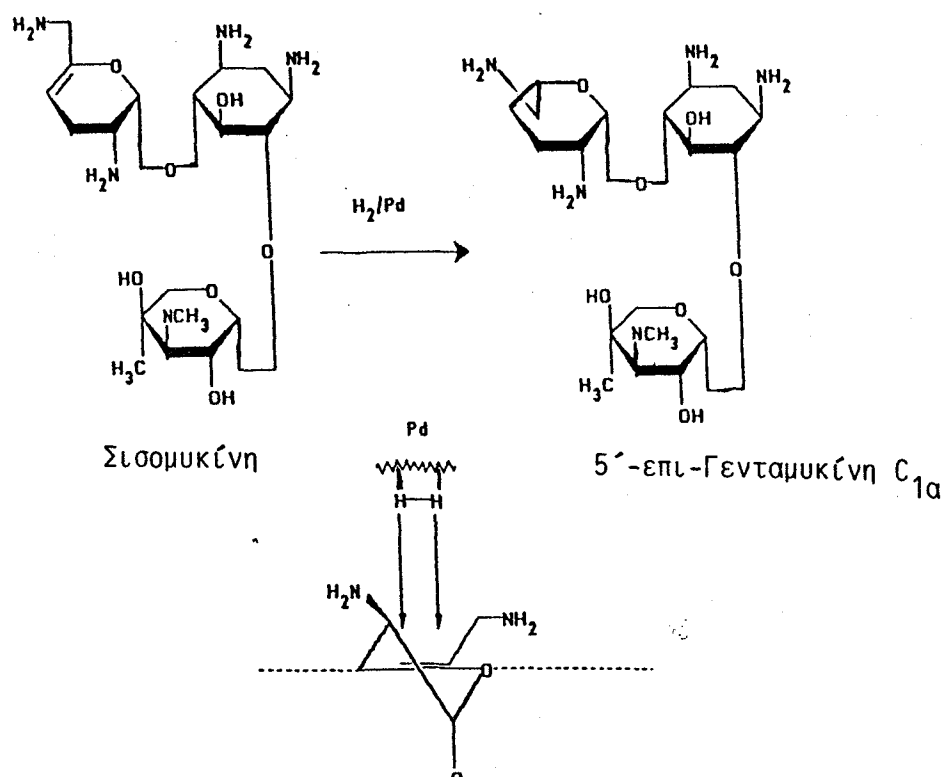


Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι κατά την υδροβορίωση των εξεν-4-πυρανοζιτών ο 6-υποκαταστάτης δεν επηρεάζει την επιλογή του (C-5)-επιμερούς, διότι όπως φαίνεται είναι αρκετά μακριά από το ακόρεστο σύστημα, ενώ αντίθετα καθοριστική σημασία γι'αυτήν την επιλογή, έχει ο

προσανατολισμός των 1-, 2- και 3- υποκαταστατών . Ισχυροί παράγοντες , που υποβοηθούν το σύστημα να επιλέξει το L-επιμερές , φαίνονται να είναι η έλλειψη υποκαταστάτη στο C-2, ή ο ισημερινός προσανατολισμός του αν αυτός υπάρχει , και ο αξονικός προσανατολισμός των 2- και 3-υποκαταστατών ούτως ώστε να είναι , κατά το δυνατόν , ανεμπόδιστη η προσθήκη του υδριδίου (ή και του υδρογόνου) από την α- πλευρά και να παρεμποδίζεται από τη β-αντίστοιχη :

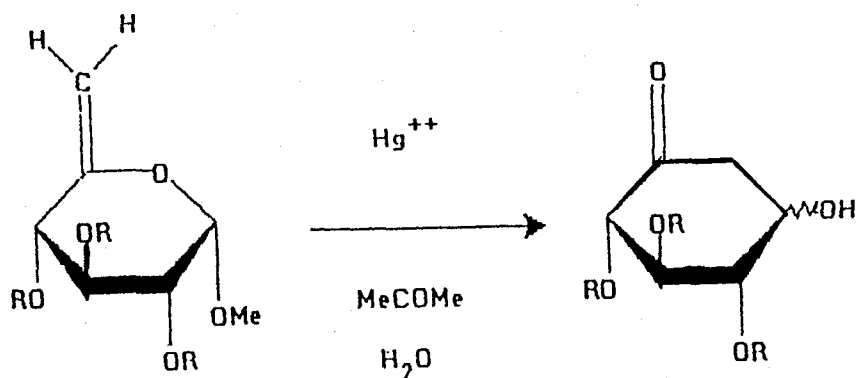


Παρ'όλα αυτά χρειάζεται προσοχή κατά την επέκταση αυτών των συμπερασμάτων μας σε 4,5-ακόρεστα συστήματα που φέρουν ιδιαίτερα ογκώδεις υποκαταστάτες , όπως στο παράδειγμα της σισομυκίνης¹³⁶ που ακολουθεί :



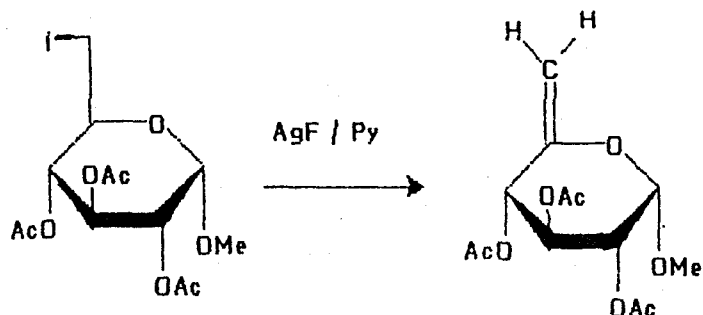
Εδώ , ενώ θα ανέμενε κανείς την προσθήκη του υδρογόνου να λάβει χώρα από τη β-πλευρά (κυρίως λόγω της απουσίας C-3 υποκαταστάτη) , αυτή συμβαίνει από την α- οδηγώντας στον σχηματισμό του L-επιμερούς αποκλειστικά . Προφανώς το στροφομερές που ευνοείται κατά την περιστροφή γύρω από τον δεσμό O-C₄ , έχει το άγλυκο μέρος κοντά στο ακόρεστο σύστημα και έτσι λόγω του ιδιαίτερα μεγάλου όγκου του "καλύπτει" τη β-πλευρά και ο καταλύτης με το υδρογόνο οδηγείται αναγκαστικά να προσβάλλει από την α-πλευρά .

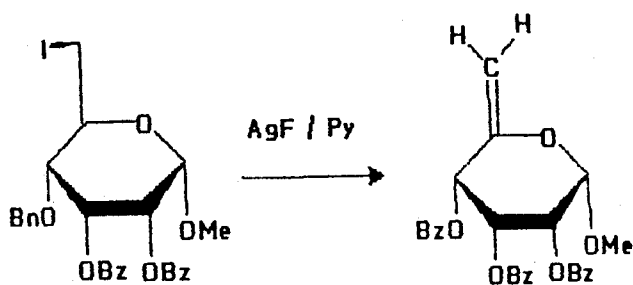
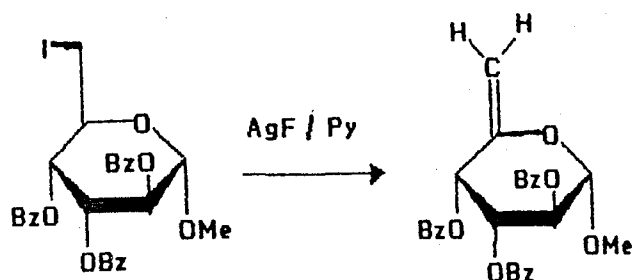
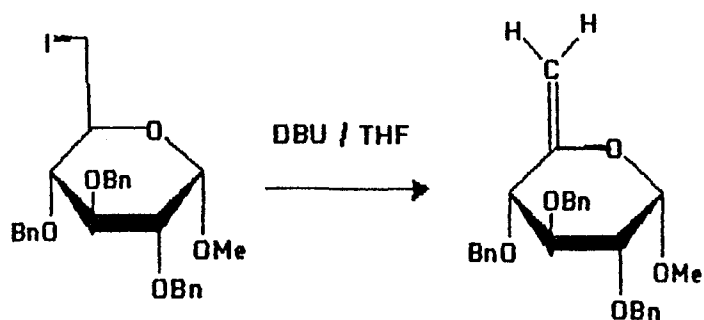
Όσον αφορά τα εξωκυκλικά ακόρεστα σάκχαρα ιδιαίτερη σημασία έχει αποδοθεί στα 5-C-μεθυλενο-παράγωγα (εξεν-5-πυρανοζίτες ή 5,6-ακόρεστα σάκχαρα) διότι , με την αναγωγή τους μπορεί να προκύψουν (C-5)-επιμερή αλλά και διότι αποτελούν τις ενώσεις κλειδιά για το πέρασμα από τον πυρανικό δακτύλιο σε κυκλοεξανικό (ψευδοσάκχαρα) μέσω της αντιδράσεως Ferrier¹³⁷ :



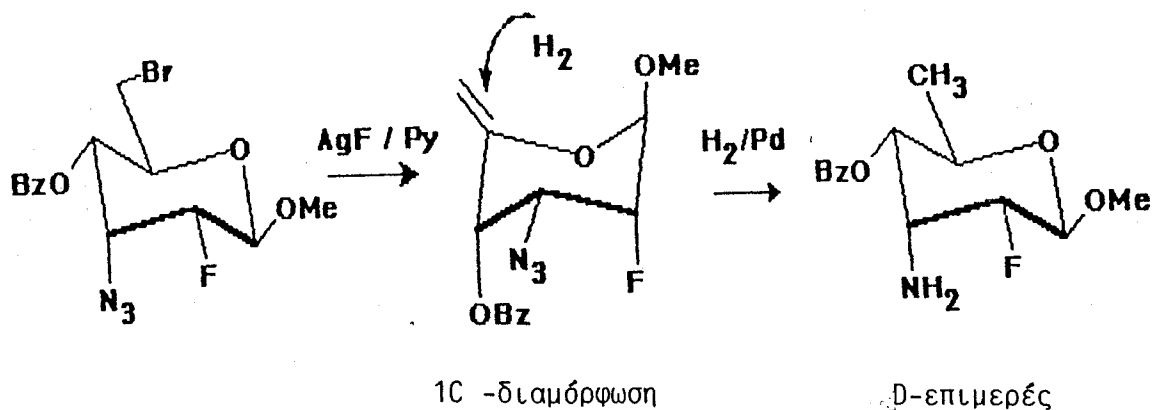
Επίσης , τα 1-C- και 4-C-μεθυλενο-σάκχαρα έχουν βρει μεγάλη χρησιμότητα στη σύνθεση φυσικών προϊόντων όπως της ριφαμυκίνης ¹³⁸ και βιολογικά δραστικών C-γλυκοζιτών¹³⁹ .

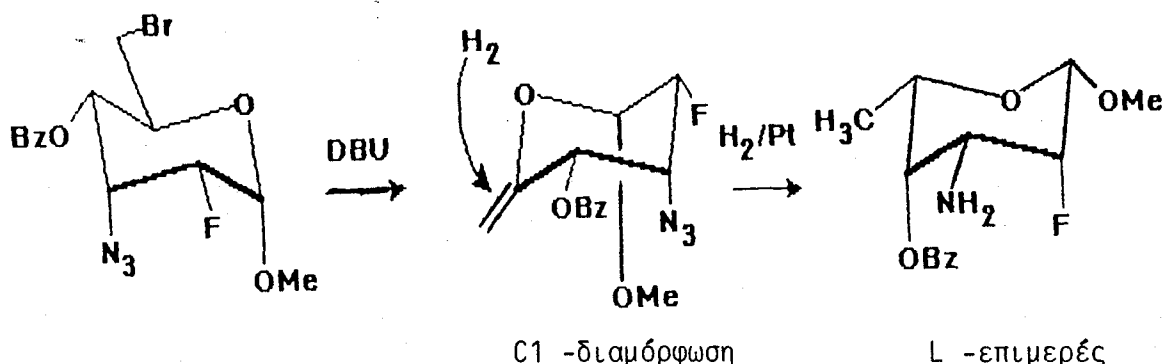
Οι εξεν-5-πυρανοζίτες μπορούν να προκύψουν με αφυδραλογόνωση 6-ιωδιδίων , υπό την επίδραση AgF/πυριδίνης σε θερμοκρασία περιβάλλοντος^{140,141} ή με επίδραση ισχυρής βάσεως (DBU) σε THF με βρασμό¹⁴¹ :





Η καταλυτική υδρογόνωση, του 5,6-ακορέστου συστήματος, παρουσιάζει υψηλή στερεοεπιλεκτικότητα και δίνει, σχεδόν αποκλειστικά σε ορισμένες περιπτώσεις, ένα μόνο (C-5)-επιμερές¹⁴²:

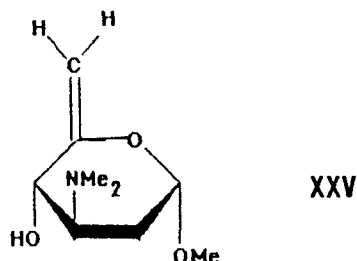




Η προσθήκη του υδρογόνου γίνεται από την πλευρά που είναι αντίθετα προς την ανωμερική ομάδα και το γεγονός αυτό οδήγησε τους Baer et al.¹⁴² να συμπεράνουν ότι ο προσανατολισμός της ανωμερικής ομάδας καθορίζει την επιλογή του (C-5)-επιμερούς. Έτσι καθόρισαν ότι οι α-γλυκοζίτες δίνουν το L-επιμερές, ενώ οι β-γλυκοζίτες δίνουν το D-αντίστοιχο. Κατά τη γνώμη μας, η άποψη αυτή των Baer et al. δεν είναι καθόλα σωστή, διότι παραγνωρίζει τον ρόλο που μπορεί να παίξει η διαμόρφωση που υιοθετεί ο πυρανικός δακτύλιος του ακόρεστου συστήματος (1C ή C1). Έτσι και στα δύο παραδείγματα που μόλις αναφέρθηκαν βλέπουμε ότι το H₂ προστίθεται στο ακόρεστο σύστημα από την ισημερινή πλευρά, η οποία είναι η λιγότερο παρεμποδισμένη στερεοχημικά. Το ότι προκύπτει διαφορετικό κάθε φορά (C-5)-επιμερές, κατά την άποψή μας οφείλεται στη διαφορετική διαμόρφωση που έχουν αυτά τα δύο ακόρεστα συστήματα. Οι διαφορετικές διαμορφώσεις αυτών των δύο ακόρεστων συστημάτων επισημάνθηκαν και επιβεβαιώθηκαν, άλλωστε, με φάσματα NMR ¹H από τους ίδιους τους Baer et al.¹⁴². Έτσι η εισαγωγή ισημερινού υδρογόνου στη C1 διαμόρφωση οδηγεί στον σχηματισμό του L-επιμερούς ενώ η κατά όμοιο τρόπο ισημερινή εισαγωγή υδρογόνου στην 1C διαμόρφωση οδηγεί στο D-επιμερές.

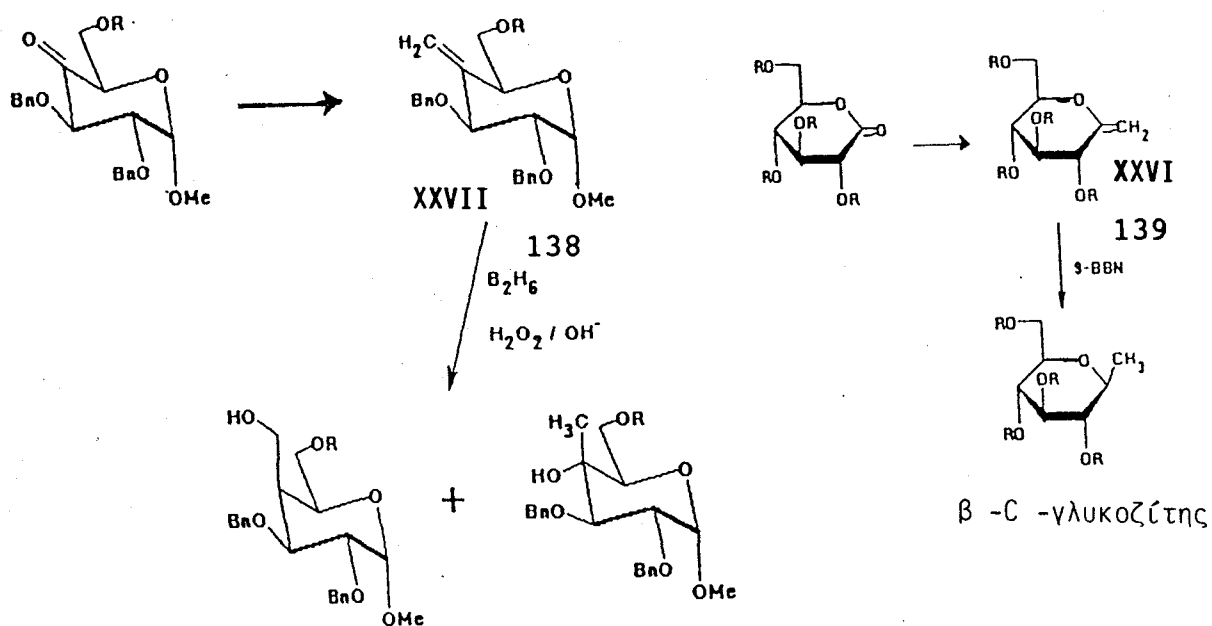
Η διαμόρφωση που επιλέγει το ακόρεστο σύστημα είναι φυσικό να εξαρτάται από τη φύση και τον προσανατολισμό όλων των υποκαταστατών του δακτυλίου και όχι μόνο από τον ανωμερικό. Έτσι, όλοι οι υποκαταστάτες φαίνεται να παίζουν ρόλο στην επιλογή του (C-5)-επιμερούς που θα προκύψει. Η άποψή μας αυτή ενισχύεται άλλωστε από τα αποτελέσματα των Iyengar et al.¹⁴³ που κατά την καταλυτική υδρογόνωση του XXV απομόνωσαν από το τελικό μίγμα της αντιδράσεως και τα δύο (C-5)-επιμερή σε αναλογία

D-/L- = 3:7 , ενώ οι Horton et al.¹⁴⁸ υδρογονώνοντας το (C-3)-επιμερές του XXV απομόνωσε μόνο το (C-5)-L-επιμερές :



Σημειώνουμε ότι η στερεοεκλεκτικότητα που παρουσιάζουν οι εξεν-5-πυρανοζίτες κατά την αναγωγή τους , τους κατέστησε χρήσιμα ενδιάμεσα στη σύνθεση της L-νταουνοζαμίνης¹⁴² (συστατικό των αντικαρκινικών φαρμάκων αντριάμικίνη και νταουνορουμπισίνη) και αναλόγων της¹⁴² , καθώς και του D-επιμερούς της , την D-ριστοζαμίνη¹⁴². Αναφέρουμε επίσης ότι οι 6-δεοξυ-γουλόζη και η 6-δεοξυ-L-ταλόζη (συστατικά γλυκολιπιδίων που παράγονται από διάφορους μικροοργανισμούς) έχουν επίσης συντεθεί¹⁴⁴ μέσω αναγωγής καταλλήλων 5,6-ακορέστων συστημάτων .

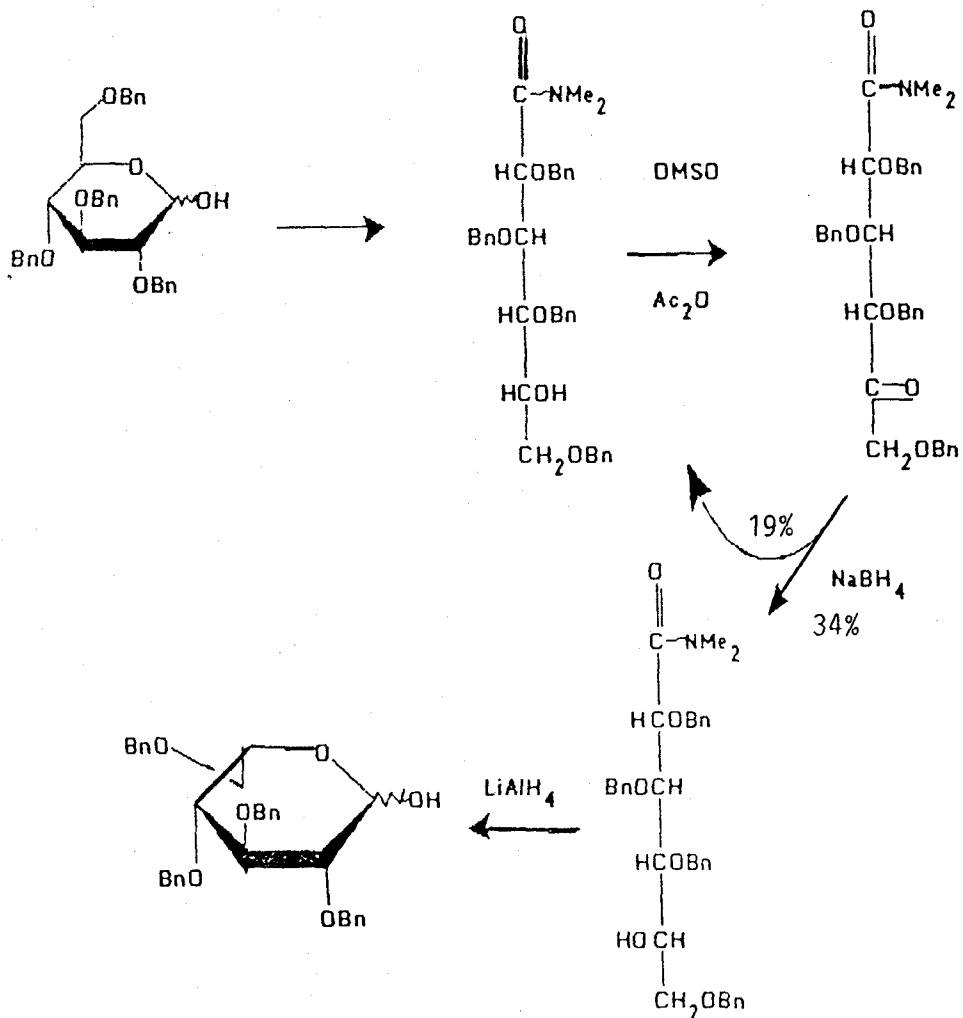
Τα 1-C- και 4-C-μεθυλενο- παράγωγα συντίθενται μέσω αντιδράσεως Witting των αντίστοιχων κετο-παραγώγων :



Όπως φαίνεται από τα μόλις αναφερθέντα παραδείγματα, η υδροβορίωση του XXVI γίνεται κατά τρόπο στερεοεπιλεκτικό και οδηγεί σε β -C-γλυκοζίτη, ενώ η υδροβορίωση του XXVII παρουσιάζει μεν στερεοεπιλεκτικότητα, παράγονται όμως και τα δύο regio-ισομερή.

3.5 Μέθοδος της "αναστροφής των άκρων".

Οι Kuzuhara και Fletcher¹⁴⁵ ανέφεραν την εξής μέθοδο για την επιμερίωση στον C-5 μιάς αλδόζης :



Η μέθοδος αυτή επιμεριώσεως, που ονομάζεται "μέθοδος της αναστροφής των άκρων" (head-to-tail-inversion) εφαρμόστηκε και από τους Usui et al. για την παρασκευή ενός 2,6-διαζιδο-2,6-διδεοξυ-ιδιοπυρανοζυλο χλωριδίου (XXVIII), ουσίας εξαιρετικά χρήσιμης για την ολική σύνθεση της νεομικίνης Β αλλά και για την παρασκευή αναλόγων της με γλυκοζιδίωση¹⁴⁶.

Η μέθοδος μπορεί να περιγραφεί, κατά στάδια, ως εξής:

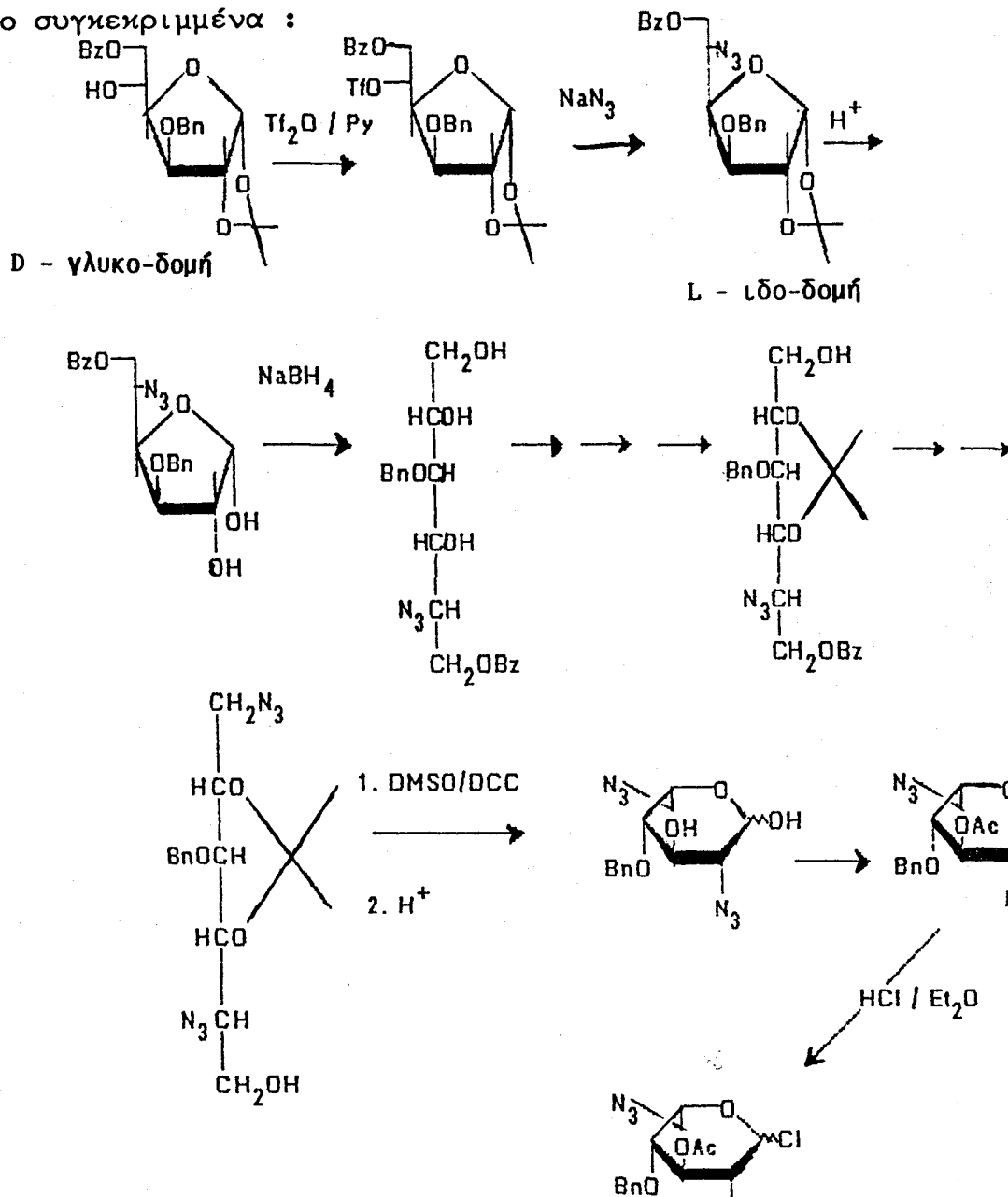
1. Εισαγωγή της πρώτης αζιδο-ομάδας στον C-5 παραγώγου της D-γλυκοφουρανόζης (που αντιστοιχεί στον C-2 του τελικού προϊόντος) με S_N2 αναστροφή της δομής.

2. Αναγωγή του ανάγοντος άκρου ακολουθούμενη από την εισαγωγή δεύτερης αζιδο-ομάδας σ' αυτήν τη θέση (που αντιστοιχεί στον C-6 του τελικού προϊόντος).

3. Οξείδωση στον C-6 της ιδιόλης που προκύπτει ώστε να παραχθεί το παράγωγο της L-ιδόζης, και τέλος

4. Μετατροπή του προηγούμενου παραγώγου σε χλωρίδιο.

Πιο συγκεκριμμένα:



Το χλωρίδιο αυτό υπερτερεί από προγενέστερα ανάλογά του¹⁴⁷ διότι φέρει $-N_3$ στον C-2 αντί N-ακυλο-ομάδας και έτσι αποφεύγεται η επίδραση γειτονικής ομάδας (neighbouring-group effect) κατά τη γλυκοζιδίωση, που κατά κανόνα οδηγεί σε 1,2-trans-γλυκοζίτες. Η αζιδο-ομάδα επίσης είναι σταθερή κατά τη γλυκοζιδίωση και μετατρέπεται εύκολα σε αμινομάδα¹⁴⁶.

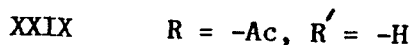
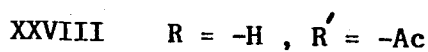
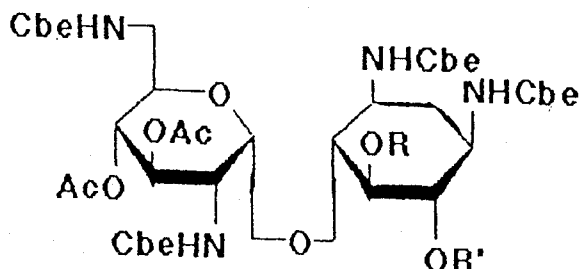
Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο Τ Ε Τ Α Ρ Τ Ο

4. ΟΙ ΕΠΙΜΕΡΙΩΣΕΙΣ ΦΥΣΙΚΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΖΙΤΩΝ .

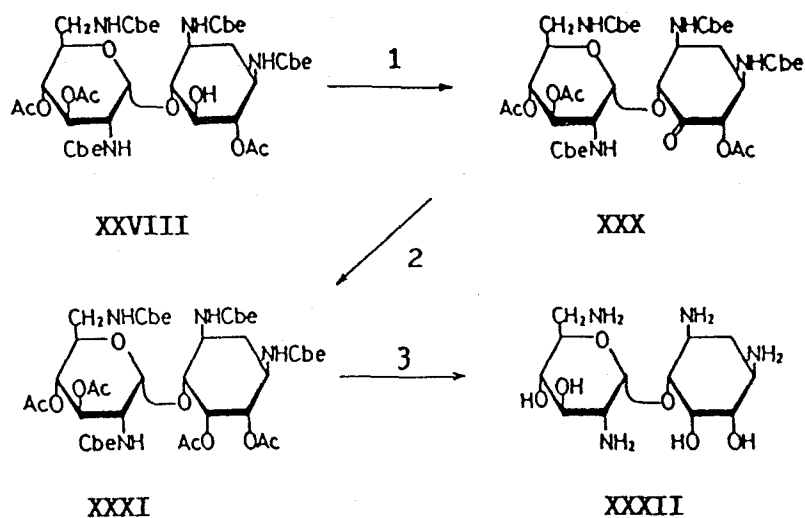
Τα επιμερή παράγωγα φυσικών αμινογλυκοζιτών που έχουν αναφερθεί , αφορούν τα μόρια της νεαμίνης , της καναμικίνης της σισομικίνης και της γενταμικίνης (βλ. 3.4) . Οι προσεγγίσεις που επελέγησαν για τη σύνθεσή τους αποτελούν , όπως θα δούμε σ' αυτό το κεφάλαιο , εφαρμογή μεθόδων που έχουν αναπτυχθεί αρχικά για μονοσακχαρίτες .

4.1 Επιμερή παράγωγα της νεαμίνης .

Τα (C-5)- και (C-6)- επιμερή παράγωγα της νεαμίνης συνετέθησαν από τους Suami et al. χρησιμοποιώντας σαν αρχική ύλη τα μερικώς ακετυλιωμένα παράγωγα XXVIII και XXIX που προέκυψαν από την νεαμίνη , μετά κατεργασία πολλών σταδίων¹⁴⁹.

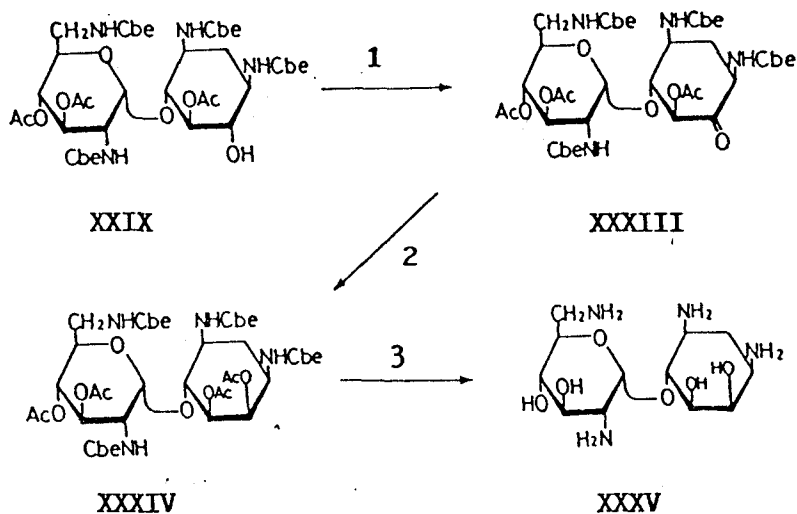


Συγκεκριμένα, οξείδωση του XXVIII, με RuO_2 , οδήγησε στο 5-κετο παράγωγο XXX, που με καταλυτική υδρογόνωση και μετέπειτα ακετυλίωση, έδωσε το επιθυμητό 5-επιμερές (XXXI) σε 52 % απόδοση, συνοδευόμενο όμως, από το ακετυλιωμένο αρχικό προϊόν (42 %). Αποπροστασία του XXXI οδήγησε στην 5-επι-νεαμίνη (XXXII)¹⁵⁰ (βλ. πίνακα 6).



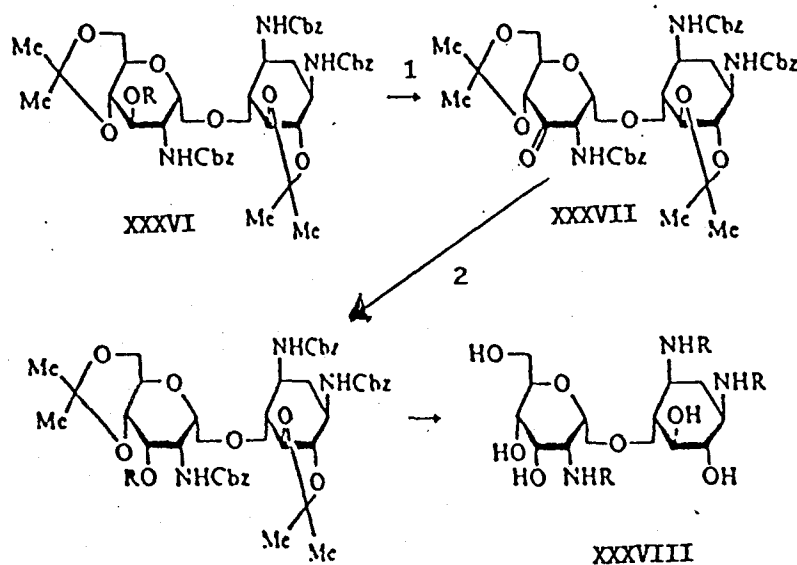
1. RuO_2 , 2. α) Pt / H_2 β) $\text{Py} / \text{Ac}_2\text{O}$, 3. $\text{Ba}(\text{OH})_2$

Κατ'ανάλογο τρόπο, το XXIX οξειδώθηκε προς το 6-κετο-παραίγωγο (XXXIII), που κατά την αναγωγή του με υδρίδιο τρι-sec-βούτυλο-βορίου νατρίου και μετέπειτα ακετυλίωση έδωσε το 6-επιμερές (XXXIV) σε 31 % απόδοση, μαζί με ακετυλιωμένο αρχικό προϊόν (13 %). Αποπροστασία του XXXIV οδήγησε στην 6-επι-νεαμίνη¹⁵⁰ (XXXV).



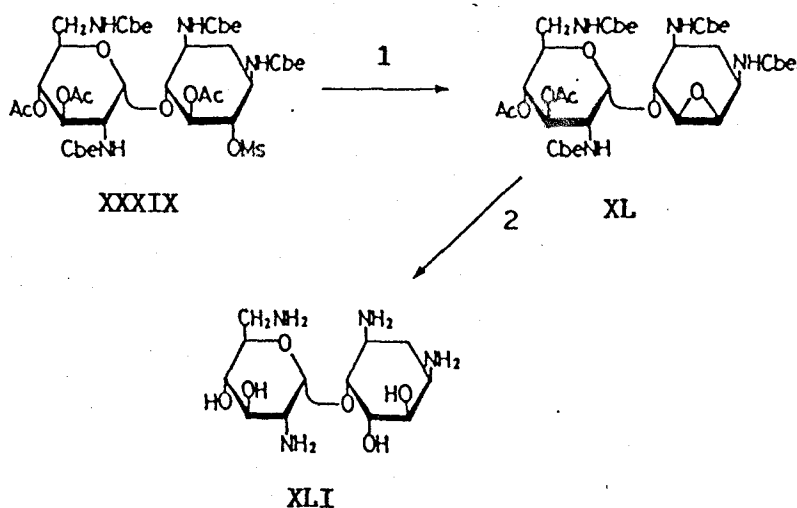
1. Ru_2O , 2. α) $\text{NaB}(\text{s-Bu})_3\text{H}$ β) $\text{Py} / \text{Ac}_2\text{O}$, 3. $\text{Ba}(\text{OH})_2$

Οξείδωση εξάλλου της καταλλήλως προστατευμένης τρι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-παρομαμίνης XXXVI, με DMSO / Ac₂O, οδήγησε στο αντίστοιχο 3'-κετο-παράγωγο XXXVII σε 80 % απόδοση. Αναγωγή του τελευταίου αυτού παραγώγου με υδρίδιο τρι-t-βουτυλο-αργιλίου σε THF και μετέπειτα αποπροστασία έδωσε σε υψηλή απόδοση την 3'-επι-παρομαμίνη XXXVIII¹⁰⁹.



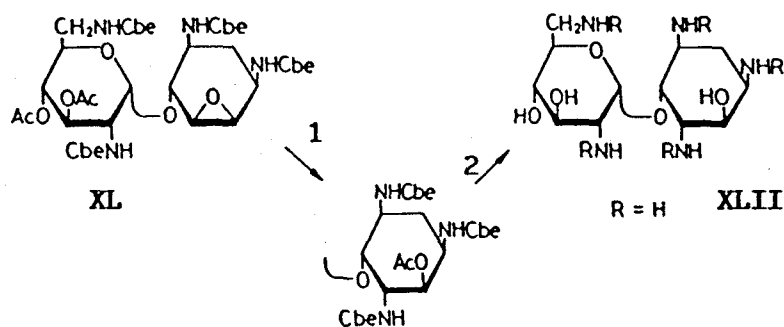
1. DMSO / Ac₂O, 2. LiAl(t-Bu)₃H

Το 6-O-μεθυλοσουλφονυλο-παράγωγο XXXIX σε κατεργασία με αλκοξυ-νάτριο και μετέπειτα ακετυλίωση, έδωσε το αντίστοιχο 5,6-εποξειδίο (XL). Το εποξειδίο αυτό διανοίχθηκε με οξικό νάτριο (trans-διάνοιξη) και με αποπροστασία έδωσε την 5,6-δι-επι-νεαμίνη (XLI¹⁵⁰, βλ. πίνακα 6).



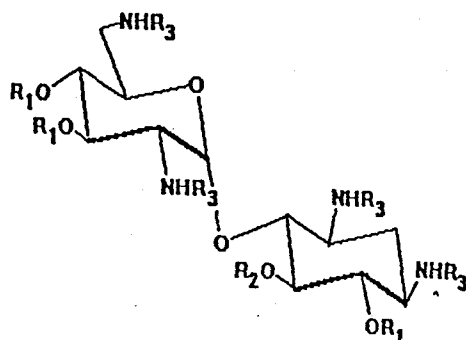
1. α) NaOR β) Ac₂O / Py, 2. α) AcO⁻ β) Ba(OH)₂

Το εποξειδίο XL, διά κατεργασίας με BF_3 σε ακετονιτρίλιο και μετέπειτα αποπροστασία οδήγησε στην 5-αμινο-5-δεοξυ-5,6-δι-επι-νεαμίνη¹⁵⁰ (XLII, 29%, πίνακας 5). Οι συγγραφείς απέδωσαν τον σχηματισμό του 5-αμινο-παραγώγου στη διάνοιξη του οξιρανικού δακτυλίου από το ακετονιτρίλιο. Σε άλλη εργασία¹⁵¹, διάνοιξη του XL με $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$, σε 2-μεθοξυ-αιθανόλη, ακολουθούμενη από αναγωγή και αποπροστασία οδήγησε στο XLII, με 10% απόδοση.



1. α) NaN_3 β) H_2 , 2. $\text{Ba}(\text{OH})_2$

Οι Verheyden et al., αποβλέποντας στη σύνθεση 3',4',5-τρι-δεοξυ-αναλόγων της καναμυκίνης ανέφεραν¹⁵² μία βελτιωμένη μέθοδο για τη σύνθεση του μερικώς ακετυλιωμένου ενδιαμέσου XXVIII και του 5,6-εποξειδίου XL. Έτσι, ακετυλίωση της τετρα-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-νεαμίνης XLIII ($\text{Py}/\text{Ac}_2\text{O}$, 20°C , 2.5 hr) έδωσε σε καλή απόδοση το τρι-O-ακετυλιωμένο XLIV (ακριβές ανάλογο του XXVIII), το οποίο διά κατεργασίας με MsCl σε CH_2Cl_2 , παρουσία Et_3N , έδωσε το 5-O-μεθυλοσουλφονικό παράγωγο XLV.



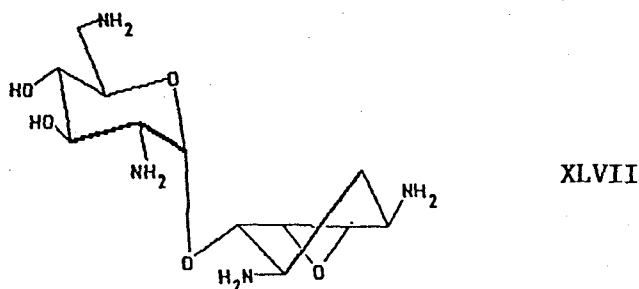
$\text{R}_1, \text{R}_2 = -\text{H}, \text{R}_3 = -\text{Cbz}$ XLII

$\text{R}_1 = -\text{Ac}, \text{R}_2 = -\text{H}, \text{R}_3 = -\text{Cbz}$ XLIV

$\text{R}_1 = -\text{Ac}, \text{R}_2 = -\text{Ms}, \text{R}_3 = -\text{Cbz}$ XLV

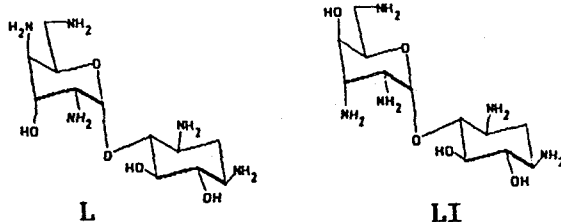
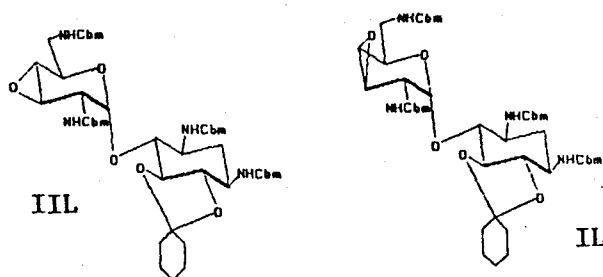
$\text{R}_1 = -\text{H}, \text{R}_2 = -\text{Ms}, \text{R}_3 = -\text{H}$ XLVI

Η εν συνεχεία υδρόλυση των οξικών εστέρων και υδρογονόλυση των καρβοβενζοξυ-ομάδων οδήγησε στην ελεύθερη 5-O-μεθυλοσουλφονυλο-νεαμίνη XLVI . Κατεργασία αυτής με 0.1 N MeONa σε MeOH , επί 16h , έδωσε το 5,6-εποξειδίο XLVII σε 80 % απόδοση . Όταν μάλιστα , ο σχηματισμός του 5,6-εποξειδίου προηγήθηκε της απομακρύνσεως των N-προστατευτικών ομάδων , το XLVII προέκυψε ποσοτικά μετά την αποπροστασία των αμινομάδων .



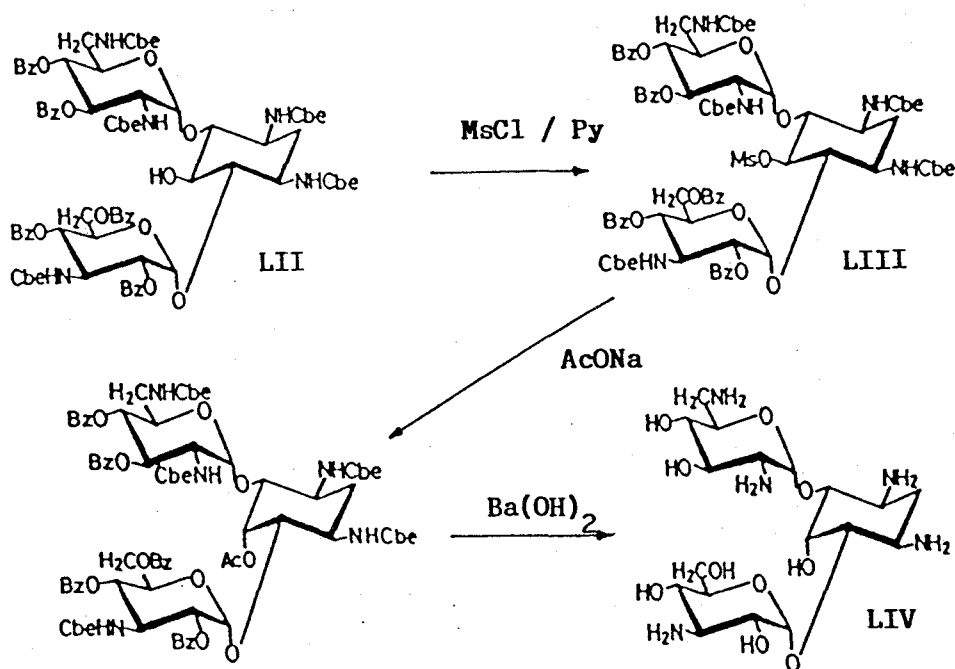
Κατά την ίδια εργασία¹⁵² , κατεργασία του XLIV με σουλφουρυλο-χλωρίδιο σε μίγμα CH₂Cl₂-Py (3:1) , υπό ρεύμα αζώτου , στους 0°C επί 20 h , έδωσε το κρυσταλλικό 5-χλωρο-5-δεοξυ-5-επι-παράγωγο , το οποίο μετά από γενική αποπροστασία κατέληξε στην ελεύθερη 5-χλωρο-5-δεοξυ-5-επι-νεαμίνη (βλ. πίνακα 6) .

Οι Sitrin et al. ανέφεραν⁴² τέλος τη διάνοιξη των 3',4'-αλλο- (IIL) και 3',4'-γαλακτο- (IL) εποξειδίων της νεαμίνης με NaN₃ και NH₃ αντίστοιχα . Από τη διάνοιξη αυτή προέκυψαν σαν τελικά προϊόντα η 3',4'-δι-επι-4'-δεοξυ-4'-αμινο-νεαμίνη (L) και η 3',4'-δι-επι-3'-δεοξυ-3'-αμινο νεαμίνη (LI , βλ. πίνακα 6) .

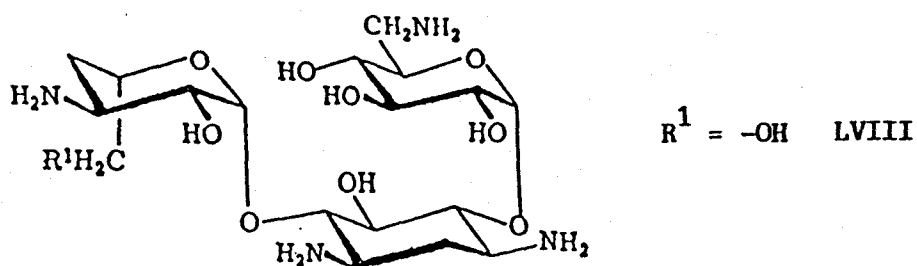
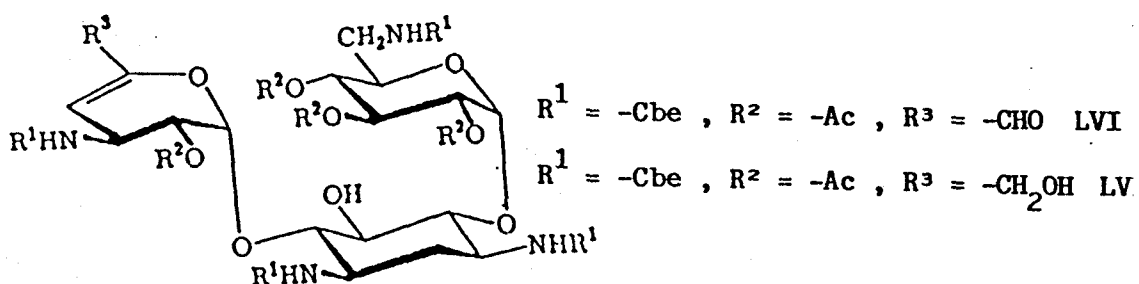
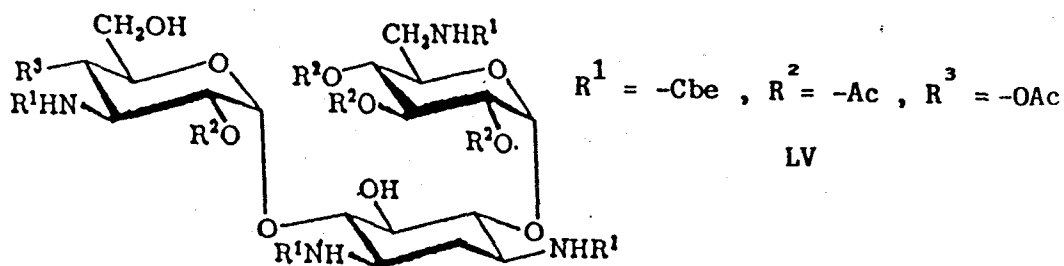


4.2 Επιμερή παράγωγα της καναμικίνης Α και Β .

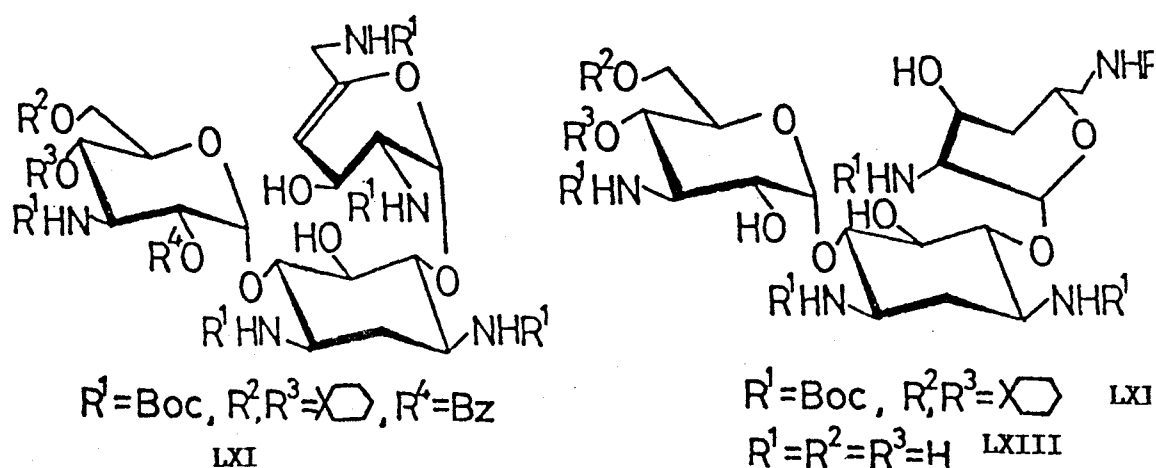
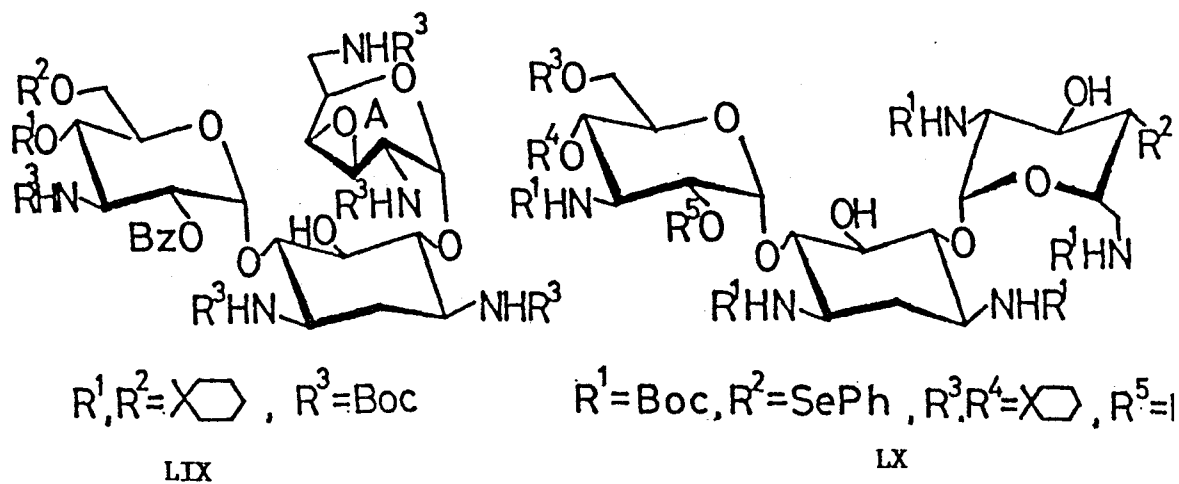
Η σύνθεση του 5-επι-παραγώγου της καναμικίνης Β , στηρίχθηκε στο μερικώς ακυλιωμένο παράγωγό της LII¹⁵³ , που προέκυψε κατά τη κατεργασία της πεντα-N-αιθοξυ-καρβονυλο-καναμικίνης Β με περίσσεια BzCl . Έτσι το LII , διά κατεργασίας του αντιστοίχου μεθανοσουλφονικού εστέρα του (LIII) , με οξικό νάτριο σε DMF και συνακόλουθη αποπροστασία , έδωσε την 5-επι-καναμικίνη Β (LIV , πίνακας 6) .



Σε άλλη εργασία , η Pfitzner-Moffat οξείδωση (βλ. 3.2) , του εκλεκτικώς προστατευμένου παραγώγου της καναμικίνης Α LV¹⁵⁴ , οδήγησε , όπως ανεμένετο (βλ. 3.2) , στην αντίστοιχη 4''',5'''-ακόρεστη αλδεύδη LVI¹⁵⁵ . Αναγωγή της LVI με NaBH₄ έδωσε την α-ακόρεστη αλκοόλη LVII , η οποία με καταλυτική υδρογόνωση (PtO₂) και αποπροστασία έδωσε την 4'''-δεοξυ-5'''-επι-καναμικίνη Α (LVIII) .



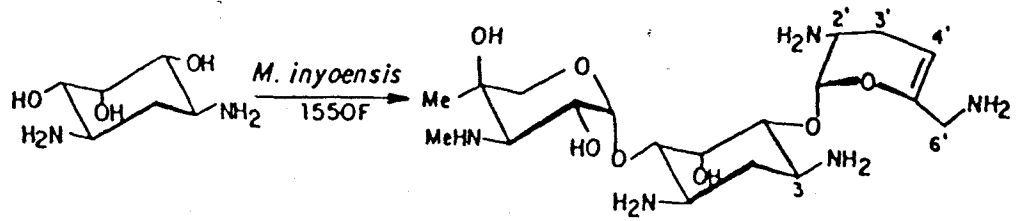
Ενα ανάλογο ακόρεστο σύστημα , που δομήθηκε στην καναμικίνη Β , επέτρεψε τη σύνθεση του 4'-δεοξυ-5'-επι-παραγώγου¹⁵⁶ της καναμικίνης Β . Έτσι , το 3',4'-εποξειδίο , LIX ¹⁵⁷ , διά κατεργασίας με φαινυλο-σεληνιούχο νάτριο έδωσε το αντίστοιχο 4'-φαινυλο-σεληνιο-παραγώγο , LX . Οξείδωση του LX με MCPBA , ακολουθούμενη από θερμική απόσπαση έδωσε την α-ακόρεστη αμίνη LXI . Καταλυτική υδρογονωση του LXI (PtO₂) έδωσε αποκλειστικά το LXII , που με αποπροστασία οδήγησε στην 4'-δεοξυ-5'-επι-καναμικίνη Β (LXIII) .



4.3 Επιμερή παράγωγα της σισομυκίνης .

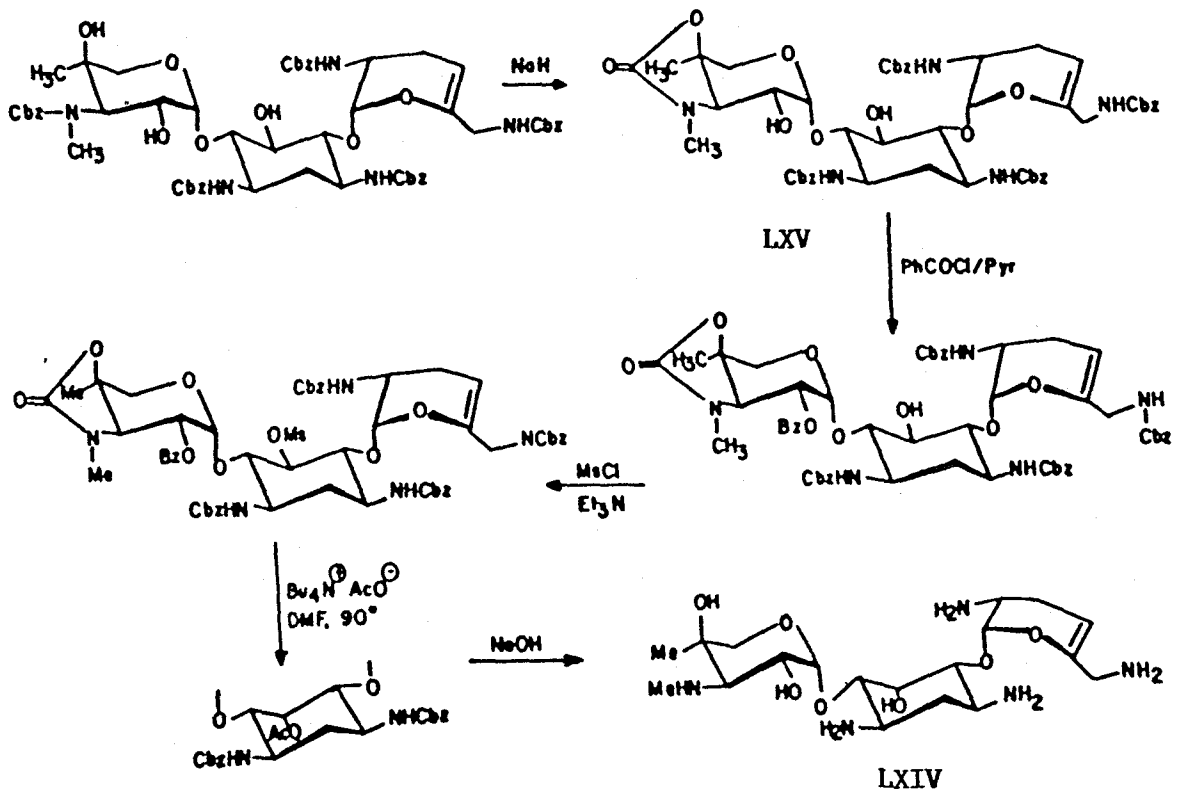
Τα επιμερή παράγωγα της σισομυκίνης περιορίζονται σε αυτά της θέσεως C-5 και έχουν παραχθεί τόσο με μεταλλακτική βιοσύνθεση (μουτασύνθεση) όσο και ημισύνθεση .

Η βιομετατροπή (μουτασύνθεση) της 2-δεοξυ-5-επι-στρεπταμίνης από το ιδιότροφο *M. inyoensis* έδωσε την 5-επι-σισομυκίνη (LXIV , βλ. πίνακα 6) .



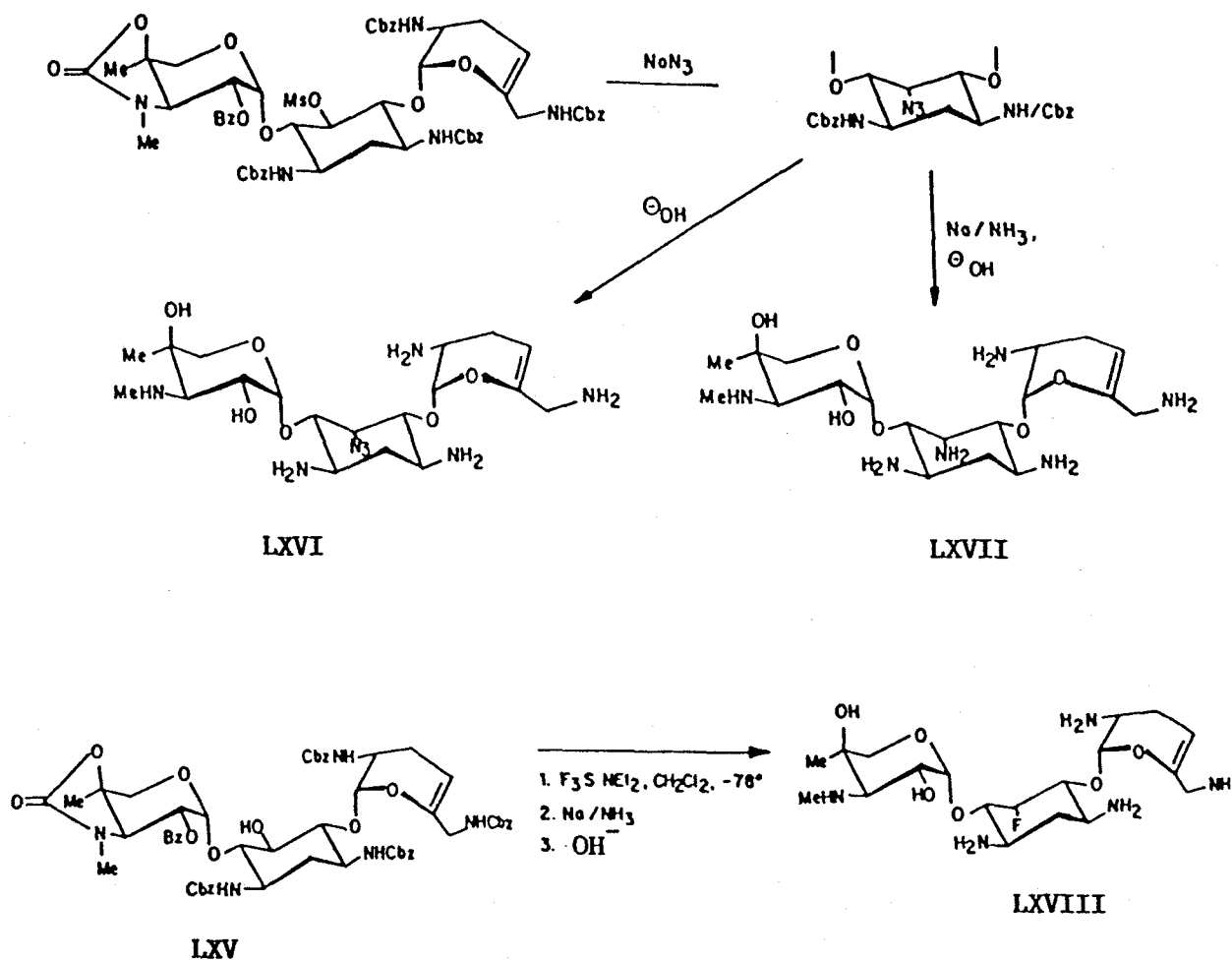
LXIV

Το προϊόν αυτό προέκυψε και με ημισυνθετικό τρόπο, από τη σισομυκίνη¹⁵⁸ σε 60 % απόδοση, κατά την πορεία που παρατίθεται κατωτέρω :

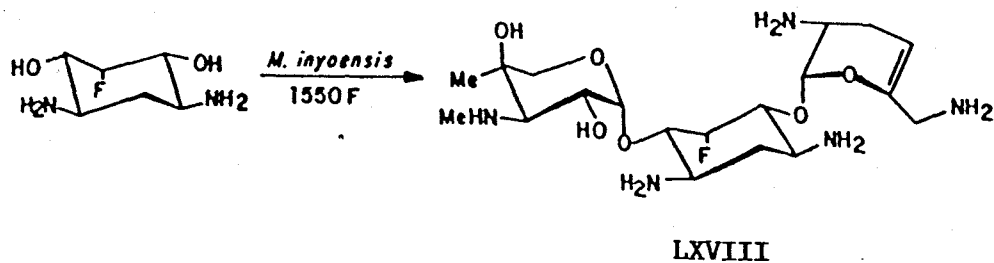


LXIV

Από το ενδιάμεσο LXV αυτής της συνθετικής πορείας, κατέστη δυνατό να συντεθούν οι 5-επι-αζιδο-, 5-επι-αμινο-, και 5-επι-φθορο-σισομυκίνες (LXVI, LXVII, LXVIII, βλ. πίνακα 6).



Η 5-επι-φθορο-σισομυκίνη (LXVIII) έχει επίσης παραχθεί και με μεταλλακτική βιοσύνθεση¹⁵⁸:



ΜΕΡΟΣ Β

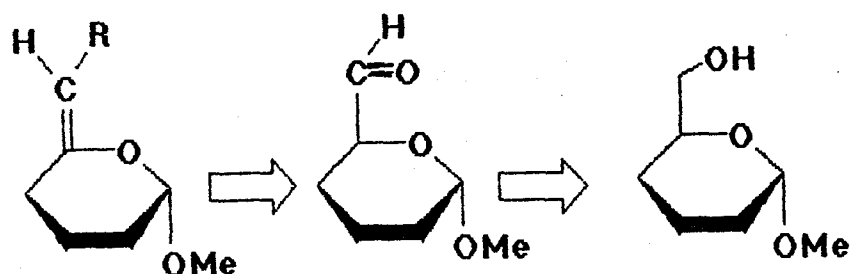
Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο Π Ε Μ Π Τ Ο

5. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ (C-5')-ΕΠΙΜΕΡΙΩΣΗ
ΤΗΣ ΠΑΡΟΜΑΜΙΝΗΣ .

5.1 Αρχικές προσπάθειες .

Η πρώτη προσπάθεια που ανελήφθη , κατά την έναρξη της πειραματικής εργασίας της διατριβής , ήταν η δημιουργία ενός 5,6-ακορέστου συστήματος στον μεθυλο- α -D-γλυκοπυρανοζίτη (1) , ο οποίος επελέγη για την ανάπτυξη μεθοδολογίας που θα μπορούσε αργότερα να εφαρμοσθεί στο μόριο της παρομαμίνης .

Η συνθετική πορεία που σχεδιάστηκε αρχικά , προέβλεπε την εκλεκτική οξείδωση της 6-υδροξυλομάδας του 1 προς το αντίστοιχο 6-αλδεΐδο-παράγωγο και την εν συνεχεία ενολοποίηση του παραγώγου αυτού προς ένα 5,6-ακόρεστο σύστημα :

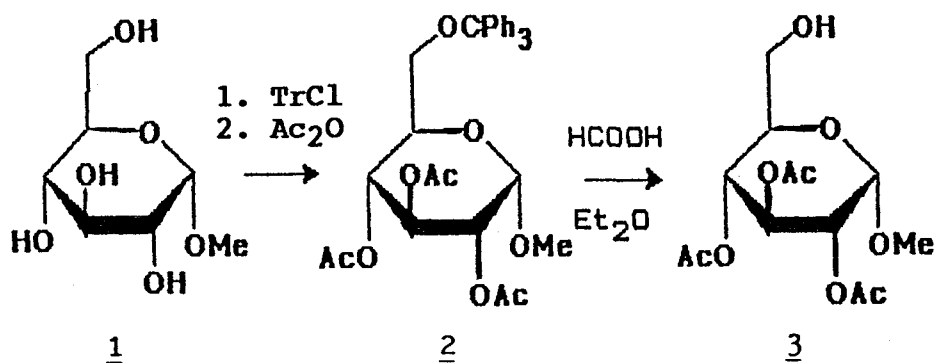


Retro - σύνθεση του 5,6-ακορέστου συστήματος

Ο μεθυλο- α -D-γλυκοπυρανοζίτης (1) , όπως γενικώς όλα τα σάκχαρα , φέρει πολλές υδροξυλομάδες με παραπλήσια δραστηριότητα¹⁵⁹ και έτσι το πρώτο σοβαρό πρόβλημα που αντιμετωπίζει κανείς σχεδιάζοντας μία συνθετική πορεία με την ένωση αυτή , είναι η επιλογή των καταλλήλων προστατευτικών

ομάδων που θα επιτρέψουν στη συνθετική επέμβαση, που επιχειρείται, να λάβει χώρα στην επιθυμητή θέση και μόνο. Δευτερευόντως, οι προστατευτικές ομάδες που θα επιλεγούν θα πρέπει να δίνουν μία ικανοποιητική διαλυτότητα των ενδιαμέσων στους διαλύτες που θα χρησιμοποιηθούν. Επιπλέον οι προστατευτικές ομάδες θα πρέπει να είναι σταθερές και αδρανείς στις συνθήκες των διαφόρων σταδίων και να μπορούν τελικώς να απομακρυνθούν εύκολα κατά το πέρας της συνθετικής πορείας.

Η πρωταρχική απαίτηση που υπήρχε στη δική μας συνθετική πορεία ήταν η διαφοροποίηση του 6-υδροξυλίου από τα υπόλοιπα του δακτυλίου, ώστε να καταστεί δυνατή η εκλεκτική οξείδωση στον C-6. Η διαφοροποίηση αυτή έγινε αρκετά εύκολα μέσω της εκλεκτικής τριτυλιώσεως του 6-υδροξυλίου. Η εκλεκτική τριτυλίωση του 6-υδροξυλίου χωρεί ικανοποιητικά κατά την κατεργασία του μεθυλο- α -D-γλυκοκυρανοζίτη με P_3CCl σε πυριδίνη, λόγω των στερεοχημικών παρεμποδίσεων που υφίστανται για τα υδροξύλια του δακτυλίου και εμποδίζουν τελικά τη δέσμευσή τους από την τριτυλο-ομάδα. Η ακετυλίωση στη συνέχεια των 2-, 3-, και 4-υδροξυλίων, συνοδευόμενη από αποτριτυλίωση του 6-υδροξυλίου, οδήγησε στο επιθυμητό ενδιαμέσο 3, στο οποίο ήταν πλέον διαφοροποιημένη η εξωκυκλική υδροξυλομάδα από εκείνες του δακτυλίου:

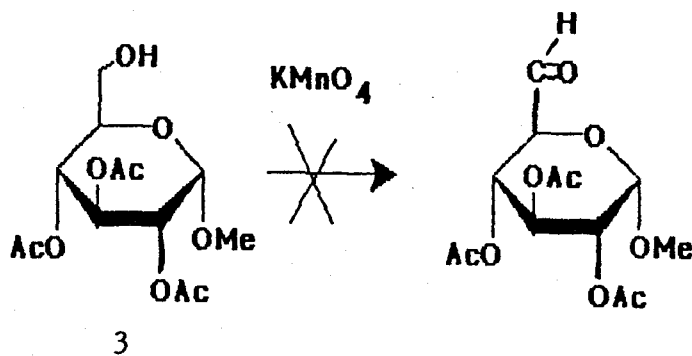


Η απομάκρυνση της τριτυλο-ομάδας, αν και φαινομενικά είναι μία απλή διεργασία, συνήθως παρουσιάζει πρόβλημα εκλεκτικότητας. Οι συνήθεις μέθοδοι που χρησιμοποιούνται, όπως βρασμός με 80 % οξικό οξύ¹⁶⁰, κατεργασία με ανόργανο οξύ¹⁶¹ ή υδρογονόλυση¹⁶², δεν είναι εκλεκτικές και απομακρύνουν και άλλες ευαίσθητες ομάδες. Πράγματι, όταν επιχειρήσαμε την αποτριτυλίωση του 2 επιδρώντας με $\text{HBr}/\text{CH}_3\text{COOH}$, προέκυψε μίγμα μερικώς αποακετυλιωμένων παραγώγων (Χ.Λ.Σ.), από τα οποία ήταν αδύνατο να διακριθεί ποιά ήταν το επιθυμητό προϊόν 3. Δοκιμές

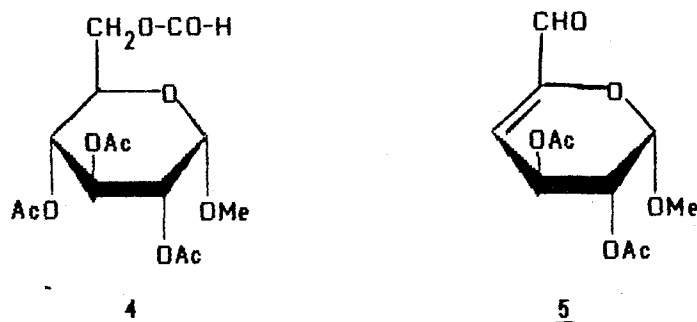
επίσης υδρογονολύσεως της τριτυλο-ομάδας (H_2/Pd , CH_3OH , ατμ. πίεση) έδειξαν ότι η ομάδα αυτή απομακρύνεται σε μικρό μόνο βαθμό υπ' αυτές τις συνθήκες. Ένα επιπλέον πρόβλημα που μπορεί να προκύψει κατά την απομάκρυνση της τριτυλο-ομάδας από ακετυλιωμένα παράγωγα, είναι η $O-4 \rightarrow O-6$ μετάθεση ακέτυλο-ομάδας με αποτέλεσμα να δεσμευθεί εκ νέου η 6-υδροξυλομάδα. Η μετάθεση αυτή έχει παρατηρηθεί^{163,164} τόσο σε όξινες όσο και βασικές συνθήκες και ίσως συνέβαλε και αυτή στο να προκύψει το σύνθετο μίγμα προϊόντων που προαναφέραμε.

Η αποτριτυλίωση του 2 τελικώς επιτεύχθηκε υιοθετώντας μία αρκετά πρόσφατη μέθοδο¹⁶⁵ με την οποία απομακρύνεται αποτελεσματικά η τρίτυλο-ομάδα με επίδραση $HCOOH$ /αιθέρα. Άλλες ευαίσθητες σε οξύ ομάδες (ισοπροπυλιδενο-ακετάλες, τετραϋδροπυρανολο-αιθέρες) παρουσιάζουν μία θαυμαστή σταθερότητα απέναντι σ' αυτό το αντιδραστήριο, αν επιλεγεί η κατάλληλη αναλογία μεταξύ $HCOOH$ και αιθέρα. Μετά διάφορες δοκιμές καταλήξαμε ότι η ιδανική αναλογία για την αποτριτυλίωση του 2 είναι $HCOOH$ /αιθέρας 1:1 και χρόνος αντιδράσεως 0.5 h. Μεγαλύτεροι χρόνοι αντιδράσεως βρέθηκε ότι οδηγούν στον σχηματισμό του 6-O-φορμυλο-παραγώγου (4), το οποίο δεν έχει χρησιμότητα για τους σκοπούς της συνθέσεώς μας, μία και είναι αδύνατη πλέον η εκλεκτική αποπροστασία της 6-υδροξυλομάδος. Πρέπει να σημειωθεί ότι στις συνθήκες αυτής της βελτιωμένης αποτριτυλίωσης του 2 δεν παρατηρήθηκε $O-4 \rightarrow O-6$ μετάθεση ακέτυλο-ομάδας και έτσι η συγκεκριμένη μέθοδος παρουσιάζεται ιδανική για την αποτριτυλίωση ακετυλιωμένων παραγώγων.

Εχόντας λύσει το πρόβλημα της διαφοροποίησης της εξωκυκλικής υδροξυλομάδας από εκείνες του δακτυλίου, επιχειρήσαμε την οξείδωσή της προς το αντίστοιχο 6-αλδεΐδο-πάργωγο:

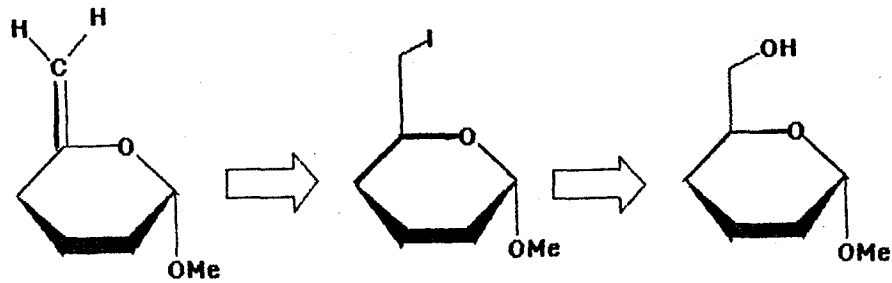


Οι προσπάθειες μας όμως αυτές ήσαν ανεπιτυχείς. Έτσι, θέρμανση υπό βρασμόν του 3 σε βενζόλιο, παρουσία στερεού KMnO_4 και $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ ¹⁶⁶, ως καταλύτου μεταφοράς φάσεως, οδήγησε σε σύνθετο μίγμα προϊόντων (Χ.Λ.Σ.) που δεν ήταν δυνατόν να διαχωρισθούν με χρωματογραφία στήλης. Η επιλογή του KMnO_4 ως οξειδωτικού έγινε με τη σκέψη ότι αυτό θα μπορούσε να οξειδώσει την 6-υδροξυλομάδα σε ουδέτερο περιβάλλον, σε αντίθεση με την Pfitzner-Moffatt οξείδωση (βλ. 3.2) που χρησιμοποιεί DMSO σε βασικό περιβάλλον και οδηγεί, όπως προαναφέρθηκε, στο 6-αλδεΐδο-4,5-ακόρεστο παράγωγο 5 (το προϊόν αυτό προφανώς προκύπτει από τη β-απόσπαση της 4-οξικής ομάδας που ευνοείται στο βασικό περιβάλλον της αντιδράσεως).



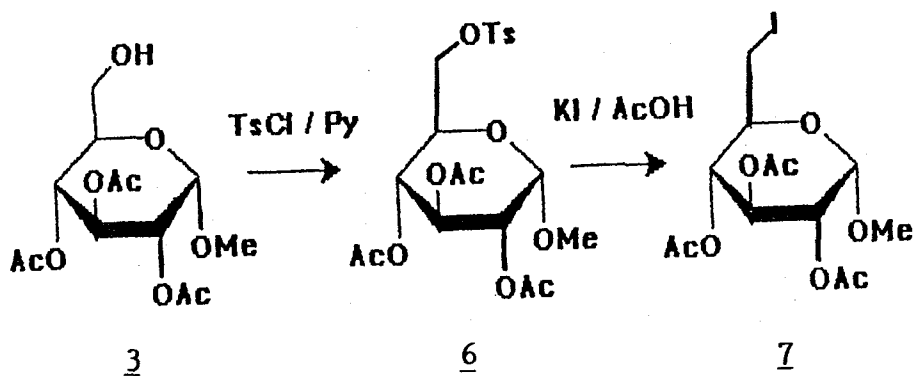
Φαίνεται όμως, ότι το H_2O που παράγεται κατά την αρχική οξείδωση του 2 στον C-6 από το KMnO_4 , οδηγεί κατά την πορεία της αντιδράσεως σε υδρόλυση των οξικών εστέρων, με αποτέλεσμα να προκύπτει ένα σύνθετο μίγμα προϊόντων από δευτερεύουσες οξειδώσεις. Κάτι τέτοιο άλλωστε φαίνεται και από το φάσμα I.R. του μίγματος αυτού, που δείχνει πολλές και μεγάλης εντάσεως απορροφήσεις καρβονυλίου στην περιοχή $1710-1760\text{ cm}^{-1}$. Διάφορες άλλες δοκιμές κατά τις οποίες το παραγόμενο, από την οξείδωση H_2O , απομακρυνόταν από το μίγμα της αντιδράσεως με συσκευή Dean-Stark δεν απέδωσαν καλλίτερο αποτέλεσμα.

Μετά την αποτυχία οξείδωσης του 3, οι προσπάθειές μας εστράφησαν στη δημιουργία ενός 5,6-ακόρεστου συστήματος διαφορετικού τύπου, μέσω αφυδραλογονώσεως του αντίστοιχου 6-ιωδιδίου, κατά το κατωτέρω σχήμα :

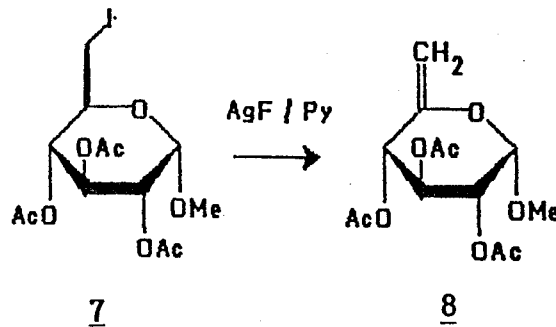


Retro - σύνθεση του 5,6-ακορέστου συστήματος

Έτσι, το 3 διά κατεργασίας με TsCl σε πυριδίνη έδωσε τον αντίστοιχο 6-(π-τολοουλο)-σουλφονικό εστέρα 6, ο οποίος κατά τη θέρμανσή του στους 150°C, σε οξικό οξύ, παρουσία 3 eqs KI¹⁶⁷ έδωσε σε υψηλή απόδοση τον μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο-6-δεοξυ-6-ιωδο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (7).

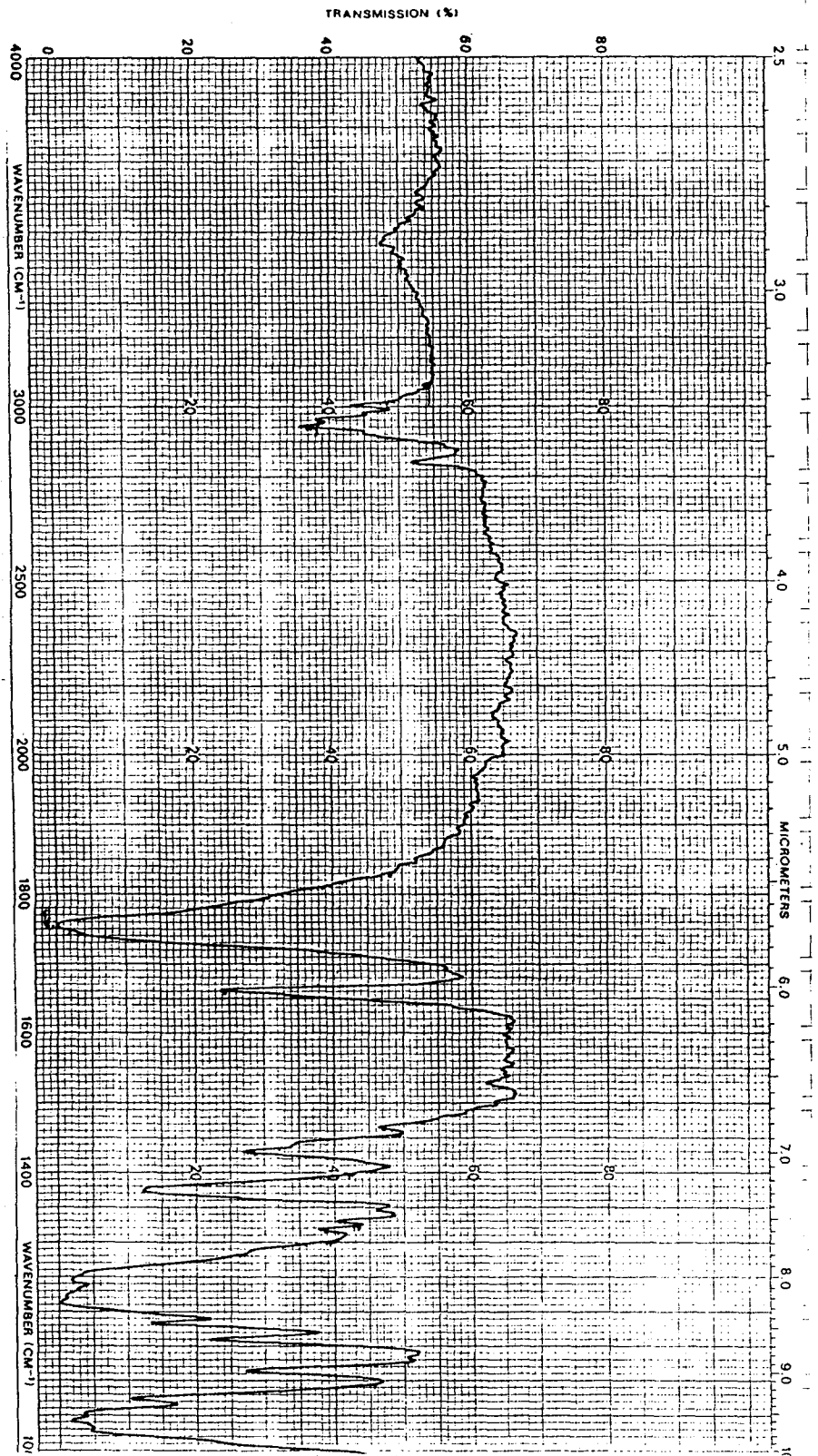


Στη συνέχεια , όταν το 7 κατεργάσθηκε με AgF σε πυριδίνη¹⁶⁸ , επί 3h , σε θερμοκρασία περιβάλλοντος , έδωσε προϊόν το οποίο εμφάνισε απορρόφηση στο 1665 cm^{-1} σε φάσμα I.R. (βλ. Σχήμα 12) , δείχνοντας έτσι ότι η αφυδραλογόνωση είχε συντελεσθεί και είχε δημιουργηθεί το 5,6-ακόρεστο σύστημα (8).



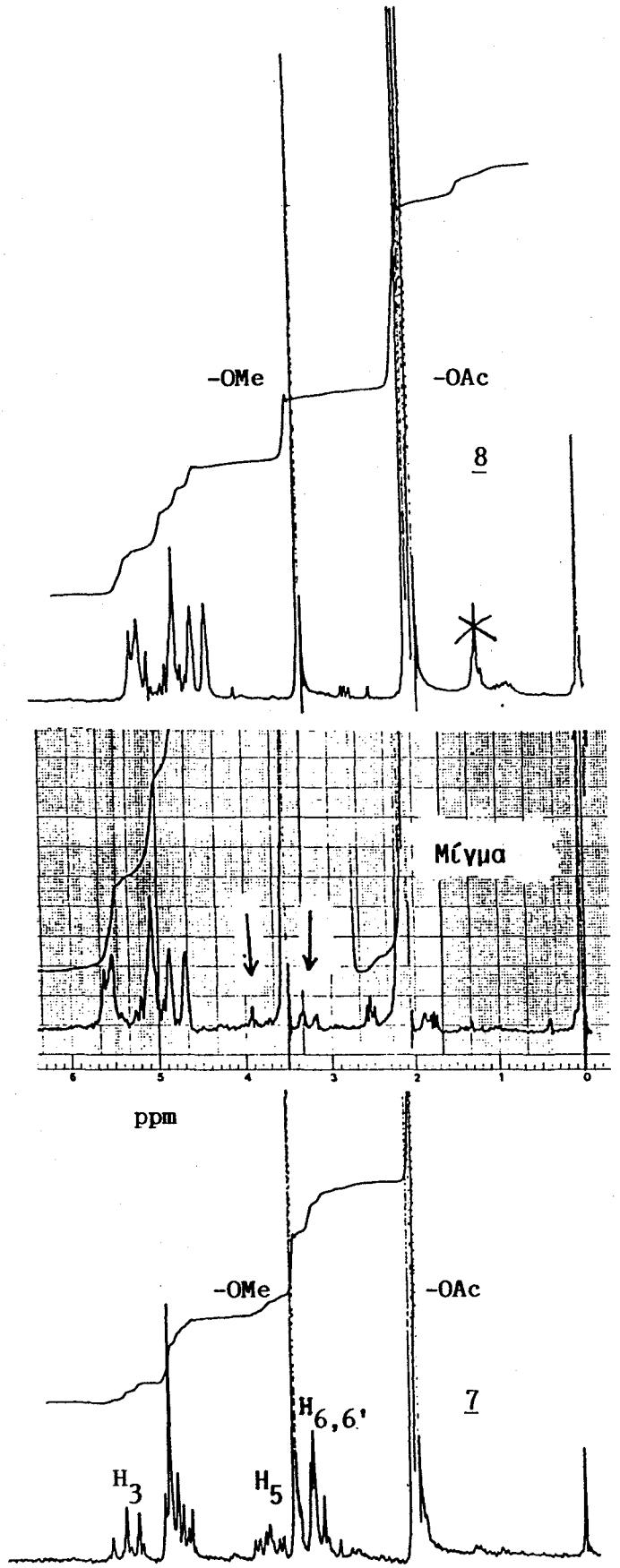
Το φάσμα , όμως , NMR ^1H 60 MHz (βλ. Σχήμα 13)) αυτού του προϊόντος έδειξε ότι στην πραγματικότητα ήταν ένα μίγμα 1:1 του αρχικού προϊόντος 7 και του επιθυμητού 5,6-ενοζίτη (8). Το μίγμα αυτό εμφάνιζε μία μόνο κηλίδα σε Χ.Λ.Σ. με πληθώρα συστημάτων αναπτύξεως (διάφορα μίγματα εξανίου/AcOEt , εξανίου/αιθέρα , βενζολίου/αιθέρα , βενζολίου/AcOEt) και έτσι ήταν αδύνατος ο διαχωρισμός του 8 από το αρχικό προϊόν 7 , με χρωματογραφία στήλης . Κρυστάλλωση και δύο διαδοχικές ανακρυσταλλώσεις του προϊόντος από EtOH οδήγησαν σε καθαρό προϊόν , όπως φάνηκε από τις παραπλήσιες με τη βιβλιογραφία τιμές σ.τ. και $[\alpha]_D$ που παρουσίασαν οι κρύσταλλοι που συνελέγησαν (βλ. πειραματικό μέρος) , αλλά και από το φάσμα NMR που έδωσαν . Παρ'όλα αυτά η απόδοση αυτού του σταδίου (μετά τις ανακρυσταλλώσεις) ήταν γύρω στο 20 % . Μετά διάφορες δοκιμές κατέστη δυνατό να αποκτηθεί το 8 σε 40 % απόδοση , χρησιμοποιώντας ως διαλύτη μόλις αποσταχθείσα πυριδίνη (υπεράνω NaOH) , 2 eqs AgF (που είχε προξηρανθεί διά παραμονής επί μακρό διάστημα , σε ξηραντήρα κενού υπεράνω H_2SO_4 και P_2O_5) και επιμηκύνοντας τον χρόνο αντιδράσεως μέχρι τις 24h .

Εχοντας επιτύχει τη σύνθεση του 5,6-ενοζίτη 8 , είχε συντελεσθεί το πρώτο βήμα για την αναστροφή της χειρομορφίας στον C-5 άνθρακα του μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (1) και έτσι στη συνέχεια εξετάσθηκαν οι τρόποι με τους οποίους θα μπορούσε αυτή να ολοκληρωθεί με στερεοεκλεκτικό , κατά το δυνατόν , τρόπο . Η πρώτη συνθετική πορεία που υιοθετήθηκε γι'αυτόν το



Φάσμα I.R. του μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο-α-D-ξυλο-εξεν-5-πυρανοζίτη (8)

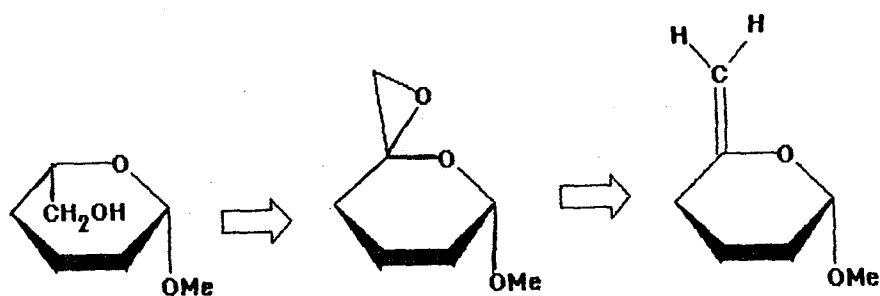
Σχήμα 12



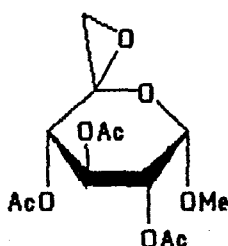
Φάσματα ¹H NMR 60 MHz των
 μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο-6-δεοξυ-α-D-γλυκοπυρανοζίτη
 (7) και μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο-α-D-ξυλο-εξεν-5-πυρανοζίτη (8) ,
 σε CDCl₃ . (Τα βέλη δείχνουν τα H₅ και H_{6,6'} πρωτόνια του 7) .

Σχήμα 13

σκοπό , ήταν εκείνη μέσω του αντίστοιχου 5,6-εποξειδίου (9) , του οποίου η σύνθεση έχει αναφερθεί¹⁶⁷ και όπως αναφέρεται στην ανακοίνωση της συνθέσεώς του : "Η διαμόρφωση στον C-5 δεν είναι ακόμη γνωστή" .



Retro - σύνθεση της (C-5)-επιμερίωσης



9

Δυστυχώς όμως , οι προσπάθειές μας να επαναλάβουμε τη σύνθεση αυτού του εποξειδίου με την επίδραση π-νίτρο-υπερβενζοϊκού οξέος σε αιθερικό διάλυμα του 8 , όπως ακριβώς έχει ανακοινωθεί , απέβησαν άκαρπες . Σε όλες τις δοκιμές μας το προϊόν που απομονώθηκε από το μίγμα της αντιδράσεως ήταν το αρχικό προϊόν 8 , όπως έδειξε η Χ.Λ.Σ. και φάσματα I.R. . Το π-νίτρο-υπερβενζοϊκό οξύ που χρησιμοποιήθηκε σ' αυτές τις δοκιμές ήταν εμπορικό σκεύασμα και για να αποκλεισθεί η πιθανότητα που υπήρχε να μην είναι ικανοποιητική η ποιότητά του , παρασκευάσαμε στο εργαστήριο μιά ποσότητα αυτού του αντιδραστήριου από π-νιτρο-βενζοΐλο-χλωρίδιο και Na_2O_2 ¹⁶⁹ (βλ. πειραματικό μέρος) . Και αυτή η προσπάθειά μας όμως δεν έδωσε επιτυχές αποτέλεσμα . Διερευνώντας άλλους τρόπους συνθέσεως που θα μπορούσαν να μας οδηγήσουν στο 5,6-εποξείδιο 9 , χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο των Bach et al.¹⁷⁰ και σύμφωνα μ' αυτή το 8 κατεργάσθηκε , σε διφασικό σύστημα $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, με χλωρο-μυρμηγκικό αιθυλεστέρα και 30 % H_2O_2 (βλ. πειραματικό μέρος) . Το αποτέλεσμα όμως ήταν πάντα αρνητικό .

Δεδομένης της αδυναμίας μας να συνθέσουμε το 9 και με τη διάνοιξη του οξιρανικού δακτυλίου του να εξετάσουμε κατά πόσο είναι δυνατό να επιτύχουμε αναστροφή της (C-5)-χειρομορφίας του Μεθύλ α-D-γλυκοπυρανοζίτη, στραφήκαμε στη διερεύνηση της υδροβοριώσεως του 8, με την οποία θα μπορούσε πιθανότατα να πραγματοποιηθεί η σκοπούμενη (C-5)-επιμερίωση.

Η υδροβορίωση όμως του 8 δεν μπορούσε να γίνει έχοντας προστατευμένα τα 2-, 3- και 4-υδροξύλια με ακέτυλο-ομάδες, διότι οι οξικοί εστέρες δεν είναι σταθεροί σε επίδραση B_2H_6 και με την αναγωγή τους από το αντιδραστήριο θα προέκυπτε ελεύθερο σάκχαρο ως προϊόν, το οποίο, λόγω διαλυτότητας, θα ήταν εξαιρετικά δύσκολο να απομονωθεί από το μίγμα της αντιδράσεως. Ήταν ανάγκη, λοιπόν, στο σημείο αυτό να γίνει επιλογή προστατευτικών ομάδων, για τα 2-, 3- και 4-υδροξύλια του δακτυλίου, που θα ήταν σταθερές σε διβοράνιο. Εκτός όμως απ'αυτή την νέα επιλογή προστατευτικών ομάδων, έπρεπε να βελτιωθεί και η όλη συνθετική πορεία για την παρασκευή του 5,6-ακορέστου συστήματος, διότι η πορεία που είχε μέχρι τότε αναπτυχθεί, μέσω του 3, είχε μικρή απόδοση. Επιπλέον το 3 δεν παρουσίαζε πλέον ενδιαφέρον μετά την αποτυχία οξειδώσεως του. Ένα άλλο πρόβλημα, που έπρεπε επίσης να αντιμετωπισθεί ήταν ο περιορισμός του σημαντικού κόστους που παρουσίαζε η αφυδραλογόνωση του 6-ιωιδιδίου λόγω της χρήσεως του AgF σε περίσσεια.

Τα προβλήματα αυτά αντιμετωπίσθηκαν με επιτυχία, όπως περιγράφεται στις επόμενες παραγράφους και συγκεκριμένα το πρόβλημα της αποτελεσματικής προστασίας των 2-, 3- και 4-υδροξυλομάδων λύθηκε με την μετατροπή τους σε βενζυλικούς αιθέρες.

5.2 Οι βενζυλικοί αιθέρες ως προστατευτικές ομάδες σακχάρων.

Η προοπτική της υδροβοριώσεως του 5,6-ακορέστου συστήματος στον μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη και η απαίτηση της ικανοποιητικής διαλυτότητας του (C-5)-επιμερούς, που ανεμένετο να προκύψει, σε οργανικούς διαλύτες, ώστε να είναι δυνατή η απομόνωσή του από το μίγμα της αντιδράσεως με εκχύλιση, μας οδήγησαν να προστατεύσουμε τις υδροξυλομάδες του δακτυλίου υπό

την μορφή βενζυλικών αιθέρων . Οι βενζυλικοί αιθέρες είναι σημαντικά διαλυτοί σε οργανικούς διαλύτες , είναι σταθεροί τόσο σε όξινες όσο και σε βασικές συνθήκες , αδρανείς σε επίδραση υδριδίου ενώ απεναντίας απομακρύνονται εύκολα με καταλυτική υδρογόνωση¹⁷¹ .

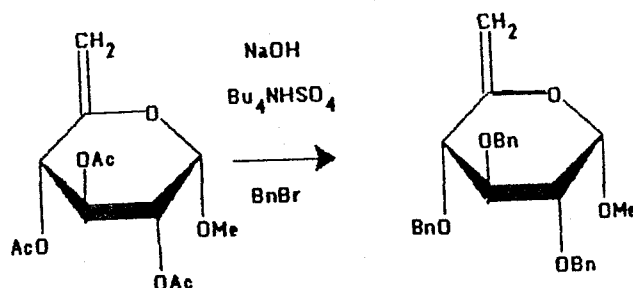
Η σύνθεση βενζυλικών αιθέρων για την προστασία υδροξυλομάδων σακχάρων , απαιτεί , κατά τις κλασσικές μεθόδους¹⁷¹ κατεργασία του σακχάρου διαδοχικά με βάση και βενζυλο-αλογονίδιο (BnBr ή BnCl) . Ως διαλύτες έχουν χρησιμοποιηθεί τα DMF , THF , 1,4-διοξάνιο και DMSO , ενώ ως βάσεις το καυστικό νάτριο ή κάλιο και το υδρίδιο νατρίου . Η επιλογή του διαλύτη εξαρτάται από τη διαλυτότητα του αρχικού σακχάρου και έτσι για τα ελεύθερα σάκχαρα , όπως ο μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (1) , χρησιμοποιούνται τα DMF ή DMSO ενώ για τα μερικώς προστατευμένα σάκχαρα , τα DMF , 1,4-διοξάνιο και THF . Μερικές φορές το ίδιο το βενζυλο-αλογονίδιο έχει χρησιμοποιηθεί ως διαλύτης¹⁷¹ . Οι μέθοδοι αυτές έχουν ως μειονέκτημα τη χρήση διαλυτών υψηλού σ.ζ. που δυσκολεύει την απομόνωση των προϊόντων , τους μακρούς χρόνους αντιδράσεως (24-48h) , την αναγκαία χρήση περίσσειας βενζυλο-αλογονιδίου καθώς και τη χρήση ατμόσφαιρας αδρανούς αερίου , όταν ως βάση χρησιμοποιείται το υδρίδιο νατρίου .

Οι Garegg et al.¹⁷² ανακοίνωσαν , το 1976 , μιά νέα μέθοδο βενζυλιώσεως με την οποία συνετέθησαν μονο-βενζυλιωμένα παράγωγα των μεθυλο-4,6-δι-Ο-βενζυλιδενο-α-D-γλυκο- , β-D-γλυκο- και α-D-μαννο- πυρανοζιτών , επιδρώντας σε αυτά με ισοδύναμες ποσότητες βενζυλο-βρωμιδίου και όξινου θειϊκού τετραβουτυλικού-αμμωνίου (Bu₄NHSO₄) , παρουσία αραιού διαλύματος καυστικού νατρίου . Η μέθοδος αυτή που χρησιμοποιεί ένα σύστημα καταλύσεως με μεταφορά φάσεως (catalytic two-phase system , CTP) βελτιώθηκε¹⁷³ αργότερα , με τη χρήση διφασικού συστήματος βενζολίου - 50 % NaOH και καταλυτικής ποσότητας χλωριούχου τέτραβουτυλικού-αμμωνίου και έγινε κατάλληλη για την πολυ-αλκυλίωση δι-Ο-βενζυλιδενο- και δι-Ο-ισοπροπυλι-δενο-σακχάρων .

Θέλοντας , λοιπόν , να αποφύγουμε τα μειονεκτήματα των κλασσικών μεθόδων που προαναφέραμε , υιοθετήσαμε την μέθοδο CTP για τις ανάγκες της συνθετικής μας πορείας , κάνοντας όμως ορισμένες τροποποιήσεις ώστε να μεγιστοποιηθούν οι αποδόσεις των επιθυμητών ενδιαμέσων .

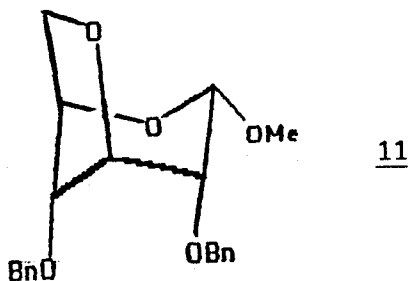
5.3 Σύνθεση του Μεθυλο- 2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-α-D-ξυλο-εξεν-5-πυρανοζίτη (10) .

Η σύνθεση του **10** , που πλέον αναδείχθηκε στο πιά σημαντικό ενδιάμεσο στη συνθετική πορεία της (C-5)-επιμεριώσεως του μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη , επιτεύχθηκε κατ'αρχήν με τη βενζυλίωση του αντίστοιχου ακετυλιωμένου 5,6-ενοζίτη **8** , σε ένα σύστημα καταλύσεως μεταφοράς φάσεως (CTP) :



Η βενζυλίωση του **8** στις συνθήκες CTP που έχουν αναφερθεί για την αλκυλίωση μερικώς προστατευμένων σακχάρων¹⁷³ (50 % δ. NaOH/C₆H₆ , 10 % Bu₄⁺NHSO₄⁻ , αλκυλαλογονίδιο) , έδωσε το **10** σε σχετικά μικρή απόδοση (30 %) , συνοδευόμενο από πολλά παραπροϊόντα (Χ.Λ.Σ.) τα οποία , κατά πάσα πιθανότητα ήταν μερικώς βενζυλιωμένα ανάλογα . Όταν όμως , τροποποιώντας τις συνθήκες αυτές , διάλυμα του **8** σε βενζόλιο κατεργάσθηκε με στερεό κωνιοποιημένο καυστικό νάτριο , 2 eqs BnBr και 10 % Bu₄⁺NHSO₄⁻ , υπό ισχυρό βρασμό και ανάδευση , έδωσε το **10** σε 80% απόδοση . Πρέπει να σημειωθεί ότι η βενζυλίωση του **8** , που έχει αναφερθεί από άλλους ερευνητές¹⁷⁴ , πραγματοποιείται σε δύο στάδια και σε περισσότερο εξεζητημένες συνθήκες . Έτσι , το **8** κατ' αρχήν απο-ακετυλιώνεται με διαβίβαση αέριας αμμωνίας σε διάλυμα του σε CH₃OH επί 4h και εν συνεχεία το προϊόν που προκύπτει κατεργάζεται επί μία νύχτα με NaH και BnBr σε DMF , υπό ατμόσφαιρα αργού , ώστε να προκύψει το **10** . Η σύγκριση αυτής της μεθόδου με την απλοποιημένη βενζυλίωση του **8** που πραγματοποιήσαμε εμείς , δείχνει ακριβώς τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζει η χρήση της μεθόδου CTP έναντι των κλασσικών μεθόδων αλκυλίωσης .

Η υψηλή απόδοση (80 %) στην οποία αποκτήθηκε το 10 με τη βενζυλίωση του 8, δεν μπορούσε παρ'όλα αυτά να αντισταθμίσει τη σχετικά χαμηλή απόδοση (40 %) του προηγούμενου σταδίου, κατά το οποίο παρασκευάσθηκε το 8 με αφυδραλογόνωση του 7, υπό την επίδραση AgF σε πυριδίνη. Έτσι, αναζητώντας ένα πιο ικανοποιητικό τρόπο συνθέσεως του 10, στραφήκαμε στην κατεργασία του ακετυλιωμένου δ-ιωδιδίου 7 με καυστικό νάτριο και BnBr στις βελτιωμένες συνθήκες CTP, που προαναφέραμε. Ο σκοπός αυτής της κατεργασίας είχε σαν σκοπό αφ'ενός μεν την απόσπαση υδραλογόνου από το 7, ώστε να δημιουργηθεί το 5,6-ακόρεστο σύστημα, και αφ'ετέρου τη βενζυλίωση των υδροξυλομάδων του δακτυλίου, ώστε να προκύψει απ'ευθείας το 10. Δυστυχώς όμως το επιθυμητό προϊόν 10 προέκυψε κατ' αυτήν την κατεργασία σαν παραπροϊόν, σε απόδοση μόλις 10 %, συνοδευόμενο από σημαντική ποσότητα ενός αγνώστου κυρίου προϊόντος. Το φάσμα NMR ^1H (400 MHz) του αγνώστου αυτού προϊόντος (βλ. Σχήμα 14) έπειθε ότι πρόκειται περί βενζυλιωμένου μεθυλο-πυρανοζίτη με δύο βενζυλο-ομάδες. Οι σταθερές συζεύξεως αυτού του προϊόντος $J_{1,2} = 2.8$, $J_{2,3} = 4.6$, $J_{3,4} = 4.8$, $J_{4,5} = 2.7$, $J_{5,6} = 3.0$ και $J_{5,6}' = 0.0$ Hz έδειχναν επιπλέον ότι ο πυρανοζίτης αυτός υιοθετεί την 1C διαμόρφωση. Τα στοιχεία αυτά μας οδήγησαν να αποδόσουμε τη δομή 11 σ' αυτό το άγνωστο προϊόν.

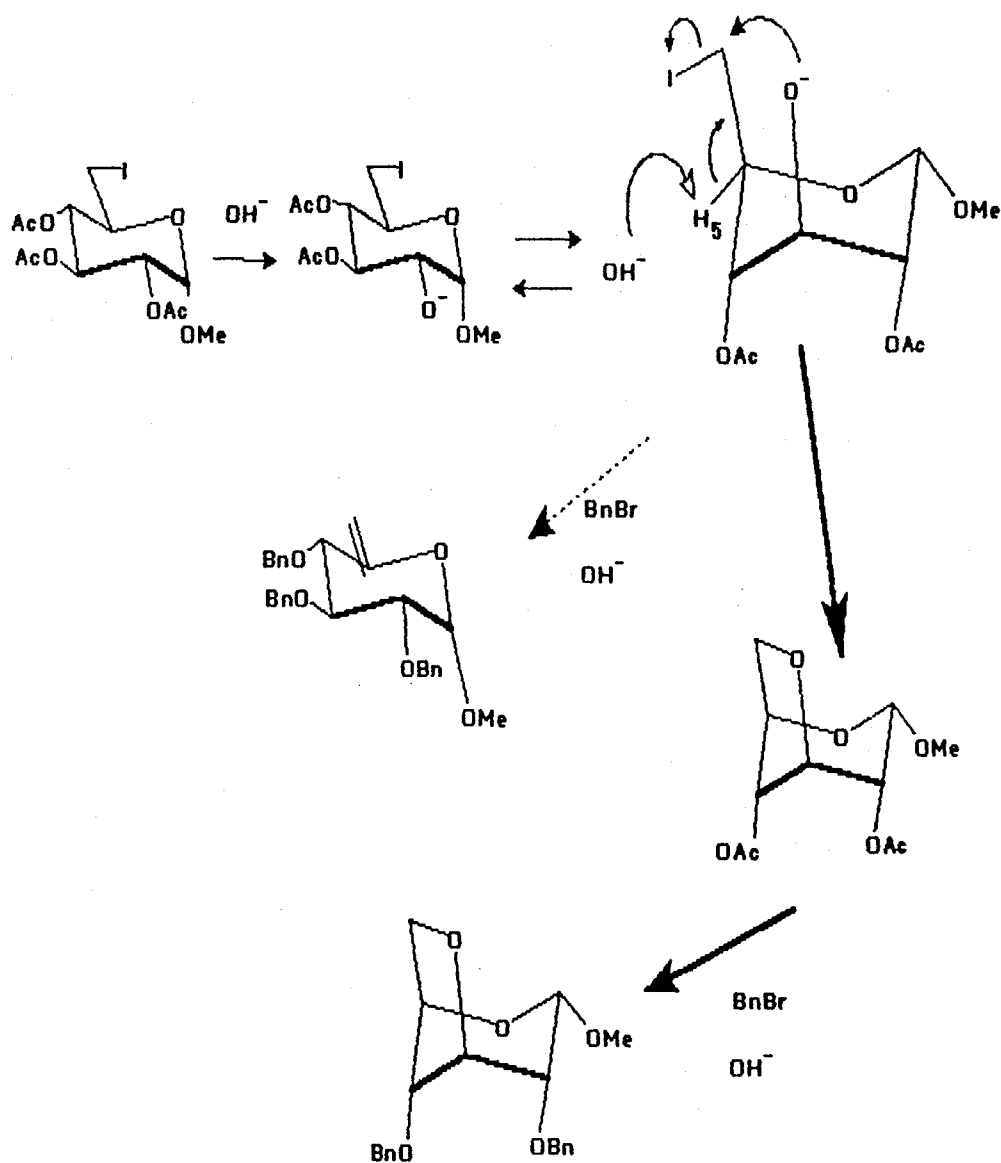


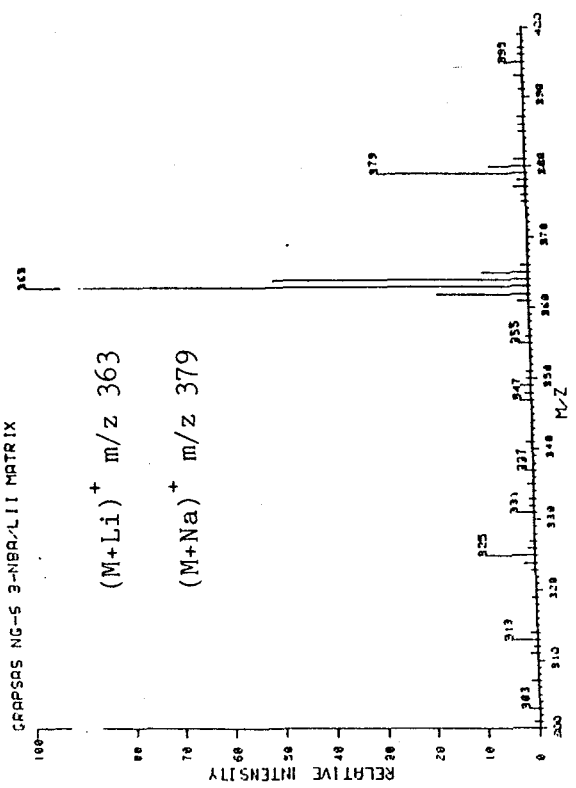
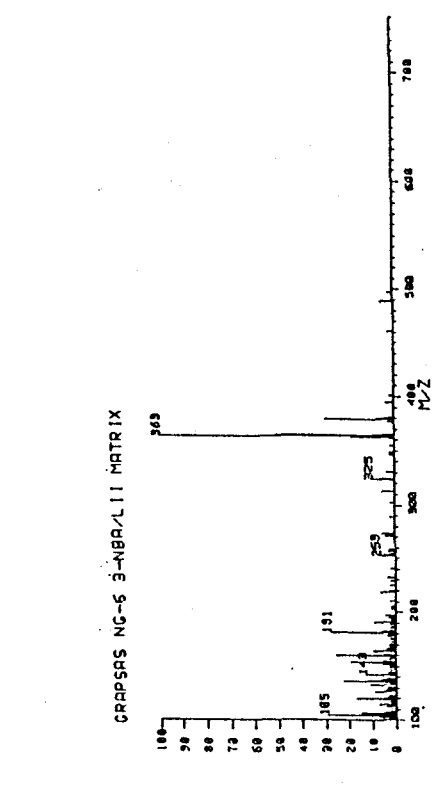
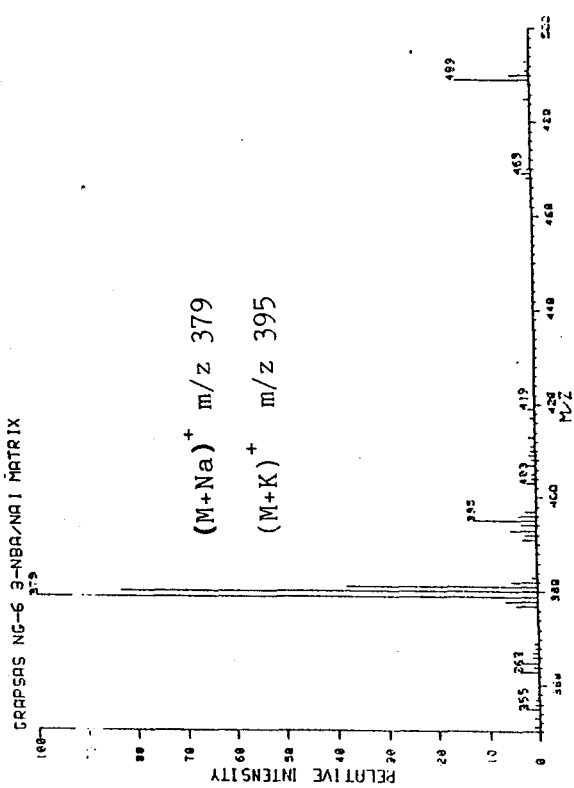
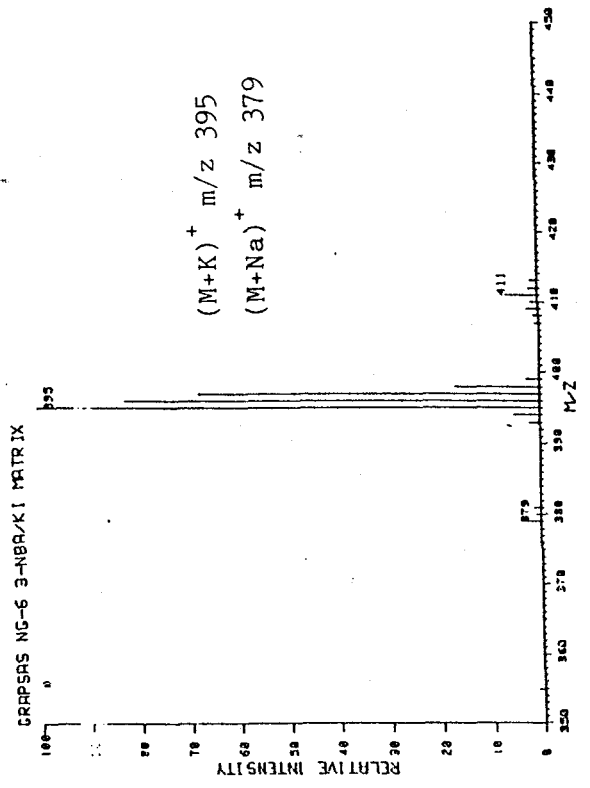
Τα φάσματα μάζης (με τη τεχνική FAB, βλ. Σχήμα 15) που έδωσε αυτό το προϊόν ενίσχυσαν αυτήν την άποψη. Έτσι, καταγράφηκαν τα εξής χαρακτηριστικά ιόντα:

3-NBA/LiI matrix	:	$(\text{M}+\text{Li})^+$	m/z	363
		$(\text{M}+\text{Na})^+$	m/z	379
3-NBA/NaI matrix	:	$(\text{M}+\text{Na})^+$	m/z	379
		$(\text{M}+\text{K})^+$	m/z	395
3-NBA/KI matrix	:	$(\text{M}+\text{Na})^+$	m/z	379 (ασθενής)
		$(\text{M}+\text{K})^+$	m/z	395

Τα ιόντα αυτά πείθουν ότι το μοριακό βάρος του προϊόντος είναι 356 και το στοιχείο αυτό είναι σύμφωνο με την προτεινόμενη δομή 11.

Φαίνεται λοιπόν ότι το αλκοξυ-ανιόν , που δημιουργήθηκε στη θέση C-3 του 7 από την επίδραση του καυστικού νατρίου , προσέβαλλε τον C-6 κατά μία ενδομοριακή S_N2 υποκατάσταση και οδήγησε τελικά στο 11 , κατά τον μηχανισμό που ακολουθεί :





Φάσματα FAB-MS του 11 σε διάφορα matrix

Σχήμα 15

Ο μηχανισμός αυτός που προτείνουμε για την παραγωγή του 11, περιλαμβάνει μία $C1 \rightarrow 1C$ αναστροφή της διαμορφώσεως του πυρανικού δακτυλίου. Μιά τέτοια αναστροφή είναι πιθανό να συμβαίνει στη θερμοκρασία των $80^{\circ}C$ της αντιδράσεως (σ.ζ. βενζολίου), σε βαθμό που να επιτρέπει την πρόοδο της αντιδράσεως προς τα δεξιά. Η $1C$ διαμόρφωση, παρ'όλα αυτά, δεν μπορεί να θεωρηθεί ευνοϊκή από ενεργειακής απόψεως διότι εκτός του ότι φέρει τέσσερεις αξονικούς υποκαταστάτες έχει τα ανιόντα των θέσεων C-2 και C-4 σε 1,3-συν-διαξονική σχέση και έτσι η μεταξύ τους άπωση έχει την μέγιστη τιμή της. Επιπλέον, από τον μικρό βαθμό στον οποίο συντελείται η αφυδραλογόνωση του 7 (απόδοση για το 10 μόλις 10%) μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το σύστημα έχει μεγάλη δυσκολία για την πραγματοποίησή της. Δυσκολία που είναι τόσο μεγάλη ώστε να προτιμάται η υιοθέτηση της ελάχιστα ευνοϊκής διαμορφώσεως $1C$, η οποία τελικώς οδηγεί στην SN^2 ενδομοριακή υποκατάσταση μίας και το (C-3)-O-ανιόν βρίσκεται πλέον πολύ κοντά στο (C-6)-ηλεκτρονιόφιλο κέντρο και μπορεί να το προσβάλλει.

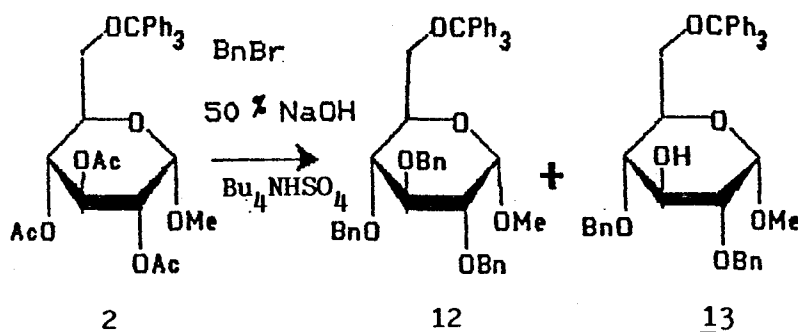
Η διαπίστωση αυτή μας οδηγεί να συμπεράνουμε ότι η απόσπαση του H_5 από τα υδοξυλιόντα του διαλύματος συντελείται μάλλον στη διαμόρφωση $1C$ παρά στη $C1$, γι'αυτό και πραγματοποιείται σε τόσο μικρό βαθμό. Μιά καλή εξήγηση γι'αυτή την προτίμηση μπορεί να είναι το ότι το OH^- εμποδίζεται από το ηλεκτρονικό νέφος του οξυγόνου του δακτυλίου (O-5) να πλησιάσει το αξονικό H_5 στη διαμόρφωση $C1$ και να το αποσπάσει, ενώ αυτό δεν συμβαίνει στη διαμόρφωση $1C$, όπου το ισημερινό H_5 είναι αρκετά απομακρυσμένο από το O-5. Φαίνεται λοιπόν ότι η απόσπασή του H_5 από βάση μπορεί να λάβει χώρα μόνο στην $1C$ διαμόρφωσή του πυρανικού δακτυλίου.

Αξίζει να σημειωθεί, επίσης, ότι η κατεργασία του 6-σουλφονικού εστέρα 6 με καυστικό νάτριο και $BnBr$, στις βελτιωμένες συνθήκες CTP, οδήγησε στον σχηματισμό ενός μοναδικού προϊόντος που ήταν ταυτόσημο με το 11.

Μετά την εμπειρία των βενζυλιώσεων των 6 και 7, έγινε φανερό ότι για να επιτύχουμε σε ικανοποιητική απόδοση την αφυδραλογόνωση του 6-ιωδιδίου ήταν αναγκαίο να έχουμε εκ των προτέρων, πριν επιδράσουμε με βάση, βενζυλιωμένη την 3-υδροξυλομάδα. Προκειμένου λοιπόν, να υλοποιηθεί αυτή η τακτική επιχειρήσαμε τη σύνθεση του μεθυλο-2,3,4-τρι-0-βενζυλο-6-δεοξυ-6-ιωδο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (16).

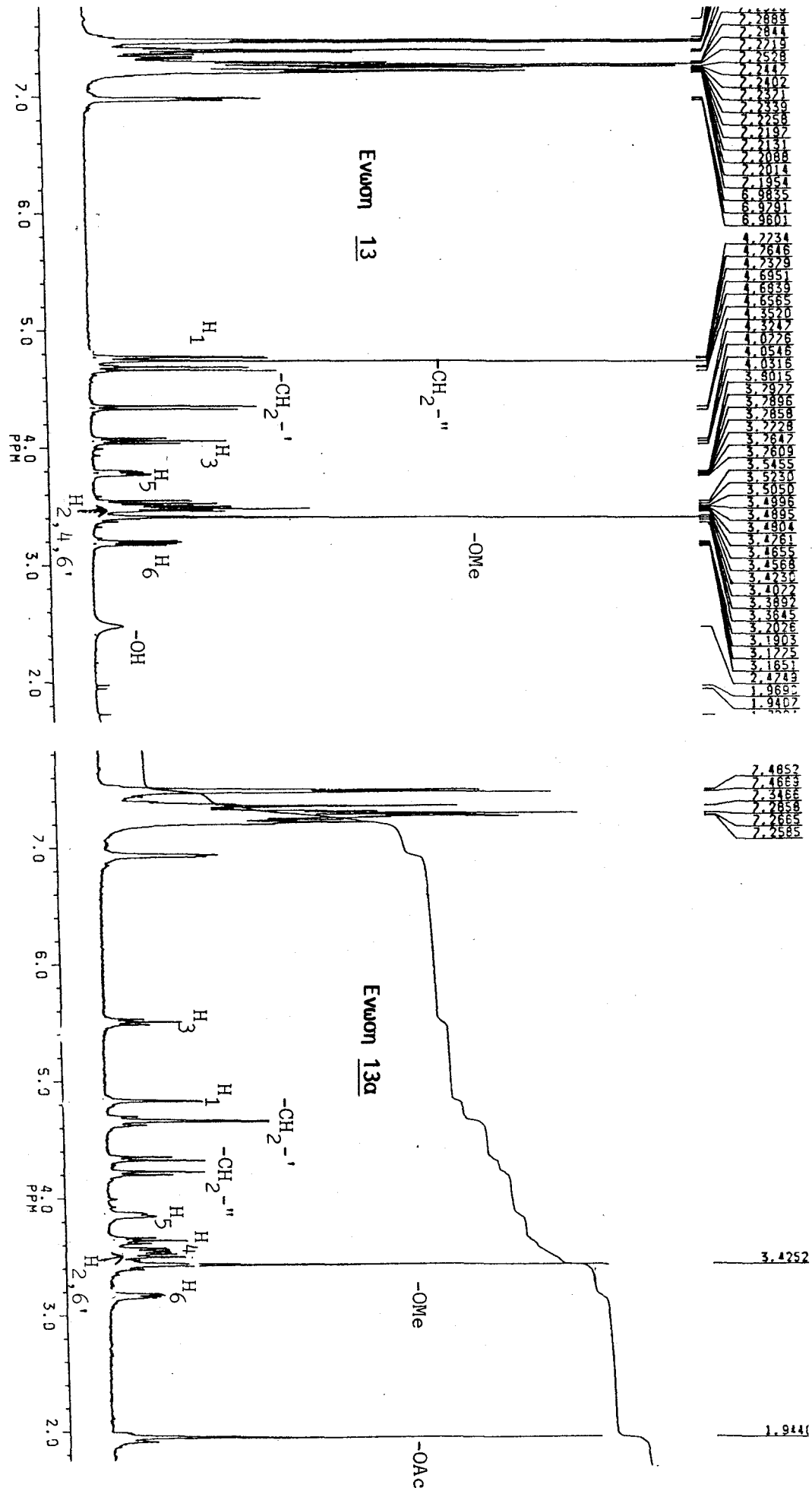
Η σύνθεση του 16 επιχειρήθηκε κατά τρόπο ανάλογο με εκείνο της συνθέσεως του ακετυλιωμένου 6-ιωδιδίου 7. Έτσι κατεργασία βενζολικού διαλύματος του 2 με 2 eqs $BnBr$, 50 % δ. $NaOH$ και 0.1 eq $Bu_4N^+HSO_4^-$, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, επί 3h, έδωσε

το τρι-*O*-βενζυλιωμένο παράγωγο 12 σε 60 % απόδοση , συνοδευόμενο από ένα μερικώς βενζυλιωμένο παράγωγο σε 13 % απόδοση . Στο τελευταίο αυτό προϊόν αποδόθηκε η δομή 13 , με βάση το φάσμα του NMR ^1H 400 MHz , καθώς και εκείνο του ακετυλιωμένου παραγώγου του . Έτσι όπως φαίνεται στο Σχήμα 16 , το H_3 πρωτόνιο του 13 εμφανίζει σήμα στα 4.055 ppm ενώ το παράγωγο που προέκυψε από την ακετυλίωση του (13a) εμφανίζει το αντίστοιχο H_3 σήμα στα 5.498 ppm και ταυτοχρόνως ένα επιπλέον σήμα στα 1.944 ppm . Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι το 13a είναι ένα (0-3)-μονο-ακετυλιωμένο παράγωγο και κατά συνέπεια το 13 έχει την αποδιδόμενη δομή .



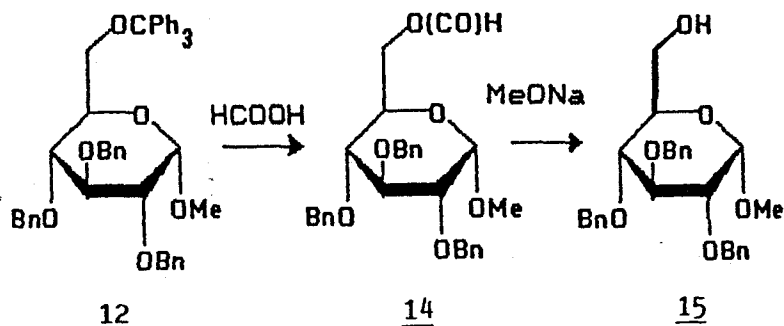
Όταν όμως η βενζυλίωση του 2 επιχειρήθηκε στις βελτιωμένες συνθήκες CTP , έδωσε το 12 ως μοναδικό προϊόν σε 85 % απόδοση , μετά 3h . Η παρασκευή του 12 σε κλίμακα 20 g αρχικού προϊόντος χρειάστηκε , παρ' όλα αυτά , επιμήκυνση του χρόνου αντιδράσεως μέχρι τις 24h , ώστε να καταναλωθεί όλο το αρχικό προϊόν (X.Λ.Σ.) . Όπως μάλιστα διαπιστώθηκε , η χρήση συσκευής Dean-Stark που απομάκρυνε το παραγόμενο κατά την αντίδραση νερό, ήταν ουσιώδης για την αποφυγή απομονώσεως μερικώς βενζυλιωμένων παραγώγων από το τελικό μίγμα της αντιδράσεως .

Η αποτριτυλίωση του 12 , στη συνέχεια , επιχειρήθηκε όπως και στην περίπτωση του ακετυλιωμένου 3 με την επίδραση HCOOH /αιθέρα . Στην περίπτωση αυτή , όμως , η αντίδραση προχωρούσε με πολύ βραδύτερο ρυθμό (X.Λ.Σ.) και για να συντομευθεί ο χρόνος της αντιδράσεως χρησιμοποιήθηκε καθαρό HCOOH αντί του μίγματός του με αιθέρα . Έτσι , διάλυμα του 12 σε HCOOH 98-100% αναδεύτηκε επί 4h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και κατ' αυτό το χρόνο η X.Λ.Σ. έδειξε ότι το 12 είχε καταναλωθεί προς όφελος ενός νέου προϊόντος , που όπως αποδείχθηκε μετά την απομόνωσή του είχε τη δομή 14 . Διάλυση του 14 σε μεθανόλη και κατεργασία του με MeONa επί 15 min έδωσε ποσοτικά τον επιθυμητό μεθυλο-2,3,4-τρι-*O*-βενζυλο- α -D-γλυκο-πυρανοζίτη (15) .



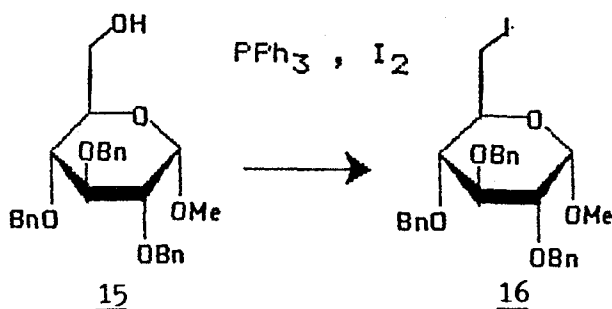
Φάσματα ^1H NMR 400 MHz των μεθυλο-2,4-δι-Ο-βενζυλο-6-Ο-τριτυλο- α -D-γλυκοπυρανοζίτη (**13**) και του αμεθυλιωμένου παραγώγου του (**13α**), σε CDCl_3 .

Σχήμα 16

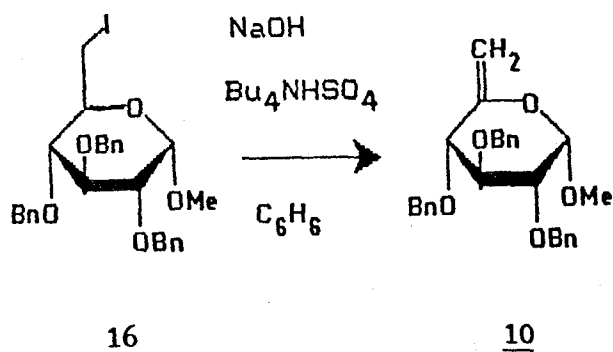


Αξίζει , στο σημείο αυτό , να σημειωθεί ότι το 15 είναι μία εξαιρετικά χρήσιμη συνθόνη (synthon) που έχει κατά κόρον χρησιμοποιηθεί σε πρόσφατες συνθέσεις ολιγο-σακχαριτών¹⁷⁴ σαν γλυκόζυλο-δέκτης (glycosyl-acceptor) . Η ευρεία χρήση του οφείλεται στη χειρομορφία του , το γλυκοζιτικό του κέντρο στον C-6 που είναι ελάχιστα παρεμποδισμένο και επίσης στη σταθερότητα που παρουσιάζουν οι βενζυλο-προστατευτικές ομάδες που φέρει , σε μία μεγάλη ποικιλία συνθηκών αντιδράσεως . Για το λόγο αυτό η απλοποιημένη σύνθεσή του που παρουσιάσαμε εδώ (μέσω της βελτιωμένης CTP βενζυλιώσεως και της αποτριτυλιώσεως με HCOOH) έχει μία ιδιαίτερη σημασία , ιδίως λόγω της ανώτερης αποδόσεως που παρουσιάζει η μέθοδος αυτή έναντι παλαιότερων (72% από τον μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη έναντι 55% που έχει αναφερθεί¹⁷⁵) .

Στην συνέχεια το 15 μετατράπηκε στο βενζυλιωμένο 6-ιωδίδιο 16 σε ένα και μόνο στάδιο εφαρμόζοντας την απλή , αλλά και ιδιαίτερα αποτελεσματική , μέθοδο των Garegg et al.¹⁷⁶ . Έτσι, διάλυμα του 15 σε τολουόλιο κατεργάσθηκε υπό ισχυρή ανάδευση με ιμιδαζόλιο , τριφαινυλο-φωσφίνη και στοιχειακό ιώδιο , επί 2h , στους 70°C, και έδωσε τον μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-δεοξυ-6-ιωδο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (16) σε 85% απόδοση .

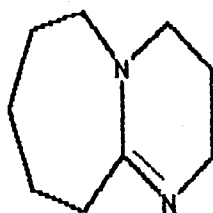


Μετά τη σύνθεση του 16 ήταν φυσικό να επιδιώξουμε την αφυδραλογόνωσή του με καυστικό νάτριο στις βελτιωμένες συνθήκες CTP. Έτσι, διάλυμα του 16 σε βενζόλιο κατεργάσθηκε με κονιοποιημένο καυστικό νάτριο και 0.1 eq $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$, υπό ισχυρή ανάδευση και βρασμό και έδωσε μετά 12h τον 5,6-ενοζίτη 10 σε 80% απόδοση.

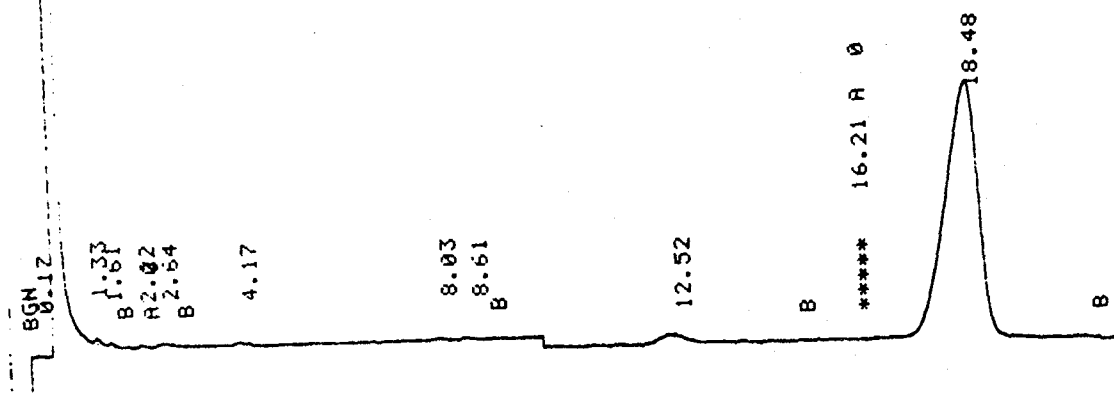


Πρέπει να σημειώσουμε ότι το προϊόν 10 δεν μπορούσε να διακριθεί με σαφήνεια σε πλάκα Χ.Λ.Σ. (βλ. πειραματικό μέρος) από το αρχικό προϊόν 16, όπως ακριβώς συνέβη και με τα ακετυλιωμένα 7 και 8. Ήταν κατά συνέπεια δύσκολο να διακρίνουμε με Χ.Λ.Σ. το ακριβές τέλος της αντιδράσεως. Όταν αντί για Χ.Λ.Σ. χρησιμοποιήσαμε αέριο χρωματογραφία (βλ. Σχήμα 17) διαπιστώσαμε ότι απαιτούνται περί τις 12h για να καταναλωθεί πλήρως το 16. Πρέπει να σημειώσουμε επίσης ότι η χρήση συσκευής Dean-Stark κατά την εν λόγω αντίδραση, εμποδίζει παντελώς τον σχηματισμό του 10 και έτσι φαίνεται ότι η ύπαρξη κάποιας μικρής ποσότητας νερού στο μίγμα της αντιδράσεως βοηθάει τον καταλύτη στην μεταφορά υδροξυλιόντων από τη στερεή στην υγρή φάση.

Σε μία άλλη προσπάθειά μας, η αφυδραλογόνωση του 16 συνετελέσθη με την επίδραση της ισχυρής οργανικής βάσεως DBU¹⁷⁷ (17).

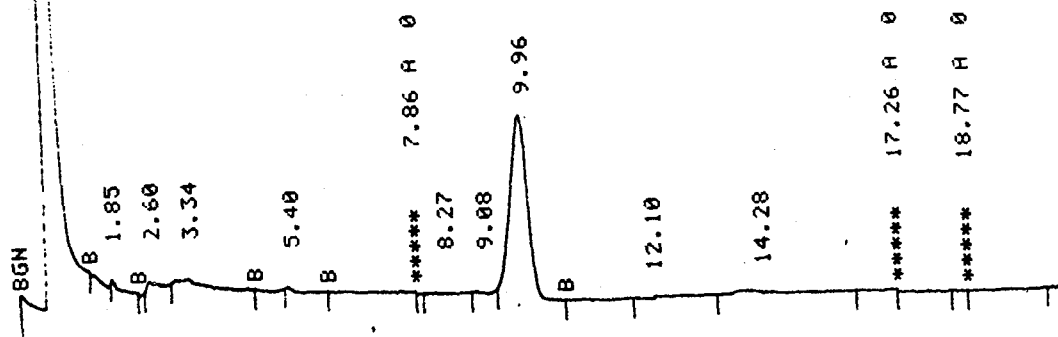
17

Αεριοχρωματογράφημα του 16
 Στήλη Supelcoport 5% OV-1
 Πίεση φέροντος αερίου 40 lb/in²
 Θερμοκρασία σταθερή 295° C



Σχήμα 17

Αεριοχρωματογράφημα του 10
 Στήλη Supelcoport 5% OV-1
 Πίεση φέροντος αερίου 40 lb/in²
 Θερμοκρασία σταθερή 295° C



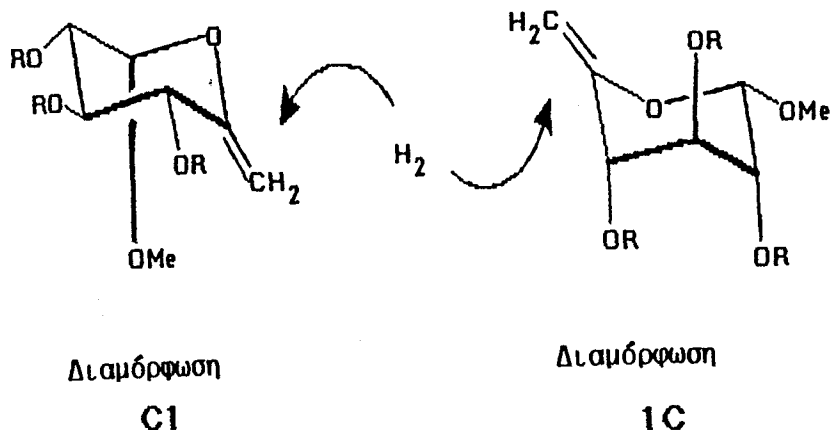
Έτσι , όταν διάλυμα του 16 κατεργάσθηκε σε THF με 4 eqs DBU και βρασμό , έδωσε μετά 6h το 10 σε 80% απόδοση .

Η επιτυχής αφυδραλογόνωση του 16 με τους δύο τρόπους που αναφέρθηκαν , έλυσε το πρόβλημα της αποδόσεως στη σύνθεση του μεθυλο-2,3,4-τρι-0-βενζυλο-α-D-ξυλο-εξεν-5-πυρανοζίτη (10) , αλλά ταυτοχρόνως και το πρόβλημα κόστους διότι πλέον μπορούσε να αντικατασταθεί το σύστημα AgF/πυριδίνης από εκείνο του NaOH ή του DBU για την αφυδραλογόνωση του βενζυλιωμένου 6-ιωδιδίου.

Πρέπει τέλος να σημειώσουμε ότι δοκιμάζοντας να αφυδραλογονώσουμε το ακετυλιωμένο 6-ιωδίδιο 7 με DBU σε THF , διαπιστώσαμε ότι συνέβη απο-ακετυλίωση του 7 σε μεγάλο βαθμό . Όταν το τελικό μίγμα της αντιδράσεως χρωματογραφήθηκε σε στήλη silica-gel , με εξάνιο/AcOEt , απομονώθηκε ο ακετυλιωμένος 5,6-ενοζίτης 8 σε 15% απόδοση , ενώ σημαντική ποσότητα των προϊόντων της αντιδράσεως παρέμεινε στη στήλη . Εκλούοντας τη στήλη με μεθανόλη παραλάβαμε τα προϊόντα αυτά και μετά την ακετυλίωσή τους απομονώθηκε , με νέα χρωματογραφία στήλης , μία επιπλέον ποσότητα του 8 (συνολική απόδοση 25%) . Η υπόλοιπη ποσότητα , που παρελήφθη και πάλι με έκλυση της στήλης με μεθανόλη , ήταν διαλυτή σε CHCl₃ και ίσως αποτελούνταν από προϊόντα "συνδέσεως" του DBU με το σάκχαρο .

5.4 Στερεοχημεία της υδροβοριώσεως του 5,6-ακορέστου συστήματος .

Η καταλυτική υδρογόνωση του ακορέστου συστήματος των 5,6-ενοπυρανοζιτών , όπως αναφέραμε στο προηγούμενο κεφάλαιο , γίνεται κατά τρόπο στερεοεκλεκτικό και σε ορισμένες περιπτώσεις δίνει σχεδόν αποκλειστικά το ένα μόνο από τα δύο πιθανά (C-5)-επιμερή . Η αναλογία μεταξύ των δύο επιμερών που σχηματίζονται καθορίζεται κατά την άποψή μας , που εκθέσαμε ενωρίτερα (βλ. 3.4) , από την αναλογία μεταξύ των C1 και 1C διαμορφώσεων του ακορέστου συστήματος που υδρογονώνεται , καθ' ότι το υδρογόνο προστίθεται στον διπλό δεσμό από την ισημερινή μόνο πλευρά .



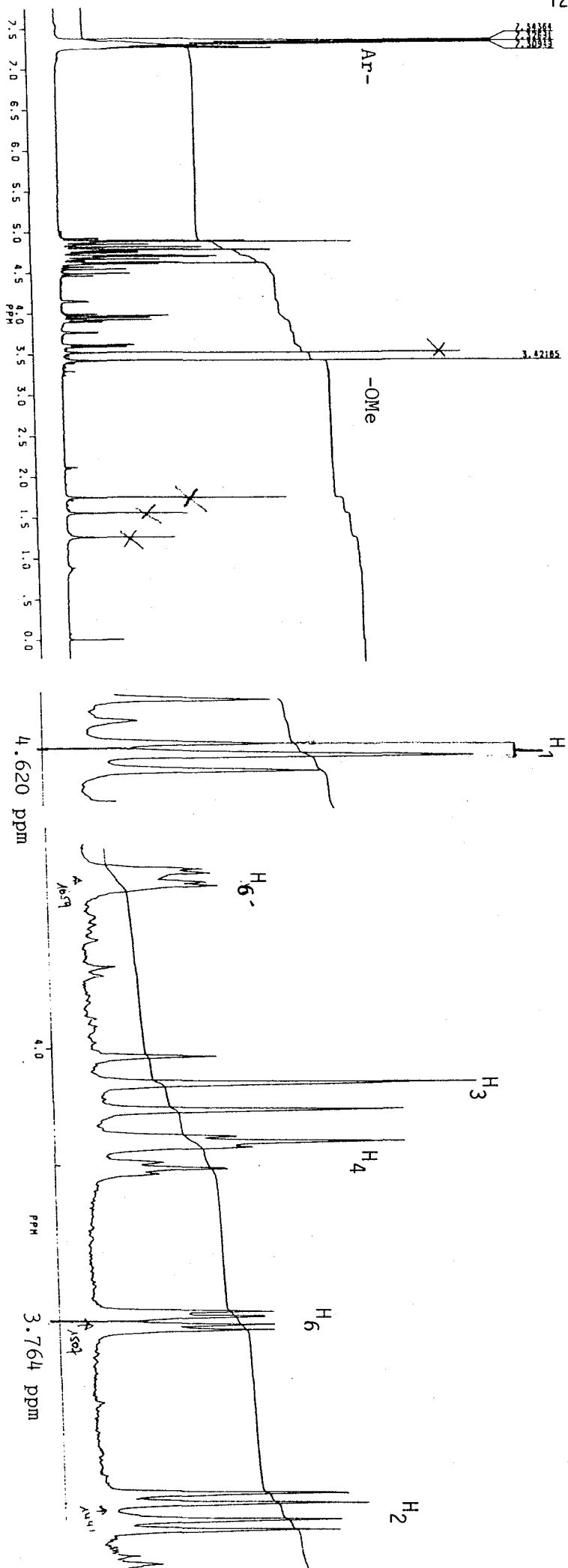
Η συμπεριφορά αυτή των 5,6-ενοπυρανοζιτών κατά την καταλυτική υδρογόνωσή τους, μας έπειθε, κατά τον σχεδιασμό αυτής της εργασίας, ότι η υδροβορίωση του 10 θα έδινε σε μεγαλύτερη αναλογία το L-επιμερές παρά με το D-ανάλογό του. Η υπόθεσή μας αυτή στηριζόταν στις εξής ομοιότητες μεταξύ καταλυτικής υδρογονώσεως και υδροβορίωσης:

α) Το διβοράνιο προστίθεται στον διπλό δεσμό με *cis*-προσθήκη, όπως ακριβώς συμβαίνει και με το υδρογόνο σε καταλυτική υδρογόνωση.

β) Η διαμόρφωση που υιοθετεί το 10 σε διαλύματά του θα πρέπει να είναι σε μεγάλο βαθμό, αν όχι αποκλειστικά, η C1 διότι η διαμόρφωση αυτή ευνοείται ενεργειακά από την ισημερινή θέση των 2-, 3- και 4-υποκαταστατών του δακτυλίου. Κάτι τέτοιο άλλωστε φαίνεται και από το φάσμα NMR ^1H (400 MHz) του 10 σε CDCl_3 (βλ. Σχήμα 18), όπου οι συζεύξεις $J_{1,2} = 3.4$, $J_{2,3} = 9.1$ και $J_{3,4} = 9.1$ Hz, δείχνουν ότι το 10 υιοθετεί αποκλειστικά τη C1 διαμόρφωση, τουλάχιστον όσον αφορά διαλύματα του σε χλωροφόρμιο.

γ) η regio-επιλεκτικότητα που παρουσιάζει το διβοράνιο κατά την προσθήκη του σε ενολικούς αιθέρες (βλ. 3.4) μας εξασφάλιζε ότι η προσβολή από το υδρίδιο θα γινόταν στον C-5 και κατά συνέπεια θα προέκυπτε το επιθυμητό regio-ισομερές (D-γλύκο- ή L-ιδο-πυρανοζίτης).

Η διαφορά που υπάρχει βέβαια ανάμεσα στην καταλυτική υδρογόνωση και την υδροβορίωση είναι το ότι η *cis*-προσθήκη του υδρογόνου μπορεί να γίνει μόνο από την ελεύθερη στερεοχημικά



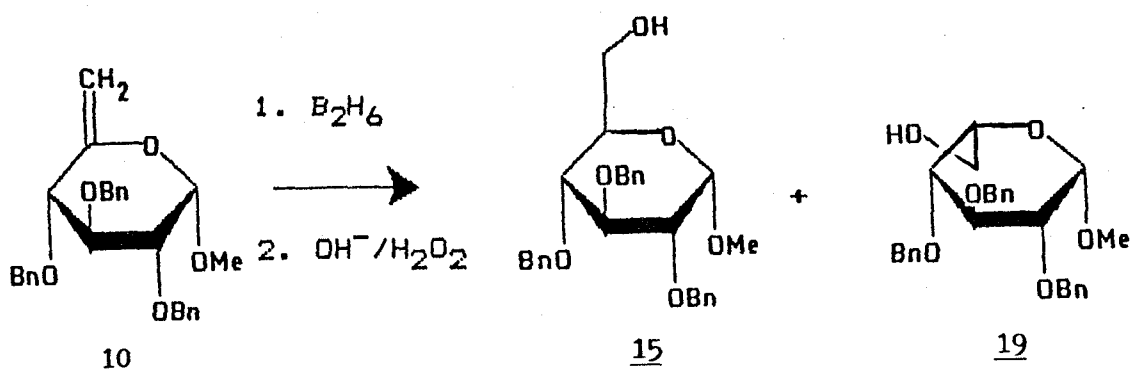
Φάσμα ^1H NMR 400 MHz του μεθυλο-2,3,4-τρι-0-βενζυλο-α-D-ξυλο-εξεν-
 -5-πυρανοζίτη (10), σε CDCl_3 (σε μήγμα με το αρχικό προϊόν 16).

Σχήμα 18

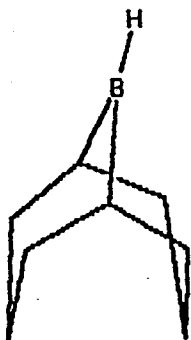
ισημερινή πλευρά εξαιτίας του όγκου του καταλύτη που φέρει το υδρογόνο, ενώ το διβοράνιο, λόγω του μικρού του όγκου, μπορεί πιθανότατα να προστεθεί και από τις δύο πλευρές. Μιά τέτοια συμπεριφορά του διβορανίου θα οδηγούσε βέβαια στον σχηματισμό μίγματος των δύο (C-5)-επιμερών. Υπήρχε παρ' όλα αυτά η σκέψη να χρησιμοποιηθεί το υποκατεστημένο ογκώδες βοράνιο 9-BBN (18) αντί του διβορανίου, οπότε, όπως υπολογίζαμε, θα υπήρχαν όλες οι προϋποθέσεις για τον αποκλειστικό σχηματισμό του L-ιδο-πυρανοζίτη 19.

Πράγματι κατά τις πειραματικές μας δοκιμές το σύνολο, σχεδόν, των ανωτέρω σκέψεων επιβεβαιώθηκε. Έτσι, κατεργασία του 10 με 0.5 eqs NaBH_4 και 0.66eqs $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, υπό ατμόσφαιρα αζώτου, επί 2h και εν συνεχεία αλκαλική οξειδωση με NaOH 3M και 30% H_2O_2 , έδωσε ένα 7:4 μίγμα των 19 και 15.

Η regio-επιλεκτικότητα της αντιδράσεως ήταν απόλυτη, όπως φάνηκε από τον αποκλειστικό (X.Λ.Σ.) σχηματισμό των 15 και 19. Ο σχηματισμός του D-επιμερούς 15 σε σημαντική ποσότητα θα πρέπει μάλλον να εξηγηθεί με την παραδοχή ότι το διβοράνιο έχει τη δυνατότητα να προσβάλλει τον διπλό δεσμό και από τις δύο πλευρές του, παρά με τη παραδοχή ότι στο διάλυμα της αντιδράσεως υπάρχει η 1C διαμόρφωση του 10 σε υπολογίσιμο βαθμό. Το L-επιμερές 19 (βλ. Σχήμα 19) σχηματίσθηκε σε μεγαλύτερη αναλογία απ'ότι το D-επιμερές 15, δείχνοντας ότι το διβοράνιο προσέβαλλε τον διπλό δεσμό κατά προτίμηση από την ισημερινή πλευρά.

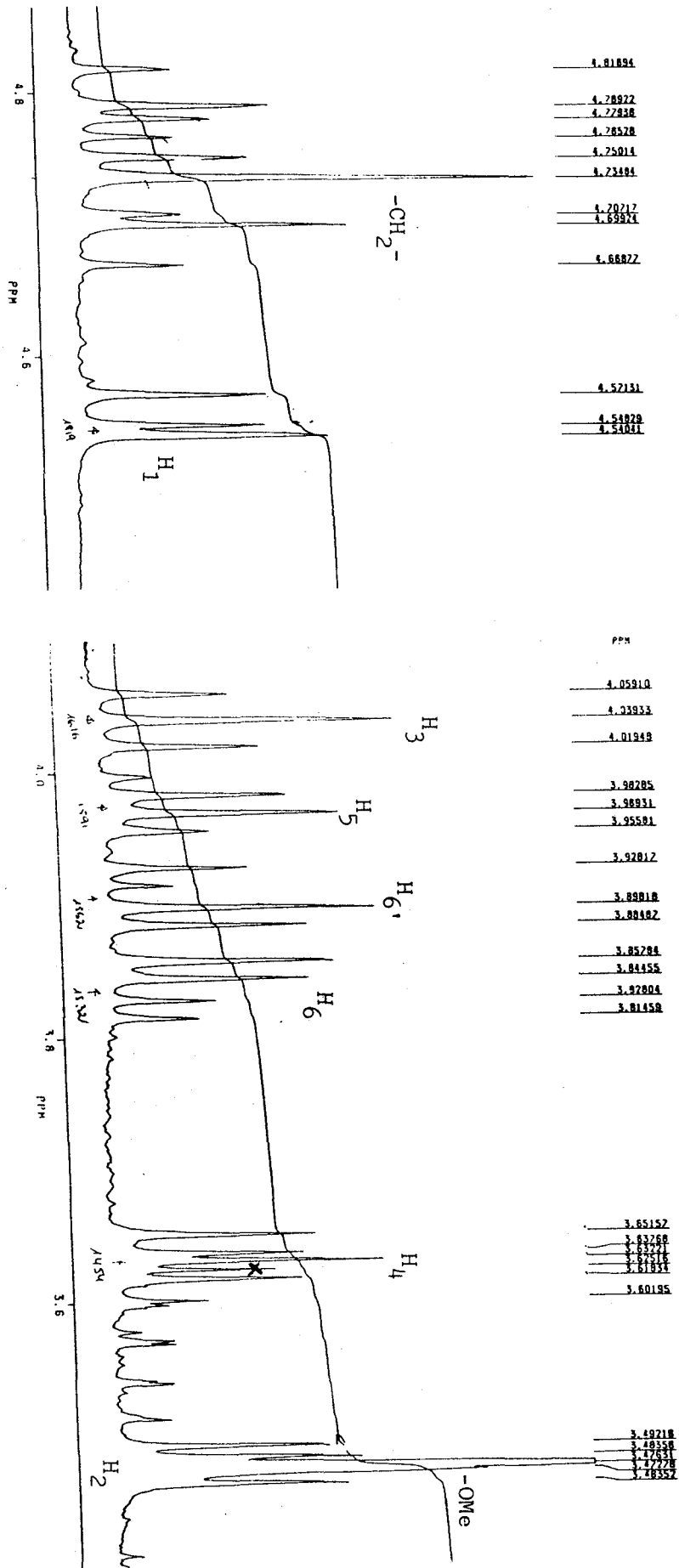


Στη συνέχεια , επιχειρήσαμε την υδροβορίωση του 10 χρησιμοποιώντας 9-BBN (18) αντί του B_2H_6 , στις ίδιες ακριβώς συνθήκες . Όπως όμως έδειξε η Χ.Λ.Σ. , καμμία αντίδραση δεν είχε συμβεί ακόμη και μετά 24h . Για τον λόγο αυτό το διάλυμα της αντιδράσεως θερμάνθηκε έως βρασμού . Μετά 5h , προχωρήσαμε στην αλκαλική οξείδωση των προϊόντων και πλάκες Χ.Λ.Σ. έδειξαν ότι το 10 ήταν στο μεγαλύτερο ποσοστό του ανέπαφο , ενώ μικρές ποσότητες των 15 και 19 είχαν σχηματισθεί στην ίδια φαινομενικά αναλογία . Η σχετική αδράνεια του 9-BBN έναντι του 10 θα μπορούσε να εξηγηθεί βέβαια από τη δυσκολία που παρουσιάζουν τα δι-αλκυλο-βοράνια να μετατραπούν στα αντίστοιχα τρι-αλκυλο-παράγωγα¹⁷⁸ , αλλά όμως σε πρόσφατη ανακοίνωση¹³⁹ το 9-BBN εμφανίζεται να αντιδρά εύκολα με το ακόρεστο σάκχαρο XXVI (βλ. 3.4) που παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα με το 10 . Φαίνεται λοιπόν ότι στερεοχημικοί μάλλον λόγοι εμποδίζουν την προσθήκη του 9-BBN στο 10 παρά η μειωμένη , σε σχέση με το διβοράνιο , χημική δραστηριότητά του .

18

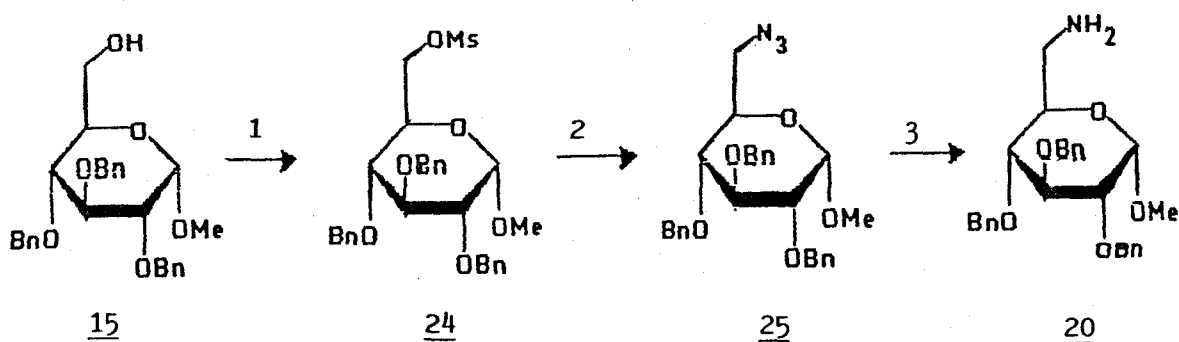
Φάσμα 1H NMR 400 MHz του μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-β-Ι-ιδοπυρανοζιτινη (19), σε CDCl3 :

Σχήμα 19



6.1.1 Παρασκευή της πρώτης ύλης .
(Σύνθεση του μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-αμινο
6-δεοξυ-α-D-γλυκοπυρανοζίτη , 20) .

Η παρασκευή της απαιτούμενης πρώτης ύλης (20) πραγματοποιήθηκε κατ' αρχήν μετατρέποντας την 6-υδροξυλομάδα του μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (15) (που διαθέταμε από τις προηγούμενες συνθέσεις) σε αμινομάδα , μέσω του αντίστοιχου μεθανοσουλφονικού εστέρα :

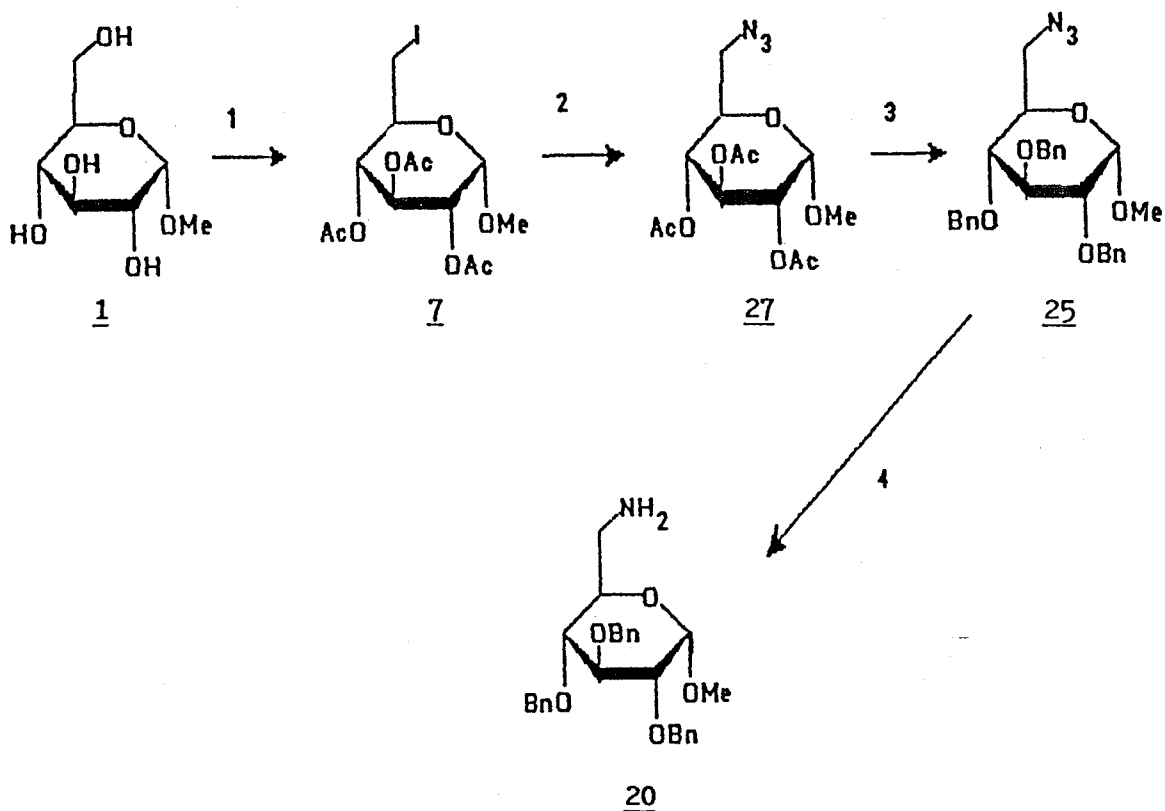


1. MsCl/Py , 2. NaN₃/DMF , 3. H₂/Pd

Ετσι , η κατεργασία του 15 με MsCl σε πυριδίνη έδωσε το 24 σε 93 % απόδοση . Το 24 κατεργαζόμενο με NaN₃ σε DMF έδωσε το αντίστοιχο 6-αζιδο-παράγωγο 25 το οποίο κατά την υδρογόνωση του (H₂/Pd , 25 psi , AcOEt , 24h) έδωσε το 20 σε 85% απόδοση .

Σε μεταγενέστερο στάδιο που υπήρχε απαίτηση για μεγαλύτερες ποσότητες πρώτης ύλης , το 20 συνετέθη από τον μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (1) , μέσω του ακετυλιωμένου 6-ιωδο-παραγώγου του (7) , κατά ένα σημαντικά απλούστερο τρόπο: Η 6-ιωδίωση του Μεθύλ α-D-γλυκοπυρανοζίτη έγινε κατά τρόπο απόλυτα εκλεκτικό χρησιμοποιώντας την μέθοδο των Garreg et al¹⁸⁰ . Ετσι , κατεργασία του 1 με PΦ₃ , ιμιδαζόλιο και στοιχειακό ιώδιο , σε τολουόλιο , έδωσε αποκλειστικά το αντίστοιχο 6-ιωδο-παράγωγο , το οποίο εν συνεχεία μετατράπηκε στο τρι-Ο-ακετυλιωμένο παράγωγο του 7 . Η υποκατάσταση του ιωδίου από το αζίδιο έγινε κατά τον συνηθισμένο τρόπο , διά κατεργασίας του 7 με NaN₃ σε DMF , και έδωσε το 27 σε 80% απόδοση . Μετά την απομάκρυνση του ιωδίου από το μόριο μπορούσαν πλέον να εισαχθούν και οι βενζυλο-προστατευτικές

ομάδες στο μόριο δίχως να δημιουργηθούν προβλήματα από την αναγκαία χρήση ισχυρής βάσεως (βλ. σχηματισμό του 11 στο προηγούμενο κεφάλαιο) . Πράγματι το 27 κατεργαζόμενο στις βελτιωμένες συνθήκες CTP έδωσε το 25 σε σχεδόν ποσοτική απόδοση (94%) . Υδρογόνωση τέλος του 25 , σε άνυδρο οξικό αιθυλεστέρα , προκάλεσε την αναγωγή του αζιδίου ενώ οι βενζυλο-προστατευτικές ομάδες έμειναν ανέπαφες (βλ. φάσμα NMR ^1H 400 MHz στο Σχήμα 20) :



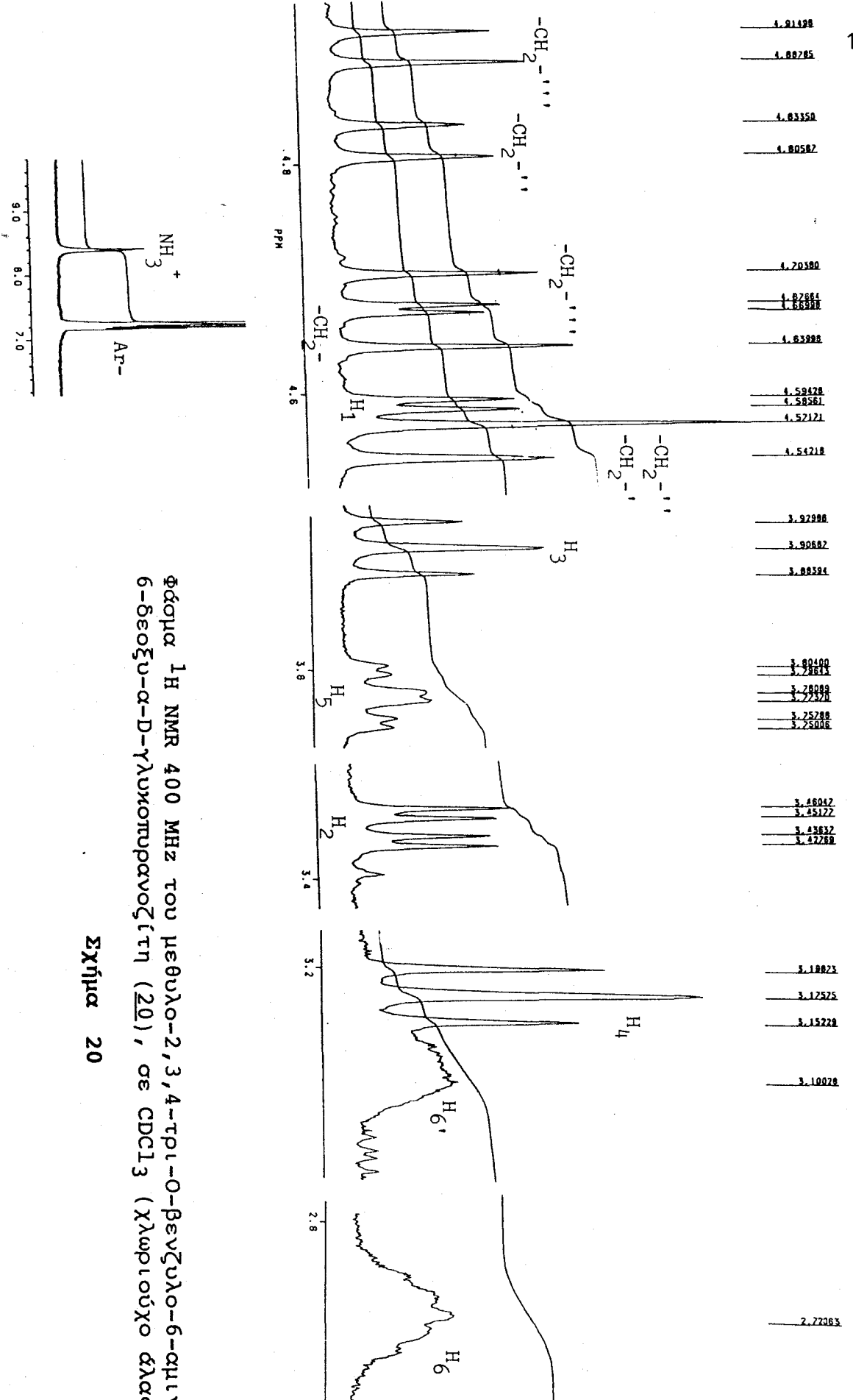
1. PPh_3 , I_2 , ιμιδαζόλιο 2. NaN_3 / DMF 3. BnBr , NaOH , Bu_4NHS
4. Pd / H_2

6.2

ΑΠΟΣΠΑΣΗ ΚΑΤΑ CORE .

Η απαμίνωση του 20 μέσω αποσπάσεως Core έχει ως πρώτη προϋπόθεση τη σύνθεση του αντίστοιχου N,N -διμεθυλο-παραγώγου (21) .

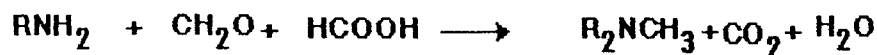
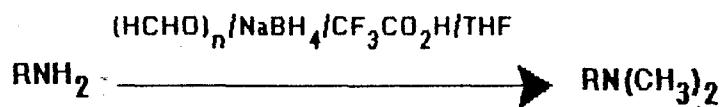
Είναι γνωστό ότι τα διμεθυλο-παραγωγα αμινών παρασκευάζονται συνήθως διά κατεργασίας των αμινών με υδατικό διάλυμα φορμικού οξέος / φορμαλδεύης υπό βρασμόν (συνθήκες Eischweiler-Clark¹⁸¹) :



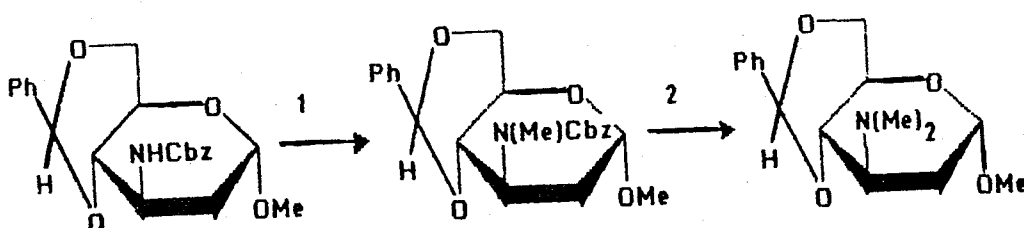
Φάσμα ¹H NMR 400 MHz του μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-αμινο-6-δεοξυ-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (20), σε CDCl₃ (χλωριούχο δίσκος).

Σχήμα 20

134



Μιά άλλη μέθοδος¹⁸², που έχει βρεί εφαρμογή σε αμινοσάκχαρα, είναι εκείνη της κατεργασίας, με CH_3I και NaH , του N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-παραγώγου της αμίνης ώστε να προκύψει το μονο-μεθυλιωμένο προϊόν και η εν συνεχεία αναγωγή του προϊόντος προς το διμεθυλο-παραγώγο της αμίνης, με LiAlH_4 :



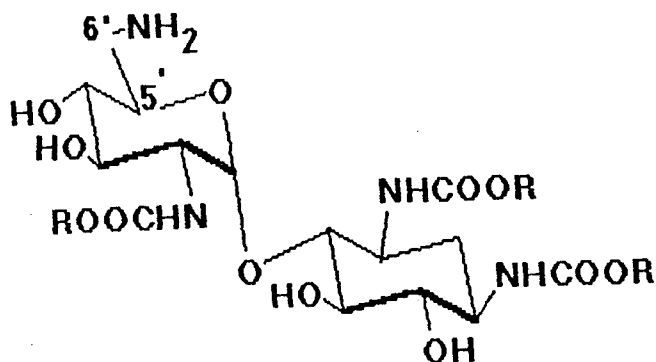
1. $\text{CH}_3\text{I} / \text{NaH}$

2. LiAlH_4

Οι μέθοδοι αυτές φαίνονται και οι δύο κατάλληλες για τη σύνθεση του N,N-διμεθυλο-παραγώγου του 20, μιά και οι βενζυλο-προστατευτικές ομάδες που φέρει η ένωση αυτή είναι σταθερές τόσο σε όξινες όσο και βασικές συνθήκες. Η προοπτική της εφαρμογής, όμως, της ίδιας μεθόδου και στο μόριο της νεαμίνης έθετε κάποιους περιορισμούς.

Η νεαμίνη φέρει συγκεκριμένα τέσσερις αμινομάδες στο μόριό της και κατά συνέπεια πριν το στάδιο της 6'-N,N-διμεθυλίωσης πρέπει να προηγηθεί η εκλεκτική προστασία των 1-, 2'- και 3-αμινομάδων έναντι της 6'-αμινομάδας. Η εκλεκτική αυτή προστασία επιτυγχάνεται συνήθως χρησιμοποιώντας ουρεθάνες ως N-προστατευτικές ομάδες (βλ. Κεφ. 4ο και Σχήμα 21). Η μέθοδος, λοιπόν, που θα επιλεγεί για το στάδιο της διμεθυλίωσης πρέπει να χρησιμοποιεί συνθήκες που δεν θα επηρεάζουν, κατά πρώτον, τη σταθερότητα των ουρεθανών και

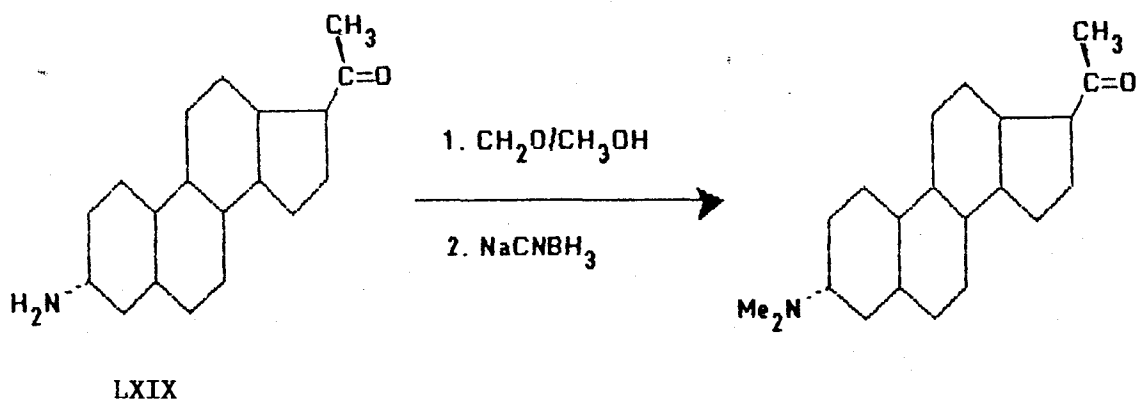
επιπλέον δεν θα επιτρέπουν τη διμεθυλίωση άλλων αμινομάδων πλην εκείνης του C-6' .



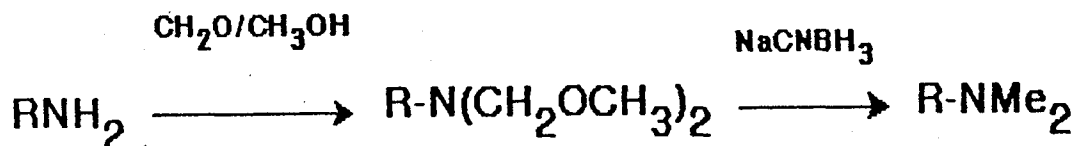
Σχήμα 15

Η κατεργασία της εκλεκτικά προστατευμένης νεαμίνης στις συνθήκες Eischweiler-Clark πιθανότατα θα οδηγούσε σε υδρόλυση των N-προστατευτικών ομάδων και κατά συνέπεια στη διμεθυλίωση όλων των αμινομάδων του μορίου . Η χρήση δε της δεύτερης μεθόδου που χρησιμοποιεί $\text{CH}_3\text{I} / \text{NaH}$, θα οδηγούσε κατά όμοιο τρόπο στη διμεθυλίωση όλων ανεξαιρέτως των αμινομάδων του μορίου της νεαμίνης , καθώς η αρχική μονο-μεθυλίωση θα συνέβαινε σε όλες τις αμινομάδες και η εν συνεχεία επίδραση του LiAlH_4 θα προκαλούσε αναγωγή σε όλες ανεξαιρέτως τις ουρεθάνες .

Αναζητήθηκε λοιπόν μία διαφορετική μέθοδος για τη διμεθυλίωση του 20 , η οποία θα ήταν κατάλληλη να εφαρμοσθεί και στο μόριο της νεαμίνης . Έτσι , η μέθοδος των Karpag et al¹⁸³ , κατά την οποία διμεθυλιώνεται σε μεγάλη απόδοση το στεροειδές φουντουμίνη (LXIX) έμοιαζε να ικανοποιεί όλες τις απαιτήσεις της συνθετικής μας πορείας :



Η μέθοδος αυτή αποτελεί ουσιαστικά μία τροποποίηση των συνθηκών Eischweiler-Clark και κατ' αυτήν η αμίνη κατεργάζεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος με 3 eqs παραφορμαλδεύδης, σε μεθανολικό διάλυμα, έως ότου καταναλωθεί εξ ολοκλήρου και μετά ακολουθεί η *in situ* αναγωγή του ενδιαμέσου προϊόντος, με NaCNBH_3 , οπότε προκύπτει το επιθυμητό N,N-διμεθυλο-παράγωγο :

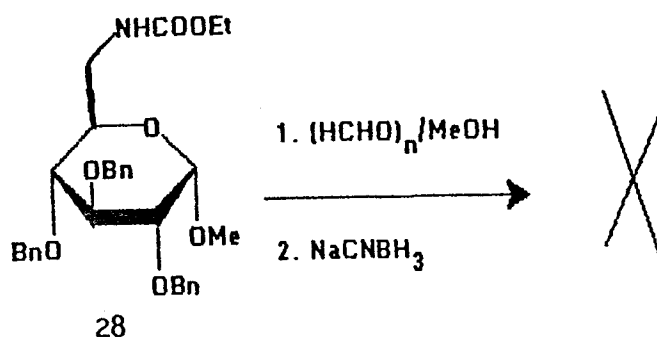


Οι ήπιες συνθήκες αυτής της μεθόδου, η χρήση μεθανολικού αντί υδατικού διαλύματος καθώς και η χρήση ήπιου αναγωγικού μέσου κατά την τελική αναγωγή, μας ώθησαν να επιδιώξουμε την εφαρμογή της και στη δική μας συνθετική πορεία.

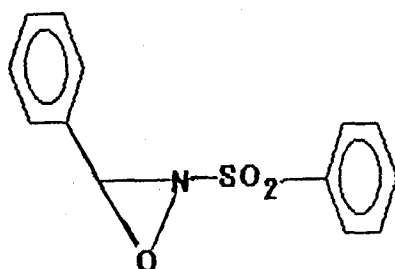
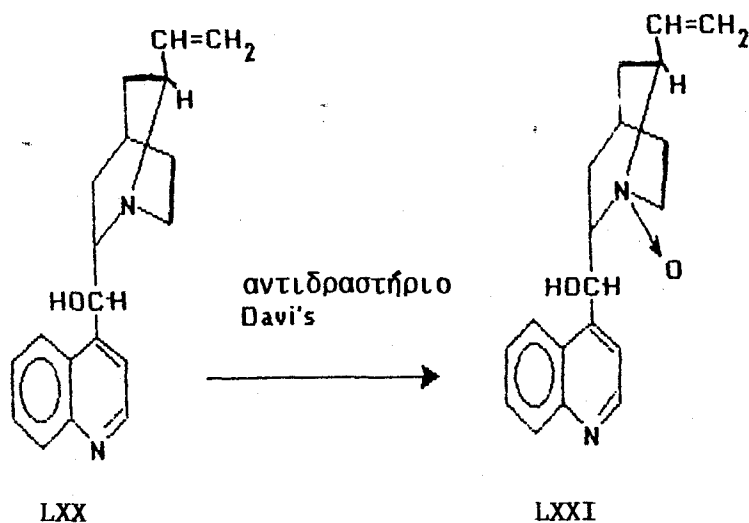
Το 20 κατεργάσθηκε, λοιπόν, με παραφορμαλδεύδη σε άνυδρη μεθανόλη και μετά την αναγωγή των προϊόντων που προέκυψαν, με NaCNBH_3 , έδωσε το 21 σε 85% απόδοση (βλ. Σχήμα 22).

Υπήρχε παρ' όλα αυτά ακόμη ένα ερωτηματικό σχετικά με το αν η μέθοδος αυτή θα μπορούσε να πραγματοποιήσει την εκλεκτική διμεθυλίωση της 6'-αμινομάδας της Νεαμίνης. Το ερωτηματικό ανέκυπτε από την πιθανότητα να μεθυλιωθούν, στις συνθήκες της αντιδράσεως, και οι προστατευμένες από ουρεθάνες αμινομάδες του μορίου παράλληλα με την 6'-αμινομάδα. Προκειμένου να εξετασθεί αυτό το ενδεχόμενο, το 6-N-αιθόξυ-καρβόνυλο-παράγωγο του 20 (το 28) κατεργάσθηκε στις ίδιες ακριβώς συνθήκες όπως και το 20 και όπως διαπιστώθηκε ακόμη και μετά 24h δεν

παρατηρήθηκε (Χ.Λ.Σ.) καμμία αντίδραση. Κατά τον τρόπο εξασφαλίσθηκε η εκλεκτικότητα της μεθόδου κατά την εφαρμογή της στο μόριο της νεαμίνης .



Το τελευταίο στάδιο πριν την απόσπαση Core ήταν πλέον η σύνθεση του αντίστοιχου αμινοξειδίου (21) . Η οξείδωση διμεθυλο-αμινών προς τα αντίστοιχα αμινοξείδια συνήθως επιτυγχάνεται διά χρήσεως 30 % H₂O₂ ή κάποιου οργανικού υπεροξειδίου¹⁷⁹ (π.χ. MCPBA) . Η οξείδωση του 20 προς το 21 θα μπορούσε , λοιπόν , να πραγματοποιηθεί με μιά απ'αυτές τις μεθόδους . Η προοπτική , όμως , της εφαρμογής της όποιας μεθόδου και στο μόριο της νεαμίνης , έθετε και πάλι περιορισμούς . Η χρήση συγκεκριμένα ισχυρών οξειδωτικών μέσων, όπως το H₂O₂ ή το MCPBA , αύξανε σημαντικά την πιθανότητα δευτερευουσών οξειδώσεων στην περίπτωση της νεαμίνης. Οι 1- , 2'-και 3-αμινομάδες του μορίου θα μπορούσαν για παράδειγμα να οξειδωθούν παράλληλα με την 6'-αμινομάδα , παρ' όλο που ήσαν προστατευμένες . Έπρεπε να βρεθεί λοιπόν μέθοδος που να χρησιμοποιεί όσο το δυνατόν ηπιότερο οξειδωτικό μέσο . Η χρήση , κατά συνέπεια , του αντιδραστήριου Davis¹⁸⁴ (2-(φαινυλοσουλφονυλο)-3-φαινυλο-οξαζιριδίνη , 29) ήταν μιά πιθανότητα που έπρεπε να εξετασθεί σοβαρά . Η εκλεκτική μάλιστα οξείδωση της κινίνης (LXX) προς το αντίστοιχο αμινοξείδιο (LXXI) που αναφέρθηκε πρόσφατα¹⁸⁵ , μεγάλωσε τις προσδοκίες μας για την καταλληλότητα αυτού του αντιδραστήριου. Η οξείδωση αυτή πραγματοποιείται σε 95 % απόδοση , όταν η κινίνη κατεργασθεί με 2-(φαινυλοσουλφονυλο)-3-φαινυλο-οξαζιριδίνη σε CHCl₃ επί 15 min. Η ηπιότητα της μεθόδου τονίζεται από το ότι το επιθυμητό αμινοξείδιο LXXI προκύπτει εκλεκτικά παρά την παρουσία στο μόριο ευοξειδωτων ομάδων , όπως αρωματικού αζώτου και διπλού δεσμού :



29

Η συγκεκριμένη μέθοδος κρίθηκε λοιπόν ως η πλέον κατάλληλη και έτσι το 21 κατεργάσθηκε με 1 eq αντιδραστηρίου Davis (29) σε CHCl_3 , επί 1h και έδωσε το αμινοξείδιο 22 σε 69% απόδοση. Προκειμένου να διασφαλίσουμε ότι η μέθοδος αυτή οξειδώσεως θα μπορούσε να εφαρμοσθεί στην νεαμίνη χωρίς να παρουσιασθούν προβλήματα δευτερευουσών οξειδώσεων, εξετάσαμε τη χημική συμπεριφορά του 28 κατά την κατεργασία του με αντιδραστήριο Davis, στις ίδιες ακριβώς συνθήκες όπως το 21. Ακόμη και μετά 5h καμμία αντίδραση δεν είχε συμβεί. Η εκλεκτικότητα λοιπόν, της μεθόδου κατά την εφαρμογή της στο μόριο της νεαμίνης ήταν εξασφαλισμένη.

Η πυρόλυση στη συνέχεια του 22, ώστε να υποστεί απόσπαση Core, δεν παρουσίασε κανένα ιδιαίτερο πρόβλημα. Έτσι, όταν το λευκό στερεό 22 θερμάνθηκε, υπό κενόν αέρος, στους 150°C , μετατράπηκε σταδιακά σε κοκκινωπό λάδι και μετά 3h φάνηκε, με Χ.Λ.Σ., ότι το αρχικό προϊόν είχε εξ ολοκλήρου καταναλωθεί. Διάλυση του υπολείμματος σε CH_2Cl_2 και διήθηση μέσω μικρής στήλης silica-gel έδωσε τον 5,6-ακρόρεστο ενοζίτη 10 σε 80% απόδοση.

Η απαμίνωση του 21 , με απόσπαση κατά Hoffmann , προς τον 5,6-ακόρεστο ενοζίτη 10 πραγματοποιήθηκε κατά τις συνήθειες μεθόδους¹⁷⁹ χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα . Έτσι , βρασμός υπό κάθετο ψυκτήρα του 21 σε αιθανόλη και περίσσεια μέθυλο-ιωδιδίου έδωσε ποσοτικά το N,N,N-τριμεθυλο-αμμωνιακό άλας του 21 (το 23). Θέρμανση εν συνεχεία του 23 στους 70°C , επί 2h, παρουσία Ag₂O σε CH₃OH/H₂O 2:1 , έδωσε το 10 σε 50 % απόδοση.

Βλέπουμε λοιπόν , ότι η απόσπαση κατά Hoffmann , αν και παρουσιάζει χαμηλότερη απόδοση , μπορεί να πραγματοποιήσει την επιθυμητή απαμίνωση σε σημαντικά χαμηλότερη θερμοκρασία έναντι της αποσπάσεως Core (70° έναντι 150°C) . Μπορεί λοιπόν να αποτελέσει μία καλή εναλλακτική λύση στην περίπτωση κατά την οποία το μόριο της νεαμίνης παρουσιάζει προβλήματα κατά τη θέρμανσή του στους 150°C , όπως απαιτεί η απόσπαση κατά Core .

Η επιτυχής ολοκλήρωση της απαμίνωσης του μεθυλο-6-δεοξυ-6-αμινο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη προς το αντίστοιχο 5,6-ακόρεστο σύστημα σε συνδυασμό με τη συνθετική πορεία της (C-5)-επιμεριώσεως μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη , που περιγράφηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο , έδωσε μία μεθοδολογία με την οποία η παρομαμίνη , αφ' ενός , και η νεαμίνη , αφ' ετέρου , θα μπορούσαν να επιμεριωθούν στη θέση C-5' προς το ίδιο τελικό προϊόν , την 5'-επι-παρομαμίνη . Πριν την εφαρμογή αυτής της μεθοδολογίας στα μόρια της παρομαμίνης και νεαμίνης επιχειρήσαμε , επιπροσθέτως , τη σύνθεση του μεθυλο-6-δεοξυ-6-αμινο-β-L-ιδοπυρανοζίτη (30) από τον μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-β-L-ιδοπυρανοζίτη (19) , ώστε να καλυφθεί, σε εργασία-μοντέλλο , και η μετατροπή της 5'-επι-παρομαμίνης στην 5'-επι-νεαμίνη , που αποτελούσε το δεύτερο τελικό προϊόν του συνθετικού τμήματος της παρούσας εργασίας .

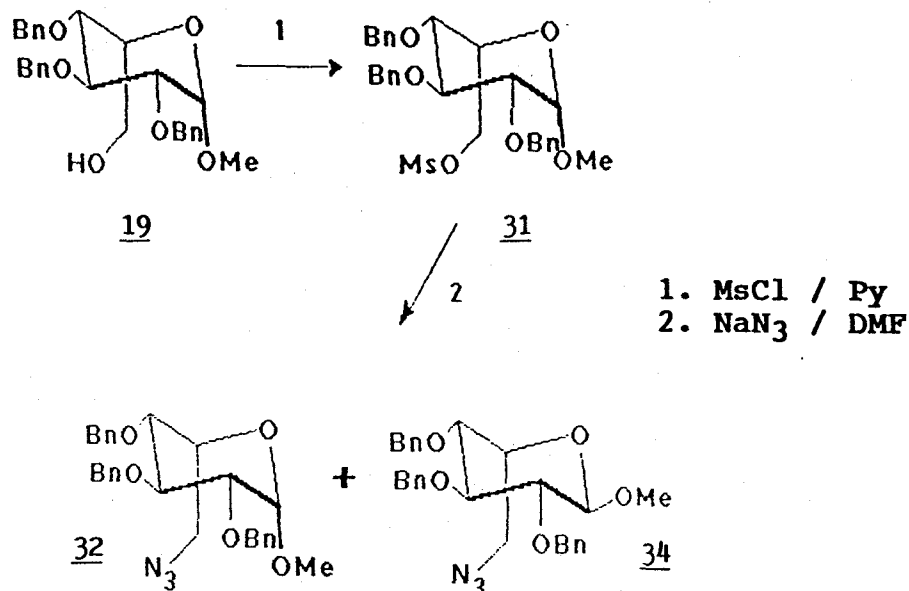
Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο Ε Β Δ Ο Μ Ο

7. **ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΤΗΣ
5'-ΕΠΙ-ΠΑΡΟΜΑΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ 5'-ΕΠΙ-ΝΕΑΜΙΝΗ .**

7.1 **ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΜΕΘΥΛΟ-6-ΑΜΙΝΟ-6-ΔΕΟΞΥ-β-L-ΙΔΟΠΥΡΑΝΟΖΙΤΗ (30).**

7.1.1 **Σύνθεση του μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-αζιδο-6-δεοξυ-β-L-ιδοπυρανοζίτη (32) .**

Η μετατροπή του μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-β-L-ιδοπυρανοζίτη (19) στο 6-αζιδο-6-δεοξυ-ανάλογό του (32) πραγματοποιήθηκε μέσω του αντίστοιχου μεθανοσουλφονικού εστέρα (31) :



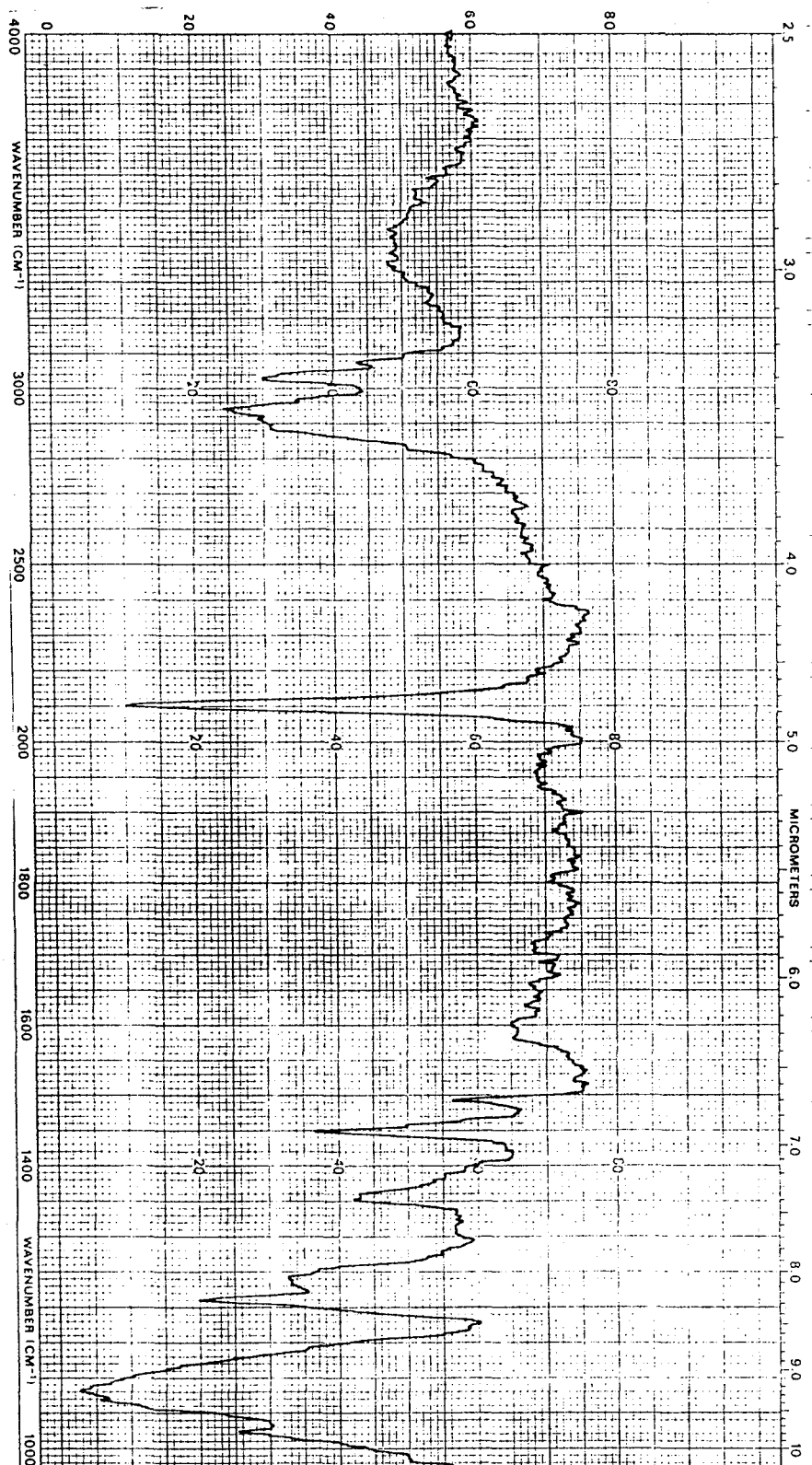
Ετσι , όταν το 19 κατεργάσθηκε με MsCl σε πυριδίνη επί 1h έδωσε ένα αποκλειστικό προϊόν , το 31 (βλ. Σχήμα 23) . Στη συνέχεια το 31 κατεργάσθηκε σε ξηρό DMF με NaN₃ , στους 110°C επί 5h , και έδωσε δύο κύρια προϊόντα (Χ.Λ.Σ.) με παραπλήσιες

τιμές R_f (0.41 και 0.32 σε εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 8:1) . Χρωματογράφιση του μίγματος των δύο προϊόντων σε στήλη silica-gel , έδωσε μικρές ίσες ποσότητες των δύο προϊόντων σε καθαρή κατάσταση ενώ το κύριο μέρος του μίγματος ελήφθη στην αρχική του κατάσταση . Η ένταση του χρώματος των δύο κηλίδων του μίγματος , σε πλακίδιο Χ.Λ.Σ. , φαινόταν παραπλήσια και αυτό μας δημιούργησε την εντύπωση ότι η αναλογία βάρους των δύο προϊόντων ήταν 1:1 .

Τα ίδια ακριβώς προϊόντα (Χ.Λ.Σ.) προέκυψαν και κατά την επίδραση NaN_3 στον μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-ιωδο-6-δεοξυ-β-L-ιδοπυρανοζίτη (33) , που συνετέθη από το 19 με την μέθοδο των Garregg et al. (βλ. 5.3). Έτσι , το 19 κατεργάσθηκε σε τολουόλιο , στους 70°C , με Pb_3 - ιμιδαζόλιο - στοιχειακό ιώδιο , επί 4h και έδωσε ένα μοναδικό προϊόν , που προφανώς ήταν το 33 . Κατεργασία του 33 με NaN_3 , στις ίδιες ακριβώς συνθήκες όπως και το 31 κατέληξε στο γνωστό μίγμα των δύο προϊόντων .

Τα προϊόντα αυτά απομονώθηκαν με χρωματογραφία και έδειξαν και τα δύο απορρόφηση αζιδίου σε φάσματα I.R. (2100 cm^{-1} , βλ. Σχήματα 23 και 24) . Η μόνη εμφανής διαφορά μεταξύ τους ήταν η διαφορετική χρωματογραφική συμπεριφορά τους καθώς και το διαφορετικό χρώμα κηλίδας που εμφάνιζαν κατά τον ψεκασμό του πλακιδίου Χ.Λ.Σ. με θειικό οξύ και την εν συνεχεία θέρμανσή του (R_f 0.32 - χρώμα μαύρο , R_f 0.30 - χρώμα αρχικά κιτρινοκαφέ και στη συνέχεια μαύρο) . Σύγκριση της χρωματογραφικής συμπεριφοράς του μίγματος των δύο ουσιών σε πλακίδιο Χ.Λ.Σ. (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 6:1) , έχοντας σαν μάρτυρα τον μεθυλο-6-αζιδο-6-δεοξυ-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (25) έδειξε ότι το βραδύτερα κινούμενο συστατικό του μίγματος συμφωνούσε σε τιμή R_f και χρώμα με τον μάρτυρα . Μας δημιουργήθηκε λοιπόν η εντύπωση ότι το ταχύτερα κινούμενο συστατικό του μίγματος ήταν το επιθυμητό μεθυλο-6-αζιδο-6-δεοξυ-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-β-L-ιδοπυρανοζίτη (32) , ενώ το βραδύτερα κινούμενο ήταν το αντίστοιχο D-γλυκοπυρανοζυλο-ανάλογο 25 . Το τελευταίο αυτό προϊόν θα μπορούσε να προέρχεται από ρακεμοποίηση στον C-5 άνθρακα .

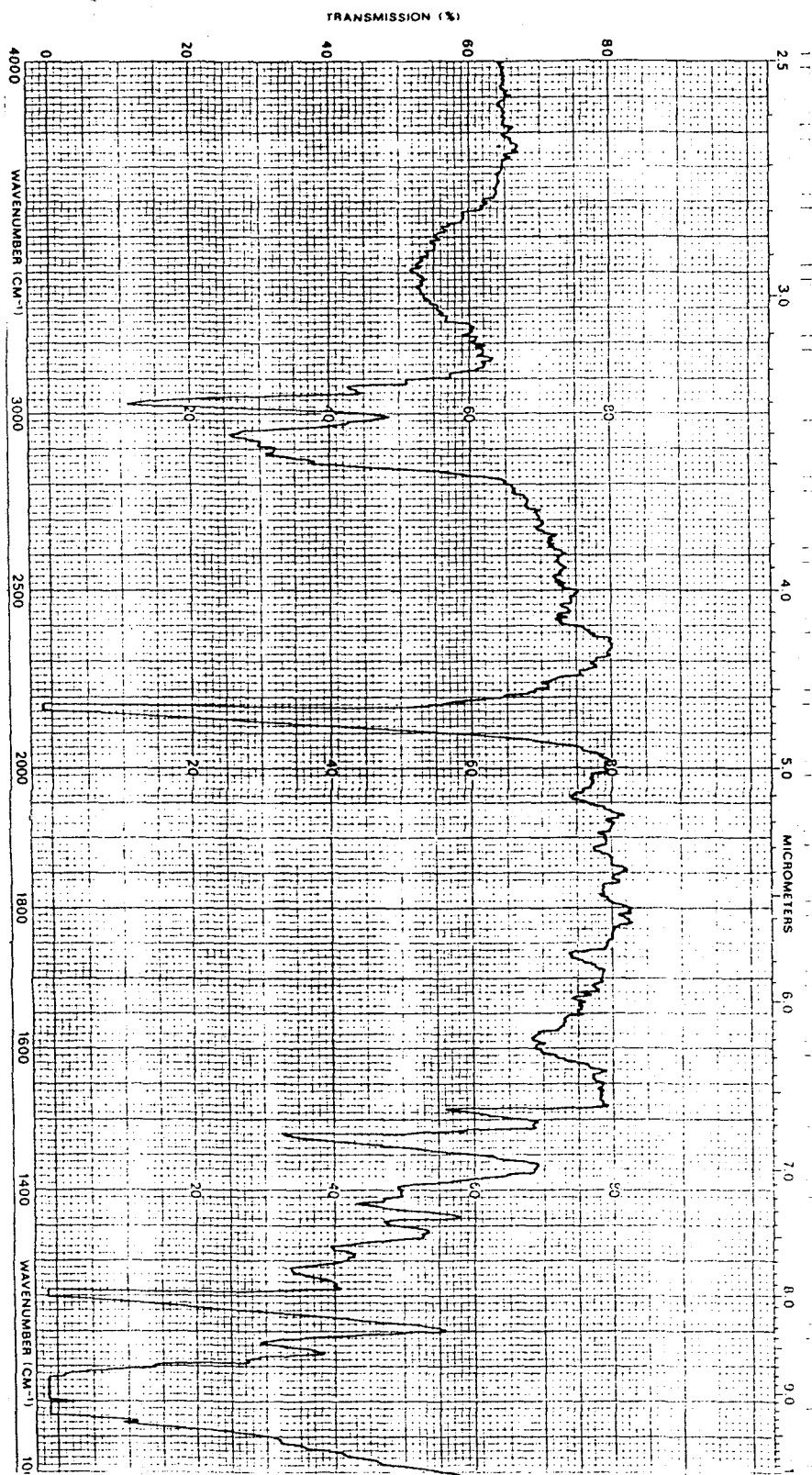
Παρ' όλα αυτά φάσματα $^1\text{H NMR}$ 400 MHz έδειξαν ότι το μεν ταχύτερα κινούμενο προϊόν είχε σύζευξη $J_{4,5} = 4.5\text{ Hz}$ ενώ το βραδύτερα κινούμενο $J_{4,5} = 4.0\text{ Hz}$ (βλ. Πίνακα 9). Οι συζεύξεις αυτές πείθουν ότι τα H_4 και H_5 πρωτόνια των δύο αυτών προϊόντων βρίσκονται σε αξονική - ισημερινή διεύθετηση μεταξύ τους και κατά συνέπεια έχουν και τα δύο την L-ιδοπυρανοζυλο-δομή (η αντίστοιχη σύζευξη του D-γλυκοπυρανοζυλο- αναλόγου είναι 9.8 Hz) . Οι $J_{1,2}$ συζεύξεις των δύο προϊόντων ήταν 5.8 Hz για το ταχύτερα κινούμενο και 3.2 Hz για το βραδύτερα κινούμενο . Από το μέτρο των τελευταίων αυτών συζεύξεων



Φάσμα I.R. του μεθυλο-2,3,4-τρι-0-βενζυλο-6-αζιδο-6-δεοξυ-α-L-
 ιδοπυρανοζίτη (34) σε λεπτό υμένιο .

Σχήμα 23

144



Φάσμα I.R. του μεθυλο 2,3,4-τρι-0-βενζυλο-6-αζιδο-6-δεοξυ-
β-*D*-ιδοπυρανοζίτη (32) , σε CHCl₃ .

Σχήμα 24

1000
1000
1000

προκύπτει ότι το μεν ταχύτερα κινούμενο προϊόν αποτελεί τον μεθυλο-6-αζιδο-6-δεοξυ-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-α-L-ιδοπυρανοζίτη (34) και το βραδύτερα κινούμενο το επιθυμητό προϊόν μεθυλο-6-αζιδο-6-δεοξυ-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-β-L-ιδοπυρανοζίτης (32) .

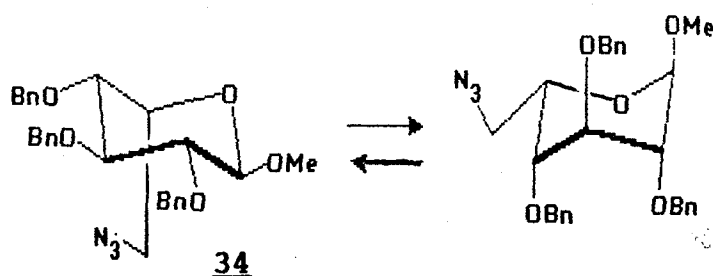
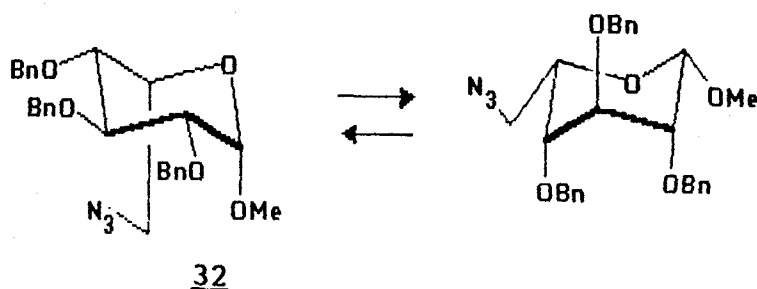
Είναι προφανές λοιπόν ότι κατά την υποκατάσταση της μεθανοσουλφονικής ομάδας (ή του ιωδίου) από το αζίδιο έλαβε χώρα διάνοιξη του πυρανικού δακτυλίου , η οποία κατά το μετέπειτα κλείσιμο του δακτυλίου οδήγησε στον σχηματισμό των δύο ανωμερών μορφών. Παραδείγματα σχηματισμού προϊόντων που προέρχονται από τη διάνοιξη του πυρανικού δακτυλίου , κατά την υποκατάσταση σουλφονυλοξυ-ομάδας από αζίδιο , έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία (βλ. 3.1) μόνο για την περίπτωση που η σουλφονυλοξυ-ομάδα βρίσκεται σε άνθρακα του δακτυλίου (δευτεροταγή) . Αντίθετα η υποκατάσταση εξωκυκλικής σουλφονυλοξυ-ομάδας από αζίδιο θεωρείται ότι προχωρεί χωρίς κανένα εμπόδιο (βλ. 3.1) . Το συμπέρασμα αυτό βέβαια έχει προκύψει από παρατηρήσεις που αφορούσαν τους D-γλυκοπυρανοζίτες, ενώ οι L-ιδοπυρανοζίτες αποτελούν , όπως διαπιστώνουμε , μιά διαφορετική περίπτωση . Η διαφορά έγκειται μάλλον στο ότι το εξωκυκλικό τμήμα των L-ιδοπυρανοζιτών είναι πολύ κοντά στο οξυγόνο του δακτυλίου (O₅) και έτσι η προσέγγιση του φορτισμένου αζιδίου στον C₆ παρεμποδίζεται ισχυρά από το ηλεκτρονικό νέφος αυτού του οξυγόνου . Το σύστημα προκειμένου να ξεπεράσει αυτό το εμπόδιο προχωρεί στη διάνοιξη του δακτυλίου οπότε παύουν οι αυξημένες απώσεις , δημιουργείται το ενεργοποιημένο ενδιάμεσο και προχωρεί η υποκατάσταση . Το κλείσιμο του δακτυλίου που ακολουθεί οδηγεί όπως είναι φυσικό σε μίγμα των δύο ανωμερών και όπως φαίνεται, με Χ.Λ.Σ. , σε ίσες μάλλον ποσότητες . Πρέπει να τονίσουμε ότι μοριακά μοντέλλα της C1 και 1C διαμορφώσεων του μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-Ο-μεθυλοσουλφονυλο-β-L-ιδοπυρανοζίτη (31) που σχεδιάστηκαν με τη βοήθεια υπολογισμών ελάχιστης ενέργειας από ηλεκτρονικό υπολογιστή¹⁸⁶ , επιβεβαίωσαν (στο μέτρο της αξιοπιστίας τους) την παραπάνω υπόθεσή μας .

7.1.2 Διαμόρφωση των βενζυλιωμένων L-ιδοπυρανοζιτών .

Οι Usui et al.¹⁸⁷ καθώς και οι Matsuda et al.¹⁸⁸ σε συνθετικές εργασίες τους σχετικές με ανάλογα αμινογλυκοζιτών , ανέφεραν ότι οι ελεύθεροι 6-αμινο- ή 6-αζιδο-6-δεοξυ- και 2,6-διαμινο-2,6-διδεοξυ-β-L-ιδοπυρανοζίτες παρουσιάζουν τιμές

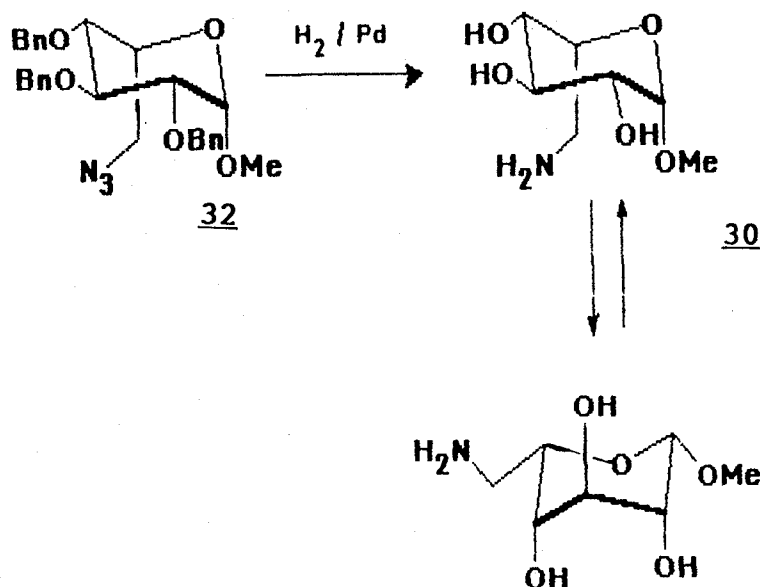
για τις $J_{2,3}$, $J_{3,4}$ και $J_{4,5}$ συζεύξεις τους που είναι 2 - 4 Hz. Οι τιμές αυτές θεωρούνται τυπικές της 1C (L) διαμορφώσεως και έτσι κατέληξαν ότι οι L-ιδιοπυρανοζίτες που εξέτασαν υιοθετούν σε διαλύματά τους τη διαμόρφωση αυτή κατ' αποκλειστικότητα και ανεξάρτητα από τον όγκο του άγλυκου μέρους. Οι αντίστοιχοι α-L-ιδιοπυρανοζίτες παρουσίασαν, στις μελέτες αυτές, συζεύξεις που είναι κατά 0.5 - 2 Hz μεγαλύτερες των β-L-ιδιοπυρανοζιτών και κατά συνέπεια οι συγγραφείς θεώρησαν ότι σε διαλύματά αυτών των ουσιών υπάρχει ισορροπία μεταξύ της 1C (L) και C1 (L) διαμορφώσεως. Επίσης, η προστασία των υδροξυλομάδων των L-ιδιοπυρανοζιτών με ακετυλο-ομάδες θεωρήθηκε ότι ευνοεί την 1C (L) διαμόρφωσή τους. Στοιχεία σχετικά με την επίδραση που μπορεί να έχει η προστασία των υδροξυλομάδων με βενζυλο-ομάδες δεν έχουν, απ' όσο γνωρίζουμε, αναφερθεί.

Στον Πίνακα 9 παραθέτουμε τις συζεύξεις που παρουσίασαν οι 2,3,4-τρι-Ο-βενζυλιωμένοι L-ιδιοπυρανοζίτες που συνετέθησαν κατά την παρούσα εργασία. Οι συζεύξεις αυτές δείχνουν ότι υφίσταται μία ισορροπία μεταξύ της 1C (L) και C1 (L) διαμορφώσεως τόσο για τους β-L-ιδιοπυρανοζίτες 19 και 32 όσο και για τον α-L-ιδιοπυρανοζίτη 34. Η διαφορετική αυτή συμπεριφορά των βενζυλιωμένων β-L-ιδιοπυρανοζιτών σε σχέση με τα ελεύθερα παράγωγα που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία πιθανόν να οφείλεται στο ότι οι αξονικές βενζυλοξυ-ομάδες της 1C (L) διαμορφώσεως παρουσιάζουν ισχυρότερες μεταξύ τους απώσεις (βρίσκονται σε 1,3-σπ-διαξονική σχέση) απ' ότι οι υδροξυλομάδες και έτσι ευνοείται σε ένα μεγάλο βαθμό η C1 (L) διαμόρφωση.



7.1.3 Σύνθεση του μεθυλο-6-αμινο-6-δεοξυ-β-L-ιδιοπυρανοζίτη (30).

Η σύνθεση του 30 επιτεύχθηκε στη συνέχεια, με την καταλυτική υδρογόνωση και υδρογονόλυση του 32:



Με τη σύνθεση του 30 σε ικανοποιητική απόδοση από το 19, ολοκληρώθηκε η σύνθεση - μοντέλλο που θα μπορούσε να εφαρμοσθεί στα μόρια της παρομαμίνης και νεαμίνης ώστε να επιτευχθεί η σύνθεση των 5'-επιμερών τους.

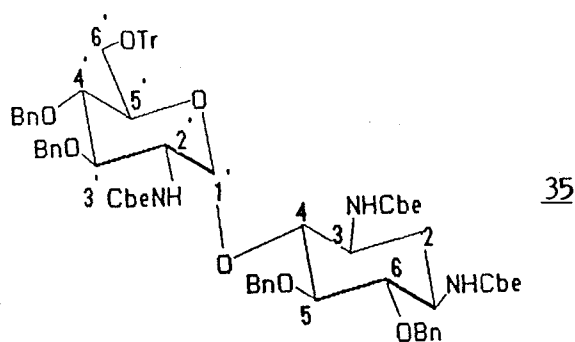
ΠΙΝΑΚΑΣ 9

Σταθερές συζεύξεως (Hz) $^1\text{H NMR}$ 400 MHz βενζυλιωμένων L-ιδιοπυρανοζιτών σε CDCl_3 .

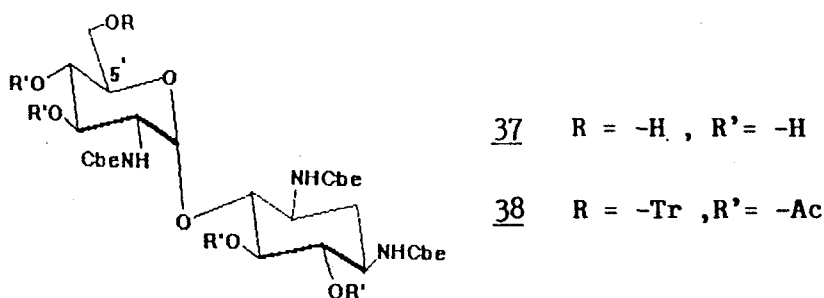
Ενωση	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
<u>31</u>	2.7	6.5	6.5	4.0	4.5	4.0	10.8
<u>32</u>	5.8	6.5	6.6	4.5	6.3	4.3	10.7
<u>34</u>	3.2	5.6	5.5	4.0	9.1	3.8	12.9

8.1.2 Οι προσπάθειες για τη σύνθεση ενός πλήρως Ο-βενζυλιωμένου 6'-δεοξυ-6'-ιωδο-παραγωγού της Παρομαμίνης .

Οι σκέψεις αυτές μας οδήγησαν να επιχειρήσουμε κατ' αρχήν τη σύνθεση της 1,3,2'-τρι-N-αιθοξυ-καρβονυλο-5,6,3',4'-τετρα Ο-βενζυλο-6'-Ο-τριτυλο-παραομαμίνης (35) . Το προϊόν αυτό όντας ανάλογο του 15 (βλ. 5.3) θα μπορούσε να οδηγήσει με τη γνωστή αλληλουχία αντιδράσεων (αποτριτυλίωση - ιωδίωση - αφυδραλογόνωση) στο επιθυμητό 5',6'-ακόρεστο σύστημα .



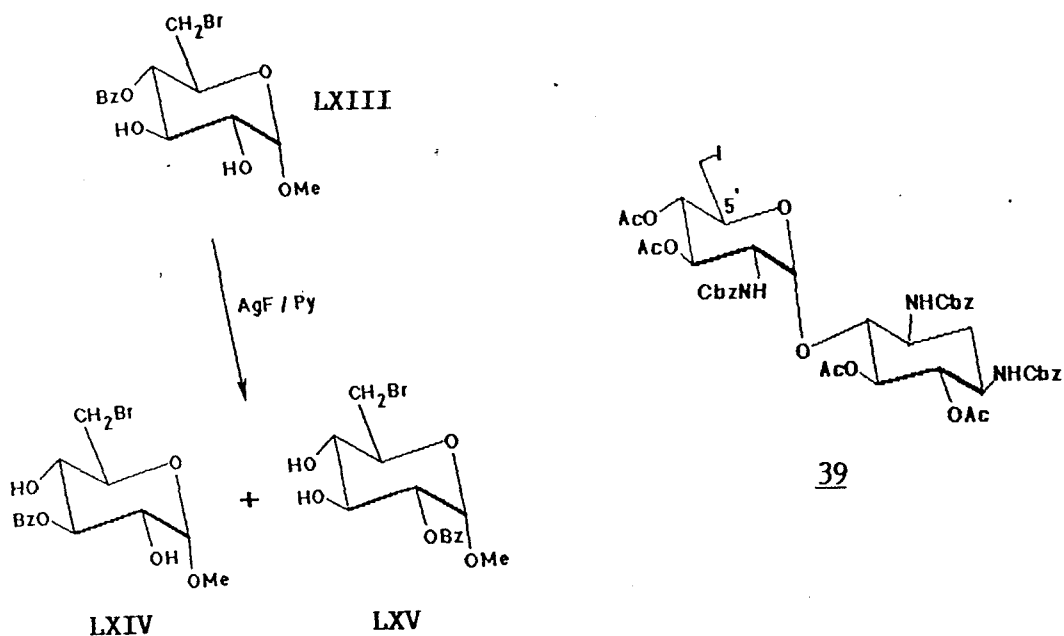
Έτσι ξεκινώντας από την παρομομυκίνη I συνθέσαμε με μεθανόλυση¹⁸⁹ την υδροχλωρική παρομαμίνη (36) σε 90% απόδοση . Κατεργασία στη συνέχεια διαλύματος του 36 σε ακετόνη / νερό (1:1) , με ClCOOEt παρουσία Na₂CO₃ , έδωσε μετά 5h το 37 σε 65% απόδοση . Τριτυλίωση και μετέπειτα in situ ακετυλίωση του 37 , έδωσε το 38 , συνοδευόμενο από μερικώς ακετυλιωμένα 6'-Ο-τριτυλο-παραγωγά αλλά και το αντίστοιχο πλήρως ακετυλιωμένο παράγωγο . Μετά χρωματογραφία στήλης το 38 απομονώθηκε σε 40% απόδοση .



Επιχειρώντας την καθολική Ο-βενζυλίωση του 38 στις βελτιωμένες συνθήκες CTP, ώστε να προκύψει το 35, διαπιστώσαμε ότι μετά 3h είχε σχηματισθεί ένα σύνθετο μίγμα προϊόντων. Από το μίγμα αυτό δεν μπορούσε να διακριθεί κάποιο κύριο προϊόν ακόμη και όταν ο χρόνος της αντιδράσεως παρατάθηκε μέχρι τις 24h. Προφανώς το μίγμα αυτό αποτελούταν από προϊόντα με συνδυασμούς βενζυλιωμένων, ακετυλιωμένων και ελεύθερων υδροξυλομάδων. Πλήρης Ο-βενζυλίωση λοιπόν του 38, στις συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν, δεν ήταν δυνατή.

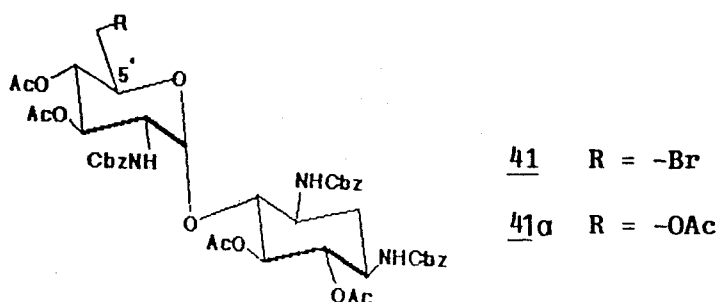
8.1.3 Σύνθεση της 1,3,2'-τρι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-5,6,3',4'-τετρα-Ο-ακετυλο-6'-δεοξυ-6'-ιωδο-παρομαμίνης (39).

Τα αποτελέσματα που αναφέραμε στην προηγούμενη παράγραφο δεν ήταν βέβαια καθόλου ενθαρρυντικά για την πραγματοποίηση της σύνθεσης του 5',6'-ακορέστου συστήματος, όπως αυτή είχε σχεδιασθεί μέσω του 35. Έχοντας διαπιστώσει τη δυσκολία συνθέσεως καθολικώς Ο-βενζυλιωμένων παραγώγων της παρομαμίνης, σκεφθήκαμε να επιδιώξουμε τη σύνθεση του αναγκαίου 5',6'-ακορέστου συστήματος, μέσω της πλήρως Ο-ακετυλιωμένης 1,3,2'-τρι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-5,6,3',4'-τετρα-Ο-ακετυλο-6'-δεοξυ-6'-ιωδο-Παρομαμίνης (39). Η αφυδραλογόνωση του 39 δεν θα μπορούσε βέβαια να επιχειρηθεί με τη χρήση ισχυρής βάσεως, για τους λόγους που αναφέραμε προηγουμένως, αλλά η χρήση του φθοριούχου αργύρου θα μπορούσε να δώσει μιά λύση σ' αυτό το πρόβλημα. Πρέπει να τονίσουμε άλλωστε ότι η χρήση ενός πλήρως Ο-ακετυλιωμένου παραγώγου, όπως το 39, ήταν πλέον η μόνη πιθανή λύση στο πρόβλημα της συνθέσεως του 5',6'-ακορέστου συστήματος, έχοντας σαν πρώτη ύλη την παρομομυκίνη I. Η διαπίστωση αυτή γίνεται φανερή από την αποτυχία συνθέσεως του Ο-βενζυλιωμένου 35, αλλά και από το γεγονός ότι ο AgF παρουσιάζει δράση διαφορετική από την αφυδραλογόνωση όταν επιδρά σε 6-ιωδίδιο που έχει ελεύθερες υδροξυλομάδες. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε ότι η επίδραση AgF σε διάλυμα του LXIII σε πυριδίνη οδήγησε¹⁹⁰ στα LXIV και LXV, ενώ προϊόν αφυδραλογονώσεως δεν βρέθηκε στο μίγμα των προϊόντων.



Κατεργασία λοιπόν διαλύματος της υδροχλωρικής παρομαμίνης σε διοξάνιο / νερό (1:1), με N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-ηλεκτριμίδιο παρουσία ανθρακικού νατρίου, οδήγησε μετά 5h στην 1,3,2'-τρι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-παρομαμίνη (**40**), σε 80 % απόδοση. Στη συνέχεια, το **40** κατεργάσθηκε σε ξηρό DMF, με τριφαινυλο-φωσφίνη και NBS, στους 50°C, επί 5 ημέρες. Το μίγμα που προέκυψε συμπυκνώθηκε έως ξηρού και κατεργασία του υπολείμματος με άνυδρο αιθέρα έδωσε ένα καφετί στερεό. Το στερεό αυτό αφού πλύθηκε με επανειλημμένα με αιθέρα για να απομακρυνθεί το τριφαινυλο-φωσφινόξειδιο που είχε παραχθεί, διαλύθηκε σε ξηρή πυριδίνη και ακετυλιώθηκε με οξικό ανυδρίτη. Μετά τρεις ημέρες ήταν δυνατόν να διακριθούν με Χ.Λ.Σ. δύο προϊόντα (R_f 0.83 και 0.70, εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 2:3). Όταν επιχειρήθηκε διαχωρισμός των προϊόντων αυτών σε στήλη silica-gel, με διαλύτη εκλούσεως εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 1:1, μικρές μόνο ποσότητες και των δύο αποκτήθηκαν. Εκλούση της στήλης με μεθανόλη έδειξε ότι η κύρια μάζα των προϊόντων είχε παραμείνει στη στήλη, παρ' όλο που με το χρησιμοποιηθέν σύστημα εκλούσεως τα προϊόντα αυτά αναπτύσσονταν κανονικά σε πλακίδιο Χ.Λ.Σ. Όταν όμως ο χρωματογραφικός διαχωρισμός επαναλήφθηκε με σύστημα εκλούσεως $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{AcOEt}$ 5:2, τα δύο προϊόντα διαχωρίσθηκαν κανονικά και δεν έμεινε κάποιο υπόλειμμα στη στήλη. Το ταχύτερα κινούμενο προϊόν αποδείχθηκε από το φάσμα του FAB-MS (βλ. Σχήμα 25) να είναι η 1,3,2'-τρι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-5,6,3',4'-τετρα-O-ακετυλο-6'-δεοξυ-6'-βρωμο-Παρομαμίνη (**41**, $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 956, 958) και το

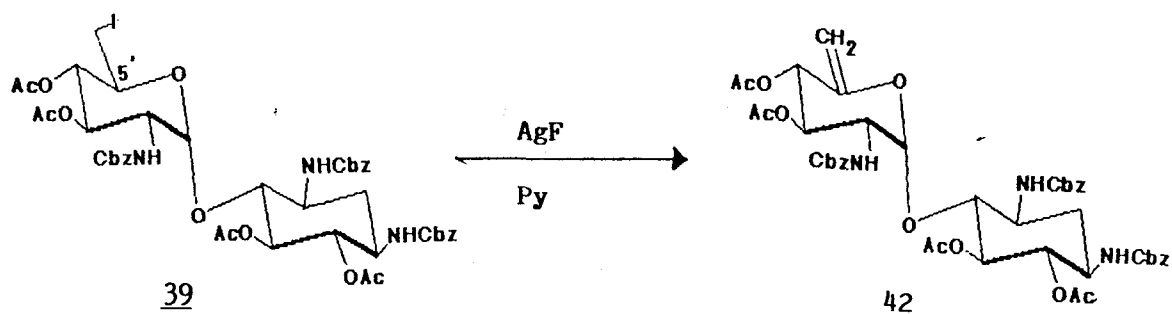
βραδύτερα κινούμενο βρέθηκε , από σύγκριση με μάρτυρα , να είναι η 1,3,2'-τρι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-4,5,3',4',6'-πεντα-O-ακετυλο-παρομαμίνη (41α) . Το 6'-βρωμίδιο 41 αποκτήθηκε από την 1,3,2'-τρι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-παρομαμίνη (40) σε ποσότητα που αντιστοιχούσε σε 53% απόδοση .



Η μετατροπή του 41 στο 39 πραγματοποιήθηκε στη συνέχεια με τη θέρμανση διαλύματος του 41 σε ξηρό DMF , στους 50°C , επί 24h , παρουσία ιωδιούχου καλίου . Το 39 είχε την ίδια ακριβώς χρωματογραφική συμπεριφορά με το 41 σε πλακίδια Χ.Λ.Σ. , με πλειάδα συστημάτων αναπτύξεως . Φάσμα όμως FAB-MS (βλ. Σχήμα 26 , $[M+H]^+$ m/z 1004 , $[M+Na]^+$ m/z 1026) και στοιχειακή ανάλυση του προϊόντος της αντιδράσεως έδειξε ότι η μετατροπή του 41 στο 39 ήταν ποσοτική .

8.1.4 Σύνθεση ενός 5',6'-ακορέστου συστήματος της παρομαμίνης .

Μετά τη σύνθεση του 39 , επιχειρήσαμε την αφυδραλογόνωση του με την επίδραση AgF σε ξηρή πυριδίνη . Η εμπειρία που είχαμε αποκομίσει από τη χρήση του AgF στις συνθέσεις του πέμπτου κεφαλαίου , μας έκανε να δώσουμε ιδιαίτερη προσοχή στη ξηρότητα του διαλύτη και του αντιδραστηρίου . Αφού λοιπόν τηρήθηκαν όλες οι προϋποθέσεις (βλ. 5.1) , το 39 αντέδρασε κανονικά με τον AgF και έδωσε μετά 24h , το επιθυμητό πλήρως O-ακετυλιωμένο 5',6'- ακόρεστο σύστημα 42 , σε 51% απόδοση .



Το 42 παρουσίασε την ίδια χρωματογραφική συμπεριφορά με το αρχικό προϊόν 39 σε πολλά συστήματα αναπτύξεως (Χ.Λ.Σ.) . Μόνο με τη χρήση του συστήματος εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 6:5 , κατορθώσαμε να επιτύχουμε μιά ελάχιστη διαφορά στα R_f αυτών των δύο ουσιών (0.43 για το 42 και 0.40 για το 39) . Μιά επιπλέον διαφορά ήταν ότι το 42 εμφάνιζε ένα κοκκινωπό χρώμα κατά τον ψεκασμό του πλακιδίου Χ.Λ.Σ. με πυκνό θειϊκό οξύ και μετέπειτα θέρμανση του , ενώ το 39 εμφάνιζε αντίστοιχα καφετί χρώμα . Αλληπάλληλες δοκιμές έδειξαν ότι υπήρχαν κάποιοι αστάθμητοι παράγοντες στην πορεία της αντιδράσεως , διότι άλλες φορές το 6'-ιωδίδιο 39 καταναλωνόταν πλήρως κατά την αντίδραση , ενώ άλλες φορές περίσσευε μικρή ποσότητά του (Χ.Λ.Σ.) . Στις τελευταίες αυτές περιπτώσεις το 42 δεν μπορούσε να ληφθεί σε καθαρή κατάσταση διότι ο διαχωρισμός του από το 39 ήταν ανέφικτος με χρωματογραφία στήλης . Σε όλες τις περιπτώσεις κάποια βραδύτερα κινούμενα παραπροϊόντα ήταν παρόντα σε μικρές ποσότητες (Χ.Λ.Σ.) . Τα προϊόντα αυτά μπορούσαν να διαχωρισθούν εύκολα από το κύριο προϊόν με χρωματογραφία στήλης και ίσως αποτελούσαν κάποια 6'-δεοξυ-6'-φθορο-παράγωγα , κατ' αναλογία με την παρατήρηση^{190α} σχηματισμού τέτοιων προϊόντων κατά την επίδραση AgF σε 6-δεοξυ-6-βρωμο-πυρανοζίτες .

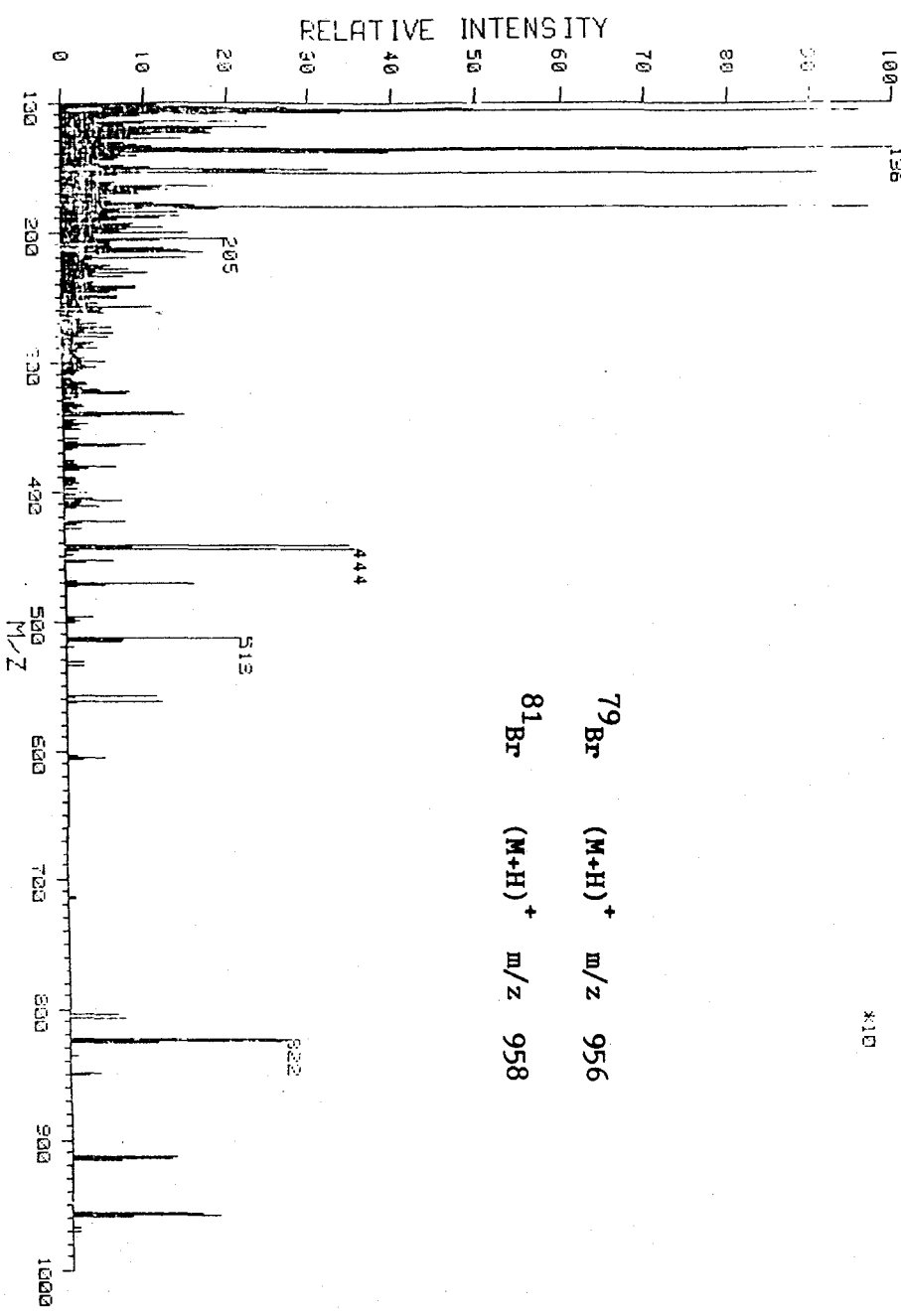
Η δομή του 42 επιβεβαιώθηκε με φάσμα FAB-MS (βλ. Σχήμα 27). Το φάσμα αυτό έδειξε μοριακά ιόντα $[M+H]^+$ m/z 876 , $[M+Na]^+$ m/z 898 και $[M+K]^+$ m/z 914 , επισημαίνοντας ένα μοριακό βάρος 875 .

Πρέπει να σημειώσουμε ότι η επίδραση του AgF στο Ο-ακετυλιωμένο 6'-βρωμίδιο 41 άφησε το αρχικό προϊόν ανέπαφο και έδειξε κατ' αυτόν τον τρόπο το πόσο ευαίσθητη είναι η αφυδραλογόνωση των Ο-ακετυλιωμένων 6'-αλογονιδίων της , παρομαίνης με AgF .

GRAPHS NG-7 IN 3-NBA MATRIX

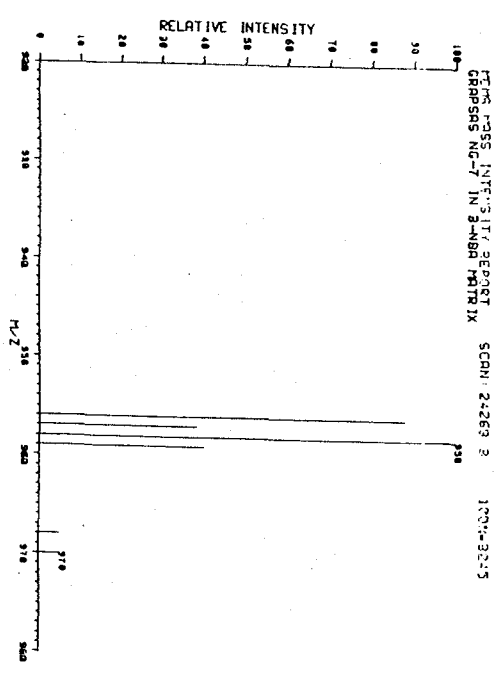
SCAN: 24269 2

x10



Φάσμα FAB-MS της 1,3,2'-τρι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-4,5,3',4'-τετρα-O-
 αμετυλο-6'-βρωμο-6'δεοξυ-παροχαιλίνης (41)

Σχήμα 25

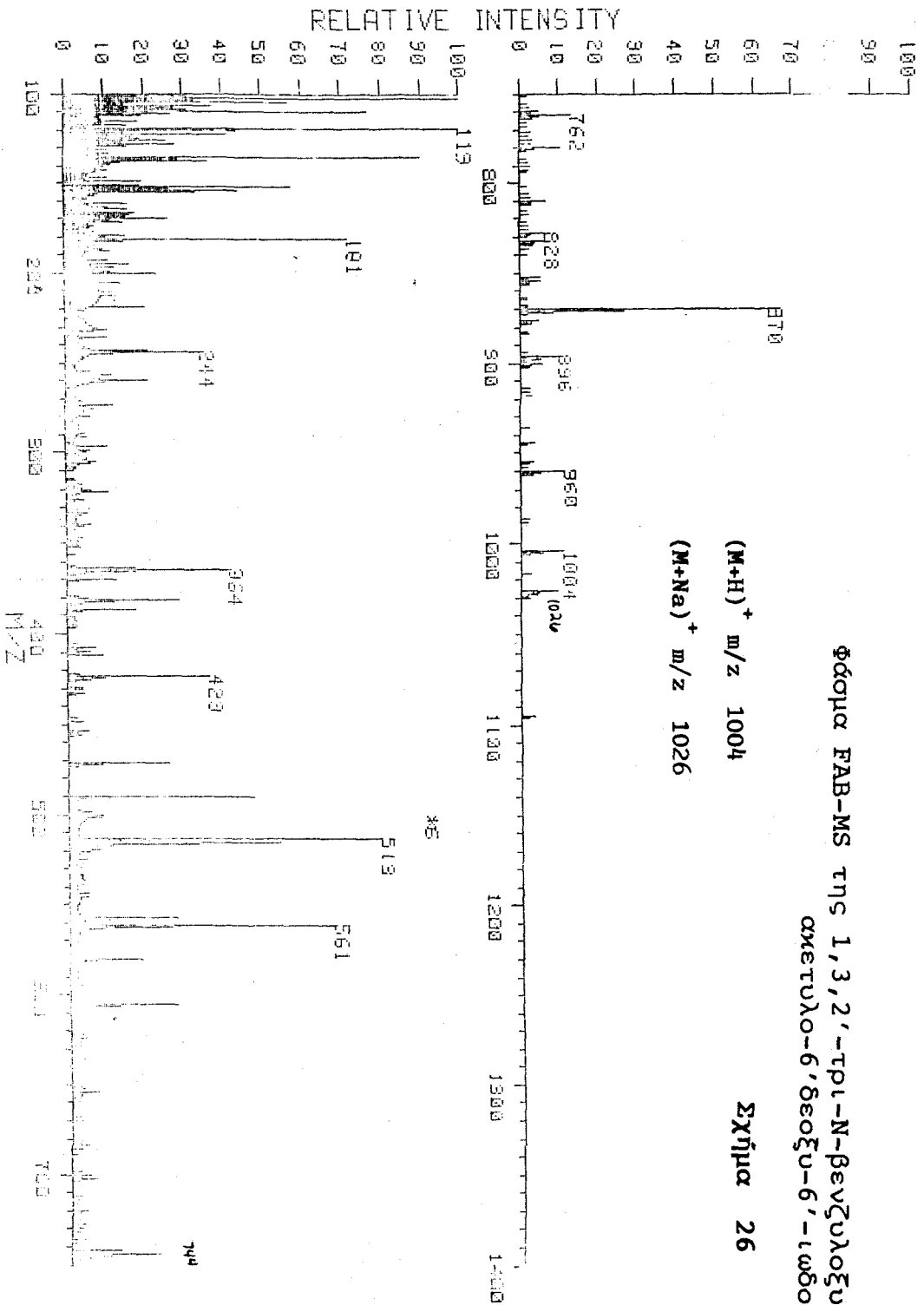


GRAPHS/GEORGIO IS NG-9 LOW RES FAB MS MATRIX OTT/DTE

φάσμα FAB-MS της 1,3,2'-τρι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-5,6,3',4'-τετρα-O-
ακετυλο-6'δεοξυ-6'-ιωδο-παροχαιμίνης (39) .

(M+H)⁺ m/z 1004
(M+Na)⁺ m/z 1026

Σχήμα 26



8.1.5 Υδροβορίωση του 5',6'-ακορέστου συστήματος της παρομαμίνης .

Η σύνθεση του 42 αποτέλεσε ένα σημαντικό βήμα στη σύνθεση της 5'-επι-παρομαμίνης . Η ευαισθησία όμως των Ο-ακετυλο-ομάδων που έφερε , έναντι του διβορανίου μας έκανε να επιδιώξουμε τη σύνθεση του Ο-βενζυλιωμένου αναλόγου του 43 . Η κατεργασία , όμως , του 42 στις βελτιωμένες συνθήκες CTP οδήγησε σε σύνθετο μίγμα προϊόντων , από τα οποία το 43 μπόρεσε να απομονωθεί σε ελάχιστη μόνο ποσότητα . Προσπαθώντας να ξεπεράσουμε αυτήν τη δυσκολία , στραφήκαμε στη σύνθεση του Ο-σιλυλιωμένου αναλόγου του 42 (44) . Έτσι , το 42 κατεργάστηκε με KCN σε μεθανόλη επί 24h , ώστε να απομακρυνθούν οι Ο-ακετυλο-ομάδες . Στη συνέχεια το διάλυμα αφαλατώθηκε με ρητίνη Dowex - MR12 , ο διαλύτης απομακρύνθηκε και το υπόλειμμα σιλυλιώθηκε με την επίδραση μίγματος τριμεθυλο-σιλυλο-χλωριδίου και εξαμεθυλο-δι-σιλαζανίου (1:3) σε ξηρή πυριδίνη , γιά να δώσει το 44 .

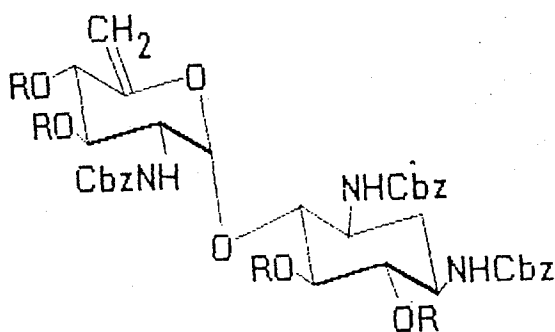
Το 44 ήταν πλέον κατάλληλο κατά τις εκτιμήσεις μας να υδροβοριωθεί και να οδηγήσει στο (C₅)-L-ισομερές της παρομαμίνης . Έτσι , κατεργασία του 44 με διβοράνιο σε THF , υπό ατμόσφαιρα αζώτου , και μετέπειτα αλκαλική οξείδωση με H₂O₂/ NaOH οδήγησε σε ένα μοναδικό προϊόν . Το προϊόν αυτό προκειμένου να ταυτοποιηθεί , Ο-σιλυλιώθηκε στον (C₆)-άνθρακα και έδωσε το 45 . Σύγκριση της χρωματογραφικής συμπεριφοράς του 45 με το αντίστοιχο (C₅')-D-ισομερές 46 , που προήλθε από τη σιλυλίωση της 1,3,2'-τρι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο παρομαμίνης (40), σε πλακίδιο Χ.Λ.Σ. (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 3:1) έδειξε ότι το 45 κινούταν αργότερα απ' ότι το 46. Η χρωματογραφική αυτή συμπεριφορά των 45 και 46 ήταν ταυτόσημη με τη χρωματογραφική συμπεριφορά των 15 και 19 (βλ. 5.4) , και μας έδειξε ότι το 45 αποτελούσε πιθανότατα την 1,3,2'-τρι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-4,5,3',4',6'-πέντα-Ο-τριμεθυλο-σιλυλο-5'-επι-παρομαμίνη .

8.1.6

Συμπεράσματα

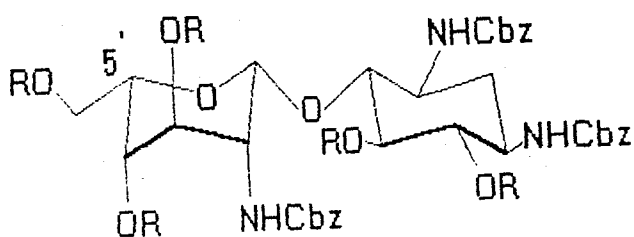
Με την σύνθεση του 45 ολοκληρώνεται κατά το ήμισυ το χημικό τμήμα της εργασίας γιά την (C-5')-επιμερίωση των φυσικών αμινογλυκοζιτών της παρομομυκίνης , νεομυκίνης και

ριβοσταμυκίνης , σύμφωνα με όσα εκτέθηκαν στο 2^ο Κεφάλαιο . Η μετατροπή του 45 στην 5'-επι-νεαμίνη μπορεί , εκτός απρόοπτου , να πραγματοποιηθεί με την μεθοδολογία που αναπτύχθηκε στο 7^ο Κεφάλαιο και σ' αυτό ακριβώς το σημείο θα επικεντρωθούν οι μελλοντικές μας προσπάθειες .

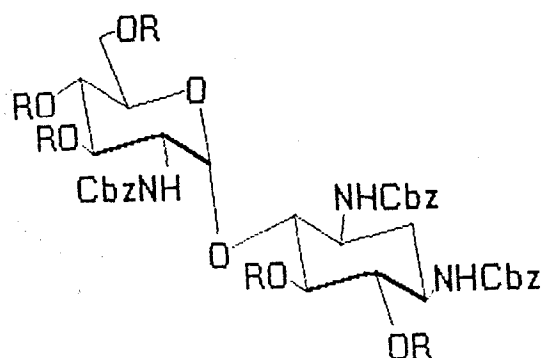


43 R = -Bn

44 R = -SiMe₃



45 R = -SiMe₃



46 R = -SiMe₃

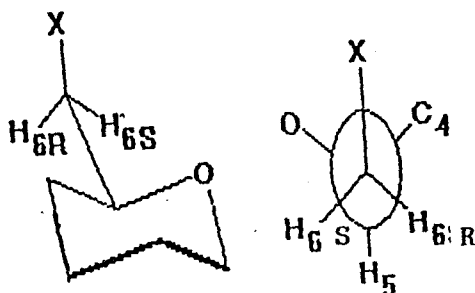
ΜΕΡΟΣ Γ

Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο Ε Ν Α Τ Ο

9. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΤΡΟΦΙΚΗΣ ΙΣΟΜΕΡΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΤΑΓΟΥΣ ΑΝΘΡΑΚΑ ΤΗΣ D-ΓΛΥΚΟΠΥΡΑΝΟΖΗΣ .

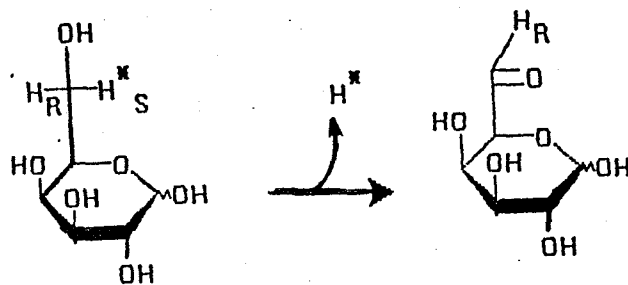
9.1 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΞΩΚΥΚΛΙΚΩΝ ΔΙΑΜΟΡΦΩΜΕΡΩΝ ΤΩΝ D-ΕΞΟΠΥΡΑΝΟΖΩΝ .

Η ανάλυση της διαμορφώσεως της πυρανικής μορφής των εξοζών έχει μέχρι σήμερα περιορισθεί στην μελέτη της στερεοχημείας των ανθράκων του πυρανικού δακτυλίου , και πολύ λίγες αναφορές έχουν γίνει στη στερεοχημεία του εξωκυκλικού άνθρακα C₆ . Ο άνθρακας αυτός στερείται εκ πρώτης όψεως χειρομορφίας , μιάς και η θεωρητικά ελεύθερη περιστροφή του δ-υποκαταστάτη , γύρω από τον C₅-C₆ δεσμό , καθιστά ισοδύναμα τα H₆,_{6'} υδρογόνα . Στη πραγματικότητα όμως , μελέτες¹⁹¹ ¹³C NMR έδειξαν ότι ο χρόνος αποκαταστάσεως του C₆ άνθρακα είναι συγκρίσιμος με τους χρόνους αποκαταστάσεως των ανθράκων του δακτυλίου , και κατά συνέπεια η περιστροφή του εξωκυκλικού τμήματος γύρω από τον C₅-C₆ δεσμό πρέπει να θεωρείται παρεμποδισμένη και αρκετά αργή . Η παρεμποδισμένη περιστροφή έχει σαν επακόλουθο τη διαφοροποίηση των H₆,_{6'} υδρογόνων μεταξύ τους και την ανάδειξη της χειρομορφίας του προ-χειρομορφικού άνθρακα C₆ . Η μελέτη της στερεοχημείας του C₆ προϋποθέτει τη διάκριση των H₆,_{6'} πρωτονίων μεταξύ τους και για τον λόγο αυτό έχουν ονομασθεί¹⁹² H_{6R} (ή pro-R) και H_{6S} (ή pro-S) , ανάλογα με τη χειρομορφία που θα αποκτούσε ο άνθρακας C₆ εάν το συγκεκριμένο υδρογόνο αντικαθίστατο από δευτέριο (βλ. Σχήμα 28) .



Σχήμα 28

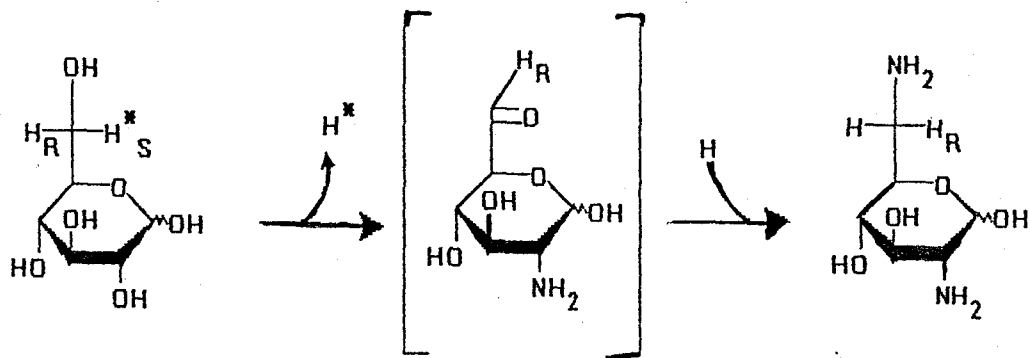
Η μελέτη¹⁹² της ενζυμικής οξειδώσεως της D-γαλακτόζης προς την αντίστοιχη εξο-δι-αλδο-πυρανόζη, έδειξε ότι το ένζυμο πραγματοποιεί την οξείδωση με τη στερεοειδική αφαίρεση ενός συγκεκριμένου πρωτονίου από τον C₆, του H_{6S} (βλ. Σχήμα 29). Διάφορες άλλες αφυδρογονάσες που έχουν εξετασθεί βρέθηκαν να δρουν κατά όμοιο τρόπο¹⁹².



Σχήμα 29

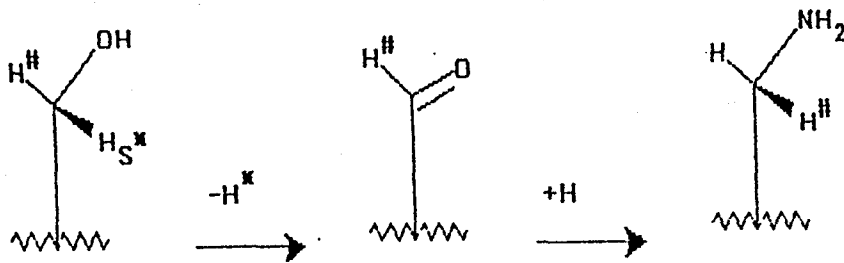
Μελέτη¹⁹³ σχετική με τη βιοσύνθεση της ριβοσταμικίνης έδειξε ότι η βιοσύνθεση του δακτυλίου A (νεοζαμίνη C) προχωρεί μέσω της αντίστοιχης εξο-δι-αλδόζης, που προκύπτει από την αφαίρεση του H_{6S} πρωτονίου της D-γλυκόζης (βλ. Σχήμα 30). Επίσης, σε πιά πρόσφατες μελέτες¹⁹⁴ προτάθηκε ότι σε όλες ανεξαιρέτως τις νεομικίνες, η βιοσύνθεση της νεοζαμίνης C προχωρεί μέσω της στερεοειδικής αφαιρέσεως του H_{6S} και με αναστροφή της δομής του C₆ κατά το στάδιο της απορροφήσεως πρωτονίου από το μέσον της καλλιέργειας (βλ. Σχήμα 31).

Είναι σαφές ότι η φύση αναγνωρίζει την "αφανή" χειρομορφία του C₆ και τη χρησιμοποιεί κατά την επέμβασή της στη θέση αυτή.



Σχήμα 30

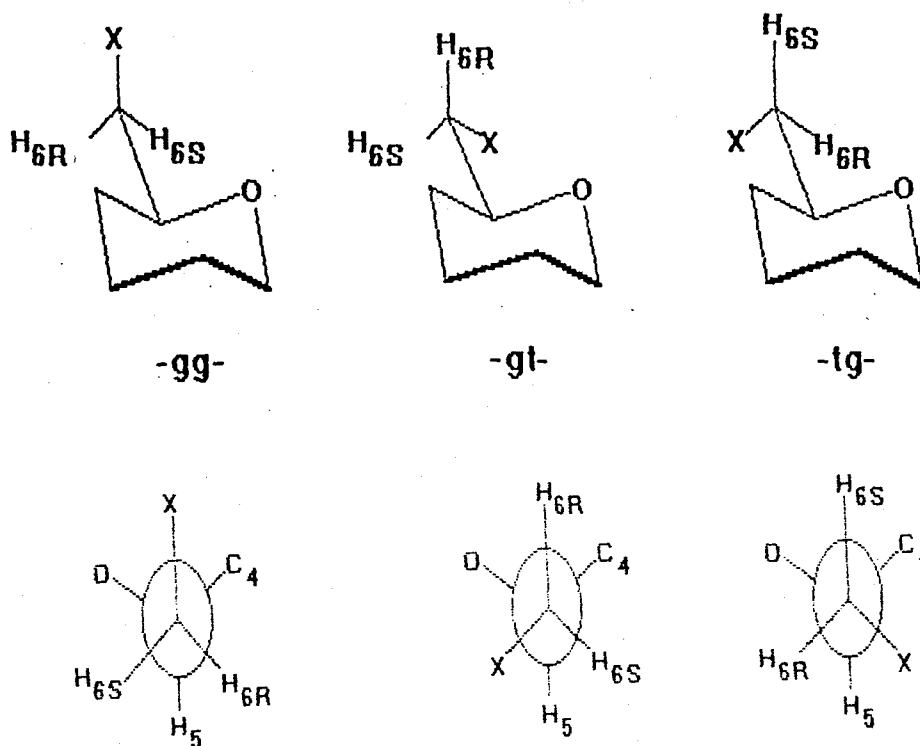
Η μελέτη της στεreoχημείας του C_6 των D-εξοπυρανοζών , συνίσταται ουσιαστικώς στη διευκρίνιση της κατανομής των στροφομερών που ανακύπτουν από την περιστροφή του εξωκυκλικού τμήματος , γύρω από τον $C_5 - C_6$ δεσμό . Η κατανομή , ειδικότερα , των στροφομερών αυτών σε D-γλυκοπυρανοζυλο-δομές , έχει μιά ιδιαίτερη σημασία λόγω της συχνότητας με την οποία απαντώνται οι δομές αυτές σε πολλά φυσικά προϊόντα , όπως π.χ. οι 1,6-πολυσακχαρίτες και οι αμινογλυκοζίτες .



Σχήμα 31

9.2 ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΕΣ ΑΠΟΦΥΞΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΤΡΟΦΙΚΗ ΙΣΟΜΕΡΕΙΑ ΤΩΝ D-ΕΞΟΠΥΡΑΝΟΖΩΝ.

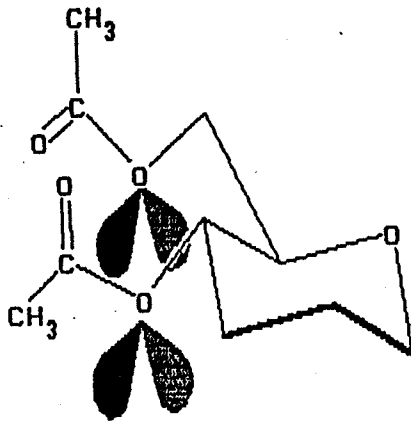
Από το 1969, οι Hall et al.¹⁹⁵, βασιζόμενοι στις spin-spin συζεύξεις $J_{5,6R}$ και $J_{5,6S}$ 6-O-ακετυλο-παραγώγων της D-γλυκοκυρανόζης, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι από τα τρία πιθανά στροφομερή γύρω από τον δεσμό C₅-C₆, τα παράγωγα αυτά προτιμούν το -gg- (Σχήμα 32). Την προτίμηση αυτή την απέδωσαν στο ότι, το μεν -tg- στροφομερές δεν ευνοείται λόγω απωστικής αλληλεπίδρασης μεταξύ των 4- και 6-υποκαταστατών (του τύπου της 1,3-syn-διαξονικής απώσεως) και αφ' ετέρου στο ότι, το τρίτο πιθανό στροφομερές -gt-, δεν ευνοείται λόγω απωστικών αλληλεπιδράσεων διπολικής φύσεως μεταξύ του 6-υποκαταστάτη και του οξυγόνου του δακτυλίου (O₅, Σχήμα 33).



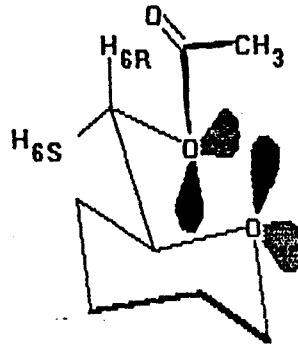
Σχήμα 32

Μετάπειτα μελέτες με την 6-δεοξυ-6-φθορο-D-γλυκοπυραν-όζη¹⁹⁶ και την πεντα-Ο-ακετυλο-D-γλυκοπυρανόζη¹⁹⁷, έδειξαν να επιβεβαιώνουν τα συμπεράσματα αυτά, αν και κατά τον ίδιο χρόνο οι Lemieux και Martin¹⁹⁸ είχαν την άποψη ότι τα ακετυλιωμένα ή ελεύθερα παράγωγα της D-γλυκοπυρανόζης υιοθετούν κατά κύριο λόγο, την -gt- διαμόρφωση σε διαλύματά τους. Στο ίδιο συμπέρασμα έφθασαν και οι Liu και Nakanishi²⁰³, βασιζόμενοι σε μετρήσεις οπτικής στροφικής ικανότητας βενζοϋλιωμένων παραγώγων της D-γλυκόζης. Η διαφορά εκτιμήσεων οφείλετο κυρίως στη δυσκολία να διακρίνει κανείς με βεβαιότητα, ποιά από τις δύο συζεύξεις, μεταξύ του H₅ και των H_{6,6'}, αντιστοιχεί στη J_{5,6R} και ποιά στη J_{5,6S}, αλλά και στην τάση να γενικευθούν συμπεράσματα που προέκυψαν για συγκεκριμένα παράγωγα.

Η στερεοεκλεκτική σύνθεση από τους Ohruj et al.¹⁹⁹, των (6R)-και (6S)-(6-²H₁)-D-γλυκοπυρανόζη, καθώς και των (6R)-και (6S)-(6-²H₁)-D-γαλακτοπυρανόζη, επέτρεψε να αναγνωρισθούν με βεβαιότητα οι J_{5,6R} και J_{5,6S} συζεύξεις αυτών των παραγώγων και οδήγησαν σε βάσιμα αποτελέσματα²⁰⁰, σχετικά με τις διαμορφώσεις που προτιμώνται κατά την περιστροφή γύρω από τον του C₅ - C₆ δεσμό. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, τα παράγωγα της D-γλυκοπυρανόζης προτιμούν, κατά κύριο λόγο, το -gg- στροφομερές (> 53%), σημαντικό είναι όμως και το ποσοστό συμμετοχής στη συνολική δομή, του -gt- που σε ορισμένες περιπτώσεις πλησιάζει το 50% (28 - 47%). Αντίθετα τα παράγωγα της D - γαλακτοπυρανόζης παρουσιάζουν χαμηλό ποσοστό - gg- (< 25%), ενώ τα ποσοστά των δύο άλλων πιθανών στροφομερών είναι περίπου ίσα. Τα αποτελέσματα αυτά βοήθησαν να γίνουν, εν μέρει, κατανοητοί οι παράγοντες που ρυθμίζουν την κατανομή των συγκεκριμένων στροφομερών και να αποκτηθεί μιά σχετική βεβαιότητα κατά την μελέτη άλλων παραγώγων της D-γλυκο- και D-γαλακτο-πυρανόζης, όσο και άλλων D-εξοπυρανοζών και πολυσακχαριτών²⁰¹. Έτσι, το χαμηλό ποσοστό του -tg-, στα παράγωγα της D-γλυκοπυρανόζης αποδόθηκε, όπως και παλαιότερα, στην παρεμποδιστική "1,3-syn-διαξονική αλληλεπίδραση" μεταξύ των 4- και 6-υποκαταστατών (που εισήγαγαν οι Hall et al.¹⁹⁵), και στην ίδια αυτή αλληλεπίδραση αποδόθηκε επίσης το χαμηλό ποσοστό του -gg- στα παράγωγα της D-γαλακτοπυρανόζης (Σχήμα 34). Το υψηλό ποσοστό του -gg-, στα παράγωγα της D-γλυκοπυρανόζης, αποδόθηκε στο ότι ευνοείται από το φαινόμενο -gauche-^{200,202} και στο ότι είναι η πιά σταθερή διαμόρφωση πάνω από τον πυρανικό δακτύλιο, μιά και δεν έχει τα μειονεκτήματα των δύο άλλων πιθανών διαμορφώσεων^{195,200} (αλληλεπίδραση μεταξύ 4 - και 6 - υποκαταστατών και μεταξύ 6-υποκαταστάτη και O₅).



Αλληλεπίδραση του τύπου "1,3-syn-διαξονική"
στην D-γλυκόζη



Αλληλεπίδραση 6-υποκαταστάτη
με το O₅

Σχήμα 33

9.2.1

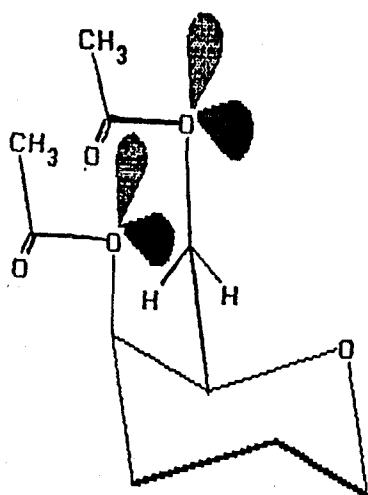
Τοποθέτηση του προβλήματος.

Οι θεωρητικές αυτές εξηγήσεις που μόλις αναφέραμε σχετικά με τη συνολική δομή που παρουσιάζεται στο διάλυμα, αν και είναι πειστικές εκ πρώτης όψεως, δεν μπορούν να εξηγήσουν τη σαφή προτίμηση που δείχνουν τα D-γλυκοπυρανοζυλο-παράγωγα στην κρυσταλλική κατάσταση, για την -gt- διαμόρφωση, όπως φάνηκε από κρυσταλλογραφικές μελέτες^{204,205}. Για παράδειγμα, η μελέτη της κρυσταλλικής δομής του μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανο-ζίτη²⁰⁴ έδειξε ότι το μόριο αυτό υιοθετεί τη διαμόρφωση -gt-στη στερεή κατάσταση και η ίδια διαμόρφωση βρέθηκε επίσης σε παράγωγό του, τον μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο-6-δεοξυ-6-μεθυλοσουλφινυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη²⁰⁵.

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών μας δημιούργησαν την εντύπωση ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ του 6-υποκαταστάτη και του οξυγόνου του δακτυλίου (O₅) είναι ελκτικής φύσεως και ευνοεί την -gt- διαμόρφωση παρά την -gg-. Η εντύπωση αυτή ενισχύεται από το ότι ο δεύτερος παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει τον προσανατολισμό του 6-υποκαταστάτη (η απωστική αλληλεπίδραση του τύπου της 1,3-syn-διαξονικής, μεταξύ 4- και 6-υποκαταστάτη), δεν έχει τη δυνατότητα να τον οδηγήσει επιλεκτικά στην -gt- ή την -gg- διαμόρφωση. Είναι βέβαια λογικό να υποστηρίξει κανείς ότι κάποια άλλη αλληλεπίδραση, μεταξύ του 6-υποκαταστάτη και των υποκαταστατών του δακτυλίου (2-, 3- ή 4-), θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για την προτίμηση της -gg- διαμορφώσεως. Φασματοσκοπικά δεδομένα που ανακοινώθηκαν κατά καιρούς^{198,206}, αποκλείουν όμως μιά τέτοια εκδοχή. Όπως

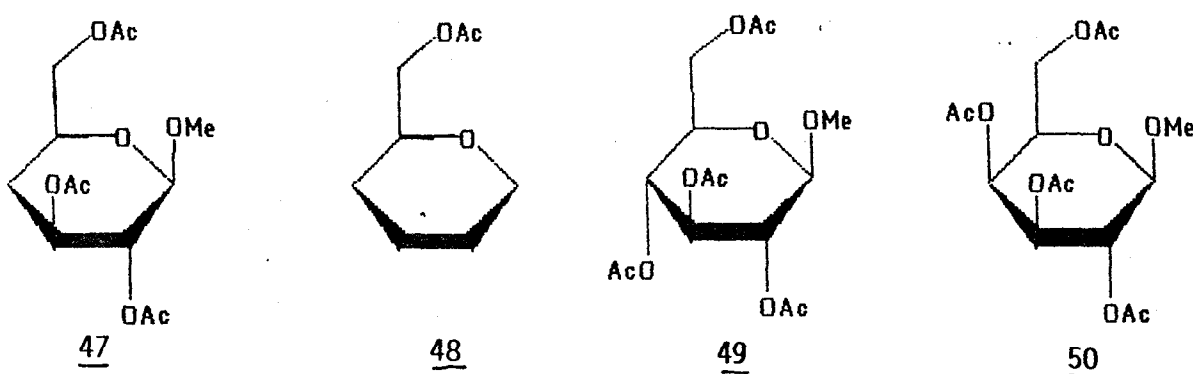
φαίνεται από τα δεδομένα αυτά, από όλες τις πιθανές αλληλεπιδράσεις του 6-υποκαταστάτη με τους υποκαταστάτες του δακτυλίου, μόνο η αλληλεπίδραση του με τον αντίστοιχο στον άνθρακα C₄ μπορεί να έχει επίδραση στην κατανομή των στροφομερών, που συζητούμε. Έτσι, οι ενώσεις 47 και 48 (Σχήμα 35) παρουσιάζουν ουσιαστικώς ίσες τις αντίστοιχες συζεύξεις τους J_{5,6R} και J_{5,6S} (βλ. Πίνακα 10), ενώ οι συζεύξεις J_{5,6R} και J_{5,6S} της 47 είναι πολύ κοντά στους μέσους όρους των αντίστοιχων συζεύξεων των 49 και 50.

Φαίνεται λοιπόν ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ του 6-υποκαταστάτη και του O₅ είναι διαφορετική απ' ότι έχει μέχρι σήμερα περιγραφεί, και έτσι το ενδιαφέρον μας στράφηκε στην κατά δυνατόν διευκρίνισή αυτής της αλληλεπιδράσεως, όπως και γενικά στην περιγραφή των παραγόντων που ρυθμίζουν την κατανομή των στροφομερών που ανακύπτουν κατά την περιστροφή γύρω από τον C₅ - C₆ δεσμό παραγώγων της D-γλυκοκυρανόζης.



Αλληλεπίδραση του τύπου "1,3-syn-διαξονική" στην D-γαλακτόζη

Σχήμα 34



Σχήμα 35

9.3 ΠΑΡΑΔΟΧΕΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΟΜΗΣ ΣΕ ΔΙΑΛΥΜΑ .

Γιά την μελέτη των παραγόντων που ρυθμίζουν κατανομή των στροφομερών σε διάλυμα , συνετέθησαν και εξετάστηκαν με φασματοσκοπία NMR ^1H , στα 400 MHz , παράγωγα της D-γλυκοκυρανόζης με διαφόρους συνδυασμούς 4- και 6-υποκαταστατών. Οι συνδυασμοί , που εξετάστηκαν , φαίνονται στο Πίνακα 11 , όπου υποδηλώνονται με τον αύξοντα αριθμό κάθε παραγώγου . Πρέπει να τονισθεί ότι κατά τις μελέτες αυτές έγιναν οι εξής απαραίτητες παραδοχές :

α) Η μικρότερη των συζεύξεων μεταξύ των H_5 και $\text{H}_{6,6'}$ αντιστοιχεί στη $J_{5,6S}$ και η μεγαλύτερη στη $J_{5,6R}$. Η παραδοχή αυτή στηρίζεται στην ανάλογη αποτίμηση συζεύξεων που προέκυψε από τις μελέτες με τα εκλεκτικώς δευτεριωμένα (6R)-και (6S)-(6- $^2\text{H}_1$)-D-γλυκο- και γαλακτο-πυρανόζυλο-παράγωγα²⁰⁰ και επίσης στο γεγονός ότι αντίστροφη αποτίμηση αυτών των συζεύξεων, θα επέφερε ως αποτέλεσμα ένα σημαντικό ποσοστό συμμετοχής στη συνολική δομή , της -tg- διαμορφώσεως , τη στιγμή που όλες ανεξαιρέτως οι μέχρι σήμερα μελέτες αποδίδουν σ' αυτή τη διαμόρφωση μικρά ποσοστά συμμετοχής στη συνολική δομή και επιπλέον θεωρείται μη ευνοϊκή από θερμοδυναμικής απόψεως^{195,197,200,201,206} .

β) Το ποσοστό συμμετοχής ενός εκάστου των στροφομερών , στη συνολική δομή , μπορεί κατά προσέγγιση να υπολογισθεί με βάση τις $J_{5,6R}$ και $J_{5,6S}$ συζεύξεις , από τους ημιεμπειρικούς τύπους που έχουν , κατά καιρούς , χρησιμοποιηθεί ²⁰² :

$$P_{tg} = (J_{5,6S} - 1.5) * 100 / 9.9 \quad (1)$$

$$P_{gt} = (J_{5,6R} - 1.5) * 100 / 9.9 \quad (2)$$

$$P_{gg} = 100 - P_{tg} - P_{gt} \quad (3)$$

Οι εξισώσεις αυτές έχουν ελαφρά μεταβληθεί σε σχέση με τις αντίστοιχες της βιβλιογραφίας , ώστε να ληφθεί υπ' όψη η επίδραση των ηλεκτρονικών φαινομένων των β-υποκαταστατών στο μέτρο των $J_{5,6R}$ και $J_{5,6S}$ συζεύξεων , με βάση την εργασία των Altona et al.²⁰⁶ . Χρησιμοποιώντας τις εξισώσεις αυτές δεν χρειάζεται διόρθωση στις μετρούμενες συζεύξεις παρά μόνο στην περίπτωση των 6-δεοξυ-6-ιωδο-παραγώγων (53 , 53α , 53β) . Γιά τα παράγωγα αυτά απαιτείται , με βάση την μελέτη των Altona et al. , διόρθωση των μετρομένων συζεύξεων κατά $\Delta J = -1.5$ Hz , ώστε να ποσοστά της κάθε διαμορφώσεως που προκύπτουν από τις εξισώσεις(1) έως (3) να μπορούν να συγκριθούν , με τα

ΠΙΝΑΚΑΣ 10

Σταθερές συζεύξεως (Hz) διαφόρων πυρανικών παραγώγων.

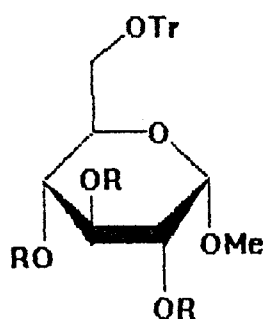
Ενωση	<u>47</u>	<u>48</u>	<u>49</u>	<u>50</u>
J _{5,6R}	6.0	6.2	4.6	6.5
J _{5,6S}	4.5	4.2	2.5	7.2
Διαλύτης	CDCl ₃	C ₆ D ₆	CDCl ₃	CDCl ₃

ΠΙΝΑΚΑΣ 11

Μελετηθέντες με φασματοσκοπία NMR ¹H (400 MHz) συνδυασμοί 4- και 6- υποκαταστατών παραγώγων του μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη*

4-υποκ.	-OH	-OAc	-OBn
6-υποκ.			
-OAc	-	<u>55</u>	-
-OTr	<u>2α</u>	<u>2</u>	<u>12</u>
-OH	<u>1</u>	<u>3</u>	-
-OCOH	-	<u>4</u>	<u>14</u>
-ONO ₂	<u>53</u>	<u>51</u>	-
-N ₃	<u>54</u>	<u>27</u>	<u>25</u>
-I	<u>7α</u>	<u>7</u>	<u>16</u>
-Py	-	<u>52</u>	-
-N(Me) ₂	-	-	<u>21</u>
-N(Me) ₂ O	-	-	<u>22</u>

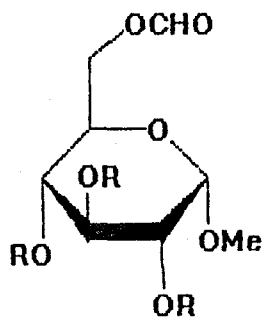
* Ο κάθε συνδυασμός επισημαίνεται με τον αριθμό του αντίστοιχου παραγώγου .



2 R = -Ac

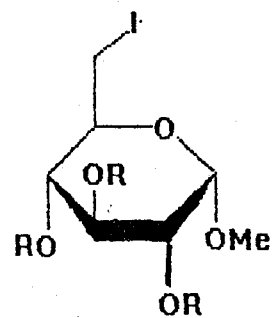
2a R = -H

12 R = -Bn



4 R = -Ac

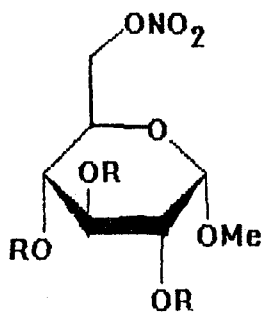
14 R = -Bn



7 R = -Ac

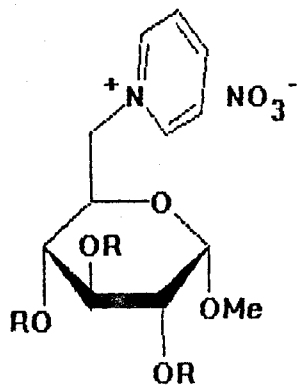
7a R = -H

16 R = -Bn

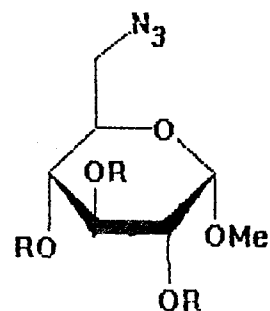


51 R = -Ac

53 R = -H



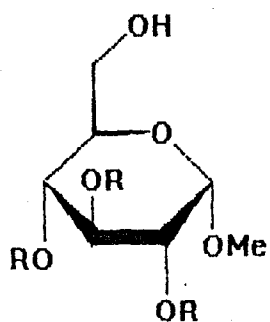
52 R = -Ac



27 R = -Ac

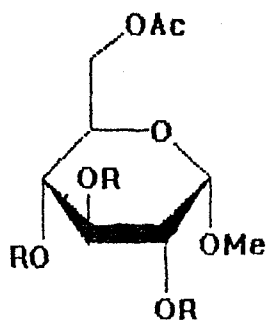
54 R = -H

25 R = -Bn

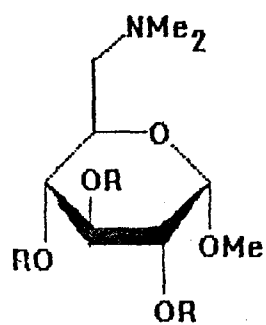


3 R = -Ac

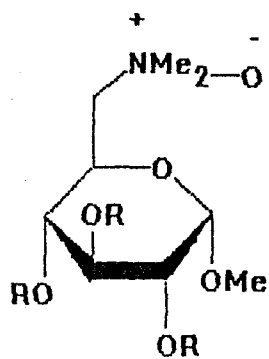
1 R = -H



55 R = -Ac



21 R = -Bn



22 R = -Bn

αντίστοιχα ποσοστά παραγώγων που φέρουν άλλους 6-υποκαταστάτες. Πρέπει να τονισθεί ότι οι εξισώσεις (1) έως (3) είναι βέβαια προσεγγιστικές και επιπλέον το σφάλμα που υπεισέρχεται στις μετρούμενες σταθερές συζεύξεως είναι ± 0.2 Hz και έχει σαν συνέπεια να έχουμε ένα πιθανό σφάλμα ± 2 % στα ποσοστά των στροφομερών που προκύπτουν από τις εξισώσεις αυτές.

9.4

ΚΡΥΣΤΑΛΛΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ .

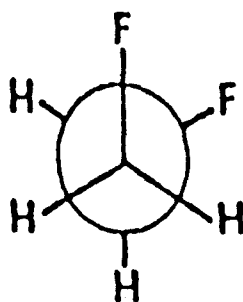
Οι κρυσταλλογραφικές μελέτες που έγιναν στα πλαίσια αυτής της εργασίας , με μιά σειρά ακετυλιωμένων παραγώγων της D-γλυκοκυρανόζης που διέφεραν ως προς τη φύση του 6-υποκαταστάτη (ιωδο- (7) , 0-νιτρο- (51) , 0-τριτυλο- (2) , και πυριδινο- (52)) , έδειξαν ότι η διαμόρφωση -gt- είναι αυτή που υιοθετείται πάντα στη στερεή κατάσταση , ανεξάρτητα από τον 6-υποκαταστάτη (Σχήματα 36 και 36α) . Η αντίθεση με την υπόθεση των Hall et al.¹⁹⁵ , ότι η διπολική αλληλεπίδραση μεταξύ του 6-υποκαταστάτη και του O₅ αποσταθεροποιεί την -gt- διαμόρφωση είναι προφανής , τουλάχιστον όσον αφορά την κρυσταλλική κατάσταση . Αντίθετα φαίνεται ότι η ανάπτυξη αυτής της ενδομοριακής αλληλεπίδρασης οδηγεί τον 6-υποκαταστάτη σε θέση -gauche- και κάτω από το επίπεδο του δακτυλίου , δηλ. φαίνεται να είναι ελκτικής φύσεως και να ευνοεί την -gt-διαμόρφωση . Υπάρχει βέβαια αμφιβολία για το αν η προτίμηση της -gt- διαμορφώσεως έναντι της -gg- , προέρχεται από την αλληλεπίδραση του 6-υποκαταστάτη με το O₅ οξυγόνο ή απλά καθορίζεται από την ενέργεια του κρυσταλλικού πεδίου (molecular packing) . Αν λάβουμε υπ' όψη όμως το πόσο διαφορετική είναι η φύση των 6-υποκαταστατών που εξετάστηκαν (ιωδο- , 0-νιτρο- , πυριδινο- , 0-τριτυλο-) , αντιλαμβανόμαστε ότι είναι πιθανότερο η προτίμηση της -gt-διαμορφώσεως να οφείλεται στη συγκεκριμένη αλληλεπίδραση παρά στο ότι η διαμόρφωση αυτή παρουσιάζει την ελάχιστη ενέργεια κρυσταλλικού πεδίου .

Όσον αφορά την ειδικότερη φύση αυτής της αλληλεπίδρασης μεταξύ 6-υποκαταστάτη και O₅ οξυγόνου , φαίνεται ότι αποτελεί εκδήλωση ενός γενικότερου φαινομένου που παρατηρείται σε συστήματα της μορφής X-C-C-Y (X,Y ηλεκτραρνητικοί υποκαταστάτες) , του φαινομένου -gauche- .

9.5

ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ -GAUCHE- .

Είναι γνωστό²¹⁷ ότι οι ακετάλες και γενικά οι ενώσεις του τύπου $R-O-C-X$, παρουσιάζουν, κατά την περιστροφή γύρω από τον δεσμό $C-O$, σαφή προτίμηση για την -gauche- διευθέτηση μεταξύ των R και X . Η προτίμηση αυτή έχει περιγραφεί ως το "εξω-ανωμερικό φαινόμενο". Δεν είναι όμως τα μόνα συστήματα που παρουσιάζουν μιά τέτοια προτίμηση. Στα συστήματα $R-X-Y-R'$ (X, Y ετεροάτομα), παρατηρείται μιά όμοια τάση καθώς επίσης και στα $X-C-C-Y$ ²⁰⁸ (X, Y ηλεκτραρνητικές ομάδες), κατά την περιστροφή γύρω από το κεντρικό δεσμό $C-C$ (Σχήμα 37). Η προτίμηση λοιπόν για την -gauche- διαμόρφωση, κατά την περιστροφή γύρω από ένα δεσμό, φαίνεται να είναι ένα γενικό φαινόμενο και έχει ονομασθεί "-gauche- φαινόμενο".



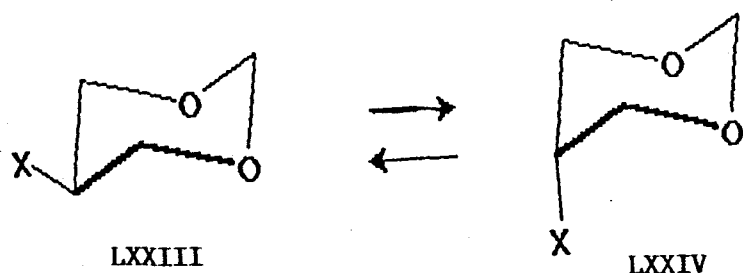
Σχήμα 37

Ο Wolfe²⁰⁹ προσπάθησε να δώσει ένα ορισμό για το -gauche- φαινόμενο και το όρισε ως: "την τάση να υιοθετηθεί μιά δομή που θα έχει τις κατά το δυνατόν περισσότερες -gauche- αλληλεπιδράσεις μεταξύ ... γειτονικών (αδεσμικών) ηλεκτρονικών ζευγών και/ή πολικών δεσμών."

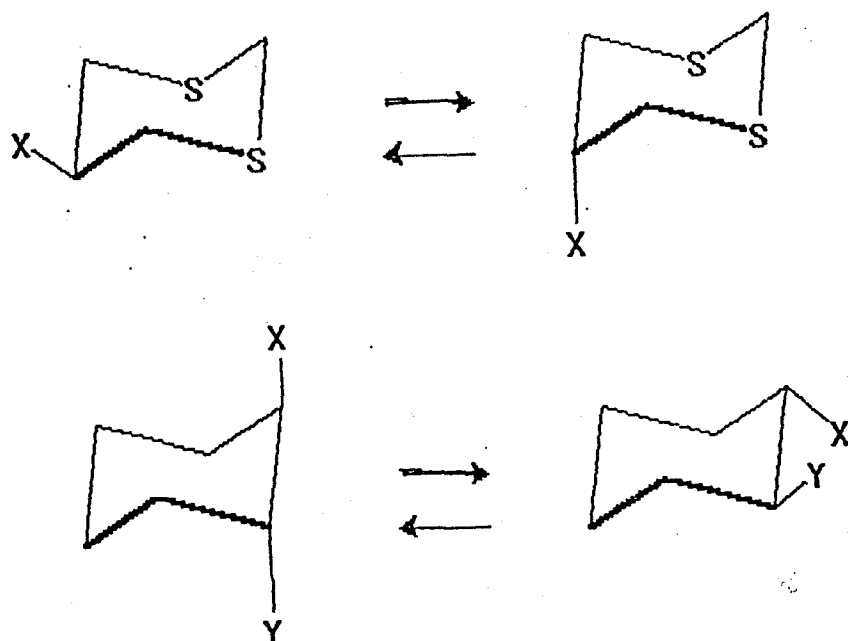
Σχετικές εργασίες των Eliel και Zefirov²¹⁰ με συστήματα $X-C-C-Y$, φανέρωσαν ότι τα συστήματα αυτά έχουν μιά μεγάλη πολυπλοκότητα, εξ αιτίας του ότι στερεοηλεκτρονικές, στερεοχημικές και αλληλεπιδράσεις διπλόου-διπλόου, μπορεί να εμφανισθούν σε παραπλήσια μεγέθη και έτσι είναι δύσκολο να εξαχθούν γενικά συμπεράσματα. Οι Phillips και Wray²¹¹ τόνισαν ότι όσο περισσότερο αυξάνει η ηλεκτραρνητικότητα των X και Y , τόσο αυξάνει και η τάση να υιοθετηθεί η διαμόρφωση -gauche-

και βρήκαν μιά απλή σχέση ανάμεσα στην ενεργειακή διαφορά , των διαμορφώσεων -gauche- και -trans-, και το άθροισμα της ηλεκτραρνητικότητας των X και Y . Η ίδια τάση παρατηρήθηκε και στη συμπεριφορά των 5-αλόγο-1,3-διοξανίων (Σχήμα 38) όπου η προτίμηση για την ισημερινή διαμόρφωση (LXXIII) ελαττώνεται σε τέτοιο βαθμό , κατά τη σειρά $X = I > Br > Cl > F$, ώστε στην περίπτωση του φθόρο-παραγώγου , το αξονικό ισομερές (LXXIV) , που έχει την -gauche- διαμόρφωση γύρω και από τους δύο δεσμούς O-C-C-X , να ευνοείται σε όλους τους διαλύτες²¹¹ .

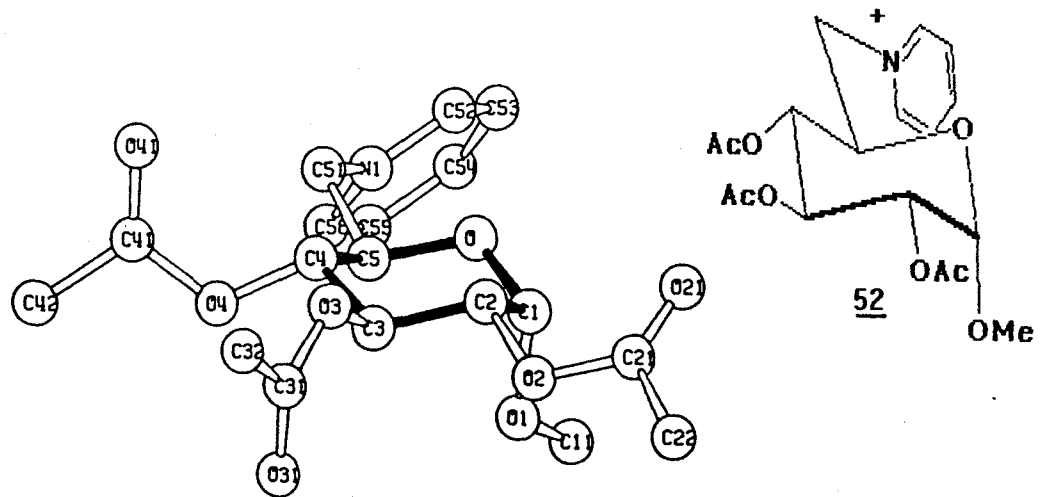
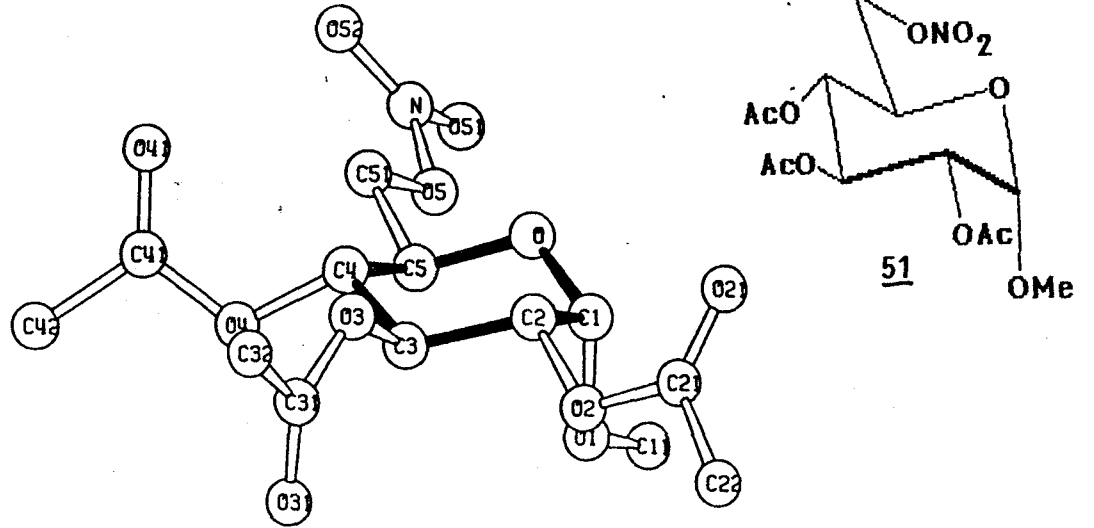
Η ίδια αυτή προτίμηση για το αξονικό ισομερές παρατηρήθηκε για τα $X = MeSO_2$, $MeSO$ και MeS , κατά τη σειρά $MeSO_2 > MeSO > MeS$ και έτσι φάνηκε ότι η προτίμηση αυτή οφείλεται σε στερεοηλεκτρονικές μάλλον παρά σε στερεοχημικές αλληλεπιδράσεις. Άλλες μερικώς φορτισμένες ή καθαρώς φορτισμένες ομάδες (NO_2 , NMe_3^+ , SMe_2^+) , έδειξαν επίσης μιά σαφή προτίμηση για την αξονική θέση και έτσι υπετέθη ότι η ηλεκτροστατική έλξη μεταξύ αυτών των ομάδων και των αδесμικών τροχιακών του οξυγόνου του δακτυλίου , μπορεί να είναι ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει αυτά τα συστήματα²¹¹ .



Σχήμα 38

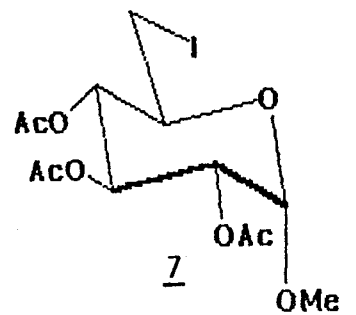
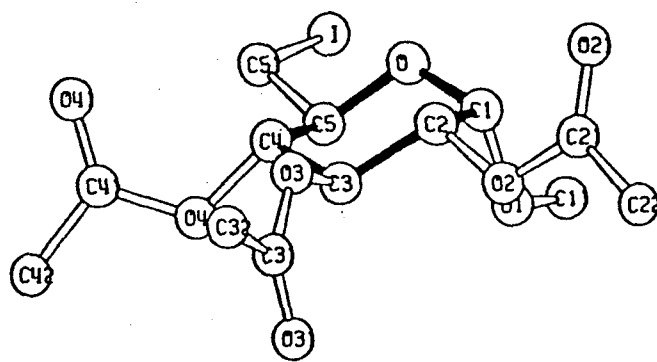
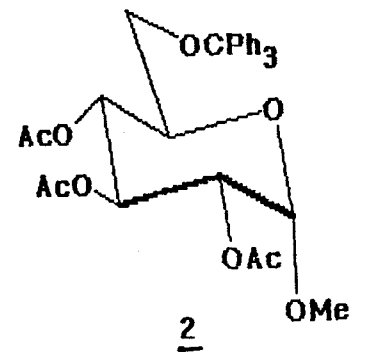
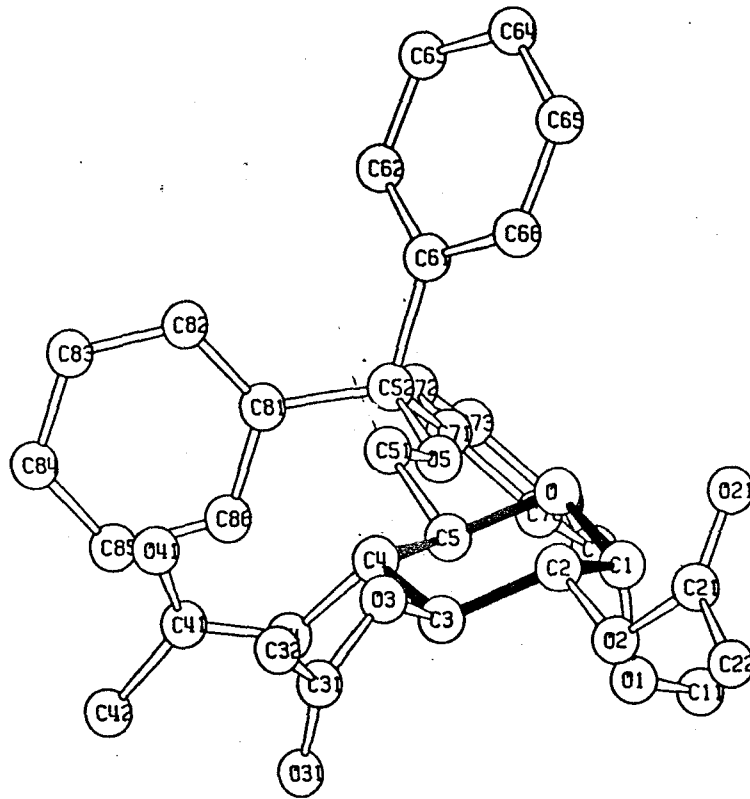


Σχήμα 39



Μοριακή δομή του μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο-6-Ο-νιτρο- α -D-γλυκοπυρανοζίτη (51) και της νιτρικής N-(1-Ο-μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο- α -D-γλυκοπυρανοζ-6-υλο) πυριδίνης (52)

Σχήμα 36α



Μοριακή δομή των μεθυλο 6-Ο-τριτυλο- (2) και 6-δεοξυ-6-ιωδο- (7)
2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο-α-D-γλυκοπιρανοζιτών .

Σχήμα 36

Σε άλλες μελέτες, η λεπτομερής ανάλυση της διαμορφώσεως παραπλήσιων διθειανικών συστημάτων ^{212,213}, αλλά και αρκετών 1,2-trans-δι-υποκατεστημένων κυκλοεξανίων²¹⁴ (Σχήμα 39), οδήγησε στην αναγνώριση ενός φαινομένου, κατά το οποίο ορισμένες X και Y ομάδες απέφυγαν σαφώς μία -gauche-διευθέτηση μεταξύ τους. Το τελευταίο αυτό φαινόμενο ονομάστηκε "απωστικό gauche φαινόμενο" σε αντιδιαστολή με το προηγούμενο, που ονομάστηκε πλέον "ελκτικό gauche φαινόμενο". Η εξήγηση²¹⁰ του "απωστικού gauche φαινομένου" στηρίχθηκε στην αδεσμική άπωση μεταξύ των 3p τροχιακών των ογκωδών υποκαταστατών X και Y, η οποία μηδενίζεται όταν οι ομάδες αυτές βρίσκονται σε -antiperiplanar- διεύθετηση μεταξύ τους, μεγιστοποιείται στην -synperiplanar- (Σχήμα 40) και είναι ακόμη σημαντική στην -gauche- (-synclinal-).



Σχήμα 40

Το "ελκτικό gauche φαινόμενο" παρατηρείται, λοιπόν, στην περίπτωση που τα X και Y είναι ισχυρά ηλεκτραρνητικές ομάδες, ειδικά όταν έχουμε συνδυασμούς OR/OR και F/I ²¹². Στην περίπτωση όμως ογκωδών ομάδων (S/Cl, S/Br, S/S), η -antiperiplanar- διαμόρφωση ευνοείται πολύ περισσότερο, απ' ό,τι θα ανέμενε κανείς βασιζόμενος στις κλασσικές στερεοχημικές και πολικές αλληλεπιδράσεις^{211,212,213} ("απωστικό gauche φαινόμενο"). Έτσι, όπως έχει αναφερθεί²¹⁸, το "ελκτικό gauche φαινόμενο" είναι ένα στερεοηλεκτρονικό φαινόμενο, δευτερευούσης μεν σημασίας, αλλά που μπορεί να ευνοήσει, σε συστήματα X-C-C-Y (X και Y ισχυρές ηλεκτραρνητικές ομάδες π.χ. F, O), την -gauche- διαμόρφωση, παρά τα αντίθετα φαινόμενα (αλληλεπιδράσεις διπλού-διπλού ή/και στερεοχημικές), που ευνοούν την -antiperiplanar- (-trans-) διαμόρφωση.

9.6 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ 6 - ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΗ ΜΕ ΤΟ ΟΞΥΓΟΝΟ ΤΟΥ ΔΑΚΤΥΛΙΟΥ (O₅) .

Το τμήμα του μορίου των παραγώγων της D-γλυκοπυρανόζης O₅-C₅-C₆-X, όπου X ο 6-υποκαταστάτης, αποτελεί, εν τέλει, ένα X-C-C-Y σύστημα με ηλεκτραρνητικές ομάδες στα X και Y. Το "ελκτικό gauche φαινόμενο" μπορεί κατά συνέπεια να είναι ένας από τους παράγοντες που ρυθμίζουν την περιστροφή γύρω από τον δεσμό C₅ - C₆ (βλ. 9.2). Σύμφωνα με το φαινόμενο αυτό, ο 6-υποκαταστάτης θα πρέπει να διευθετείται σε θέση -gauche- ως προς το O₅, ιδιαίτερα εάν έχει αυξημένη ηλεκτραρνητικότητα ή είναι φορτισμένος, οπότε θα δέχεται σημαντικές έλξεις από το οξυγόνο αυτό. Όπως μάλιστα φάνηκε από τις κρυσταλλογραφικές μας μελέτες αλλά και από άλλες παλαιότερες (βλ. 9.2), είναι πολύ πιθανό ότι το φαινόμενο αυτό ευνοεί την μία μόνο από τις δύο -gauche-διαμορφώσεις (-gg- και -gt-), και συγκεκριμένα την -gt-.

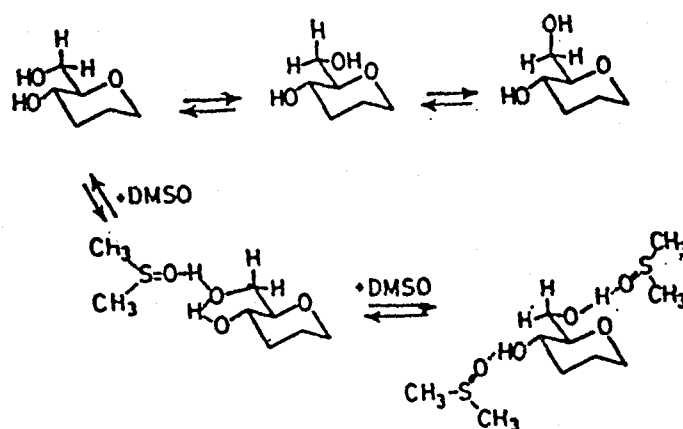
Παρ' όλα αυτά η συνολική δομή στο διάλυμα παρουσιάζεται εντελώς διαφορετική, σε σχέση με εκείνη στην κρυσταλλική κατάσταση. Στο CDCl₃ συγκεκριμένα (βλ. Πίνακα 12) τα ακετυλιωμένα παράγωγα με 6-υποκαταστάτες, υδροξυ- (3), O-ακετυλο- (55), O-φορμυλο- (4) και O-τριτυλο- (2), υιοθετούν κατά κύριο λόγο την -gg- διαμόρφωση. Αντίθετα τα αντίστοιχα παράγωγα με 6-υποκαταστάτες O-νιτρο- (51), αζιδο- (27) και πυριδινο- (52), υιοθετούν την -gt- διαμόρφωση κατά κύριο λόγο. Το 6-δεοξυ-6-ιωδο-παράγωγο (7) φαίνεται να είναι στη διαχωριστική γραμμή μεταξύ αυτών των δύο κατηγοριών παραγώγων, παρουσιάζοντας ίσα ουσιαστικά ποσοστά για την -gg- και -gt- διαμόρφωση. Φαίνεται λοιπόν ότι η επίδραση του διαλύτη αποσταθεροποιεί την -gt- διαμόρφωση, μέσω φαινομένων επιδιαλυτώσεως. Η έκταση των φαινομένων αυτών καθώς και η ένταση του -gauche- φαινομένου φαίνονται να καθορίζουν τον βαθμό κατά τον οποίο αποκλίνει η δομή στο διάλυμα σε σχέση με εκείνη που παρατηρούμε στην κρυσταλλική κατάσταση. Έτσι, οι μερικώς ή πλήρως φορτισμένοι 6-υποκαταστάτες (αζιδο-, O-νιτρο και πυριδινο-), που είναι φυσικό να εμφανίζουν έντονο -gauche- φαινόμενο, ευνοούν την -gt- διαμόρφωση και στο διάλυμα. Ο 6-ιωδο-υποκαταστάτης, που παρουσιάζει την μεγαλύτερη ηλεκτραρνητικότητα από τους 6-υποκαταστάτες που εξετάσαμε, εξισορροπεί τις -gg- και -gt- διαμορφώσεις. Οι υπόλοιποι 6-υποκαταστάτες δρουν προς όφελος της -gg- διαμορφώσεως, προφανώς λόγω του ότι εμφανίζουν ένα συγκριτικά ασθενές -gauche- φαινόμενο που δεν μπορεί να υπερνικήσει την επίδραση των φαινομένων επιδιαλυτώσεως στα οποία συμμετέχουν.

ΠΙΝΑΚΑΣ 12

Επίδραση του δ-υποκαταστάτη στις $J_{5,6R}$, $J_{5,6S}$ συζεύξεις (Hz) και την κατανομή των στροφομερών των δ-υποκατεστημένων Μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο-α-D-γλυκοπυρανοζιτών, γύρω από τον C5 - C6 δεσμό, σε $CDCl_3$, στους $25^\circ C$.

δ-υποκαταστάτης	$J_{5,6R}$	$J_{5,6S}$	P_{tg}	P_{gt}	P_{gg}
υδροξυ- (3)	4.0	2.3	8	25	67
Ο-ακετυλο (55)	4.5	2.3	8	30	62
Ο-φορμυλο- (4)	4.6	2.8	13	31	56
Ο-τριτυλο- (2)	5.4	2.3	8	39	53
Ο-νιτρο- (51)	5.8	3.4	19	43	38
αζιδο- (27)	6.4	2.9	14	49	37
πυριδινο- (52)	7.1	2.7	12	57	31
ιωδο- (7)	8.1	2.6	11	67	22
	*(6.6)	(1.1)	(0)	(52)	(48)

* Σε παρένθεση οι διορθωμένες τιμές .



Σχήμα 41

Η αλλαγή του διαλύτη που δοκιμάσαμε (DMSO-d₆ αντί CDCl₃), άλλαξε αρκετά την κατανομή των στροφομερών (βλ. Πίνακα 13), επιβεβαιώνοντας τον ρόλο των φαινομένων επιδιαλυτώσεως. Έτσι, ενώ οι δ-υποκαταστάτες υδροξυ- και πυριδινο- παρουσίασαν στο DMSO-d₆, ενίσχυση του ποσοστού της -gt- διαμορφώσεως, σε σχέση με το CDCl₃, οι υπόλοιποι δ-υποκαταστάτες παρουσίασαν μείωσή του και το ίδιο κράτησε ουσιαστικά τα ίδια ποσοστά. Από τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται ότι όσον αφορά το παράγωγο με τον δ-ιωδο-υποκαταστάτη, δεν υπάρχει διαφορά στο είδος και την έκταση των φαινομένων επιδιαλυτώσεως, μεταξύ DMSO-d₆ και CDCl₃. Τα υπόλοιπα παράγωγα παρουσιάζουν όμως διαφορές στα φαινόμενα επιδιαλυτώσεως ανάμεσα στους δύο διαλύτες και τα φαινόμενα αυτά, ανάλογα με τη φύση του δ-υποκαταστάτη, οδηγούν στην ενίσχυση είτε της -gg- είτε της -gt-διαμορφώσεως. Η ενίσχυση μάλιστα της -gt- διαμορφώσεως που παρουσίασε το παράγωγο 3, κατά τη διέλευση από το CDCl₃ στο DMSO-d₆ είναι σε συμφωνία με την υπόθεση του Lemieux²¹⁶ για τα φαινόμενα επιδιαλυτώσεως στα οποία συμμετέχει η 1,5-ανυδρο-2,3-διδεοξυ-D-ερυθρο-εξιτόλη στο DMSO-d₆ και αναγκάζουν το μόριο να υιοθετήσει την -gt-διαμόρφωση (βλ. Σχήμα 41). Κάτι ανάλογο είναι πιθανό να συμβαίνει και στην περίπτωση του 52, μιάς και το φορτίο της πυριδινο-ομάδας προσφέρεται για αλληλεπιδράσεις με τον διαλύτη.

Τα στοιχεία των Πινάκων 14 και 15, που αναφέρονται σε βενζυλιωμένα και ελεύθερα παράγωγα του μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη αντίστοιχα, εξετάζουν, μεταξύ άλλων, τη συμμετοχή που μπορεί να έχει ο 4-υποκαταστάτης στα φαινόμενα επιδιαλυτώσεως. Υπάρχει λοιπόν στους πίνακες αυτούς μιά σαφής διαφοροποίηση στην κατανομή των στροφομερών, σε σχέση με τα ακετυλιωμένα παράγωγα, που δρα προς όφελος της -gg-διαμορφώσεως, σε όλες τις περιπτώσεις που εξετάζονται. Είναι σαφές λοιπόν ότι όπως ο δ-υποκαταστάτης ρυθμίζει την κατανομή ανάμεσα στις -gt- και -gg- διαμορφώσεις, μέσω του -gauche-φαινομένου και της συμμετοχής του στα φαινόμενα επιδιαλυτώσεως, κατά όμοιο τρόπο ο 4-υποκαταστάτης ρυθμίζει την ίδια αυτή κατανομή, μέσω της αλληλεπιδράσεως του με τον δ-υποκαταστάτη (βλ. 9.7) και της συμμετοχής του στα ίδια (ή άλλα) φαινόμενα επιδιαλυτώσεως.

ΠΙΝΑΚΑΣ 13

Επίδραση του διαλύτη στις $J_{5,6R}$, $J_{5,6S}$ συζεύξεις (Hz) και την κατανομή των στροφομερών των Μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο- α -D-γλυκοπυρανοζιτών, γύρω από τον C5 - C6 δεσμό, στους 25°C.

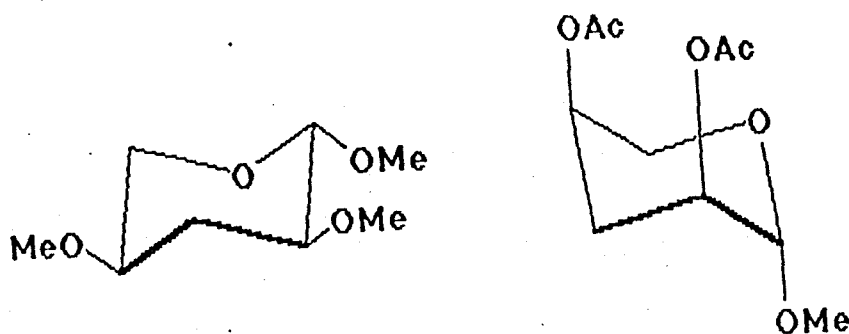
6-υποκαταστάτης	Διαλύτης	$J_{5,6R}$	$J_{5,6S}$	P_{tg}	P_{gt}	P_{gg}
υδροξυ-	(3) $CDCl_3$	4.0	2.3	8	25	67
	$DMSO-d_6$	5.0	2.3	8	35	57
Ο-τριτυλο-	(2) $CDCl_3$	5.4	2.3	8	39	53
	$DMSO-d_6$	4.9	1.5	0	34	66
Ο-νιτρο-	(51) $CDCl_3$	5.8	3.4	19	43	38
	$DMSO-d_6$	5.5	2.6	11	40	49
αζιδο-	(27) $CDCl_3$	6.4	2.9	14	49	37
	$DMSO-d_6$	6.2	2.6	11	47	42
πυριδινο-	(52) $CDCl_3$	7.1	2.7	12	57	31
	$DMSO-d_6$	8.9	2.7	12	75	13
ιωδο-	(7) $CDCl_3$	8.1	2.6	11	67	22
		*(6.6)	(1.1)	(0)	(52)	(48)
	$DMSO-d_6$	7.8	1.9	4	64	32
		*(6.3)	(0.4)	(0)	(48)	(52)

* Σε παρένθεση οι διορθωμένες τιμές.

9.7 Η ΑΠΩΣΤΙΚΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΤΑΞΥ 4- ΚΑΙ 6-ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΗ. ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ D-ΓΛΥΚΟΠΥΡΑΝΟΣΗΣ .

Η μικρή συμμετοχή της -tg- διαμορφώσεως στη συνολική δομή που εμφανίζουν παράγωγα της D-γλυκοπυρανόζης, σε διαλύματά τους, έχει αποδοθεί κατά το παρελθόν στην ύπαρξη απωστικής αλληλεπίδρασης μεταξύ 4- και 6-υποκαταστάτη του τύπου "1,3-syn-διαξονική" (βλ. 9.2) .

Σχετικά με τη φύση της 1,3-syn-διαξονικής απώσεως, οι Lemieux και Pavia έχουν αναφέρει²¹⁵ ότι γενικά η άπωση αυτή μεταξύ 0-υποκαταστατών είναι ηλεκτροστατικής φύσεως και μετριάζεται όταν οι υποκαταστάτες αυτοί ακυλιωθούν, επειδή ελαττώνεται η ηλεκτρονική πυκνότητα στα οξυγόνα. Έτσι, ανέφεραν ότι το τρι-μεθοξυ-παράγωγο του Σχήματος 42 βρέθηκε να υιοθετεί τη 1C_4 διαμόρφωση σε όλους τους διαλύτες, ενώ ο δι-οξικός εστέρας προτιμά πάντα τη 4C_1 διαμόρφωση.



Σχήμα 42

Επιθυμώντας να διαπιστώσουμε πως μεταβάλλεται η απωστική αλληλεπίδραση σε διάφορους συνδυασμούς 4- και 6-υποκαταστάτη, χρησιμοποιήσαμε το ποσοστό της -tg- διαμορφώσεως (P_{tg}), που εμφανίζει κάθε ένα από τα παράγωγα του Πινάκων 12, 13, 14 και 15, σε διάλυμα. Θεωρήσαμε ότι σχετικά υψηλό P_{tg} δείχνει μειωμένη άπωση για τον αντίστοιχο συνδυασμό 4- και

6-υποκαταστάτη , ενώ σχετικά χαμηλό P_{tg} δείχνει έντονη άπωση. Είναι σαφές βέβαια ότι το μέγεθος της αναμφισβήτητης άπωσης μεταξύ 4- και 6-υποκαταστάτη, που αντικατοπτρίζεται στο P_{tg} , μπορεί να μην οφείλεται αποκλειστικά στην "1,3-συν-διαξονική-άπωση" αλλά να επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες όπως φαινόμενα επιδιαλυτώσεως και στερεοχημική παρεμπόδιση .

Εξετάζοντας τον Πίνακα 13 , διαπιστώνουμε ότι η μετάβαση των ακετυλιωμένων παραγώγων από το $CDCl_3$ στο $DMSO-d_6$ προκαλεί μεν μιά πτώση στα P_{tg} , αλλά σε γενικές γραμμές η αλλαγή αυτή δεν είναι ουσιώδης και δείχνει ότι η φύση του διαλύτη δεν έχει μεγάλη επίδραση στην έκταση και το είδος των φαινομένων επιδιαλυτώσεως που συμμετέχει ο 4-ακετοξυ-υποκαταστάτης . Από τον Πίνακα 15 φαίνεται όμως ότι συμβαίνει ακριβώς το αντίθετο όταν ο 4-υποκαταστάτης είναι η υδροξυλομάδα . Ετσι ενώ το 2α παρουσιάζει στο $CDCl_3$ P_{tg} ίσο με 26% , στο $DMSO-d_6$ το ποσοστό αυτό μηδενίζεται . Προφανώς τα φαινόμενα επιδιαλυτώσεως είναι υπεύθυνα γι' αυτή την αλλαγή. Τα υπόλοιπα στοιχεία του Πίνακα 15 μοιάζουν να επιβεβαιώνουν το συμπέρασμα αυτό . Ετσι , ενώ θα ανέμενε κανείς να έχουμε αυξητικές τάσεις στα P_{tg} των παραγώγων που φέρουν 4-υδροξυ-υποκαταστάτη σε σχέση με τα αντίστοιχα που φέρουν 4-ακετοξυ-υποκαταστάτη (συμπέρασμα Lemieux-Pavia) , βλέπουμε να συμβαίνει το ακριβώς αντίθετο . Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι τα φαινόμενα επιδιαλυτώσεως που προκαλούνται από τον συνδυασμό 4-υδροξυ-υποκαταστάτη / $DMSO-d_6$ μπορούν να έχουν μεγάλη επίδραση στο ποσοστό συμμετοχής της -tg- διαμορφώσεως στη συνολική δομή .

Όσον αφορά τον ρόλο της στερεοχημικής παρεμπόδισης στην άπωση μεταξύ 4- και 6-υποκαταστάτη , οι Mackie et al. έχουν αναφέρει²⁰⁶ ότι η απωστική αλληλεπίδραση 4- και 6-υποκαταστάτη δεν εμπεριέχει άπωση λόγω στερεοχημικών παρεμπόδισεων . Πράγματι από τον Πίνακα 12 διαπιστώνουμε ότι δεν υφίσταται διαφορά μεταξύ των P_{tg} του παραγώγου 2 , που φέρει τον ογκώδη 6-Ο-τριτυλο-υποκαταστάτη , και του 3 , που φέρει υδροξυλομάδα στη θέση του 6-υποκαταστάτη . Επίσης το 2α παρουσιάζει , στο $CDCl_3$, ένα σημαντικότατο P_{tg} (26%) που επιβεβαιώνει ότι ο όγκος του 6-υποκαταστάτη δεν επηρεάζει την άπωση μεταξύ 4-και 6-υποκαταστάτη. Παρ' όλα αυτά το 7 που φέρει το, σημαντικού όγκου , άτομο του ιωδίου σαν 6-υποκαταστάτη παρουσιάζει μηδενικό P_{tg} . Τα στοιχεία αυτά δείχνουν, κατά την άποψή μας, ότι ο στερεοχημικός παράγοντας μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να παίξει ρόλο στην άπωση μεταξύ των δύο υποκαταστατών. Η προϋπόθεση για να παίξει ο 4-υποκαταστάτης τέτοιο ρόλο είναι ο κύριος όγκος του να είναι εντοπισμένος κοντά στον C_6 άνθρακα (περίπτωση του 7) , διότι τότε μόνον βρίσκεται σε κοντινή θέση με τον 4-υποκαταστάτη και μπορεί να δεχθεί άπωση από αυτόν, λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης . Εάν ο κύριος όγκος του

ΠΙΝΑΚΑΣ 14

Επίδραση του 4-Ο-βενζυλο-υποκαταστάτη στις $J_{5,6R}$, $J_{5,6S}$ συζεύξεις (Hz) και την κατανομή των στροφομερών των 6-υποκατεστημένων παραγώγων του μεθυλο-α-D-γλυκοπιρανοζίτη, γύρω από τον (C-5)-(C-6) δεσμό σε $CDCl_3$, στους $25^\circ C$.

6-υποκατ.	4-υποκατ.	$J_{5,6R}$	$J_{5,6S}$	P_{tg}	P_{gt}	P_{gg}
Ο-τριτυλο-	-OBn (<u>12</u>)	4.8	1.7	2	33	65
	-OAc (<u>2</u>)	5.4	2.3	8	39	53
Ο-φορμυλο-	-OBn (<u>14</u>)	4.0	2.0	5	25	70
	-OAc (<u>4</u>)	4.6	2.8	13	31	56
αζιδο-	-OBn (<u>25</u>)	5.6	2.2	7	41	52
	-OAc (<u>27</u>)	6.4	2.9	14	49	37
ιωδο-	-OBn (<u>16</u>)	6.2	2.8	13	47	40
	-OBn (<u>16</u>)	(4.7)	(1.3)	(0)	(32)	(68)*
	-OAc (<u>7</u>)	8.1	2.6	11	67	22
	-OAc (<u>7</u>)	(6.6)	(1.1)	(0)	(52)	(48)*
N,N-διμεθυλ-αμινο	-OBn (<u>21</u>)	6.8	3.4	19	54	27
N-οξειδιο	-OBn (<u>22</u>)	8.4	0	(0)	(70)	(30)

* Σε παρένθεση οι διορθωμένες τιμές .

ΠΙΝΑΚΑΣ 15

Επίδραση του 4-υδροξυ-υποκαταστάτη στις J_{5,6R} , J_{5,6S} συζεύξεις (Hz) και την κατανομή των στροφομερών των 6-υποκατεστημένων μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζιτών , γύρω από τον (C-5)-(C-6) δεσμό σε DMSO-d₆ στους 25°C .

6-υποκατ.	4-υποκατ.	J _{5,6R}	J _{5,6S}	P _{tg}	P _{gt}	P _{gg}
υδροξυ-	-OH (1)	5.9	1.5	0	44	56
	-OAc (3)	5.0	2.3	8	35	57
Ο-τριτυλο-	-OH (2α)	7.3	1.5	0	59	41
	-OAc (2)	4.9	1.5	0	34	66
	-OH (2α)	5.1	4.1	26	36	38**
Ο-νιτρο-	-OH (53)	6.6	2.0	5	52	43
	-OAc (51)	5.5	2.6	11	40	49
αζιδο-	-OH (54)	7.0	2.3	8	56	36
	-OAc (27)	6.2	2.6	11	47	42
ιωδο-	-OH (7α)	9.0	1.5	0	76	24
	-OH (7α)	(7.5)	(0)	(0)	(61)	(39)*
	-OAc (7)	7.8	1.9	4	64	32
	-OAc (7)	(6.3)	(0.4)	(0)	(48)	(52)*

* Σε παρένθεση οι διορθωμένες τιμές .

** Διαλύτης : CDCl₃

6-υποκαταστάτη είναι απομακρυσμένος από τον C₆ άνθρακα (περίπτωση του 2) φαίνεται ότι είναι απομακρυσμένος και από τον 4-υποκαταστάτη και δεν υφίσταται τότε στεreoχημική παρεμπόδιση.

Από όσα εκθέσαμε στην παράγραφο αυτή γίνεται φανερό ότι τα P_{tg} που εμφανίζουν τα ακετυλιωμένα παράγωγα του Πίνακα 12, ρυθμίζονται σχεδόν αποκλειστικά από την "1,3-syn-διαξονική-άπωση" μεταξύ 4- και 6-υποκαταστάτη, με μόνη εξαίρεση την περίπτωση του 7, όπου η στεreoχημική παρεμπόδιση φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο. Θέλοντας λοιπόν να εξετάσουμε πως μεταβάλλεται η "1,3-syn-διαξονική-άπωση" και κατά πόσον ισχύει το συμπέρασμα των Lemieux-Pavia στις περιπτώσεις που συζητούμε, κατατάξαμε, με τα στοιχεία του Πίνακα 12, τους 6-υποκαταστάτες κατά σειρά αυξανόμενου P_{tg}, που είναι ταυτοχρόνως και σειρά μειουμένης "1,3-syn-διαξονικής-απώσεως":



Η σειρά αυτή δείχνει κατ' αρχήν και πάλι ότι η στεreoχημική παρεμπόδιση δεν παίζει κάποιο σημαντικό ρόλο στην άπωση που αναπτύσσεται μεταξύ 4- και 6-υποκαταστάτη αυτών των παραγώγων, διότι αν συνέβαινε κάτι τέτοιο οι υποκαταστάτες -OH και -ONO₂ θα εμφανίζοταν σε παραπλήσιες θέσεις σ' αυτή τη σειρά και όχι, όπως παρατηρούμε, σε διαμετρικά αντίθετες. Από το γεγονός επίσης ότι το 6-0-νιτρο-παράγωγο, που είναι λογικό να παρουσιάζει (λόγω συντονισμού) την μεγαλύτερη ελάττωση στην ηλεκτρονική πυκνότητα του O₆-οξυγόνου, εμφανίζει ένα σημαντικότερο P_{tg} (20%), φαίνεται ότι το συμπέρασμα των Lemieux και Pavia, έχει ισχύ και στις περιπτώσεις που συζητούμε. Το ίδιο προκύπτει και από το αυξημένο P_{tg} που εμφανίζει το 6-0-φορμυλο-παράγωγο σε σχέση με τα 6-υδροξυ- και 6-0-τριτυλο-παράγωγα.

Το 6-0-ακετυλο-παράγωγο (55) φαίνεται, παρ' όλα αυτά, να αποτελεί μιά διαφορετική περίπτωση, που δεν μπορεί να συγκριθεί με τα παράγωγα αυτής της σειράς. Οι Rao και Perlin²⁰¹ έχουν αναφέρει ότι στα 4,6-δι-0-ακετυλιωμένα παράγωγα της D-γλυκοπυρανόζης, αναπτύσσεται μεταξύ των 4- και 6-0-ακετυλο-ομάδων μιά αμοιβαία και ασθενής αλληλεπίδραση που ευνοεί την -gg- διαμόρφωση. Η δευτερεύουσα αυτή ασθενής αλληλεπίδραση είναι πιθανό να εμφανίζεται σαν αποτέλεσμα ειδικών φαινομένων επιδιαλυτώσεως που συμμετέχουν τα 4,6-δι-0-ακετυλιωμένα παράγωγα και μπορεί να αποτελέσει μιά καλή εξήγηση για το μειωμένο P_{tg} που παρουσιάζει το 6-0-ακετυλο-παράγωγο (55) σε σχέση με το 6-0-φορμυλο-ανάλογό του (4).

Από τον Πίνακα 12 φαίνεται επιπλέον ότι τα συμπεράσματα που αναφέραμε για την "1,3-syn-διαξονική άπωση" ισχύουν και για τα 6-δεοξυ-6-υποκατεστημένα παράγωγα. Από τη σύγκριση των P_{tg} των βενζυλιωμένων παραγώγων, του πίνακα 14 (διαλύτης $CDCl_3$), με τα αντίστοιχα ακετυλιωμένα, του Πίνακα 12 (διαλύτης $CDCl_3$), προκύπτει επίσης ότι η άπωση που δέχεται ο 6-υποκαταστάτης αυξάνει σημαντικά όταν ο 4-ακετοξυ-υποκαταστάτης αντικατασταθεί από τον 4-βενζυλοξυ-αντίστοιχο. Το γεγονός αυτό οφείλεται πιθανότατα στην αύξηση της "1,3-syn-διαξονικής-απώσεως" που προκαλεί η βενζυλο-ομάδα, αυξάνοντας την ηλεκτρονική πυκνότητα του O_4 -οξυγόνου μέσω του +I φαινομένου της, αν και η επίδραση φαινομένων επιδιαλυτώσεως δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

9.8 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΣ ΣΤΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΣΤΡΟΦΟΜΕΡΩΝ .

Ο πίνακας 16 εξετάζει την επίδραση της θερμοκρασίας στην κατανομή των στροφομερών σε $CDCl_3$ και $DMSO-d_6$ αντίστοιχα. Σαν γενικός κανόνας εμφανίζεται το ότι η αύξηση της θερμοκρασίας ακόμη και σε ένα εύρος $150^\circ C$ (-50 έως $+100^\circ C$) επιφέρει μικρή σχετικά ενίσχυση των P_{tg} και P_{gt} σε βάρος του P_{gg} . Όπως είναι φυσικό, στις ανώτερες θερμοκρασίες ευνοούνται οι μη ευνοϊκές διαμορφώσεις και έτσι τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν ότι, στο διάλυμα, οι λιγότερο ευνοϊκές διαμορφώσεις είναι οι -tg- και -gt-. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν συν τοις άλλοις τη δυσκολία περιστροφής γύρω από τον $C_5 - C_6$ δεσμό, καθώς και τη σημασία της κατανομής των στροφομερών στις βιοχημικές διεργασίες που συμμετέχουν τα σάκχαρα, μιάς και η μετάβαση από το ένα στροφομερές στο άλλο είναι αρκετά αργή.

9.9 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΡΥΘΜΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΣΤΡΟΦΟΜΕΡΩΝ .

Από όσα μέχρι στιγμής έχουν εκτεθεί σχετικά με τους παράγοντες που ρυθμίζουν την κατανομή των στροφομερών, κατά την περιστροφή του 6-υποκαταστάτη γύρω από τον $C_5 - C_6$ δεσμό,

παραγώγων της D-γλυκοπυρανόζης , μπορούμε να συνάγουμε τα εξής συμπεράσματα :

α) Κατά την περιστροφή του , γύρω από τον C₅ - C₆ δεσμό , ο 6-υποκαταστάτης δέχεται έλξη από το O₅ οξυγόνο , λόγω "ελκτικού gauche φαινομένου" και οι έλξεις αυτές ευνοούν την -gt- διαμόρφωση . Η ένταση της έλξεως είναι ανάλογη με την ηλεκτραρνητικότητα του 6-υποκαταστάτη και παίρνει την μέγιστη τιμή της όταν ο 6-υποκαταστάτης είναι φορτισμένος . Το "ελκτικό gauche φαινόμενο" φαίνεται να είναι ο παράγοντας που καθορίζει την επιλογή της -gt- διαμορφώσεως που παρατηρείται σε όλες τις κρυσταλλικές δομές παραγώγων της D-γλυκοπυρανόζης που μελετήσαμε .

β) Μεταξύ του 4- και του 6-υποκαταστάτη αναπτύσσεται άπωση που αποτελεί την αιτία του χαμηλού ποσοστού συμμετοχής της -tg- διαμορφώσεως στη συνολική δομή σε διάλυμα . Οι ενδομοριακοί παράγοντες που καθορίζουν αυτήν την άπωση είναι η "1,3-syn-διαξονική-αλληλεπίδραση" και σε ορισμένες ειδικές περιπτώσεις η στερεοχημική παρεμπόδιση (περίπτωση του 7) . Η "1,3-syn-διαξονική-άπωση" αυξάνει με την αύξηση της ηλεκτρονικής πυκνότητας στα O₄ και O₆ οξυγόνα (ή ετεροάτομα αντιστοιχία).

γ) Από όλες τις πιθανές αλληλεπιδράσεις του 6-υποκαταστάτη με τους υποκαταστάτες του πυρανικού δακτυλίου , μόνο η αλληλεπίδρασή του με τον 4-υποκαταστάτη επηρεάζει την κατανομή των στροφομερών , που ανακύπτουν κατά την περιστροφή του 6-υποκαταστάτη γύρω από τον δεσμό C₅ - C₆ . Κατά συνέπεια τα συμπεράσματα που αναφέρουμε εδώ έχουν ισχύ και για τις επιμερείς στον C₂ και C₃ εξοπυρανόζες της D-γλυκοπυρανόζης (D-αλτροπυρανόζη , D-μαννοπυρανόζη και D-αλλοπυρανόζη) .

δ) Τα φαινόμενα επιδιαλυτώσεως παίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της συνολικής δομής στο διάλυμα και μπορούν με τη δράση τους να ευνοήσουν οποιαδήποτε από τις τρεις πιθανές διαμορφώσεις , και

ε) Η επίδραση της θερμοκρασίας στον καθορισμό της συνολικής δομής στο διάλυμα είναι αμελητέα .

Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο Δ Ε Κ Α Τ Ο

10. Η ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΟΞΕΩΝ ΚΑΤΑ LEWIS ΣΕ ΜΕΡΙΚΩΣ ΒΕΝΖΥΛΙΩΜΕΝΑ ΣΑΚΧΑΡΑ .

10.1 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΟΞΕΩΝ ΚΑΤΑ LEWIS ΣΕ ΠΛΗΡΩΣ ΒΕΝΖΥΛΙΩΜΕΝΑ ΣΑΚΧΑΡΑ .

Οι βενζυλικές ομάδες έχουν κατά κόρον χρησιμοποιηθεί για την προστασία υδροξυλομάδων στη συνθετική Οργανική Χημεία και κυρίως στα σάκχαρα , λόγω της σταθερότητας που παρουσιάζουν σε ποικίλες συνθήκες αντιδράσεων και της ευκολίας υδρογονολύσεώς τους (βλ. 5.2) . Παρ' όλα αυτά , τα τελευταία χρόνια πυκνώνουν στη διεθνή βιβλιογραφία οι αναφορές που εμφανίζουν Ο-βενζυλικές ομάδες σακχάρων να συμμετέχουν σε ιδιότυπες αντιδράσεις υπό την επίδραση οξέων κατά Lewis²¹⁹ . Οι αντιδράσεις αυτές οδηγούν μεταξύ των άλλων στον σχηματισμό πολυκυκλικών συστημάτων με μεγάλη χρησιμότητα (π.χ. ισοχρωμανικές δομές) .

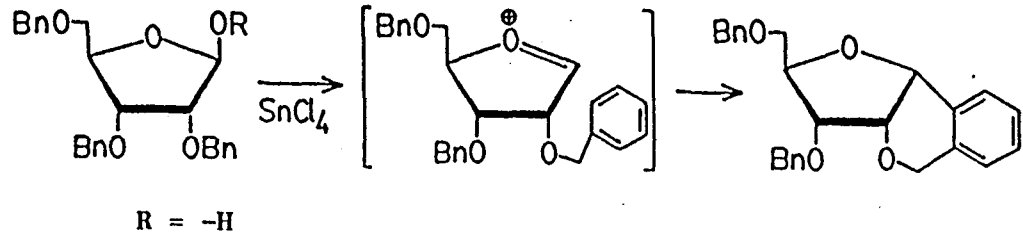
Η δραστηριότητα των Ο-βενζυλικών ομάδων σακχάρων που έχει μέχρι σήμερα ανακαλυφθεί μπορεί να καταταγεί σε δύο κατηγορίες:

α) στην ενδομοριακή Friedel-Crafts αλκυλίωση του αρωματικού δακτυλίου της (O₂)-βενζυλικής ομάδας , που οδηγεί σε "εσωτερικούς" C-γλυκοζίτες²²⁰ , και

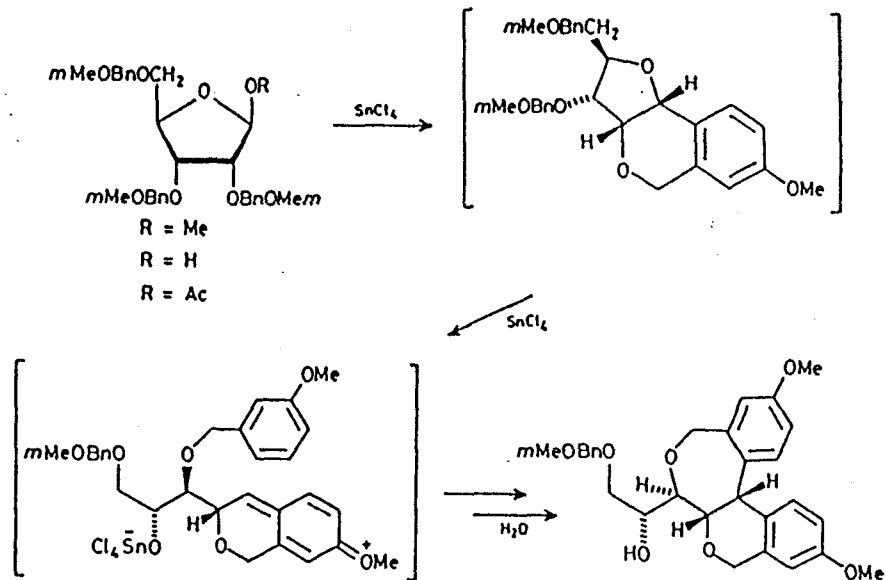
β) στην ενδομοριακή ή διαμοριακή μεταφορά υδρογόνων Ο-βενζυλικών ομάδων^{221,222} .

Τα παραδείγματα της πρώτης κατηγορίας έχουν αναφερθεί αποκλειστικώς από τους Martin et al. , οι οποίοι μετά την αρχική τους παρατήρηση για το αποτέλεσμα της επιδράσεως τετραχλωριούχου κασσιτέρου στον μεθυλο-2,3,5-τρι-Ο-βενζυλο-β-D-ριβοφουρανοζίτη²²⁰ (βλ. Σχήμα 43) μελέτησαν εκτενώς τη δραστηριότητα που μπορούν να παρουσιάσουν Ο-βενζυλικές ομάδες (ενεργοποιημένες από 3-μεθοξυ-υποκαταστάτη) και κατόρθωσαν να συνθέσουν νέα διακλαδισμένα ετεροπολυκυκλικά συστήματα²²³ (βλ. Σχήμα 44) . Τα τελευταία αυτά συστήματα

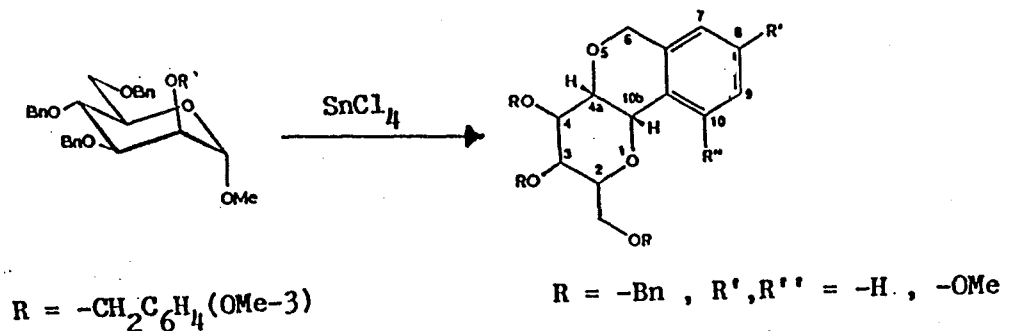
προήλθαν από την αλληπάλληλη συμμετοχή O-βενζυλικών ομάδων σε ενδομοριακές C - αρυλιώσεις βενζυλιωμένων φουρανοζιτών. Διάφορες προσπάθειες των ίδιων ερευνητών με σκοπό την επέκταση των αντιδράσεων αυτών και σε βενζυλιωμένους πυρανοζίτες έδειξαν ότι ανάλογα πολυκυκλικά συστήματα μπορούν να προκύψουν και από D-μαννοπυρανοζίτες²²⁴ (βλ. Σχήμα 45).



Σχήμα 43

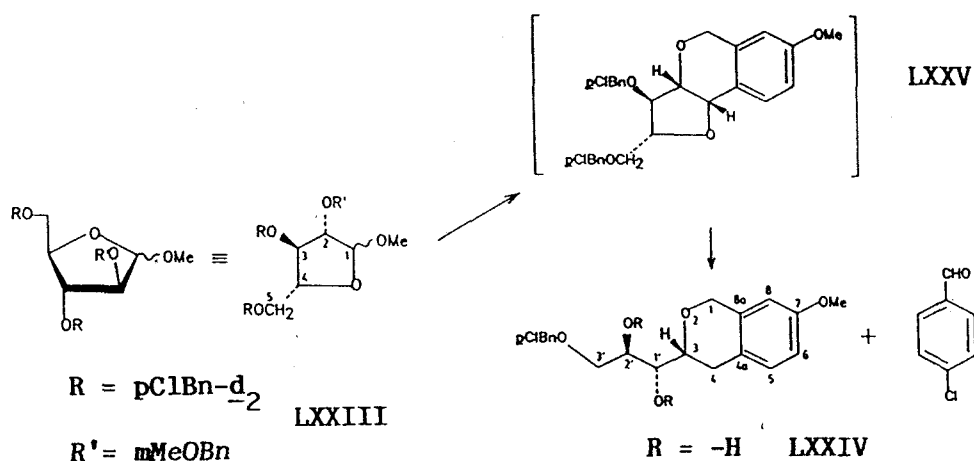


Σχήμα 44



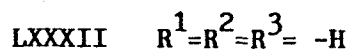
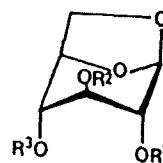
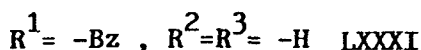
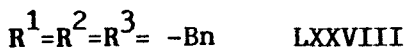
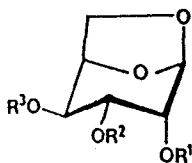
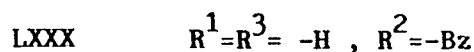
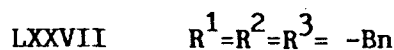
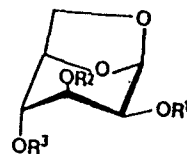
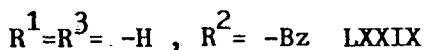
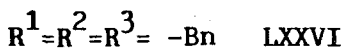
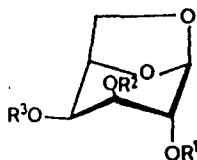
Σχήμα 45

Κατά την επίδραση SnCl_4 στον βενζυλιωμένο αραβινοφουρανοζίτη²²¹ LXXIII προέκυψε το προϊόν LXXIV, που εκτός από το συνηθισμένο δικυκλικό σύστημα φέρει και παράπλευρη αλυσίδα. Το γεγονός αυτό αποκάλυψε μιά άλλη πλευρά της δραστηριότητας που μπορεί να παρουσιάσουν O-βενζυλικές ομάδες. Ο σχηματισμός του LXXIV εξηγήθηκε με μηχανισμό που προβλέπει αρχικά τη C-αλκυλίωση της (O₂)-βενζυλικής ομάδας ώστε να προκύψει το ενδιάμεσο LXXV, την εν συνεχεία αναγωγική διάσπαση του C₁-O₄ δεσμού και τελικώς την 1,5-μεταφορά υδριδίου από τον βενζυλικό άνθρακα της O₃-βενζυλικής ομάδας στον άνθρακα C₄ του σακχαρικού δακτυλίου. Η μελέτη του μηχανισμού της αντιδράσεως με φασματοσκοπία NMR, έδειξε ότι η 1,5-μεταφορά υδριδίου αντικατέστησε αποκλειστικά το pro-S πρωτόνιο του C₄ του σακχάρου και κατά συνέπεια η 1,5-μεταφορά υδριδίου προχωρεί, στη συγκεκριμένη τουλάχιστον περίπτωση, κατά στερεοειδικό τρόπο.



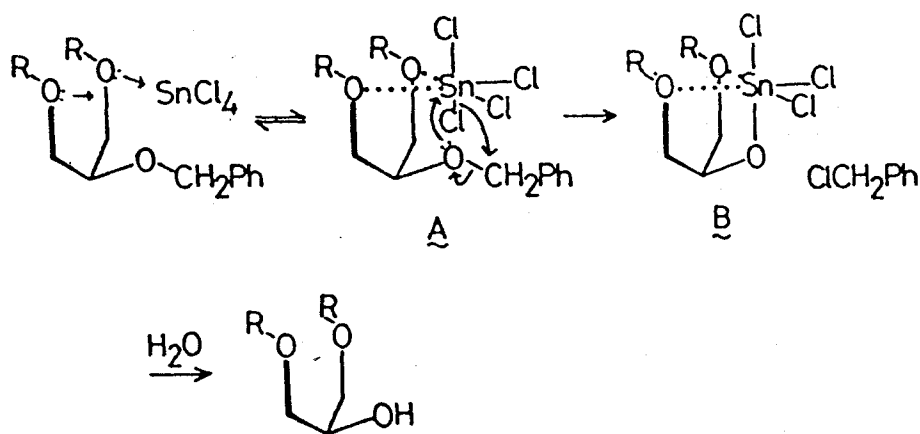
Ενδείξεις για τη δυνατότητα των O-βενζυλικών ομάδων να δρουν ως δότες υδρογόνου προέκυψαν επίσης όταν επιχειρήθηκε από τους Martin-Lomas et al. η υδρογονόλυση των O-βενζυλικών ομάδων προστατευμένων 1,6-ανυδρο-πυρανοζών, με κατάλυση μεταφοράς υδρογόνου²²² (catalytic transfer hydrogenolysis). Έτσι η κατεργασία των 1,6-ανυδρο-πυρανοζών LXXVI - LXXVIII με Pd/C σε ζέουσα 2-προπανόλη επί 5h έδωσε, μεταξύ των άλλων, τα αντίστοιχα μονο-βενζοϋλιωμένα παράγωγα LXXIX - LXXXI. Η απομόνωση των τελευταίων αυτών παραγώγων σε υπολογίσιμη απόδοση

έδειξε ότι κατά την πρόοδο της αντιδράσεως, είχε συντελεσθεί η αφαίρεση των υδρογόνων του βενζυλικού άνθρακα ορισμένων O-βενζυλικών ομάδων. Η κατεργασία, όμως, στις ίδιες συνθήκες της 2,3,4-τρι-O-βενζυλο-1,6-ανυδρο-β-D-γλυκοπυρανόζης έδωσε μετά 3h το αντίστοιχο ελεύθερο παράγωγο LXXXII χωρίς να παρατηρηθεί στο μίγμα της αντιδράσεως κάποιο βενζοϋλιωμένο παράγωγο. Υπετέθη λοιπόν ότι η 1,6-ανυδρο-β-D-γλυκοπυρανόζη δεν πληροί τις στερεοχημικές απαιτήσεις που υφίστανται ώστε οι O-βενζυλικές ομάδες να μπορούν να δράσουν ως δότες υδρογόνου. Οι Martin-Lomas et al. πιθανολόγησαν²²² ότι η απαίτηση αυτή είναι η ύπαρξη γειτονικών cis - διευθετημένων O-βενζυλικών ομάδων.



Στα συστήματα καταλυτικής μεταφοράς υδρογόνου η μεταφορά του υδρογόνου έχει υποθεθεί ότι γίνεται μέσω της συμπλοκοποίησης του δότη και του δέκτη υδρογόνου με το χρησιμοποιούμενο μέταλλο²²⁵. Μπορούμε λοιπόν να υποθέσουμε ότι οι στερεοχημικές απαιτήσεις που υφίστανται για τον σχηματισμό του ενδιαμέσου συμπλόκου είναι ακριβώς οι απαιτήσεις που υφίστανται για τη δράση των O-βενζυλικών ομάδων ως δοτών υδρογόνου. Πληροφορίες σχετικές με τα σύμπλοκα μεταξύ βενζυλιωμένων σακχάρων και μετάλλων δόθηκαν από τους Hori et al. Οι ερευνητές αυτοί ανέπτυξαν²²⁶ μιά regio-εκλεκτική μέθοδο για την απο-O-βενζυλίωση πολυ-O-βενζυλιωμένων σακχάρων με οξέα κατά Lewis ($SnCl_4$ και $TiCl_4$). Από την μελέτη του μηχανισμού της αντιδράσεως με φασματοσκοπία NMR φάνηκε ότι σχηματίζεται,

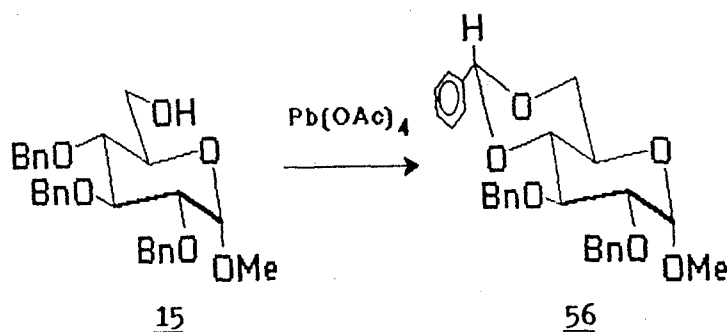
κατ' αρχήν , ένα διπυραμιδικό σύμπλοκο (A) του μετάλλου , αριθμού συναρμογής 6, με δύο καταλλήλως διευθετημένα άτομα οξυγόνου βενζυλοξυ-ομάδων (βλ. Σχήμα 46) . Στη συνέχεια , ένα από τα άτομα χλωρίου που είναι συνδεδεμένα με το μέταλλο , αντικαθίσταται με το οξυγόνο μίας κατάλληλα διευθετημένης βενζυλοξυ-ομάδας και έτσι σχηματίζεται ένα νέο σύμπλοκο (B) , συνοδευόμενο από την παραγωγή βενζυλοχλωριδίου . Η αντικατάσταση του χλωρίου ευνοείται από την μεγάλη χημική συγγένεια του μετάλλου προς το οξυγόνο καθώς και την μεγάλη σταθερότητα του ενδιάμεσου βενζυλικού καρβωνιόντος . Κατά το τελικό στάδιο το αλκοξείδιο B υδρολύεται και προκύπτει η απο-Ο-βενζυλιωμένη αλκοόλη . Από τον μηχανισμό αυτόν φαίνεται ότι απαραίτητη συνθήκη²²⁶ για την απο-Ο-βενζυλίωση είναι το να περιέχει το μόριο τρεις κατάλληλα διευθετημένες ομάδες που να μπορούν να συμπλοκοποιηθούν με το μέταλλο . Τουλάχιστον μία απ' αυτές πρέπει να είναι μιά βενζυλοξυ-ομάδα .



Σχήμα 46

10.2 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΤΕΤΡΑΟΞΙΚΟΥ ΜΟΛΥΒΔΟΥ ΣΕ ΜΕΡΙΚΩΣ ΒΕΝΖΥΛΙΩΜΕΝΟ ΣΑΚΧΑΡΟ .

Κατά τις δικές μας συνθετικές προσπάθειες επιχειρήσαμε να οξειδώσουμε την 6-υδροξυλομάδα του μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (15) με την επίδραση $Pb(OAc)_4$ και $Mn(OAc)_2$, προς το αντίστοιχο 6-αλδεΐδο-παράγωγο . Ο συνδυασμός των αντιδραστηρίων αυτών έχει προσφάτως αναφερθεί²²⁷ ως ιδανικός για την οξείδωση πρωτοταγών αλκοολών προς τις αντίστοιχες αλδεύδες . Έτσι το 15 κατεργάσθηκε με 1.5 eqs $Pb(OAc)_4$ και 2 eqs $Mn(OAc)_2$. 4 H_2O σε βενζόλιο υπό βρασμόν και ισχυρή ανάδευση επί 24h . Προέκυψε κατ' αυτόν τον τρόπο ένα σύνθετο μίγμα προϊόντων (Χ.Λ.Σ.) , από τα οποία το κύριο προϊόν εμφανιζόταν σε R_f 0.52 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 4:1). Το προϊόν αυτό απομονώθηκε σε καθαρή μορφή μετά από χρωματογραφία στήλης (απόδοση 45 %) .



Φάσμα I.R. έδειξε ότι στερούταν των χαρακτηριστικών απορροφήσεων αλδεύδης και αλκοόλης . Από το φάσμα 1H NMR στα 400 MHz (βλ. Σχήμα 47) ήταν δυνατόν να διακριθεί η χαρακτηριστική απορρόφηση της $-OCH_3$ ομάδας , τα H_1 , H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_6 και H_6' πρωτόνια , τρεις βενζολικοί δακτύλιοι αλλά μόνο τέσσερα μεθυλενικά πρωτόνια Ο-βενζυλικών ομάδων αντί των έξη αντιστοιχών του αρχικού προϊόντος 15 . Επιπλέον στα 5.548 ppm εμφανιζόταν απλή κορυφή που , όπως φαινόταν από την ολοκλήρωση του σήματος , αντιστοιχούσε σε ένα πρωτόνιο . Οι συζεύξεις που μετρήθηκαν ήταν οι χαρακτηριστικές ενός βενζυλιωμένου α-D-γλυκοπυρανοζίτη . Σε σχέση λοιπόν με το αρχικό μόριο , η ουσιαστική διαφορά του φάσματος του νέου προϊόντος ήταν ότι έλειπε το σήμα μιας μεθυλενικής ομάδας , είχε εμφανισθεί επιπλέον σήμα που αντιστοιχούσε σε ένα πρωτόνιο χωρίς σύζευξη, ενώ οι τρεις βενζολικοί δακτύλιοι του αρχικού

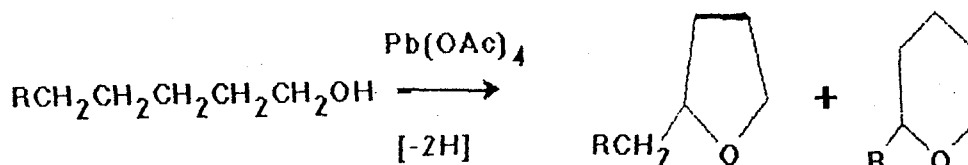
μορίου ήταν παρόντες και στο νέο μόριο . Οι διαπιστώσεις αυτές μας οδήγησαν να αποδώσουμε στο νέο προϊόν τη δομή 56 . Θεωρήσαμε δηλ. ότι κατά την επίδραση του $Pb(OAc)_4$ στο 15 επιτεύχθηκε η δημιουργία ενός διοξανικού δακτυλίου που ήταν 4,5-συμπυκνωμένος (4,5-fused) στον αρχικό πυρανικό δακτύλιο . Η απλή κορυφή στα 5.548 ppm του φάσματος του νέου προϊόντος αποδόθηκε στο βενζυλιδινικό πρωτόνιο του νεοσχηματισθέντος διοξανικού δακτυλίου . Οι χημικές μετατοπίσεις που έχουν αναφερθεί²²⁸ για το βενζυλιδινικό πρωτόνιο των 2,3-δι-0-ακετυλο- (57) και 2,3-δι-0-μεθυλο- (58) αναλόγων του 56 και του μεθυλο-4,6-δι-0-βενζυλιδενο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (59) έχουν τιμές παραπλήσιες (5.17 , 5.19 και 5.16 ppm αντίστοιχα) με την παρατηρηθείσα στο φάσμα του 56 (5.548 ppm) . Οι αντίστοιχες χημικές μετατοπίσεις που έχουν αναφερθεί²²⁹ από τους Garegg et al. , για τα 57 και 58 παράγωγα είναι 5.42 και 5.44 ppm αντίστοιχα και είναι βέβαια πολύ πλησιέστερες στην τιμή που παρατηρήσαμε εμείς .

Πρέπει να τονισθεί ότι η χημική μετατόπιση του βενζυλιδινικού πρωτονίου στις ενώσεις αυτού του τύπου έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση μεταξύ των ενδο- και εξω-(C7)-ισομερών²²⁸ . Έχει συγκεκριμένα επιβεβαιωθεί σε ποικίλες περιπτώσεις , ότι το βενζυλιδινικό πρωτόνιο του εξω-ισομερούς εμφανίζει σήμα πάντα σε υψηλότερα πεδία από το αντίστοιχο του ενδο-ισομερούς . Στην περίπτωση παρ' όλα αυτά των 4,6-δι-0-βενζυλιδενο-α-D-γλυκοπυρανοζιτών έχει , απ' όσο γνωρίζουμε συντεθεί μόνο το ένα από τα δύο (C7)-ισομερή^{228,229,230} . Στα ισομερή αυτά έχει αποδοθεί η εξω-(C7)-διαμόρφωση με βάση τη χημική μετατόπιση του βενζυλιδινικού πρωτονίου αν και δεν είναι γνωστή η αντίστοιχη χημική μετατόπιση του ενδο-ισομερούς . Είναι όμως , όπως έχει αναφερθεί²²⁸ από τους Baggett et al. , πολύ πιθανό τα παράγωγα αυτά να είναι πράγματι τα εξω-(C7)-ισομερή διότι οι χημικές μετατοπίσεις του βενζυλιδινικού πρωτονίου που παρατήρησαν οι ερευνητές αυτοί (5.16 έως 5.19 ppm) , ήταν πολύ κοντά στις αντίστοιχες χημικές μετατοπίσεις ισημερινώς υποκατεστημένων παραγώγων του 2-φαινυλο-1,3-διοξανίου (4.98 έως 5.14 ppm) . Κρίνοντας λοιπόν από τη χημική μετατόπιση του βενζυλιδινικού πρωτονίου του 56 συμπεραίνουμε ότι η (C7)-διαμόρφωση του ανταποκρίνεται σε αυτή του εξω-ισομερούς , με το φαινύλιο στην ισημερινή θέση. Ο σχηματισμός του ισομερούς αυτού είναι λογικό να ευνοείται διότι φέρει σε ισημερινή θέση το (C7)-φαινύλιο και κατά συνέπεια αποτελεί , από θερμοδυναμική άποψη , το πλέον σταθερό ισομερές .

Η αντίδραση που μόλις περιγράψαμε , αποτελεί λοιπόν μιά άλλη πλευρά της επιδράσεως που μπορούν να έχουν οξέα κατά Lewis σε βενζυλιωμένα σάκχαρα και μία ακόμη περίπτωση που οι 0-βενζυλικές προστατευτικές ομάδες παρουσιάζονται δραστικές και

οδηγούν σε τελείως διαφορετικά από τα αναμενόμενα προϊόντα .

Ανακεφαλαιώνοντας , μπορούμε να πούμε ότι η οξειδωτική επίδραση του $Pb(OAc)_4$ στο 15 οδήγησε στη δημιουργία ενός 4,5-συμπυκνωμένου διοξανικού δακτυλίου , ή αλλιώς ενός 4,6-δι-Ο-βενζυλιδενο-παραγώγου του μεθυλο- α -D-γλυκοπυρανοζίτη (56) . Είναι ενδιαφέρον να σημειώσουμε ότι η αντίστροφη δράση δηλ. η μετατροπή του 56 στο 15 , έχει αναφερθεί^{232,233} ότι επιτυγχάνεται με αναγωγικά μέσα ($LiAlH_4 - AlCl_3$ ή $Me_3N \cdot BH_3 - AlCl_3$) . Πιθανότατα ο τετραοξικός μόλυβδος πραγματοποίησε αρχικά την αφυδρογόνωση του 6-υδροξυλίου και στη συνέχεια αντί να αφαιρέσει ένα από τα $H_{6,6'}$ υδρογόνα και να οδηγήσει στο 6-αλδεΐδο παράγωγο , όπως αναμενόταν , αφαίρεσε το ένα από τα βενζυλικά πρωτόνια της 4-βενζυλοξυ-ομάδας , οπότε επακολούθησε η κυκλοποίηση . Πρέπει να σημειώσουμε ότι παρόμοια δράση του τετραοξικού μόλυβδου έχει παρατηρηθεί²³⁴ και κατά την επίδρασή του σε κορεσμένες αλειφατικές αλκοόλες οπότε σχηματίσθηκαν τετραϋδροφουρανικά ή τετραϋδροπυρανικά παράγωγα :



Η ύπαρξη στο φάσμα 1H NMR του προϊόντος που απομονώσαμε (56) , μιάς μόνο κορυφής που αντιστοιχούσε σε βενζυλιδινικό πρωτόνιο δείχνει ότι η κυκλοποίηση έγινε κατά στερεοεπιλεκτικό αν όχι στερεοειδικό τρόπο , δίνοντας ένα μόνο από τα δύο πιθανά (C₇)-ισομερή . Από τη χημική μετατόπιση αυτής της κορυφής (5.548 ppm) και τις αντίστοιχες χημικές μετατοπίσεις των παραπλήσιων παραγώγων του μεθυλο- α -D-γλυκοπυρανοζίτη που προαναφέραμε , συμπεραίνουμε ότι σχηματίσθηκε αποκλειστικά το εξω-(C₇)-ισομερές . Προσπαθώντας να επιβεβαιώσουμε τη διαμόρφωση του C₇ άνθρακα και να αποφανθούμε θετικά για τη στερεοεπιλεκτικότητα της κυκλοποίησης , προχωρήσαμε σε ανάλυση της δομής του 56 με φάσμα ^{13}C NMR στα 100MHz (μέθοδος GASPE , βλ. Σχήμα 48) . Η αποτίμηση του φάσματος αυτού έγινε με τη βοήθεια φάσματος ετεροπυρηνικού συσχετισμού $^{13}C\{^1H\}$ (βλ. Σχήμα 49) . Οι Liptak et al. έχουν αναφέρει²³⁵ ότι η διαφορά των χημικών μετατοπίσεων ($\Delta\delta$) μεταξύ του βενζυλιδινικού άνθρακα διοξανικών ή διοξολανικών ακεταλών και του τεταρτοταγούς αρωματικού άνθρακα που συνδέεται με τον βενζυλιδινικό , είναι

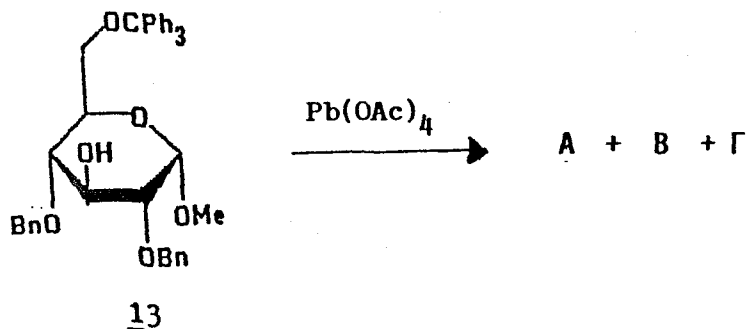
πολύ ευαίσθητη και εξαρτάται από την απόλυτη διαμόρφωση του βενζυλιδινικού άνθρακα . Κατέληξαν μάλιστα ότι στα εξω-ισομερή η διαφορά αυτή είναι μεγαλύτερη από 35.4 ppm ενώ στα ενδο-ισομερή είναι μικρότερη από 33.7 ppm . Στην περίπτωση του 56 , η μέτρηση του Δδ που απαιτεί ο παραπάνω κανόνας δεν είναι εύκολη διότι δεν είναι σαφές ποιά ακριβώς είναι η χημική μετατόπιση του συγκεκριμένου τεταρτοταγούς αρωματικού άνθρακα, μιάς και το μόριο έχει συνολικά τρεις άνθρακες αυτού του τύπου. Οπως φαίνεται από το φάσμα του Σχήματος 48 οι τεταρτοταγείς άνθρακες του μορίου εμφανίζουν απορροφήσεις στα 136.38 , 137.13 και 137.70 ppm , ενώ ο βενζυλιδινικός άνθρακας εμφανίζεται στα 100.22 ppm . Είναι φανερό όμως ότι όποια και αν είναι η ακριβής αποτίμηση των χημικών μετατοπίσεων των τεταρτοταγών ανθράκων, η ελάχιστη διαφορά με τον βενζυλιδινικό άνθρακα που μπορεί να προκύψει , είναι Δδ = 36.162 ppm . Είναι σαφές λοιπόν ότι σύμφωνα με τον κανόνα των Liptak et al. το 56 αποτελεί το εξω-(C7)-ισομερές . Κρίνοντας από το γεγονός ότι το 56 είναι το μόνο προϊόν που απομονώθηκε από το μίγμα της αντιδράσεως σε ικανοποιητική απόδοση , μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η αντίδραση παρουσιάζει υψηλή στερεοεκλεκτικότητα . Θα μπορούσε μάλιστα να είναι και απόλυτα στερεοεκλεκτική (στερεοειδική) εάν στο σύνθετο μίγμα των υπόλοιπων προϊόντων δεν υπήρχε κάποιο απο-0-βενζυλιωμένο 4,6-δι-0-βενζυλιδενό-παραγωγο . Πρέπει όμως να αναφέρουμε ότι προς το παρόν δεν έχουμε διερευνήσει την περίπτωση αυτή .

Σχετικά με την παρουσία του $Mn(OAc)_2$ κατά την επίδραση του τετραοξικού μολύβδου στο 15 , καταλήξαμε κατά τις τελικές μας εκτιμήσεις , ότι δεν επηρεάζει την πορεία της αντιδράσεως και η προσθήκη του στο αντιδρόν μίγμα θα μπορούσε να παραληφθεί . Πράγματι όταν επιχειρήθηκε η αντίδραση χωρίς την παρουσία του $Mn(OAc)_2$, το αποτέλεσμα ήταν ταυτόσημο με την αρχική μας προσπάθεια τόσο από απόψεως συστάσεως του τελικού μίγματος (Χ.Λ.Σ.) όσο και αποδόσεως του 56 .

10.2.1 Σύνθεση 4,5-trans-συμπυκνωμένων-1,3-διοξολανικών δακτυλίων .

Μετά την αποσαφήνιση της επιδράσεως του τετραοξικού μολύβδου στο 15 , σκεφθήκαμε να εξετάσουμε εάν υφίστανται κάποιες στερεοχημικές προϋποθέσεις για την επίτευξη της οξειδωτικής αυτής κυκλοποιήσεως σε μερικώς βενζυλιωμένα σάκχαρα. Επιπλέον θα ήταν χρήσιμο να διευκρινήσουμε κατά πόσον είναι δυνατόν να συντεθούν και ενδο-ισομερή με την μέθοδο αυτή. Έχει παρατηρηθεί ότι κατά τον σχηματισμό 1,3-διοξολανικών δακτυλίων σε σάκχαρα , 2-υποκατεστημένων με φαινύλιο , ευνοείται^{228,229} σε όλες τις περιπτώσεις το εξω-(C₇)-ισομερές , ανεξάρτητα από την μέθοδο παρασκευής που επιλέγεται . Αντίθετα στην περίπτωση σχηματισμού 1,3-διοξολανικών δακτυλίων που είναι 2-υποκατεστημένοι με φαινύλιο , και τα δύο πιθανά (C₇)-ισομερή μπορούν να προκύψουν²²⁹ . Μία απόπειρα λοιπόν για τη σύνθεση ενός διοξολανικού δακτυλίου με την επίδραση τετραοξικού μολύβδου σε μερικώς βενζυλιωμένο σάκχαρο , θα διευκρίνιζε κατά πόσο η προτίμηση του 15 για το εξω-ισομερές οφειλόταν στον μηχανισμό δράσεως του Pb(OAc)₄ ή αν απλά ευνοούταν από τη διαμόρφωση του 15 (reagent- ή substrate-control).

Για τους λόγους αυτούς επιδράσαμε με τετραοξικό μόλυβδο σε βενζόλιο , υπό ισχυρή ανάδευση και βρασμό , στον μεθυλο-2,4-δι-Ο-βενζυλο-6-Ο-τριτυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (13) , που διαθέταμε από προηγούμενες συνθέσεις (βλ. 5.3) . Το 13 φέρει μιά ελεύθερη υδροξυλομάδα στον C₃ άνθρακα και υπό την επίδραση του αντιδραστήριου το O₃ οξυγόνο θα μπορούσε , κατ' αναλογία με τη χημική συμπεριφορά του 15 , να υποστεί κυκλοποίηση τόσο με τη 2-Ο-βενζυλική ομάδα όσο και με την αντίστοιχη 4-Ο-βενζυλική .



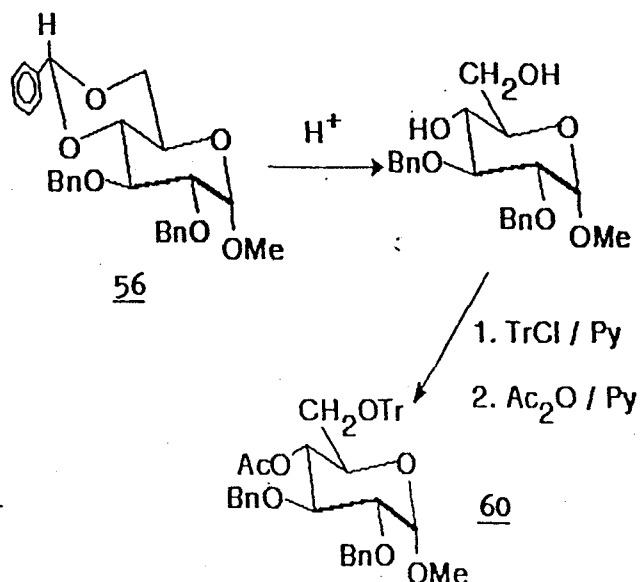
Πράγματι , μετά αντίδραση 3.5h διαπιστώθηκε (Χ.Λ.Σ.) ότι εμφανίσθηκαν τρία νέα κύρια προϊόντα σε R_f 0.63 (Α) , 0.52 (Β) και 0.30 (Γ) (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 2:1) . Το αρχικό προϊόν 13 έμοιαζε να είναι παρόν στο μίγμα της αντιδράσεως , αν και ήταν δύσκολο να το πει κανείς με βεβαιότητα λόγω της πολυπλοκότητας αυτού του μίγματος .

Όπως διαπιστώθηκε με φασματοσκοπία 1H NMR 400 MHz (βλ. Σχήματα 50 και 51) τα προϊόντα Α και Β παρουσίαζαν τη χαρακτηριστική απορρόφηση του βενζυλιδινικού πρωτονίου στα 6.143 και 6.000 ppm αντίστοιχα , ενώ το Γ στερούταν μιάς τέτοιας απορροφήσεως . Οι Liptak et al. έχουν αναφέρει²³⁶ για τα βενζυλιδινικά πρωτόνια του βενζυλο-εξω-2,3:4,6-δι-0-βενζυλιδενο-α-D-μαννοπυρανοζίτη , χημικές μετατοπίσεις 6.22 και 5.56 ppm (διοξολανικό και διοξανικό αντίστοιχα) , ενώ για το αντίστοιχο ενδο-ισομερές αντίστοιχες χημικές μετατοπίσεις 5.93 και 5.48 ppm . Η σύγκριση αυτών των τιμών με τις αντίστοιχες 6.143 και 6.000 ppm που εμφανίζουν τα προϊόντα Α και Β , μας οδηγεί να συμπεράνουμε ότι και τα δύο περιέχουν διοξολανικούς δακτυλίους με την εξω-(C7)-διαμόρφωση . Επιπλέον οδηγούμεθα να αποκλείσουμε την πιθανότητα ότι τα Α και Β αποτελούν τα δύο πιθανά (C7)-ισομερή του 2,3-δι-0-βενζυλιδενο- ή διαζευκτικά του 3,4-δι-0-βενζυλιδενο-παραγώγου . Κατά συνέπεια ένα από τα Α και Β αποτελεί το εξω-2,3-δι-0-βενζυλιδενο-παραγώγο και το άλλο αποτελεί το εξω-3,4-δι-0-βενζυλιδενο-ανάλογό του .

Η περαιτέρω ταυτοποίηση των Α και Β δηλ. η διευκρίνιση του ποιό είναι το 2,3- και ποιό το 3,4-δι-0-βενζυλιδενο-παραγώγο μπορεί να γίνει με την προσεκτική εξέταση των φασμάτων τους 1H NMR . Παρατηρώντας τα Σχήματα 50 και 51 , βλέπουμε ότι τα Α και Β παρουσιάζουν μιά έντονη διαφορά στις απορροφήσεις της αρωματικής περιοχής . Συγκεκριμένα το Α παρουσιάζει μιά πολλαπλή απορρόφηση στα 7.0 ppm που είναι ξεχωριστή από την κύρια πολλαπλή απορρόφηση της αρωματικής κορυφής , ενώ το Β στερείται μιάς τέτοιας απορροφήσεως . Είναι πολύ πιθανό η απορρόφηση αυτή να οφείλεται σε κάποια από τα αρωματικά πρωτόνια της 4-0-βενζυλικής ομάδας . Τα πρωτόνια αυτά είναι πιθανό να δέχονται διαμαγνητική προστασία από την 6-0-τρίτυλο-ομάδα και έτσι να συντονίζονται σε υψηλότερα πεδία απ' ότι τα υπόλοιπα αρωματικά πρωτόνια . Ένα ανάλογο φαινόμενο έχει παρατηρηθεί¹⁵⁹ στην περίπτωση του μεθυλο-2,3,4-τρι-0-ακετυλο-6-0-τριτυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (2) , όπου η 4-0-ακετυλο-ομάδα συντονίζεται σε υψηλότερα , από τις υπόλοιπες 0-ακετυλο-ομάδες , πεδία λόγω της διαμαγνητικής προστασίας της από την 6-0-τριτυλο-ομάδα (1.726 έναντι 1.986 και 2.087 ppm, βλ. Πειραματικό μέρος) . Φαίνεται λοιπόν ότι το προϊόν Α αποτελεί το 2,3-δι-0-βενζυλιδενο-παραγώγο που φέρει μιά 4-0-βενζυλική ομάδα που επηρεάζεται διαμαγνητικά από την 6-0-τριτυλο-ομάδα, ενώ το Β αποτελεί το αντίστοιχο

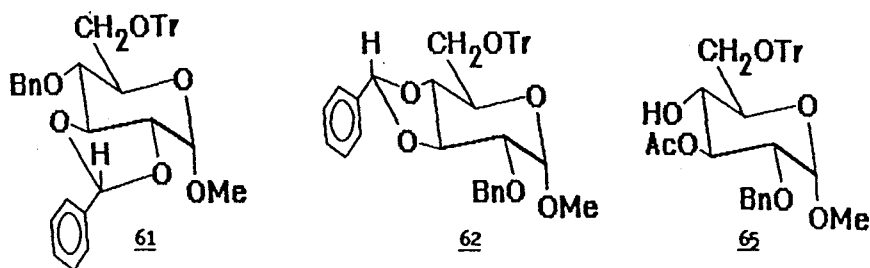
3,4-δι-Ο-βενζυλιδενο-παράγωγο που φέρει μιά 2-Ο-βενζυλική ομάδα.

Προσπαθώντας να επιβεβαιώσουμε την παραπάνω παρατήρησή μας σχετικά με τη διαμαγνητική προστασία της 4-Ο-βενζυλικής ομάδας από την 6-Ο-τριτυλο-αντίστοιχη, προχωρήσαμε στη σύνθεση του 60 απομακρύνοντας αρχικά με όξινη κατεργασία την 4,6-δι-Ο-βενζυλιδενο-ομάδα του 56 και τριτυλιώνοντας - ακετυλιώνοντας στη συνέχεια το προϊόν που προέκυψε :



Το φάσμα ^1H NMR 400 MHz του 60 (βλ. Σχήμα 52), το οποίο στερείται 4-Ο-βενζυλικής ομάδας, δεν εμφανίζει την απορρόφηση περί τα 7.0 ppm που παρατηρήσαμε στο φάσμα του προϊόντος Α, ενώ η 4-Ο-ακετυλο-ομάδα του μορίου εμφανίζεται στα 1.607 ppm επιβεβαιώνοντας και πάλι τη διαμαγνητική επίδραση που δέχεται ο 4-υποκαταστάτης από την 6-Ο-τριτυλο-ομάδα. Επίσης το αντίστοιχο φάσμα του μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-Ο-τριτυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (12, βλ. Σχήμα 53), το οποίο φέρει μιά 4-Ο-βενζυλική ομάδα, εμφανίζει απορρόφηση στα 6.85 ppm. Η χαρακτηριστική, λοιπόν, απορρόφηση περί τα 7.0 ppm μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό της θέσεως μιάς Ο-βενζυλικής ομάδας στο μόριο 6-Ο-τριτυλιωμένων D-γλυκοπυρανοζιτών και κατά συνέπεια το προϊόν Α αποτελεί πράγματι τη δομή 61 ενώ το προϊόν Β τη δομή 62. Ενα επιπλέον στοιχείο που συνηγορεί για την ορθή απόδοση της δομής των Α και Β είναι το γεγονός ότι το Α κατά την παραμονή του σε θερμοκρασία περιβάλλοντος μετατράπηκε στο 63, χάνοντας τη 2,3-δι-Ο-βενζυλιδενο-ομάδα. Το φάσμα ^1H του 63 (βλ. Σχήμα 54) παρουσίασε χαρακτηριστική αλδεϋδική κορυφή, επισημαίνοντας την παραγωγή βενζαλδεϋδης κατά την αποικοδόμηση του 61.

Το εναπομένον πρόβλημα της αποδόσεως της δομής του προϊόντος Γ, λύθηκε με τα φάσματα του ^1H NMR 400 MHz και I.R. Το φάσμα I.R. του Γ έδειξε ότι το μόριο περιέχει ελεύθερη(ες) υδροξυλομάδα(ες) καθώς και Ο-ακετυλο-ομάδα(ες). Το φάσμα ^1H έδειξε ότι το μόριο περιέχει, μεταξύ των άλλων, μία Ο-ακετυλο-ομάδα με σήμα στα 2.073 ppm και δύο μεθυλενικά πρωτόνια Ο-βενζυλικής ομάδας. Επίσης έδειξε ότι το Γ στερείται της χαρακτηριστικής απορροφήσεως περί τα 7.0 ppm καθώς και βενζυλιδινικού πρωτονίου. Τα στοιχεία αυτά έδειχναν ότι πρόκειται για ένα μερικώς προστατευμένο α-D-γλυκοπυρανοζίτη και οι συζεύξεις μεταξύ των πρωτονίων του δακτυλίου συμφωνούσαν με την εκδοχή αυτή. Σχετικά με τη θέση της Ο-ακετυλο- και της Ο-βενζυλο-ομάδας ήταν φανερό ότι βρίσκονταν ανά μία στον C_2 ή τον C_3 άνθρακα, μίας και δεν παρατηρήθηκε κάποια διαμαγνητική προστασία από την 6-Ο-τριτυλο-ομάδα. Η χημική μετατόπιση του H_3 πρωτονίου ήταν 5.242 ppm και η τιμή αυτή έδειχνε ότι η Ο-ακετυλο ομάδα βρίσκονταν στον C_3 άνθρακα, οπότε η θέση της Ο-βενζυλικής ομάδας ήταν αναγκαστικά στον C_2 άνθρακα. Περαιτέρω επιβεβαίωση για τη θέση της Ο-ακετυλο-ομάδας προέκυψε από το φάσμα ^1H του προϊόντος που προέκυψε από την ακετυλίωση του Γ (64). Το προϊόν αυτό εμφάνισε το σήμα της νέας Ο-ακετυλο-ομάδας στα 1.722 ppm και χημική μετατόπιση για το H_4 πρωτόνιο 4.942 ppm έναντι 3.527 ppm που παρουσίασε το Γ για το ίδιο πρωτόνιο. Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώνουν ότι το Γ φέρει υδροξυλομάδα στον C_4 άνθρακα και άρα η δομή 65 είναι πράγματι η δομή του προϊόντος Γ.



Απ' όσο γνωρίζουμε, οι συνθέσεις 4,5-trans-συμπυκνωμένων διοξολανικών δακτυλίων που έχουν αναφερθεί²³⁷, οδηγούν πάντα σε μίγμα των ενδο- και εξω-ισομερών και επίσης 2-φαινυλο-4,5-trans-συμπυκνωμένα διοξολάνια δεν έχουν μέχρι σήμερα συντεθεί.

Οι αποδόσεις σχηματισμού των 61, 62 και 65 κατά τη δοκιμή που αναφέραμε ήταν 20%, 15% και 8% αντίστοιχα. Προσπαθώντας να αυξήσουμε την απόδοση των προϊόντων της αντιδράσεως, επαναλάβαμε την αντίδραση του $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ με το 13 αφήνοντας το σύστημα να αντιδράσει επί 24h. Κατ' αυτόν τον χρόνο το 13 είχε

καταναλωθεί (Χ.Λ.Σ.) και τα 61 (Α) , 62 (Β) και 65 (Γ) απομονώθηκαν μετά από χρωματογραφία στήλης σε αποδόσεις 15% , 19% και 20% αντίστοιχα . Όπως διαπιστώνουμε , οι αποδόσεις των 61 και 62 έμειναν ουσιαστικά αμετάβλητες ενώ η απόδοση του 65 υπερδιπλασιάστηκε . Το γεγονός ότι η επιμήκυνση του χρόνου αντιδράσεως είναι προς όφελος του απο-0-βενζυλιωμένου 65 μπορεί να σημαίνει ότι το προϊόν αυτό προκύπτει από τη δευτερογενή δράση του $Pb(OAc)_4$ στο 62 . Σ' αυτήν την περίπτωση δεν πρέπει να αποκλείεται η δυνατότητα αλληλομετατροπής του 61 στο 62 και η ύπαρξη μιάς ισορροπίας μεταξύ τους . Ο απ' ευθείας σχηματισμός του 65 από το 13 δεν μπορεί βέβαια να αποκλεισθεί .

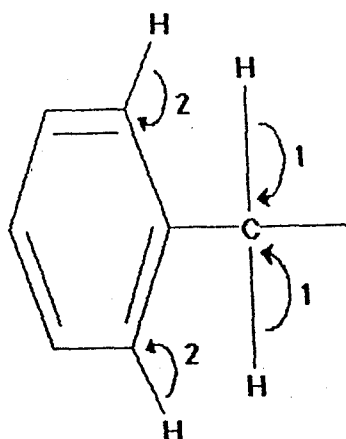
10.2.2 Μηχανισμός της επιδράσεως του τετραοξικού μολύβδου σε μερικώς βενζυλιωμένα σάκχαρα .

Η διευκρίνιση της επιδράσεως του τετραοξικού μολύβδου στο μερικώς βενζυλιωμένο 13 έδειξε ότι αυτή οδηγεί αποκλειστικά σε εξω-(C7)-διοξολανικά παράγωγα . Η απουσία στο μίγμα της αντιδράσεως κάποιου ενδο-ισομερούς δείχνει ότι η στεreoχημεία των προϊόντων καθορίζεται από τον τρόπο δράσεως του αντιδραστήριου και όχι από τη στεreoχημεία του σακχάρου . Το γεγονός δε του σχηματισμού 4,5-trans-συμπυκνωμένων διοξολανικών δακτυλίων για τους οποίους έχει αναφερθεί ότι είναι δύσκολο να σχηματισθούν λόγω της καταπονήσεως που υφίστανται οι πυρανικοί δακτύλιοι που έχουν trans-υδροξυλομάδες , ενισχύει την εντύπωση ότι το αντιδραστήριο καθορίζει την πορεία της αντιδράσεως μιάς και η στεreoχημεία του υποστρώματος δεν ευνοεί την πρόοδό της . Η διαπίστωση αυτή εμμέσως σημαίνει ότι , τουλάχιστον στην περίπτωση του 13 , δεν υφίστανται στεreoχημικές απαιτήσεις ώστε να εκδηλωθεί η αντίδραση .

Το γεγονός επίσης της απομονώσεως του απο-0-βενζυλιωμένου στον άνθρακα C₄ , 65 , από το μίγμα της αντιδράσεως δείχνει ότι ο τετραοξικός μόλυβδος μπορεί επιπλέον να έχει δράση ανάλογη με αυτήν που έχει αναφερθεί για τον τετραχλωριούχο κασσίτερο (βλ. 9.1) , δηλ. μπορεί να επιτυγχάνει την εκλεκτική απο-0-βενζυλίωση βενζυλιωμένων σακχάρων . Για τη δράση του πάντως αυτή υφίστανται αυστηρές στεreoχημικές προϋποθέσεις , όπως φαίνεται από την απουσία στο μίγμα της αντιδράσεως του

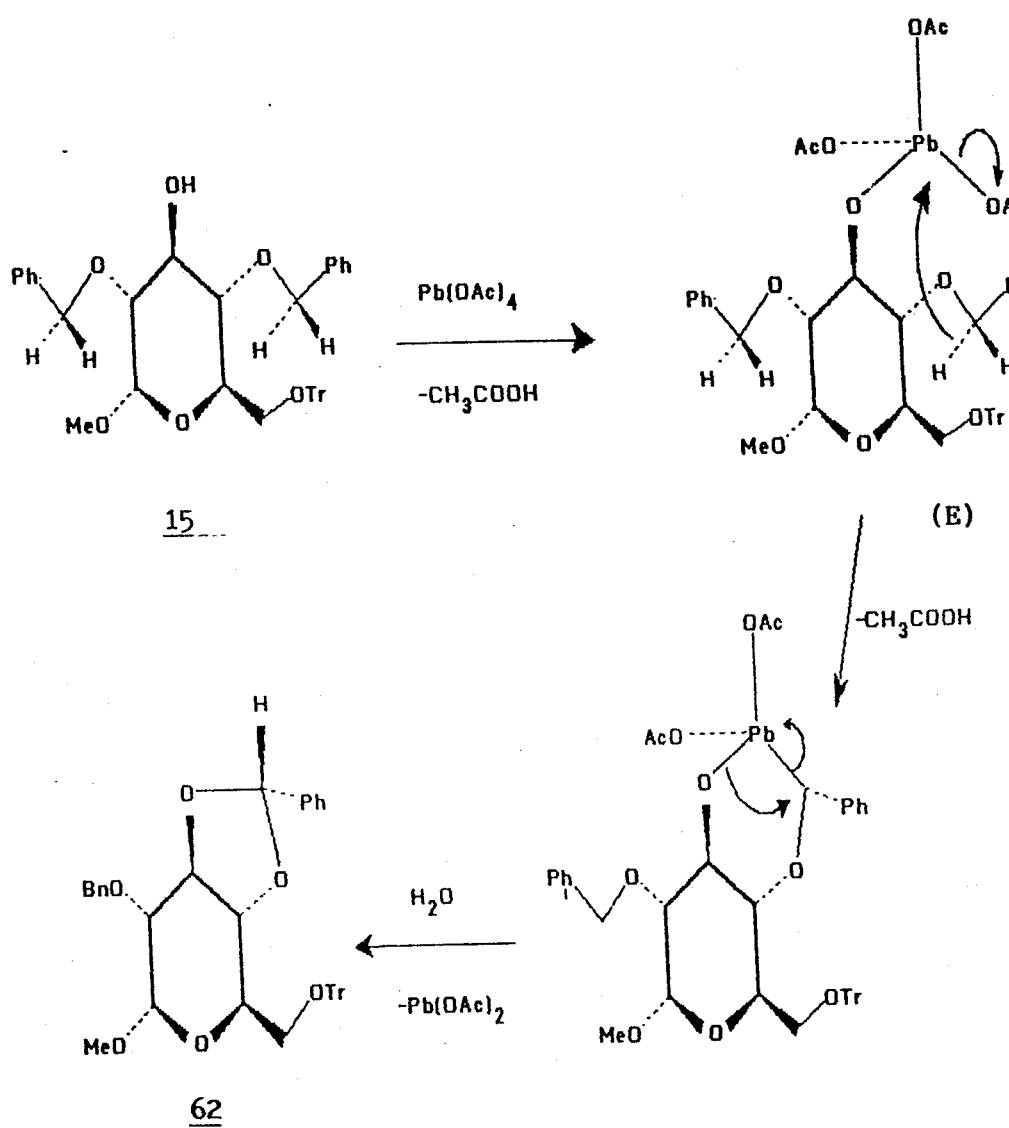
αντίστοιχου απο-0-βενζυλιωμένου στον C_2 παραγώγου . Είναι μάλιστα πολύ πιθανό τα σύμπλοκα του τετραοξικού μολύβδου με τα βενζυλιωμένα σάκχαρα να έχουν δομή ανάλογη με αυτά που σχηματίζει ο τετραχλωριούχος κασσίτερος με τα μόρια αυτά , και έχουν σε ένα βαθμό μελετηθεί (βλ. 9.1) .

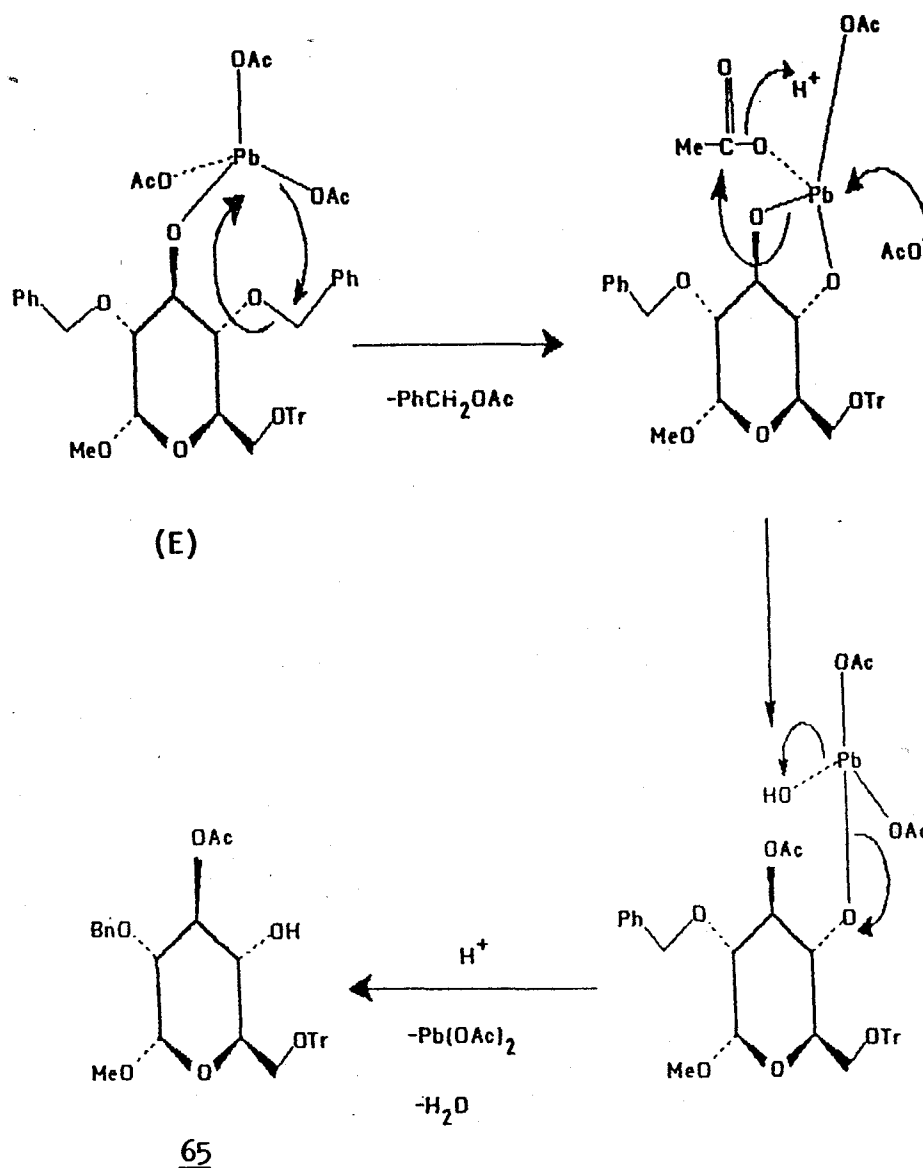
Η όλη ενασχόλησή μας με το πρόβλημα της επιδράσεως οξέων κατά Lewis σε μερικώς ή πλήρως βενζυλιωμένα σάκχαρα μας δημιούργησε την εντύπωση ότι τα αντιδραστήρια αυτά δρουν στο πλαίσιο ενός γενικού μηχανισμού , κατά τον οποίο επιτυγχάνεται η καταλυτική μεταφορά υδρογόνου . Το υδρογόνο φαίνεται να αφαιρείται από ενεργοποιημένες θέσεις των 0-βενζυλικών ομάδων (βλ. Σχήμα 55) , με τη βοήθεια ενός συμπλόκου μεταξύ του μετάλλου και του σακχάρου , και μεταφέρεται είτε έξω από το μόριο είτε σε θέσεις μέσα στο μόριο που είναι κατάλληλες να δράσουν σαν δέκτες υδρογόνου . Η ενδομοριακή μεταφορά υδρογόνου οδηγεί συνήθως σε εκλεκτικές απο-0-βενζυλιώσεις και υπόκειται σε στερεοχημικούς περιορισμούς . Η διαμοριακή αντίθετα μεταφορά υδρογόνου φαίνεται ότι δεν υπόκειται σε στερεοχημικούς περιορισμούς , άλλους από τους αναγκαίους για τον σχηματισμό του συμπλόκου , και οδηγεί σε κυκλοποιήσεις . Η φύση του μηχανισμού δράσεως (ιοντική ή ριζών) δεν μπορεί να διευκρινισθεί , τουλάχιστον προς το παρόν .



Σχήμα 55

Όσον αφορά ειδικά την επίδραση του $Pb(OAc)_4$ στο 13 ο μηχανισμός των δύο δράσεών του (κυκλοποίηση και εκλεκτική απο-0₄-βενζυλίωση) θα μπορούσε να παρασταθεί σχηματικά ως εξής:



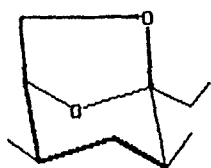


Πρέπει να υπενθυμίσουμε στο σημείο αυτό ότι όπως και προηγουμένως τονίσαμε είναι πιθανό το προϊόν 65 να προέρχεται και από την επίδραση του $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ στο 62. Στην περίπτωση αυτή θα μπορούσε να σχεδιασθεί ένας μηχανισμός ανάλογος με αυτόν που μόλις παρουσιάσαμε.

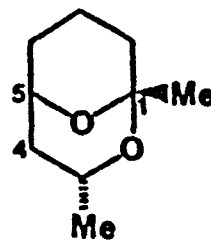
10.2.3 Συνθετική σημασία των 4,5-συμπυκνωμένων σε πυρανικό δακτύλιο 1,3-διοξανικών και διοξολανικών δακτυλίων .

Τα 4,5-συμπυκνωμένα σε δακτύλιο σακχάρου 1,3- διοξάνια ή διοξολάνια (κυκλικές ακετάλες) , αποτελούν μιά από τις πιά δημοφιλείς κατηγορίες προστατευτικών ομάδων στη συνθετική χημεία των σακχάρων²³⁷ . Πολύ σπάνια μπορεί σήμερα κανείς να βρεί μιά σακχαρική σύνθεση στην οποία δεν παρεμβαίνει μιά κυκλική ακετάλη . Η σύνθεση ολιγοσακχαριτών έχει ιδιαίτερα ευνοηθεί από την εύκολη σύνθεση ενώσεων αυτού του τύπου²³⁹ . Διάφορες μέθοδοι που αναπτύχθηκαν^{232,233,235,236} για τη στερεοεκλεκτική διάνοιξη των κυκλικών ακεταλών αποτελούν σήμερα ένα ισχυρό εργαλείο στα χέρια του συνθέτη χημικού για τη δομική μετατροπή των υδατανθράκων . Η χημεία των ενώσεων αυτών αναπτύσσεται κανονικά και παρουσιάζει συνεχώς χρήσιμα ενδιαμέσα που ξεφεύγουν από τη βασική μεν αλλά περιορισμένη χρησιμότητα των προστατευτικών ομάδων²³⁷ .

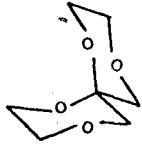
Οι συμπυκνωμένες διοξανικές ή διοξολανικές δομές συναντώνται άλλωστε σε πολλά φυσικά προϊόντα με σημαντική βιολογική δράση. Η (-)-α-μουλτιστρατίνη²⁴¹ LXXXIII και το ενδο-1,3-διμεθυλο-2,9-διοξα-δικυκλο-[3.3.1] εννεάνιο²⁴² LXXXIV (φερομόνες) , ένα ανάλογο της φερομόνης του δάκου²⁴³ LXXXV , η τιρανταμυκίνη²⁴⁴ LXXXVI και η σπεκτινομυκίνη²⁴⁵ LXXXVII (αντιβιοτικά) αποτελούν χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων δομών . Η ολική σύνθεση τέτοιων δομών προϋποθέτει τη δόμηση χειρομορφικών κέντρων γι' αυτό η στερεοεκλεκτική σύνθεση συμπυκνωμένες με σάκχαρα διοξανίων ή διοξολανίων συγκεκριμένης (C₇)-χειρομορφίας μπορεί ίσως να βρεί χρησιμότητα σε παρόμοιες ολικές συνθέσεις. Επιπλέον , οι διοξολανικές δομές που προκύπτουν από τη δράση του Pb(OAc)₄ έχουν το χαρακτηριστικό της trans-συμπύκνωσης με τον πυρανικό δακτύλιο και κατά συνέπεια παρουσιάζουν συγκεκριμένη χειρομορφία σε τρία άτομα άνθρακα . Ο συνδυασμός αυτός τριών χειρομορφικών κέντρων μπορεί επίσης να χρησιμεύσει στη σύνθεση δομών συγκεκριμένης στερεοχημείας .



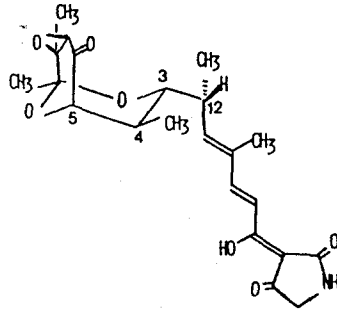
LXXXIII



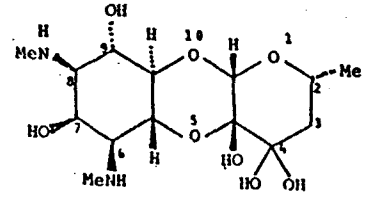
LXXXIV



LXXXV



LXXXVI

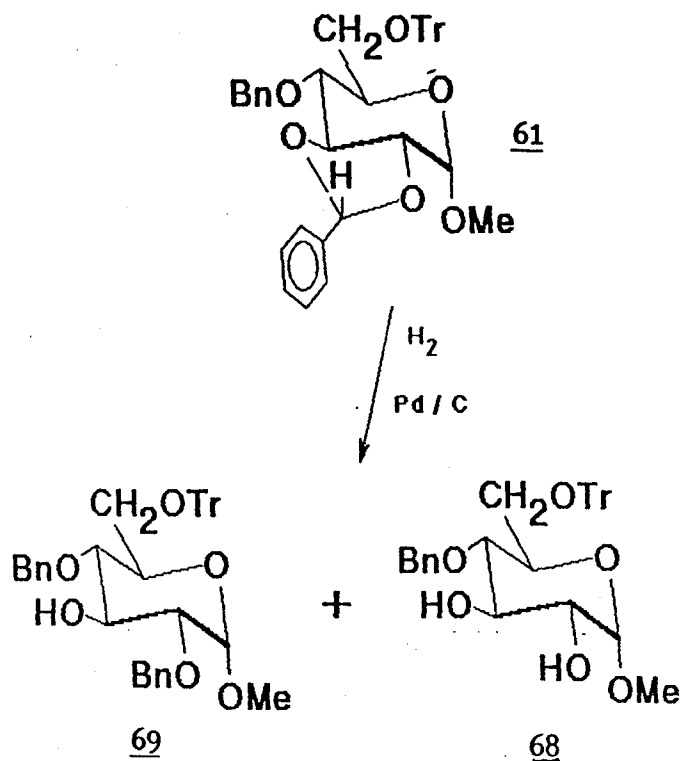


LXXXVII

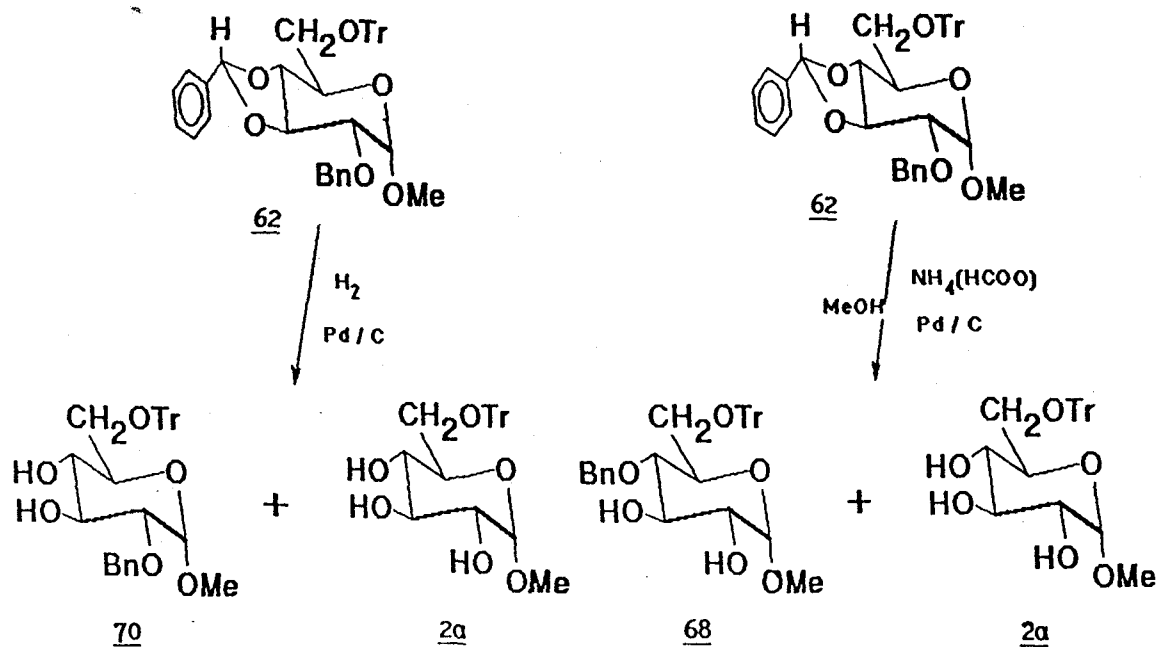
10.2.4 Προκαταρκτική μελέτη της δραστηριότητας των 2-φαινυλο-4,5-trans-συμπυκνωμένων-1,3-διοξολανίων .

Θέλοντας να διερευνήσουμε τη σταθερότητα των 2-φαινύλ-trans-διοξολανικών ακεταλών , 61 και 62 , σε συνθήκες καταλυτικής υδρογόνωσης και καταλυτικής μεταφοράς υδρογόνου (catalytic transfer hydrogenolysis) , προχωρήσαμε σε ορισμένες δοκιμαστικές αντιδράσεις .

Ετσι σε διάλυμα του 61 σε διοξάνιο / H₂O (5:1) προστέθηκε 10% Pd/C και διαβιβάσθηκε υδρογόνο . Μετά 4h το αρχικό προϊόν 61 ήταν ακόμη παρόν στο μίγμα της αντιδράσεως (X.Λ.Σ.) ενώ δύο νέα προϊόντα είχαν εμφανισθεί σε R_f 0.60 (κύριο προϊόν) και 0.32 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 3:2) . Προσθήκη αιθανόλης και εκ νέου διαβίβαση υδρογόνου επί 6h , κατέληξε στην κατανάλωση του αρχικού προϊόντος και την ενίσχυση του προϊόντος με R_f 0.32 , ενώ μικρή ποσότητα του προϊόντος με R_f 0.60 ήταν παρούσα στο μίγμα της αντιδράσεως . Από τα φάσματα ¹H των ακετυλιωμένων παραγώγων τους (66 και 67 αντίστοιχα) , το κύριο προϊόν με R_f 0.32 βρέθηκε να είναι το 68, ενώ εκείνο με R_f 0.60 ήταν το 69 . Η 2,3-δι-Ο-βενζυλιδενο-ομάδα του 61 μπορεί λοιπόν να απομακρυνθεί εκλεκτικά με καταλυτική υδρογόνωση έναντι της 4-Ο-βενζυλικής ομάδας , ενώ το προϊόν διανοίξεως του trans-διοξολανικού δακτυλίου (69) σχηματίζεται σε μικρή μόνο απόδοση .



Παρόμοια κατεργασία διαλύματος του 62 σε αιθανόλη / H_2O επί 5h, οδήγησε σε κατανάλωση του αρχικού προϊόντος και σχηματισμό δύο προϊόντων σε ίσες ποσότητες (X.Λ.Σ.). Από τα φάσματα ^1H των ακετυλιωμένων παραγώγων τους (64 και 2 αντίστοιχα), τα προϊόντα αυτά βρέθηκαν να είναι το 70 και το 2α. Η εκλεκτική λοιπόν απομάκρυνση της δι-0-βενζυλιδενο-ομάδας ήταν και πάλι δυνατή έναντι της 0-βενζυλικής αντίστοιχης, σημαντική ήταν όμως η ποσότητα του προϊόντος που προέκυψε από την απομάκρυνση και των δύο αυτών ομάδων. Προσπαθώντας να επιτύχουμε μία καλλίτερη εκλεκτικότητα στην απομάκρυνση των 3,4-δι-0-βενζυλιδενο- και 2-0-βενζυλο-ομάδων του 62, χρησιμοποιήσαμε την μέθοδο της καταλυτικής μεταφοράς υδρογόνου των Szeja et al²⁴⁰. Οι ερευνητές αυτοί έχουν υποστηρίξει ότι με την μέθοδό τους είναι δυνατή η εκλεκτική απομάκρυνση 0-βενζυλικών ομάδων παρουσία δι-0-βενζυλιδενο-αντιστοιχών. Βρασμός όμως, κατά τις απαιτήσεις της μεθόδου, διαλύματος του 62 σε μεθανόλη παρουσία Pd/C και φορμικού αμμωνίου επί 1h, κατέληξε σε μίγμα ίσων περίπου ποσοτήτων των 68 και 2α, όπως φάνηκε από τα φάσματα ^1H των ακετυλιωμένων παραγώγων τους. Η απομόνωση του 68 από το μίγμα αυτής της αντιδράσεως δείχνει ότι με την μέθοδο μπορεί να απομακρυνθεί εκλεκτικά η 2-0-βενζυλική ομάδα του 62, πλην όμως το προϊόν που προκύπτει υφίσταται διάνοιξη του διοξολανικού του δακτυλίου και έτσι η εκλεκτικότητα δεν αντικατοπτρίζεται στα τελικά προϊόντα. Το γεγονός αυτό οφείλεται πιθανώς στο ότι η 3,4-δι-0-βενζυλιδενο-ομάδα του 62 έχει trans-διαμόρφωση.



Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι οι *trans*-διοξολανικές ακετάλες υδρογονολύονται εύκολα σε συνθήκες καταλυτικής υδρογονώσεως, ενώ σε συνθήκες καταλυτικής μεταφοράς υδρογόνου ευνοείται ο σχηματισμός προϊόντων διανοίξεως του διοξολανικού δακτυλίου. Η καταλυτική υδρογόνωση είναι μία μέθοδος κατάλληλη για την εκλεκτική απομάκρυνση των ακεταλών αυτού του τύπου έναντι *O*-βενζυλικών ομάδων, αλλά ο σχηματισμός προϊόντων διανοίξεως του διοξολανικού δακτυλίου περιορίζει αυτήν την εκλεκτικότητα. Η χρήση άλλων, από τους χρησιμοποιηθέντες, διαλυτών θα μπορούσε ίσως να βελτιώσει την εκλεκτικότητα της αντιδράσεως.

10.2.5 Σύνθεση ενός 4,5-συμπυκνωμένου σε πυράνιο 1,3-οξαζινικού δακτυλίου .

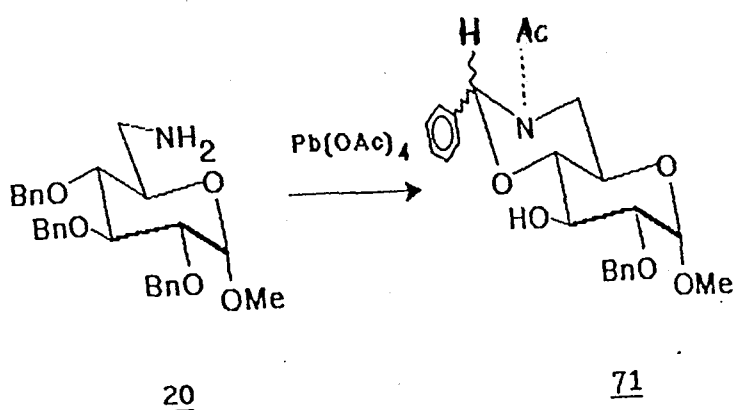
Διερευνώντας τη γενικότητα που θα μπορούσε να έχει η αντίδραση του $Pb(OAc)_4$ με μερικώς βενζυλιωμένα σάκχαρα , επιδράσαμε με το αντιδραστήριο αυτό στον μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-δεοξυ-6-αμινο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (20) , στις συνηθισμένες συνθήκες . Μετά από 24h ήταν δυνατόν να απομονωθεί από το σύνθετο μίγμα της αντιδράσεως (Χ.Λ.Σ.) σε μικρή απόδοση ένα κύριο προϊόν (Δ) .

Το φάσμα I.R. του προϊόντος Δ είχε , μεταξύ άλλων , μιά ευρεία απορρόφηση στα $3400-3500\text{ cm}^{-1}$ (υδροξυλίου ή αμινομάδας) και μιά ισχυρή απορρόφηση καρβονυλίου στα 1730 cm^{-1} (βλ. Σχήμα 56) . Το φάσμα $^1\text{H NMR}$ 400 MHz του Δ (βλ. Σχήμα 57) έδειξε απλή κορυφή ενός πρωτονίου στα 7.0 ppm , δύο μεθυλενικά πρωτόνια Ο-βενζυλικής ομάδας και απλή κορυφή τριών πρωτονίων στα 2.09 ppm (ακετυλο-ομάδα) . Τα υπόλοιπα στοιχεία του φάσματος ήταν τα συνηθισμένα των παραγώγων του μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη . Η απλή κορυφή στα 7.0 ppm έμοιαζε να αντιστοιχεί στο βενζυλιδινικό πρωτόνιο ενός 2-φαινυλο-οξαζινικού δακτυλίου . Τα δύο μεθυλενικά πρωτόνια έδειχναν την ύπαρξη μιάς μόνο Ο-βενζυλικής ομάδας στο μόριο, ενώ οι χημικές μετατοπίσεις των H_2 και H_3 πρωτονίων (3.547 και 3.832 ppm αντίστοιχα) έδειχναν ότι η ακετυλο-ομάδα δεν βρισκόταν στο O_2 ή το O_3 οξυγόνο . Η απορρόφηση επίσης του καρβονυλίου της ακετυλο-ομάδας στο φάσμα I.R. (1730 cm^{-1}) ήταν διαφοροποιημένη από τις συνηθισμένες απορροφήσεις Ο-ακετυλο-ομάδων σακχάρων (1760 cm^{-1}) και έμοιαζε να είναι μιά N-ακετυλο ομάδα . Τα στοιχεία αυτά μας οδήγησαν να συμπεράνουμε ότι το μόριο περιείχε μιά Ο-βενζυλική ομάδα , ένα οξαζινικό δακτύλιο και μιά N-ακετυλο-ομάδα συνδεδεμένη με το άζωτο του οξαζινικού δακτυλίου. Προκειμένου να διαπιστώσουμε την ακριβή θέση της Ο-βενζυλικής ομάδας στο νέο μόριο συγκρίναμε τις χημικές μετατοπίσεις των H_1 , H_2 και H_3 πρωτονίων του Δ με τις αντίστοιχες του 56 :

	H_1	H_2	H_3
56	4.595	3.556	4.046 ppm
Δ	4.535	3.547	3.832 ppm

Η διαφορά στις χημικές μετατοπίσεις του H_3 των δύο αυτών ενώσεων και οι σχεδόν ταυτόσημες χημικές μετατοπίσεις του H_2 , δείχνουν ότι η Ο-βενζυλική ομάδα του Δ βρίσκεται στον C_2 άνθρακα και κατά συνέπεια ο C_3 άνθρακας φέρει την ελεύθερη

υδροξυλομάδα . Επιπλέον η χημική μετατόπιση 4.535 ppm για το H_1 του Δ , δείχνει ότι το πρωτόνιο αυτό έχει προστατευθεί διαμαγνητικά από 2-Ο-βενζυλική ομάδα . Η διαπίστωση αυτή στηρίζεται στο ότι οι χημικές μετατοπίσεις του H_1 των ακετυλιωμένων α-D-γλυκοπιρανοζιτών , που έχουμε συνθέσει , κυμαίνονται από 4.960 (4) έως 5.015 (2) ppm ενώ των αντιστοίχων βενζυλιωμένων κυμαίνονται από 4.532 (22) έως 4.991 (11) ppm , προφανώς λόγω διαμαγνητικής προστασίας από τον φαινολικό δακτύλιο της 2-Ο-βενζυλικής ομάδας (βλ. πίνακες NMR στο πειραματικό μέρος) .

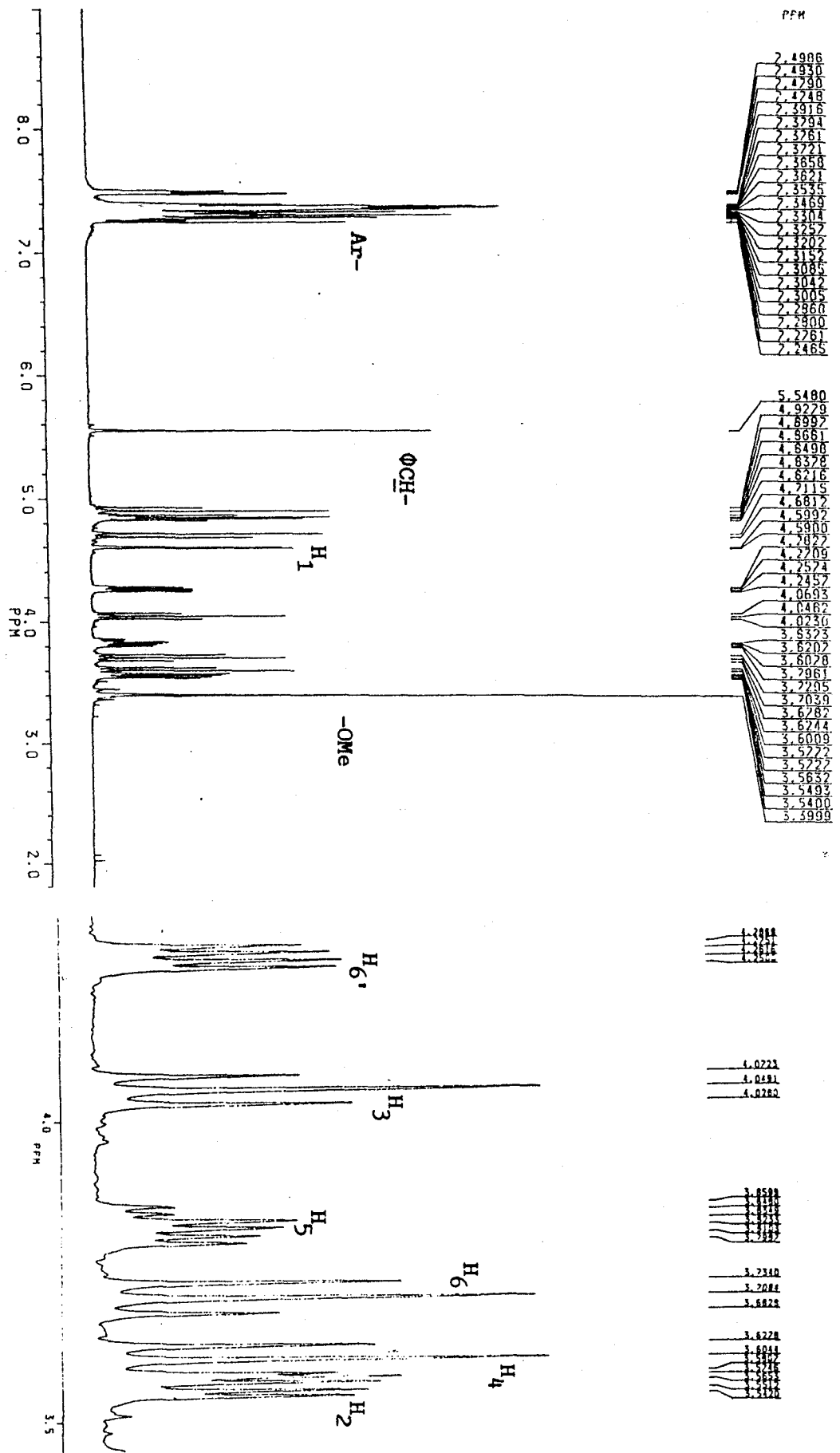


Η δομή του προϊόντος Δ είναι λοιπόν κατά πάσα πιθανότητα η 71, και το γεγονός αυτό δείχνει ότι η αντίδραση του Pb(OAc)_4 με μερικώς βενζυλιωμένα σάκχαρα μπορεί να επεκταθεί και στα αντίστοιχα αμινοσάκχαρα , αν και η απόδοση σχηματισμού του 71 ήταν ιδιαίτερα μικρή . Παρ' όλα αυτά η βελτίωση αυτής της αποδόσεως αυτά καθώς και η σύνθεση 4,5-trans-συμπυκνωμένων-1,3-οξαζολικών δακτυλίων από βενζυλιωμένα αμινοσάκχαρα βρίσκονται στους άμεσους στόχους μας .

10.2.6

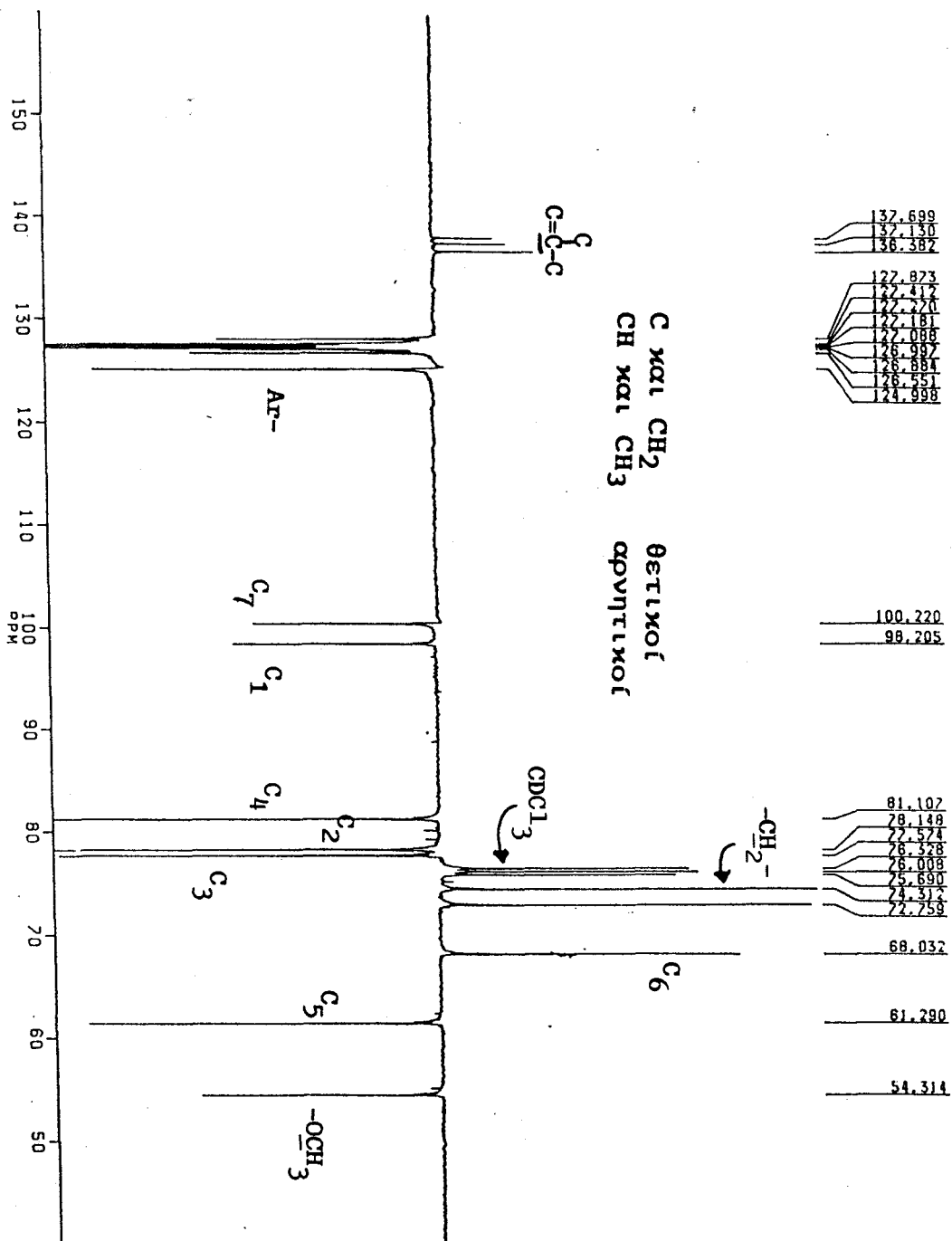
Προοπτικές .

Κλείνοντας το κεφάλαιο αυτό θέλουμε να σημειώσουμε ότι τα προκαταρκτικά αποτελέσματα που παρουσιάσαμε είναι αρκετά ενθαρρυντικά ώστε η οξειδωτική επίδραση οξέων κατά Lewis σε μερικώς βενζυλιωμένα σάκχαρα και αμινοσάκχαρα να μελετηθεί εκτενέστερα . Η χρήση άλλων οξέων κατά Lewis με οξειδωτική δράση , όπως ο SnCl_4 , είναι πιθανό να οδηγήσει σε μεγαλύτερες αποδόσεις χειρομορφικών διοξανικών και διοξολανικών δομών . Επίσης , η εκλεκτική απο-Ο-βενζυλίωση τρι-Ο-βενζυλιωμένων γλυκοπυρανοζιτών ώστε να προκύψουν παράγωγα ελεύθερα στον C₄ φαίνεται ότι μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ικανοποιητικές αποδόσεις . Η ανάπτυξη μίας τέτοιας μεθόδου θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη για τη σύνθεση ολιγοσακχαριτών .



Φάσμα ^1H NMR 400 MHz του μεθυλο-2,3-δι-*O*-βενζυλο-4,6-δι-*O*-βενζυλιδανο- α -D-γαλυκοπυρανοζίτη (56) , σε CDCl_3 .

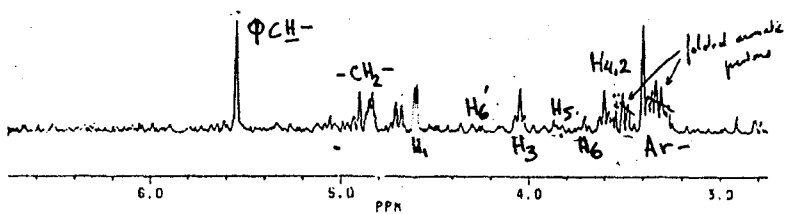
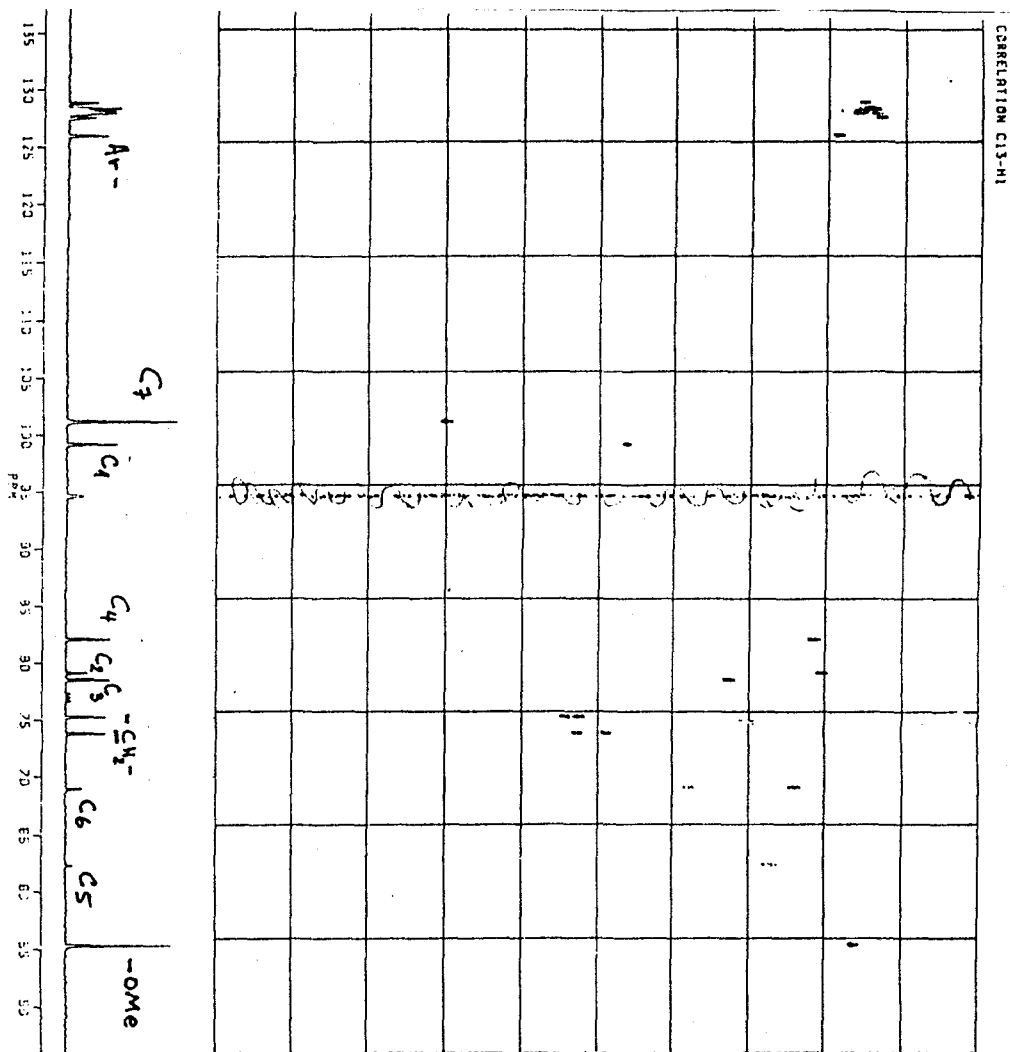
Σχήμα 47



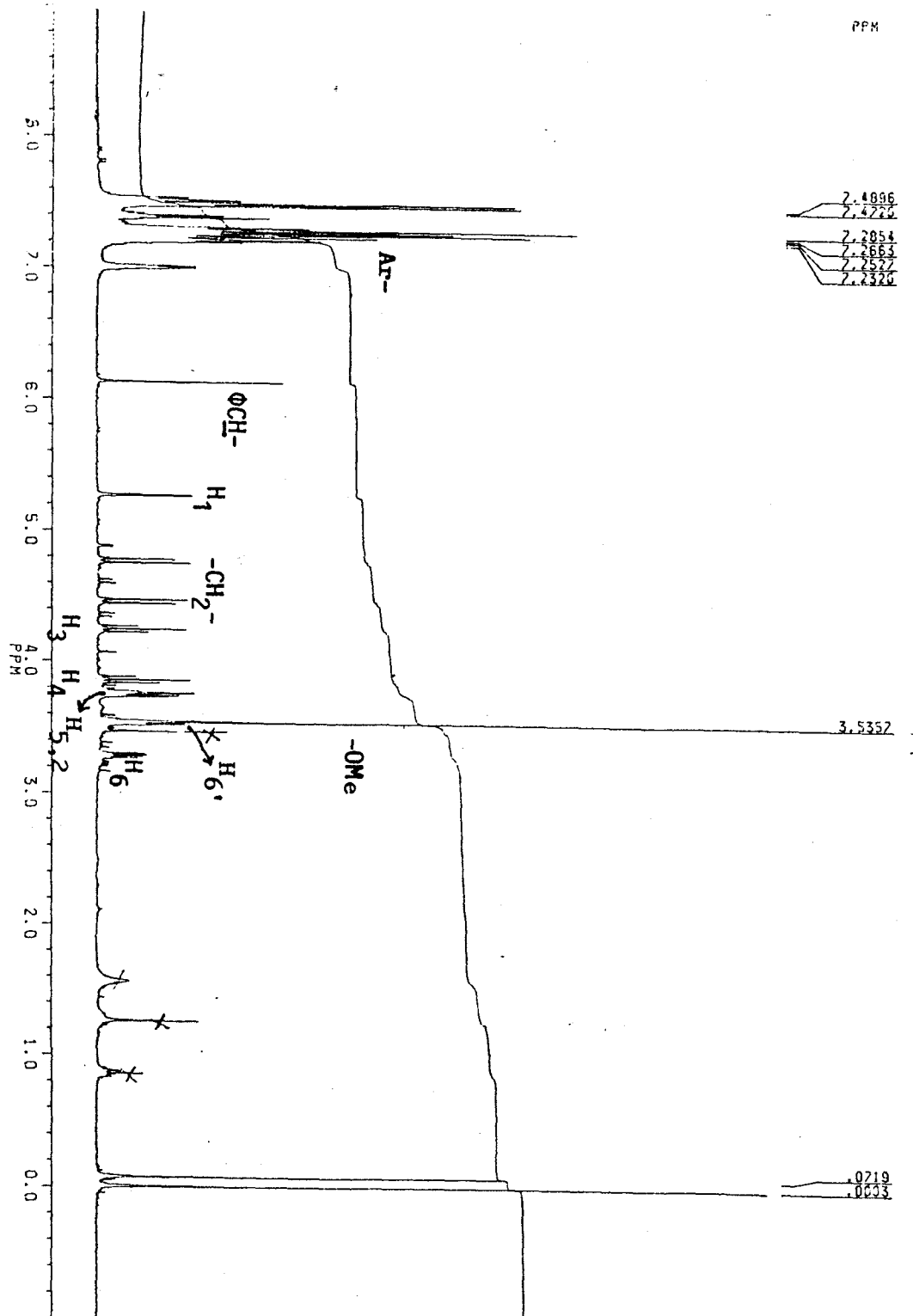
Φάσμα ¹³C NMR 100 MHz του 56 σε CDCl₃ με την μέθοδο GASPE .

Σχήμα 48

Φάσμα συσχέτισης $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ NMR (2D Heteronuclear) του 56 .
 Σχήμα 49



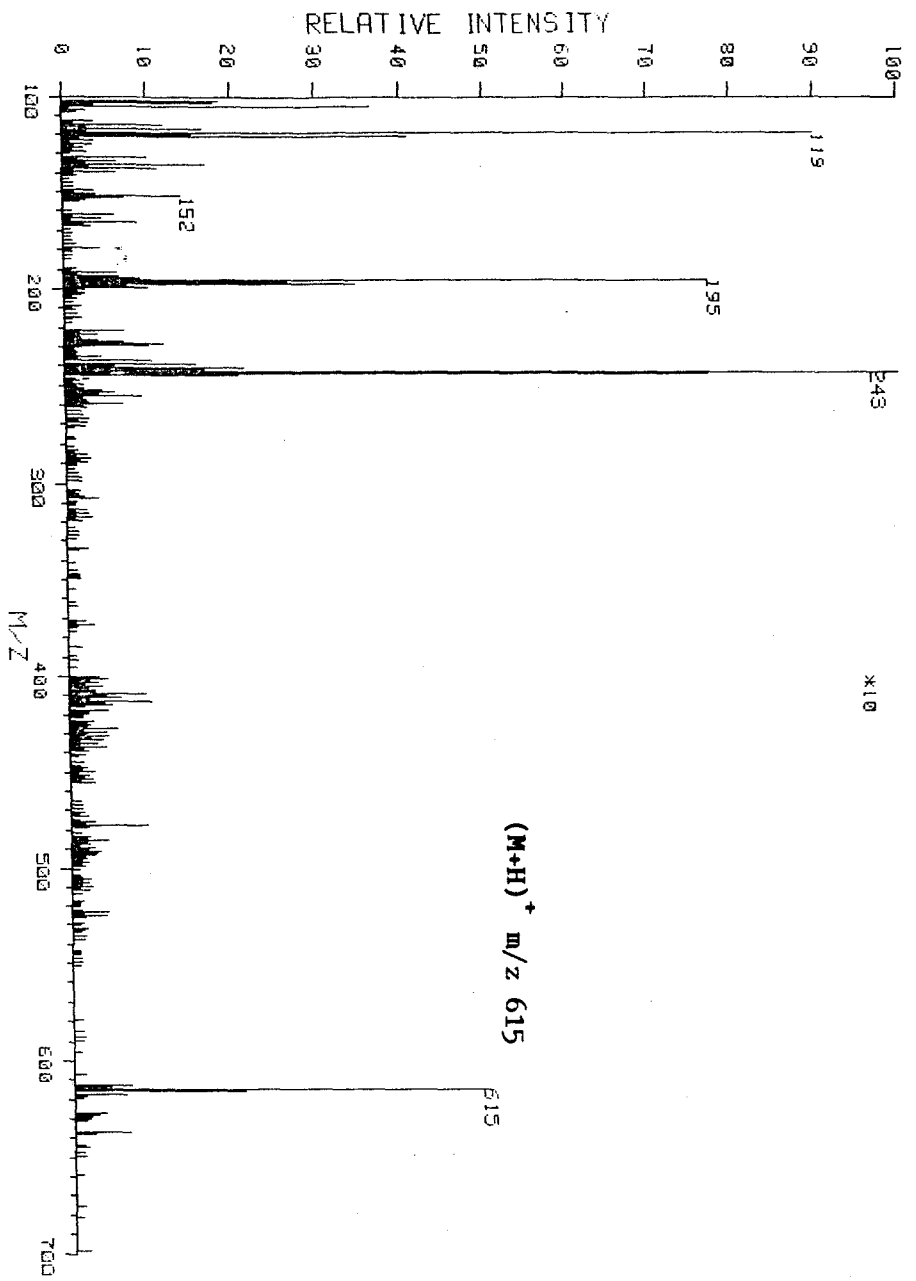
PPM



Φάσμα ¹H NMR 400 MHz του μεθυλο-2,3-δι-Ο-βενζυλιδενο-4-Ο-βενζυλο-6-Ο-τριτυλο-α-D-γαλυκτοπυρανοζίτη (61) , σε CDCl₃ .

Σχήμα 50

MCMS MASS INTENSITY REPORT SCAN: 21720.2 100% 4376321
GEORGIADIS NG-3 DTE/DTI MATR IX

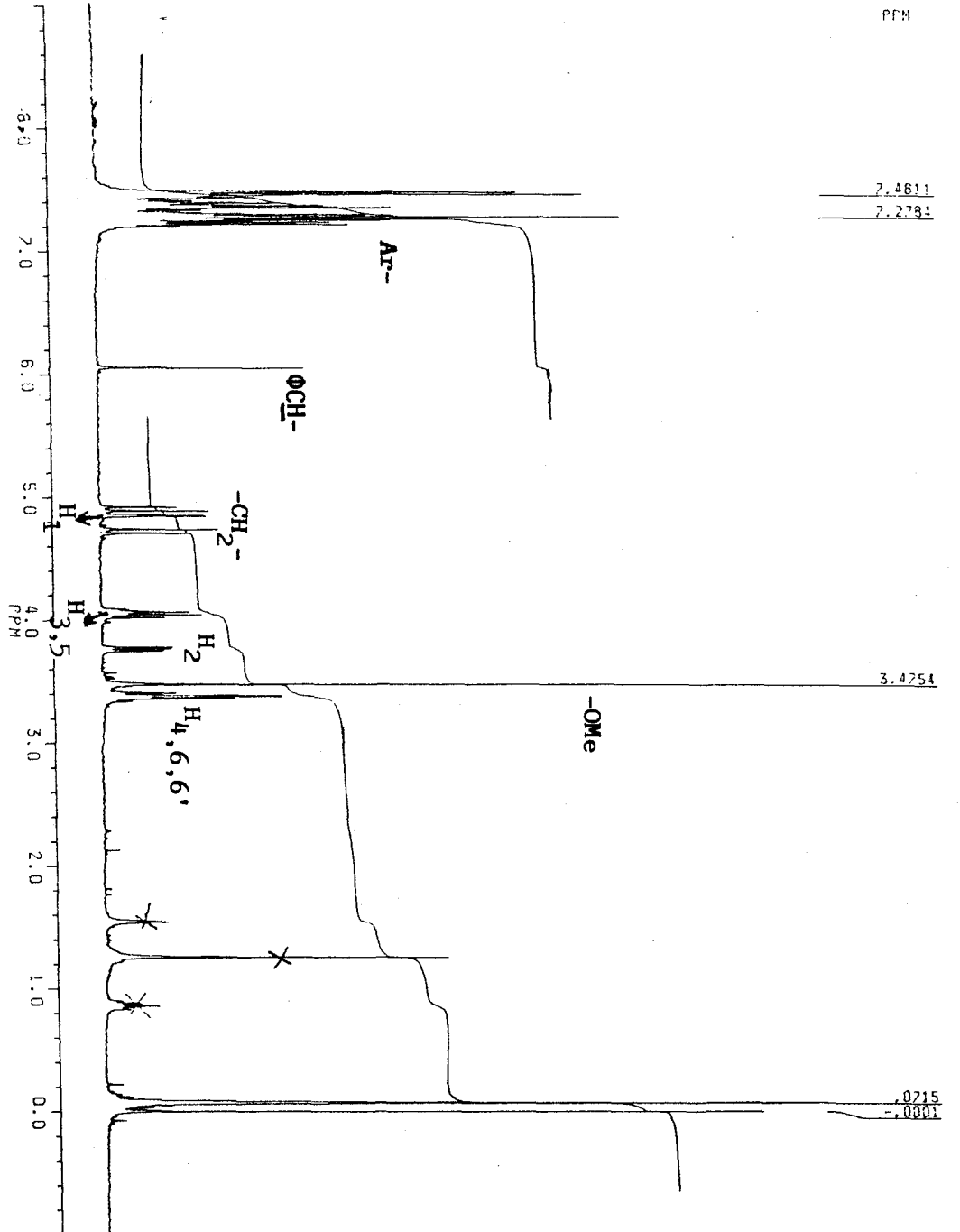


Φάρμακo FAB-MS του μεθυλο-2,3-δι-0-βενζυλιδανο-4-0-βενζυλο-6-0-τριτυλο-
α-D-γλυκοπυρανοζίτη (61).

Σχήμα 50α

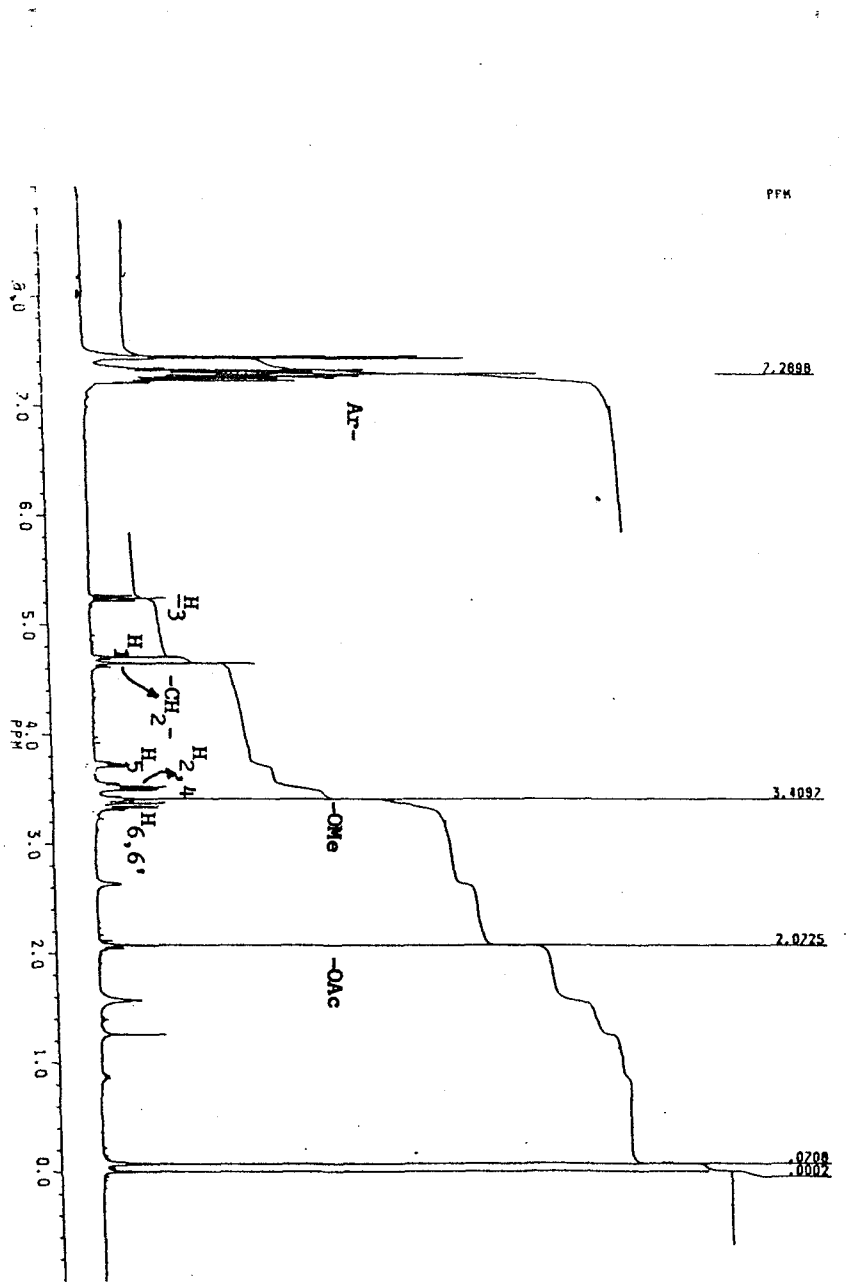
PPM

7.4611
7.2781



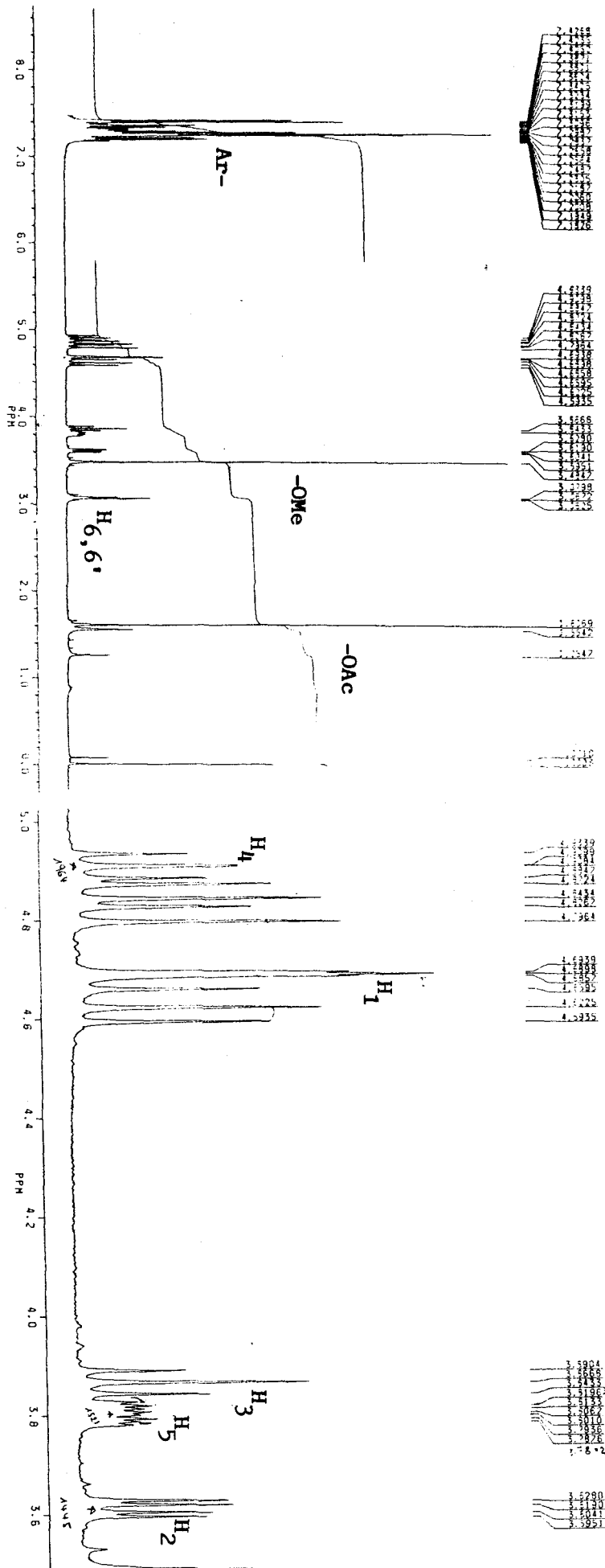
Φάσμα ¹H NMR 400 MHz του μεθυλο-2-Ο-βενζυλο-3,4-δι-Ο-βενζυλιδανο-6-Ο-τριτυλο-α-D-γαλακτοπυρανοζίτη (62) , σε CDCl₃ .

Σχήμα 51



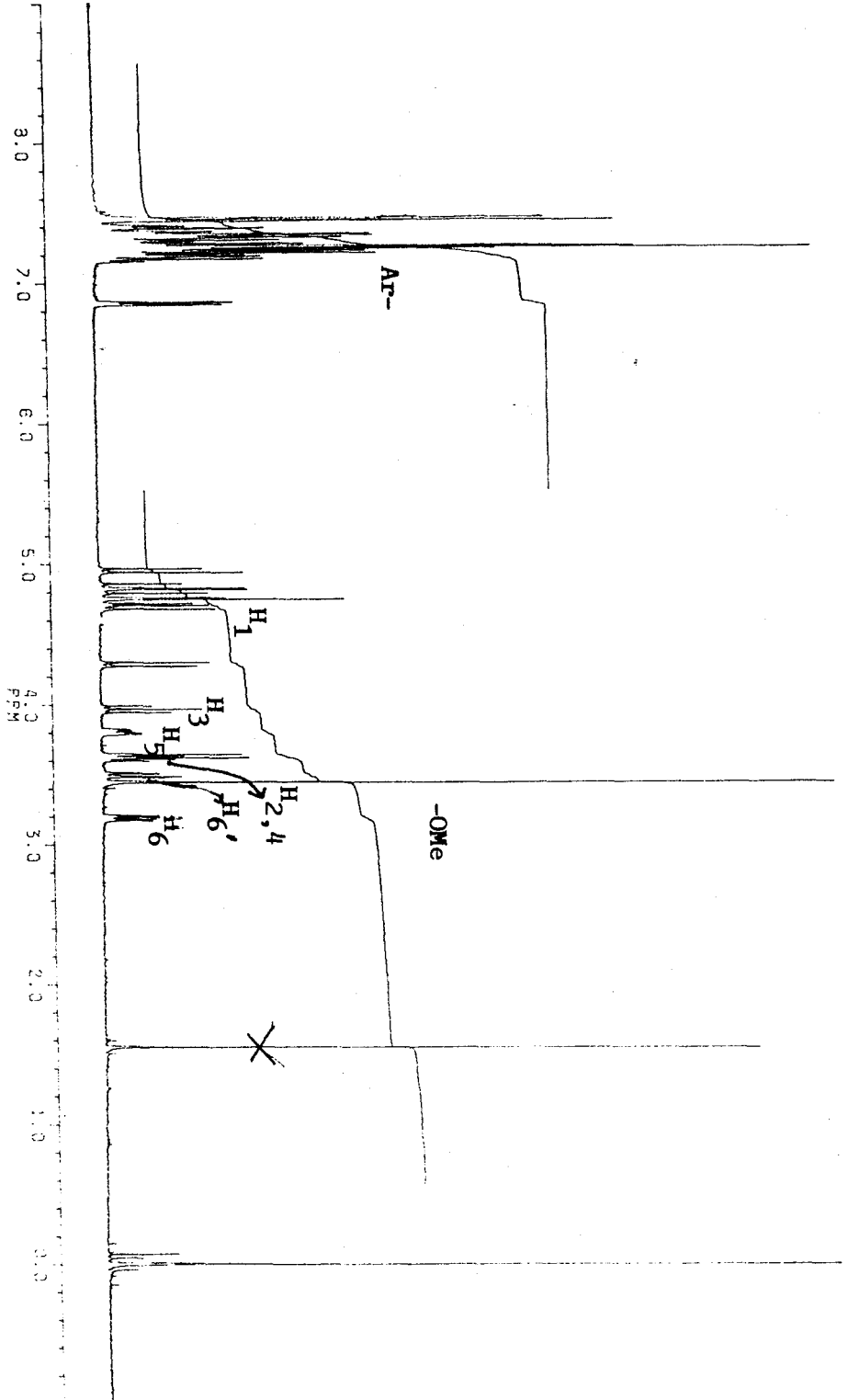
Φάσμα 1H NMR 400 MHz του μεθυλο-2-Ο-βενζυλο-3-Ο-ακετυλο-6-Ο-τριτυλο-
α-D-γαλυκτοπυρανοζίτη (65), σε CDCl₃.

Σχήμα 51α



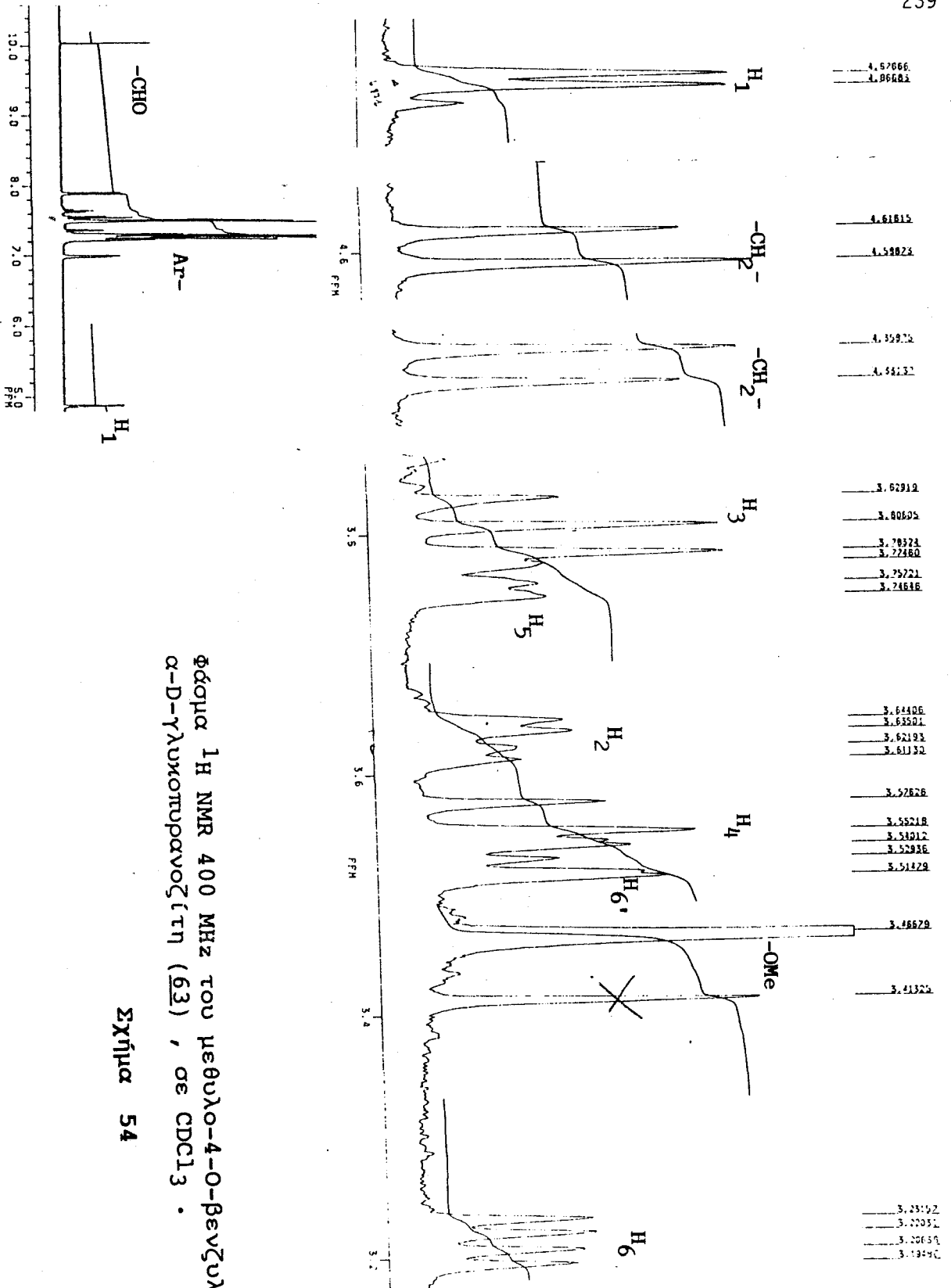
Φάσμα 1H NMR 400 MHz του μεθυλο-2,3-δι-Ο-βενζυλο-4-Ο-ακετυλο-6-Ο-
 τριτυλο- α -D-γλυκοπιρανοζίτη (60) , σε CDCl₃ .

Σχήμα 52



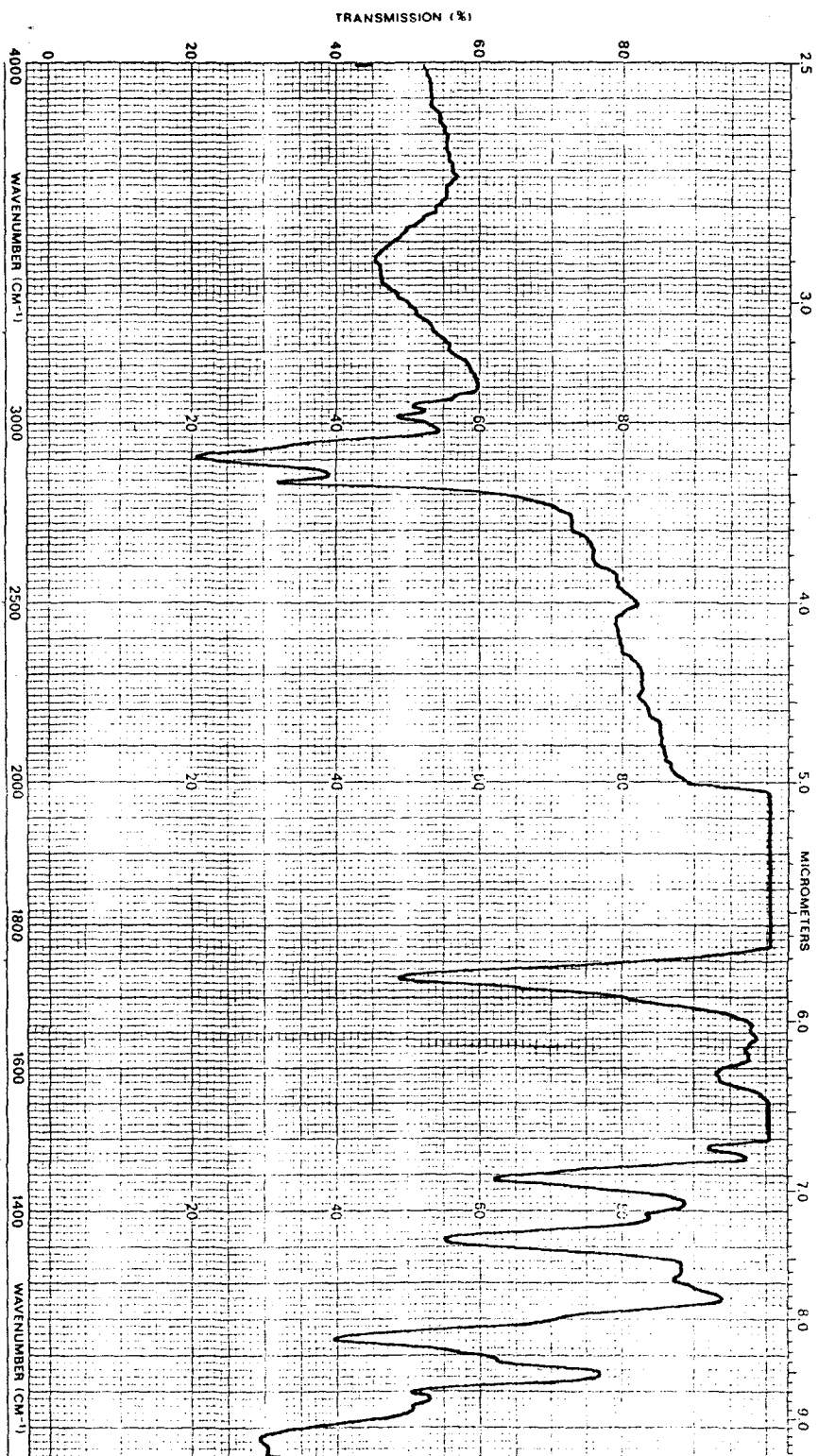
Φάσμα ^1H NMR 400 MHz του μεθύλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-Ο-τριτυλο- α -D-
 γαλυκοπυρανοζίτη (12) , σε CDCl_3 .

Σχήμα 53



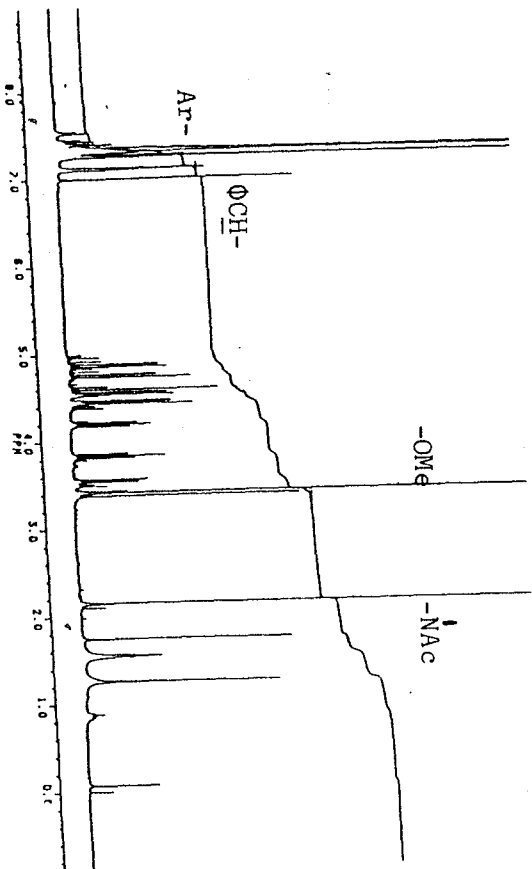
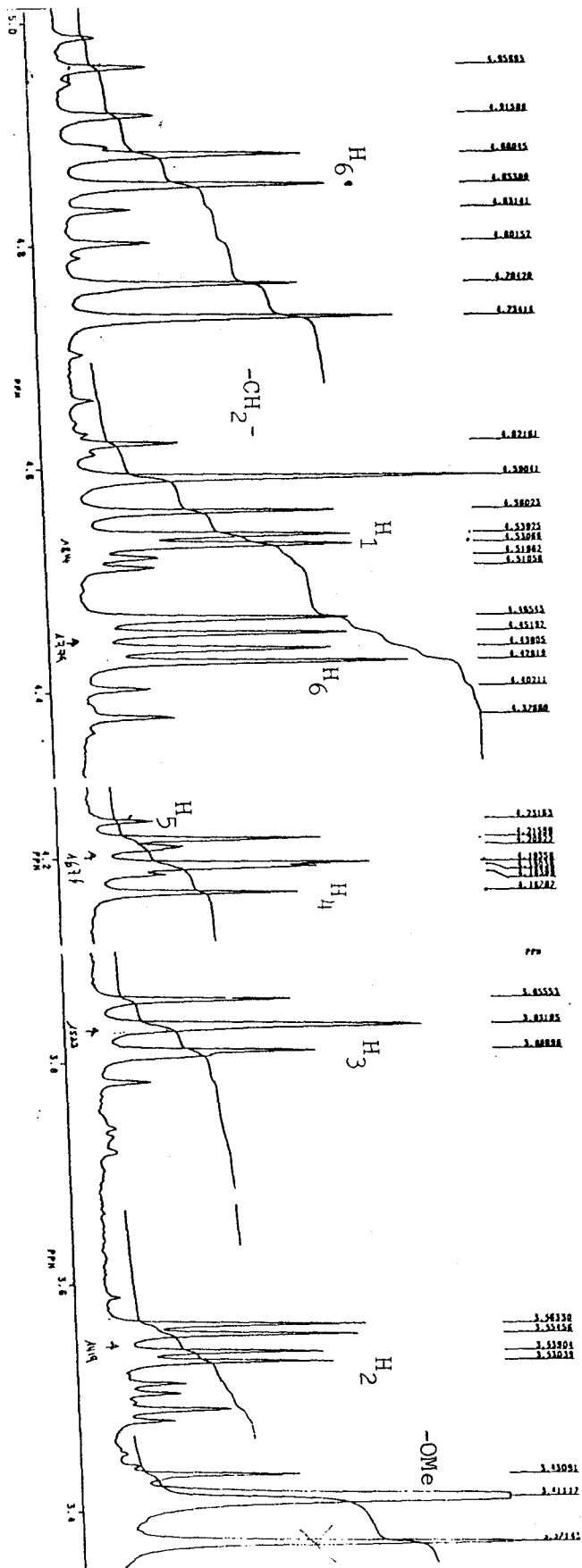
Φάσμα ^1H NMR 400 MHz του μεθυλο-4-Ο-βενζυλο-6-Ο-τριτυλο- α -D-γλυκοπιρανοζίτη (63) , σε CDCl_3 .

Σχήμα 54



Φάσμα I.R. του μεθυλο-2-O-βενζυλο-6-δεοξυ-6-N-ακετυλο-4,6-
 δι-N,O-βενζυλιδενο-α-D-γλυκοπιρανοζίτη (II) , σε CDCl₃ .

Σχήμα 56



Φάσμα 1H NMR 400 MHz του 71, σε CDCl3 .

Σχήμα 57

Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο Ε Ν Δ Ε Κ Α Τ Ο

11. ΣΥΝΘΕΣΗ ΒΕΝΖΥΛΙΚΩΝ ΑΙΘΕΡΩΝ ΜΕ ΚΑΤΑΛΥΣΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΦΑΣΕΩΣ .

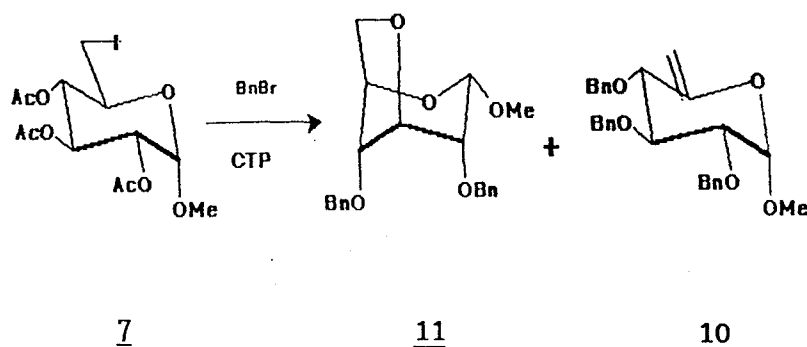
11.1 ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΛΥΣΗΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΦΑΣΕΩΣ .

Κατά την περιγραφή των συνθέσεων του Πέμπτου Κεφαλαίου αναφερθήκαμε στη χρήση των βενζυλικών αιθέρων ως προστατευτικών ομάδων σακχάρων και αναλύσαμε τις διάφορες μεθόδους συνθέσεώς τους . Επιπλέον επισημάναμε τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζει η μέθοδος CTP (catalytic two-phase system) έναντι των άλλων μεθόδων συνθέσεως βενζυλικών αιθέρων (βλ. 5.2). Η τροποποίηση των κλασικών συνθηκών αυτής της μεθόδου με τη χρήση στερεού κονιοποιημένου καυστικού νατρίου , μας έδωσε τη δυνατότητα να συνθέσουμε , από τα ακετυλιωμένα ανάλογά τους, τον μεθυλο-2,3,4-τρι-0-βενζυλο-α-D-ξυλο-εξ-5-ενοπυρανοζίτη (10) και τον μεθυλο-2,3,4-τρι-0-βενζυλο-6-0-τριτυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (12) , σε υψηλή απόδοση , αποφεύγοντας την παρουσία μερικώς βενζυλιωμένων παραγώγων στο τελικό μίγμα της αντιδράσεως (βλ. 5.3) . Ένα άλλο ενδιαφέρον σημείο που προέκυψε κατά τη χρήση των βελτιωμένων συνθηκών CTP, ήταν η προτίμηση μιας ενδομοριακής υποκατάστασης παρά μιάς αφυδραλογόνωσης , κατά τον σχηματισμό του μεθυλο-2,3,4-τρι-0-βενζυλο-1,6-ανυδρο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (11) από το ακετυλιωμένο ιωδίδιο 7 (βλ. 5.3) . Τα αποτελέσματα αυτά μας δημιούργησαν το ενδιαφέρον να διερευνήσουμε περισσότερο τις δυνατότητες αυτής της μεθόδου για τη σύνθεση σακχαρικών ενδιαμέσων σε υψηλή απόδοση , αλλά και για την προτίμηση ενδομοριακών αντιδράσεων έναντι διαμοριακών .

Στον Πίνακα 17 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα βενζυλιωμένα σακχαρικά ενδιάμεσα που συνετέθησαν με τη χρήση βενζυλοβρωμιδίου στις βελτιωμένες συνθήκες CTP . Όπως φαίνεται από τον πίνακα αυτόν οι αποδόσεις είναι κατά κανόνα πολύ υψηλές. Το στοιχείο αυτό συνδυαζόμενο με την απλότητα των συνθηκών που χρησιμοποιήθηκαν , αναδεικνύει τη βελτιωμένη μέθοδο CTP σε δόκιμη μέθοδο για τη σύνθεση αυτών των ενώσεων.

Προσπαθώντας να εξηγήσουμε την προτίμηση σχηματισμού του 11 κατά την κατεργασία του 7 σε συνθήκες CTP , σε σχέση με το προϊόν αφυδραλογόνωσης 10 (βλ. Σχήμα 58) , σκεφθήκαμε ότι η

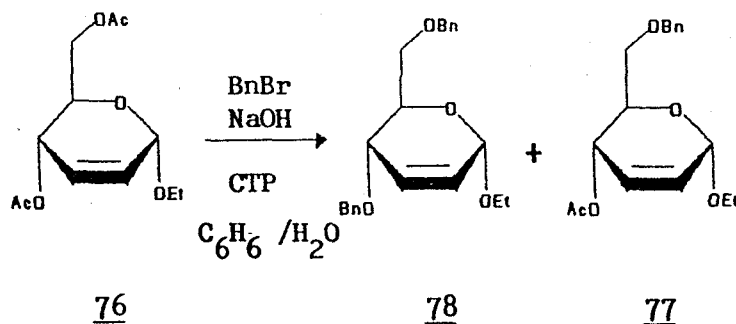
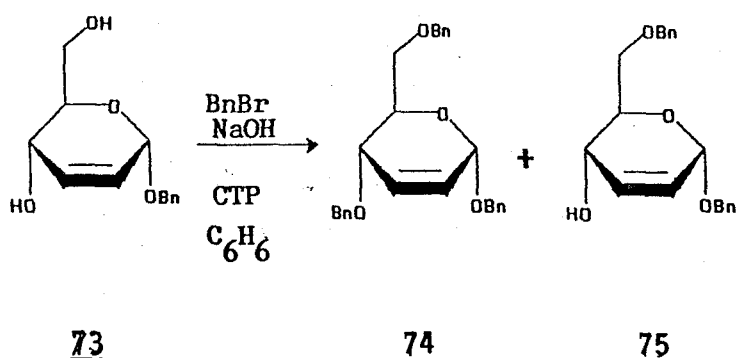
ενδομοριακή αντίδραση ευνοείται έναντι της διαμοριακής, λόγω του ότι το χρησιμοποιούμενο διφασικό σύστημα επιτρέπει σε χαμηλό μόνο βαθμό την μεταφορά υδροξυλιόντων από τη στερεή φάση στην υγρή. Η υπόθεση αυτή ενισχύθηκε από το γεγονός ότι όταν επιχειρήσαμε την αφυδραλογόνωση του 16, σε σύστημα CTP που έβραζε υπό συσκευή Dean-Stark, ώστε να απομακρύνεται το παραγόμενο H_2O , η αντίδραση δεν επιτεύχθηκε (βλ. 5.3). Αν λοιπόν η υπόθεσή μας είναι σωστή, τότε το σύστημα CTP έχει τη δυνατότητα να εξασφαλίζει μία χαμηλή συγκέντρωση ισχυρής βάσεως στο αντιδρόν σύστημα, και κατά συνέπεια έχει τη δυνατότητα να πραγματοποιεί αντιδράσεις (που απαιτούν βασικές συνθήκες) ακόμη και σε μόρια που είναι ευαίσθητα σε βάση. Επίσης θα έχει τη δυνατότητα να προωθεί ενδομοριακές αντιδράσεις έναντι διαμοριακών ή και να εξασφαλίζει εκλεκτικότητα ανάμεσα σε διαμοριακές αντιδράσεις που απαιτούν βασική κατάλυση.



Σχήμα 58

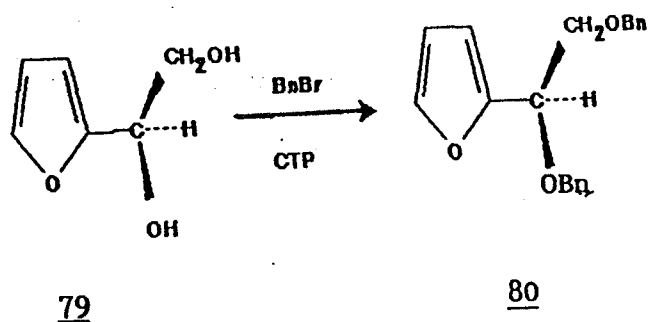
Θέλοντας να διερευνήσουμε αυτές τις πιθανότητες, επιχειρήσαμε τη βενζυλίωση μερικών ακόρεστων σακχάρων, που είναι κατά κανόνα ευαίσθητα σε βάση. Έτσι, ο βρασμός διαλύματος του 73 σε βενζόλιο, με BnBr και στερεό κωνιοποιημένο NaOH, παρουσία καταλυτικής ποσότητας Bu_4NHSO_4 , έδωσε, μετά 1h, τα 74 και 75 σε αποδόσεις 74% και 27%, αντίστοιχα. Η απομόνωση του μερικώς βενζυλιωμένου παραγώγου 75, σε υπολογίσιμη απόδοση, έμοιαζε να επιβεβαιώνει την υπόθεσή μας σχετικά με τη χαμηλή συγκέντρωση υδροξυλιόντων στο διάλυμα. Προσπαθώντας να βελτιώσουμε την εκλεκτικότητα της αντιδράσεως επαναλάβαμε την ίδια δοκιμή σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στη θερμοκρασία αυτή, όμως, καμία αντίδραση δεν παρατηρήθηκε (Χ.Λ.Σ.). Η θερμοκρασία στην οποία επιχειρείται η αντίδραση, φαίνεται λοιπόν ότι μπορεί να καθορίσει το βαθμό διέλευσης των υδροξυλιόντων από την μία φάση στην άλλη. Αντίθετα όταν το 76 κατεργάσθηκε, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, με BnBr σε ένα διφασικό σύστημα υγρού-υγρού ($C_6H_6 - 50\% NaOH$ 1:1), έδωσε, μετά 4h, σαν κύριο προϊόν το

77 (73%) συνοδευόμενο από το 78 (17%) . Η βελτιωμένη εκλεκτικότητα* που παρουσίασε η αντίδραση αυτή σε σχέση με την πρώτη , είναι πιθανό να οφείλεται στο ότι η συγκέντρωση της βάσεως στον οργανικό διαλύτη ήταν ακόμη μικρότερη . Επανάληψη της κατεργασίας του 76 με BnBr , στις ίδιες συνθήκες , αλλά αυτή τη φορά σε διφασικό σύστημα CH₂Cl₂ / H₂O (1:1) , οδήγησε μετά 1h , στα προϊόντα 78 και 77 σε αναλογία 1:1 (X.Λ.Σ.) . Το σύστημα CH₂Cl₂ - H₂O φαίνεται λοιπόν να ευνοεί περισσότερο απ' ότι εκείνο του C₆H₆ - H₂O , την μεταφορά υδροξυλιόντων στην οργανική φάση .



Σε μία επόμενη προσπάθεια , διάλυμα της ευαίσθητης σε βάση, φουρφουρυλο-αλκοόλης 79 (βλ. 12.2.1) σε βενζόλιο , κατεργάστηκε με BnBr , Bu₄NHSO₄ και στερεό κωνιοποιημένο NaOH, στη θερμοκρασία βρασμού του . Μετά 1h , το 79 είχε καταναλωθεί (X.Λ.Σ.) και είχε μετατραπεί σε ένα μοναδικό προϊόν . Στο προϊόν αυτό αποδόθηκε με βάση το φάσμα του ¹H NMR 400 MHz , η δομή 80 . Δεν υπάρχει λοιπόν αμφιβολία ότι η μέθοδος CTP είναι ιδανική για την κατεργασία μορίων που είναι ευαίσθητα σε βάση .

* βλ. μελέτη της αντιδράσεως με αέρια χρωματογραφία στο Σχήμα 58α

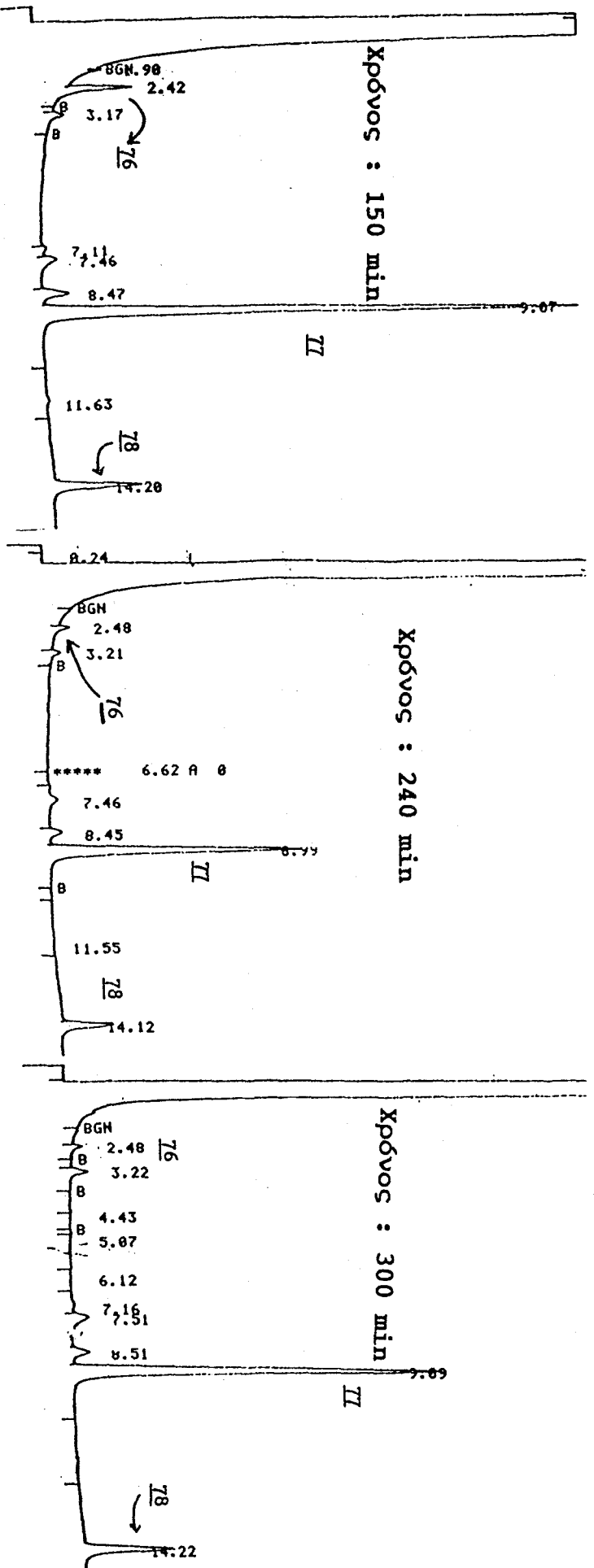


11.1.1

Συμπεράσματα .

Η σύνθεση πλήρως βενζυλιωμένων σακχαρικών ενδιαμέσων μπορεί να πραγματοποιηθεί σε άριστες αποδόσεις, υπό τις απλές πειραματικές συνθήκες της μεθόδου CTP. Σε περίπτωση που το μόριο περιέχει υδροξυλομάδες που είναι δύσκολο να βενζυλιωθούν (όπως π.χ. οι ενολικές υδροξυλομάδες των 73, 76 και 79 και η 3-υδροξυλομάδα του 2*) , εμφανίζεται εκλεκτικότητα στην αντίδραση. Διαφοροποίηση της θερμοκρασίας και της συστάσεως του διφασικού συστήματος μπορεί να ρυθμίσει την εκλεκτικότητα τέτοιων αντιδράσεων. Η εκλεκτικότητα φαίνεται να ρυθμίζεται από τη συγκέντρωση των υδροξυλιόντων στην οργανική φάση. Όσον αφορά τα διφασικά συστήματα που χρησιμοποιήθηκαν, υπάρχουν ενδείξεις ότι η συγκέντρωση των υδροξυλιόντων μεγιστοποιείται στο σημείο ζέσεως του διφασικού συστήματος C₆H₆ - στερεό NaOH και μηδενίζεται όταν το ίδιο σύστημα χρησιμοποιείται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Ενδιάμεσες συγκεντρώσεις υδροξυλιόντων φαίνεται ότι μπορούν να επιτευχθούν με τη χρήση διφασικών συστημάτων υγρού-υγρού (1:1), στα οποία η υδατική φάση είναι 50% NaOH. Από τα συστήματα αυτού του είδους, το CH₂Cl₂ - H₂O φαίνεται να παρουσιάζει μεγαλύτερη συγκέντρωση υδροξυλιόντων στην οργανική φάση, απ' ό,τι το αντίστοιχο C₆H₆ - H₂O. Φαίνεται πάντως ότι σε όλες τις περιπτώσεις η συγκέντρωση της βάσεως στην οργανική φάση είναι χαμηλή και έτσι μόρια που είναι ευαίσθητα σε βάση (όπως π.χ. η 79), μπορούν να κατεργασθούν χωρίς πρόβλημα. Επίσης η χαμηλή συγκέντρωση της βάσης έχει σαν αποτέλεσμα να ευνοούνται ενδομοριακές αντιδράσεις έναντι διαμοριακών.

* βλ. σύνθεση του 13 στην 5.3 .

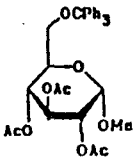
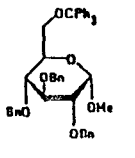
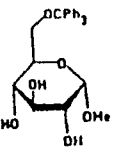
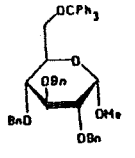
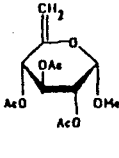
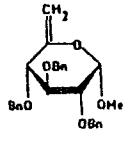
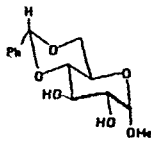
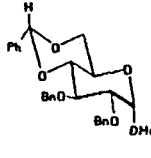
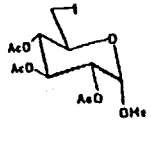
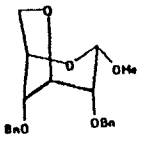
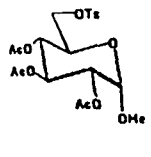
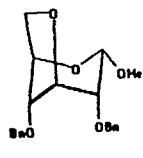
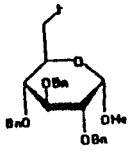
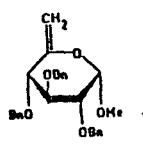


Παρακολούθηση με αέρια χρωματογραφία της προόδου της βενζυλίωσης του 76 . Στήλη : Supelcoport 5 μ OV-1 , θερμοκρασία αρχική : 210 $^{\circ}$ C , αρχικός χρόνος : 5 min , ρυθμός ανόδου της θερμοκρασίας : 10 grad / min , τελική θερμοκρασία : 290 $^{\circ}$ C , τελικός χρόνος : 5 min .

Σχήμα 58α

Π Ι Ν Α Κ Α Σ 17

Σακχαρικά ενδιάμεσα που συνετέθησαν με κατεργασία στο σημείο ζέσεως του μίγματος του αρχικού προϊόντος με βενζυλοβρωμίδιο, στερεό κωνιοποιημένο NaOH και Bu₄NHSO₄ σε βενζόλιο.

Αρχικό προϊόν	Τελικό προϊόν	t(h)	Απόδοση %
		24	85
<u>2</u>	<u>12</u>		
		24	95
<u>2a</u>	<u>12</u>		
		4	80
<u>8</u>	<u>10</u>		
		3	95
<u>72</u>	<u>56</u>		
		6	80
<u>7</u>	<u>11</u>		
		6	85
<u>6</u>	<u>11</u>		
		12	80
<u>16</u> *	<u>10</u>		

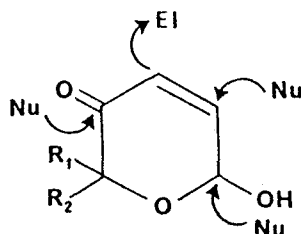
* ...

Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο Δ Ω Δ Ε Κ Α Τ Ο

12. ΜΙΑ ΝΕΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗΝ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ
ΕΞΕΝ-2-ΠΥΡΑΝΟΖΟΥΛΟΖΩΝ-4 ΑΠΟ ΑΚΟΡΕΣΤΑ ΣΑΚΧΑΡΑ .

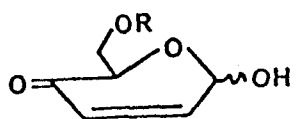
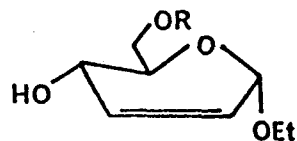
12.1 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΑΙ Η ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΕΞΕΝ-2-ΠΥΡΑΝΟΖΟΥΛΟΖΩΝ-4 .

Τα σακχαρικά μόρια που περιέχουν κετονικό ή ολεφινικό ακόρεστο σύστημα αποτελούν πολύτιμα ενδιάμεσα στη σύνθεση αμινοσακχάρων και σακχάρων διακλαδισμένης αλύσεως²⁴⁶ (branched-chain sugars) . Οι δύο αυτές κατηγορίες σακχάρων έχουν μία ιδιαίτερη σημασία λόγω του ότι συναντώνται σε πολλά φυσικά αντιβιοτικά²⁴⁷. Τα σακχαρικά μόρια που περιέχουν συνδυασμό κετονικού και ολεφινικού συστήματος και ιδιαίτερα όσα έχουν ένα τέτοιο συνδυασμό σε συζυγία , παρουσιάζουν μία πολυποίκιλη δραστηριότητα και δίνουν πολλές δυνατότητες συνθετικής επέμβασης σε πυρανικές δομές²⁴⁸ :



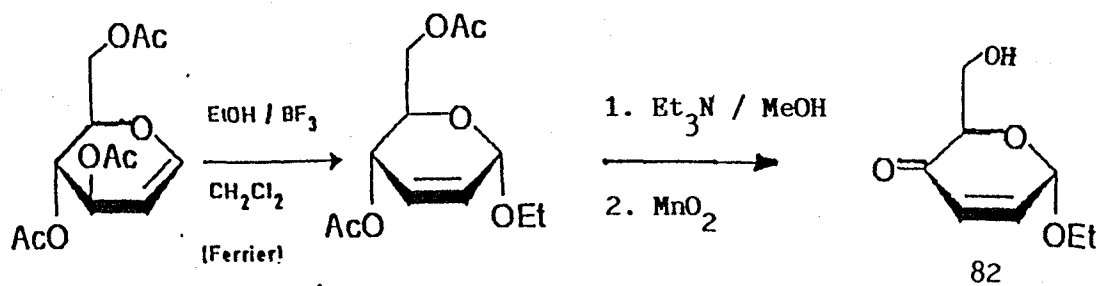
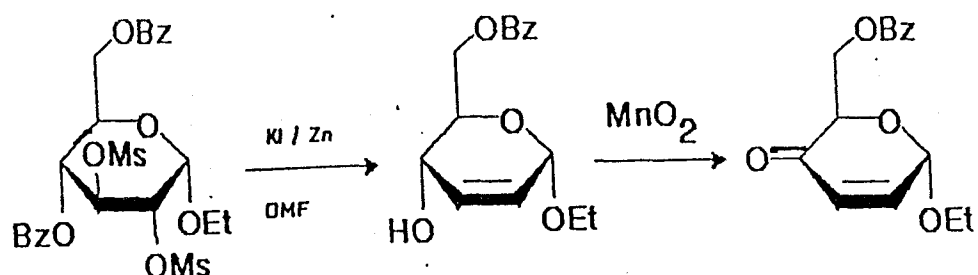
Nu = πυρηνόφιλο
E1 = ηλεκτρονιόφιλο

Οι εξεν-2-πυρανοζουλόζες-4 ανήκουν στην τελευταία αυτή κατηγορία ενώσεων , μίας και περιέχουν ένα α,β-ακόρεστο κετονικό σύστημα . Πλην όμως οι ενώσεις αυτές έχουν συντεθεί μέσω της οξειδώσεως ρακεμικών 2-φουρφυρουλο-αλκοολών και αποτελούν κατά συνέπεια μίγματα των δύο C₅-διαστερεομερών. Η σύνθεση της χειρομορφικής εξεν-2-πυρανοζουλόζης-4 81 έχει αναφερθεί μέσω του (2-φουρυλο)-γλυκολικού οξέος²⁵⁰ , αλλά η μικρή απόδοση του προϊόντος και τα πολλά στάδια της συνθέσεως , περιόρισαν τη σημασία της . Αντίθετα ο χειρομορφικός εξεν-2-πυρανοζουλοζίτης-4 82 και το 6-Ο-τριτυλο-παράγωγό του

81 R = -H82 R = -H83 R = -Tr

83, που παρασκευάσθηκαν από την D-γλυκόζη²⁵¹, αποτέλεσαν τα πλέον διαδεδομένα ενδιάμεσα που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση πολλών φυσικών προϊόντων, όπως αμινοσάκχαρα²⁵², τμήματα αντιβιοτικών²⁵³, φερομόνες²⁵⁴, χρυσανθεμικά δι-καρβοξυλικά οξέα²⁵⁵, το Prelog-Djerassi λακτονικό οξύ²⁵⁶ κ.ά.

Η σύνθεση του εξενουλοζίτη 82 έχει αναφερθεί²⁵¹ μέσω ακορεστών σακχάρων όπως φαίνεται στο Σχήμα 59. Η σύνθεση του 6-O-τριτυλο-παραγώγου του 82 (83), έχει αναφερθεί²⁵⁷ ότι γίνεται κατά τρόπο ανάλογο με εκείνη του 82, πλην όμως δεν έχουν αναφερθεί πειραματικές λεπτομέρειες. Η τριτυλίωση μάλιστα του 84, ώστε να προκύψει το 83, έχει αναφερθεί ότι είναι ανεπιτυχής²⁵¹.



Σχήμα 59

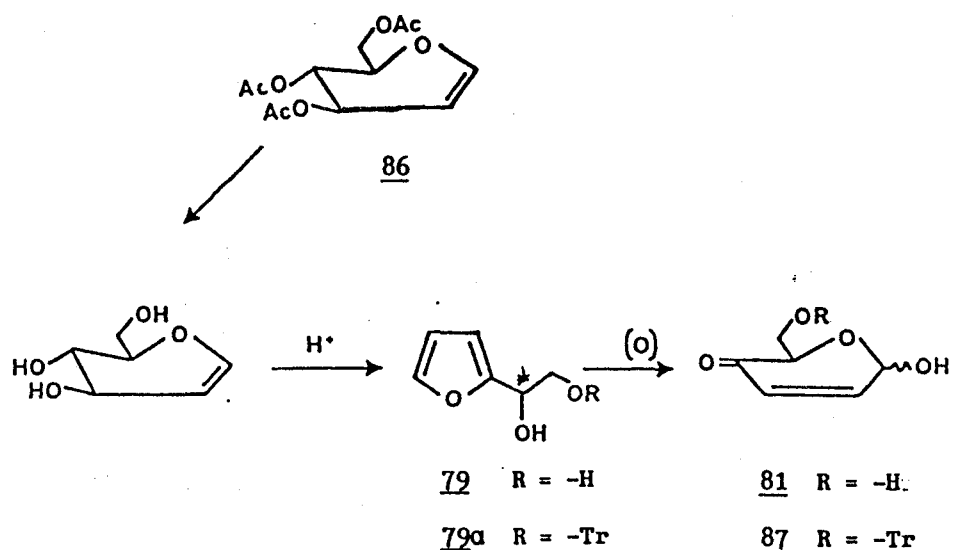
12.2 Η ΝΕΑ ΣΥΛΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΞΕΝ-2-ΠΥΡΑΝΟΖΟΥΛΟΖΩΝ-4 .

Οι συνθέσεις του εξεν-2-πυρανοζουλοζίτη-4 82 μέσω ακορέστων σακχάρων , που παρουσιάσαμε προηγουμένως , πολύ δύσκολα μπορούν να αποτελέσουν μία γενική μέθοδο σύνθεσης εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4 . Η δυσκολία έγκειται στο ότι η αλληλουχία των συνθετικών σταδίων οδηγεί στη δόμηση του 2,3-ακορέστου συστήματος αλλά παράλληλα και στη δόμηση γλυκοζιτικού δεσμού στον C₁ . Η σύνθεση κατά συνέπεια ελεύθερων εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4 , όπως η 81, είναι αδύνατη κατ' αυτές τις συνθετικές πορείες . Δεν υπάρχει επίσης δυνατότητα μετατροπής του 82 στο 81 , για τον λόγο ότι η υδρόλυση γλυκοζιτικών δεσμών απαιτεί δραστικές όξινες συνθήκες και σε τέτοιες συνθήκες το 82 είναι πολύ ευαίσθητο . Η πλέον απλή μάλιστα από τις δύο πορείες , που οδηγεί στο 82 μέσω της αντιδράσεως Ferrier²⁵⁸ , δεν έχει τη δυνατότητα να σχηματίσει τον αντίστοιχο β-γλυκοζίτη^{258,259} .

Οι περιορισμοί που υπάρχουν για την εφαρμογή των συνθετικών πορειών που έχουν αναφερθεί , στη γενική σύνθεση εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4 , μας δημιούργησαν το ενδιαφέρον να αναπτύξουμε μία νέα γενική πορεία για τη σύνθεση αυτών των μορίων . Ετσι , σκεφθήκαμε να επιχειρήσουμε την οξειδωση χειρομορφικών φουρφουρυλο-αλκοολών προς την αντίστοιχη εξεν-2-πυρανοζουλόζη-4 ή άλλως 2H-πυραν-3(6H)-όνη . Η επιτυχία μίας τέτοιας σύνθεσης θα οδηγούσε σε εξεν-2-πυρανοζουλόζες-4 , που θα μπορούσαν στη συνέχεια να παραγωγισθούν στον C₁ , είτε προς α- είτε προς β-γλυκοζίτες χρησιμοποιώντας τη χημεία που έχει αναπτυχθεί για τις ρακεμικές 2H-πυραν-3(6H)-όνες²⁶⁰ .

12.2.1 Η παρασκευή εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4 μέσω οξειδώσεως χειρομορφικών φουρφουρυλο-αλκοολών .

Η σύνθεση της χειρομορφικής φουρφουρυλο-αλκοόλης 79 , έχει αναφερθεί²⁶¹ ότι γίνεται σε υψηλή απόδοση από το τη D-γλυκάλη 85 . Ετσι , αφού πραγματοποιήσαμε την απο-Ο-ακετυλίωση της τρι-Ο-ακετυλο-γλυκάλης 86 (διατίθεται στο εμπόριο) , κατεργασθήκαμε το απο-Ο-ακετυλιωμένο προϊόν με HgSO₄ σε αραιό θειϊκό οξύ , οπότε σχηματίσθηκε η φουρφουρυλο-αλκοόλη 79 , σε 90% απόδοση . Οξειδωση της 79 με MCPBA οδήγησε στην αντίστοιχη εξεν-2-πυρανοζουλόζη-4 81 , σε 70% απόδοση :



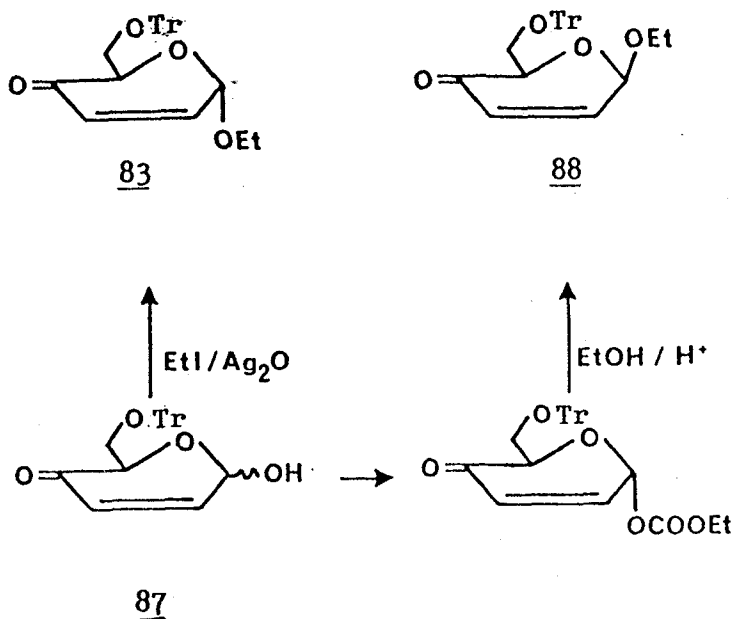
12.2.2 Η παραγωγή στον (C₆)-άνθρακα των εξεν-2-πυρανοζοζ-ουλοζών-4 .

Η σύνθεση της εξεν-2-πυρανοζουλόζης-4 81 από τη φουρφουρυλο-αλκοόλη 79 έδωσε μία γενική πορεία για τη σύνθεση αυτών των ενώσεων σε υψηλή απόδοση . Παρ' όλα αυτά η παραγωγή στον C₆ αυτού του μορίου , παρουσίαζε δυσκολίες λόγω του ότι το μόριο αυτό είναι ευαίσθητο τόσο σε όξινες όσο και σε βασικές συνθήκες . Σκεφθήκαμε όμως ότι μία τέτοια παραγωγή θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί στον β-άνθρακα της φουρφουρυλο-αλκοόλης 79 (αντιστοιχεί στον C₆ της εξενουλόζης) , πριν επιχειρηθεί η οξείδωση της . Η οξείδωση στη συνέχεια της παραγωγισμένης φουρφουρυλο-αλκοόλης θα οδηγούσε σε C₆-παραγωγισμένες εξενουλόζες και έτσι θα επεκτείνονταν σημαντικά οι συνθετικές δυνατότητες της μεθόδου που παρουσιάσαμε .

Πράγματι η κατεργασία της 79 με τριτυλοχλωρίδιο σε πυριδίνη έδωσε σε 75% απόδοση το 79a . Η οξείδωση στη συνέχεια του 79a με NBS²⁶² έδωσε την αντίστοιχη εξενουλόζη 87 σε 80% απόδοση .

12.2.3 Σύνθεση γλυκοζιτών των εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4 .

Με σκοπό να δείξουμε τις περαιτέρω συνθετικές δυνατότητες που προσέφερε η μέθοδος που παρουσιάσαμε για τη σύνθεση εξενουλοζών , επιχειρήσαμε τη σύνθεση των α- και β-γλυκοζιτών της 87 . Έτσι , όταν η 87 κατεργάσθηκε με EtI / Ag₂O²⁶³ σε ακετόνη έδωσε μίγμα των 83 και 88 , σε αναλογία 7:3 . Από το μίγμα αυτό απομονώθηκε το 89 σε 45% απόδοση μετά χρωματογραφία στήλης (25% συνολική απόδοση από την τρι-0-ακετυλο-γλυκάλη) . Επίσης εστεροποίηση του 87 με ClCOOEt σε διοξάνιο-Et₃N και

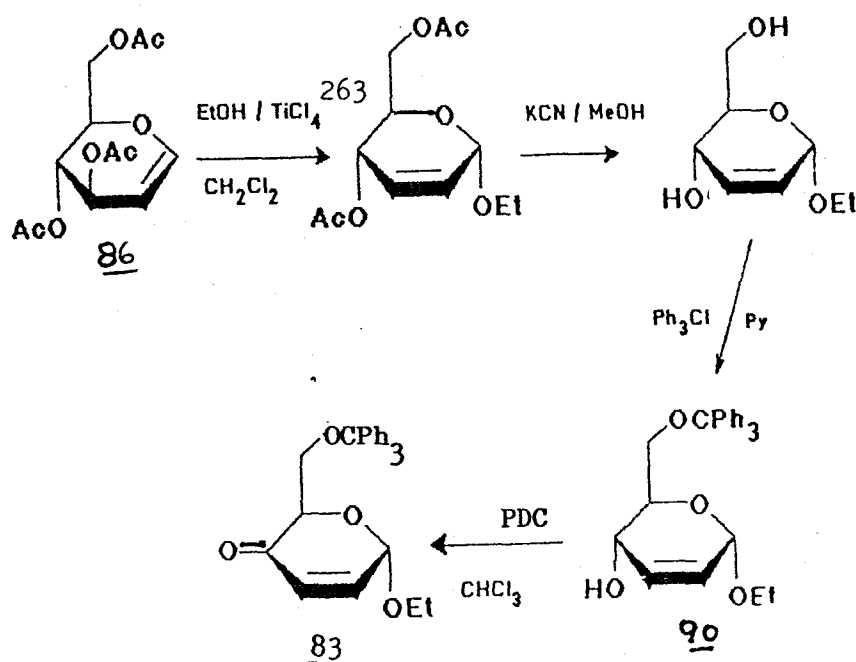


μετέπειτα σολβόλυση²⁶³ του με EtOH και 70% HClO₄ έδωσε μίγμα των 83 και 88 σε αναλογία 2:8. Από το μίγμα αυτό απομονώθηκε, μετά χρωματογραφία στήλης, το 88 σε απόδοση 60%.

12.2.4 Επιβεβαίωση της (C₅)-(R)-χειρομορφίας των παρασκευασθέντων εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4.

Η οξείδωση χειρομορφικών φουρφουρυλο-αλκοολών έχει αναφερθεί ότι πραγματοποιείται με διατήρηση της χειρομορφίας του α-άνθρακα. Θέλοντας όμως να επιβεβαιώσουμε τη (C₅)-(R)-χειρομορφία των εξενουλοζών που παρασκευάσαμε, προχωρήσαμε στη σύνθεση του 83 με την μέθοδο που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, ώστε να συγκρίνουμε το προϊόν αυτής της μεθόδου με το αντίστοιχο που προέκυψε κατά τη δική μας συνθετική πορεία. Όπως αναφέραμε προηγουμένως δεν έχουν αναφερθεί πειραματικές λεπτομέρειες για τη σύνθεση αυτού του προϊόντος, παρά μόνο ότι αυτή γίνεται όπως η σύνθεση του 82 (βλ. 12.1). Προχωρήσαμε λοιπόν στη σύνθεση του 90 με την

επίδραση EtOH / TiCl₄²⁵⁹ στην τρι-Ο-ακετυλο-γλυκάλη (86) και μετέπειτα Ο-τριτυλίωση . Όταν όμως επιχειρήσαμε , κατά το επόμενο στάδιο , την οξείδωση του με ενεργοποιημένο MnO₂²⁶⁵ , διαπιστώσαμε ότι αυτή είναι αδύνατη . Ανάλογο πρόβλημα έχει αναφερθεί²⁶⁴ ότι προέκυψε όταν επιχειρήθηκε η οξείδωση , με MnO₂ , του 6-Ο-*t*-βουτυλο-διμεθυλο-σιλυλο-παραγώγου του 82 . Ξεπεράσαμε το πρόβλημα αυτό χρησιμοποιώντας PDC²⁶⁶ σε χλωροφόρμιο , και έτσι πραγματοποιήσαμε τη σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος (15% συνολική απόδοση από την τρι-Ο-ακετυλο-γλυκάλη) . Τα οπτικά δεδομένα του προϊόντος αυτού και του 83 που συντέθηκε με τη δική μας μέθοδο ήταν παραπλήσια ([α]_D²⁵ -15.6 c 0.5 (CHCl₃) και -16.5 c 0.5 (CHCl₃) αντίστοιχα) . Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι κατά την οξείδωση της φουρφουρυλο-αλκοόλης 79 διατηρείται πράγματι η (R)-χειρομορφία του α-άνθρακα , και αποτελεί τη C₅ χειρομορφία της εξενουλόζης που παράγεται .



12.3

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από όσα εκτέθηκαν στο κεφάλαιο αυτό συμπεραίνουμε ότι η διάνοιξη του πυρανικού δακτυλίου ακορέστων σακχάρων προς φουρφουρυλο-αλκοόλες και η εν συνεχεία επαναδημιουργία του μέσω της οξειδωτικής μεταθέσεως των τελευταίων (oxidative rearrangement) , μπορεί να αποτελέσει μιά γενική μέθοδο συνθέσεως των εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4 (που άλλως ονομάζονται (C₂)-(R)-2H-πυραν-3(6H)-όνες) . Η ιδιαίτερη αξία αυτής της συνθετικής μεθόδου γίνεται αντιληπτή από τις δυνατότητες που δίνει για την παρασκευή γλυκοζιτών των εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4 καθώς και παραγώγων τους στον (C₆)-άνθρακα , ενώ παλαιότερες μέθοδοι μειονεκτούν στο σημείο αυτό . Τέτοιου είδους παράγωγα αποτελούν ενδιάμεσα που χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα στη σύνθεση πολλών φυσικών προϊόντων.

ΜΕΡΟΣ Δ

Π Ε Ι Ρ Α Μ Α Τ Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

Το σύνολο των συνθέσεων που αναφέρονται στην παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε στις εγκαταστάσεις του Εργαστηρίου Γενικής Χημείας στο Γεωργικό Πανεπιστήμιο Αθηνών .

Τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR καταγράφηκαν με εσωτερική αναφορά το τετραμέθυλο-σιλάνιο στα φασματομέτρα Varian 360 EM 60 MHz (Εργαστήριο Γενικής Χημείας) και Bruker AM-400 (400 MHz, Service Commun de RMN , Université de Nancy I , Γαλλία) .

Τα φάσματα μάζης καταγράφηκαν στο Midwest Center of Mass Spectroscopy, University of Nebraska-Lincoln και τα matrix που χρησιμοποιήθηκαν ήταν :

DTE / DTF (διθειο-ερυθριτόλη-διθειο-θρεϊτόλη) , δξίνο matrix χρήσιμο για την καταγραφή $(\text{M}+\text{H})^+$ μοριακών ιόντων , και 3-NBA-LiI ή 3-NBA-NaI ή 3-NBA-KI (3-νιτρο-βενζυλο-αλκοόλη - ιωδίδιο αλκαλιμετάλλου) , matrix χρήσιμο για την καταγραφή $(\text{M}+\text{Li})^+$ ή $(\text{M}+\text{Na})^+$ ή $(\text{M}+\text{K})^+$ ιόντων .

Τα φάσματα I.R. καταγράφηκαν σε φασματομέτρο Perkin-Elmer 283 B (Εργαστήριο Γενικής Χημείας) .

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

Οι οπτικές στροφικές ικανότητες ελήφθησαν σε ηλεκτρονικό πολωσίμετρο Perkin-Elmer 141 σε κυψελίδα 10 cm , στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών .

Οι στοιχειακές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο University of Illinois , το University of California , το Ilse Beetz Mikroanalytisches Laboratorium (Γερμανία) και το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης .

Η χρωματογραφία στήλης έγινε τέλος με silica-gel προελεύσεως Merck και η χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας σε γυάλινες πλάκες με επίστρωση silica-gel προελεύσεως Merck (art. 4755) .

Μεθυλο-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (2α) και το
τρι-Ο-ακετυλιωμένο παράγωγο του (2) .

Σε 80 ml ξηρή πυριδίνη διαλύονται 15 g (77.3 mmol) μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (1) και 22.5 g (80.7 mmol) τριτυλοχλωριδίου. Μετά από ανάδευση επί 48 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος το μίγμα της αντιδράσεως ρίχνεται σε μίγμα νερού - πάγου. Σχηματίζεται στερεό το οποίο λαμβάνεται με διήθηση , διαλύεται σε CH₂Cl₂ και πλένεται διαδοχικά με κορ. δ. KHSO₄ , κορ. δ. NaHCO₃ και νερό. Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO₄) και εξατμίζεται έως ξηρού , οπότε προκύπτει υπόλειμμα που κρυσταλλώνεται και ανακρυσταλλώνεται από μεθανόλη (33 g , 70%). σ.τ. 131-132° C , [α]_D²⁵ + 55° c 1 (CHCl₃).

Εάν μετά την ολοκλήρωση της αντιδράσεως του 1 με το Φ₃CCl προστεθεί στο μίγμα της αντιδράσεως οξικός ανυδρίτης (2 eqs) και το νέο μίγμα αναδευθεί επί 3 ακόμη ημέρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος , προκύπτει το 2 , που απομονώνεται από το μίγμα της αντιδράσεως όπως ακριβώς το 2α , σε 90% απόδοση .

θεωρητικά για C₃₂H₃₄O₉ : C 68.31 H 6.09
Ευρεθέν : C 68.39 H 6.14

Μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (3) .

Σε 10 ml μίγματος αιθέρα / μυρμηγκικού οξέος 98 - 100% (1:1) διαλύεται 1 g του 2 (1.78 mmol) και το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 0.5 h . Προστίθεται αιθέρας και το διάλυμα πλένεται με νερό , κορ. δ. NaHCO₃ και εκ νέου με νερό . Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO₄) και εξατμίζεται έως ξηρού. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 4:3 . Τα κλάσματα που περιέχουν ουσία με R_f 0.25 ενώνονται και εξατμίζονται έως ξηρού. Προκύπτει λευκό στερεό (0.52 g, 92%), το οποίο ανακρυσταλλώνεται από απόλυτη αιθανόλη στους -20° C. σ.τ. 107-108° C , [α]_D²⁵ +156.8 ° c 1.08 (CHCl₃).

Μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο-6-Ο-φορμυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης
(4) .

Σε 6 ml μίγματος αιθέρα / μυρμηγκικού οξέος 98-100% (1:1) διαλύεται 0.5 g (0.89 mmol) του 2 και το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 12h . Επακολουθεί κατεργασία όπως

στην παρασκευή του 3 . Στη χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιείται εξάνιο / οξικός αιθυλεστέρας 5:3 . Τα κλάσματα που περιέχουν ουσία με R_f 0.28 ενώνονται και συμπυκνώνονται έως ξηρού, οπότε προκύπτει λευκό στερεό (0.28 g , 90%) το οποίο ανακρυσταλλώνεται από απόλυτη αιθανόλη. σ.τ. 88-89° C , $[\alpha]_D^{25}$ - 27° c 1.02 (CHCl₃).

θεωρητικά για C₁₄H₂₀O₁₀ : C 48.27 H 5.79
Ευρεθέν : C 48.25 H 5.64

Μεθυλο-

2,3,4-τρι-0-ακετυλο-6-0-(π-τολοουλοσουλφονυλο)-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (6) .

Σε 15 ml ξηρή πυριδίνη διαλύονται 5 g του 3 (15.6 mmol) και 3.3 g π-τολοουλο-σουλφονυλο-χλωριδίου (1.1 eq) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 3 ημέρες . Μετά αποχύνεται σε διαχωριστική χοάνη που περιέχει μίγμα νερού-πάγου και αναταράσσεται περιοδικά έως ότου ανακτήσει τη θερμοκρασία περιβάλλοντος . Κατά τον χρόνο αυτό , το προϊόν σχηματίζει στοιβάδα στο άνω μέρος της χοάνης . Η υδατική φάση απομακρύνεται και στη χοάνη προστίθενται 150 ml αιθέρα ώστε να διαλυθεί το προϊόν . Η αιθερική φάση πλένεται διαδοχικά με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ και νερό , ξηραίνεται (MgSO₄) και τέλος ο αιθέρας απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση . Το υπόλειμμα περιέχει μικρή ποσότητα πυριδίνης που απομακρύνεται διά συναποστάξεως με τολουόλιο υπό ελαττωμένη πίεση . Λαμβάνονται 6.6 g προϊόντος (90 %) , R_f 0.61 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 2:3) .

Παρασκευές του Μέθυλο-

2,3,4-τρι-0-ακετυλο-6-δεοξυ-6-ιωδο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (7) :

α) Με υποκατάσταση σουλφονικού εστέρα από ιώδιο .

Σε 50 ml οξικού ανυδρίτη προστίθενται 5 g του 6 (10.5 mmol) και 5.2 g KI (3 eqs) και το μίγμα θερμαίνεται υπό βρασμό, αποκλεισμό υγρασίας και ισχυρή ανάδευση επί 24h . Στη συνέχεια αφού το μίγμα ψυχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος , αποχύνεται σταδιακά σε μίγμα νερού-πάγου και αναδεύεται ισχυρά έως ότου το σχηματισθέν προϊόν αρχίσει να καθιζάνει ως καφετί στερεό . Το προϊόν συλλέγεται με διήθηση και πλένεται επί του ηθμού με μεγάλη ποσότητα νερού έως ότου εξαφανισθεί η οσμή του οξικού

οξέος . Το προϊόν στη συνέχεια ξηραίνεται σε ξηραντήρα κενού και ανακρυσταλλώνεται από μεθανόλη οπότε δίνει άσπρους βελονοειδείς κρυστάλλους (4 g , 90%) . σ.τ. 145-146° C , $[\alpha]_D^{25} +117^\circ$ c 1 (CHCl₃) .

θεωρητικά για C₁₃H₁₉O₈I : C 36.30 H 4.45 I 29.50

ευρεθέν : C 36.39 H 4.32 I 29.27

β) Με υποκατάσταση υδροξυλίου από ιώδιο .

10 g μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (1) προστίθενται σε 700 ml τολουόλιο και υπό ισχυρή ανάδευση ακολουθούν 20.2 g τριφαινυλοφωσφίνης , 10.6 g ιμιδαζολίου και 18.2 g ιωδίου . Το μίγμα θερμαίνεται στους 70° C επί 3 h , και μετά αφού ψυχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος προστίθενται 700 ml απιονισμένου νερού και η ανάδευση συνεχίζεται επί 0.5 h . Οι δύο φάσεις μεταφέρονται σε διαχωριστική χοάνη όπου διαχωρίζονται η υδατική πλένεται μια φορά με τολουόλιο (50 ml) , συλλέγεται και εξατμίζεται έως ξηρού υπό ελαττωμένη πίεση . Πάνω από το υπόλειμμα που προκύπτει αποστάζεται άνυδρη ακετόνη και επακολουθεί ακετυλίωση με πυριδίνη - οξικό ανυδρίτη . Μετά 24 h η περίσσεια του ανυδρίτη καταστρέφεται με μεθανόλη και ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση . Πάνω από το υπόλειμμα αποστάζεται τολουόλιο υπό ελαττωμένη πίεση . Προκύπτει κίτρινο στερεό το οποίο ανακρυσταλλώνεται από μεθανόλη (18 g , 82%) .

Μεθυλο-6-δεοξυ-6-ιωδο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (7α) .

0.5 g του 7 διαλύονται σε 10 ml μεθανόλης και προστίθενται 50 mg KCN . Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 3h και μετά αφαιρώνεται με ρητίνη Dowex MR12 . Η ρητίνη απομακρύνεται με διήθηση , ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από CHCl₃ / εξαίνιο για να δώσει 240 mg του 7α (70%) . σ.τ. 146-147° C , $[\alpha]_D^{25} +109^\circ$ c 1 (MeOH) .

Μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο-α-D-ξυλο-εξεν-5-πυρανοζίτης (8) .

Σε 50 ml ξηρή πυριδίνη διαλύονται 8.86 g (20.6 mmol) 7 και 3.93 g (30.9 mmol) φθοριούχου αργύρου. (Η πυριδίνη πρέπει να έχει μόλις αποσταχθεί υπεράνω NaOH και ο AgF να έχει ξηρανθεί επί μακρό διάστημα σε ξηραντήρα κενού , υπεράνω θειϊκού οξέος και πεντοξειδίου του φωσφόρου) . Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 24h και μετά προστίθεται οξικός αιθυλεστέρας και υπό ισχυρή ανάδευση ενεργός άνθρακας. Το μίγμα βράζεται επί 0.5 h και στη συνέχεια διηθείται μέσω στοιβάδος celite. Το διήθημα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με διαλύτη εξάνιο / οξικό αιθυλεστέρα 3:1 . Τα κλάσματα που παρουσιάζουν σε πλάκα Χ.Λ.Σ. κηλίδα σε R_f 0.21 ενώνονται και εξατμίζονται έως ξηρού για να δώσουν υπόλειμμα το οποίο αποτελείται κυρίως από το επιθυμητό προϊόν 8 και εν μέρει από το αρχικό προϊόν 7. Οι δύο αυτές ουσίες δεν μπορούν να διαχωρισθούν με χρωματογραφία λόγω των παραπλήσιων R_f που παρουσιάζουν σε πλειάδα συστημάτων αναπτύξεως (8 : R_f 0.52 , κοκκινωπή χροιά κηλίδας και 7 : R_f 0.56 , πρασινωπή χροιά κηλίδας σε εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 3:2). Κρυστάλλωση και δύο διαδοχικές ανακρυσταλλώσεις από απόλυτη αιθανόλη δίνουν καθαρό το 8 (2.5 g , 40%) . σ.τ. 99-100° C , $[\alpha]_D^{25}$ +117° c 2 (CHCl₃).

Δοκιμή οξειδώσεως του 8 με π-νιτρο-υπερ-βενζοϊκό οξύ .

Σε 10 ml άνυδρου αιθέρα διαλύονται 0.5 g του 8 (1.66 mmol) και προστίθενται 304 mg π-νιτρο-υπερ-βενζοϊκού οξέος (1 eq) . Το μίγμα αναδεύεται επί 24h και στη συνέχεια συμπυκνώνεται στον μισό του όγκο . Κατά το χρόνο αυτό η Χ.Λ.Σ. δείχνει ότι καμμία μετατροπή δεν έχει συμβεί στο αρχικό προϊόν . Παρ' όλα αυτά , το ίζημα που σχηματίζεται κατά τη συμπύκνωση απομακρύνεται με διήθηση και το διήθημα ψύχεται στους -20°C επί 1h . Νέα ποσότητα ιζήματος σχηματίζεται και απομακρύνεται με διήθηση . Το διήθημα συμπυκνώνεται έως ξηρού και λαμβάνεται στερεό υπόλειμμα. Φάσμα I.R. του υπολείμματος δείχνει ισχυρή απορρόφηση διπλού δεσμού στα 1665 cm⁻¹ που είναι ενδεικτική του αρχικού προϊόντος 8 .

Δοκιμή οξειδώσεως του 8 με Ο-αιθυλο-υπερ-καρβονικό οξύ .

Σε 5 ml H_2O_2 30% διαλύονται 1.26 g $Na_3PO_4 \cdot 12 H_2O$ (2 eqs) και στο διάλυμα αυτό προστίθεται δεύτερη φάση αποτελούμενη από 0.5 g του 8 (1.66 mmol) , 0.32 ml χλωρομυρμηγκικού αιθυλεστέρα (2 eqs) και 5 ml διχλωρομεθάνιο . Το διαφασικό σύστημα αναδεύεται ισχυρά επί 24h . Οι φάσεις στη συνέχεια διαχωρίζονται , η υδατική πλένεται με διχλωρομεθάνιο και οι οργανικές φάσεις αφού ενωθούν πλένονται με 0.2 M $NaHSO_3$, ξηραίνονται ($MgSO_4$) και συμπυκνώνονται έως ξηρού . Το υπόλειμμα που λαμβάνεται φαίνεται από τη Χ.Λ.Σ. και φάσμα I.R. ότι αποτελείται αποκλειστικά από το αρχικό προϊόν 8 .

Παρασκευές του Μεθυλο-

2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-α-D-ξυλο-εξεν-5-πυρανοζίτη (10) :

**α) Με βενζυλίωση του αντίστοιχου ακετυλιωμένου παραγώγου .
(Τυπικό παράδειγμα αλκυλίωσης με τη βελτιωμένη μέθοδο CTP) .**

Σε 200 ml βενζόλιο προστίθενται υπό ισχυρή ανάδευση : 8 g (26.6 mmol) του 8 , 30 g κονιοποιημένο καυστικό νάτριο , 19 ml (160 mmol) βενζυλοβρωμίδιο και 2.7 g (8 mmol) όξινο θειικό τετραβουτυλικό αμμώνιο (Bu_4NHSO_4) . Το μίγμα βράζεται υπό κάθετο ψυκτήρα και αναδεύεται ισχυρά επί 3h . Στη συνέχεια ψύχεται σε πάγο και προστίθεται νερό και πάγος μέσα στη φιάλη της αντιδράσεως ώστε να διαλυθεί το καυστικό νάτριο . Το μίγμα της αντιδράσεως μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη , διαχωρίζονται οι δύο φάσεις και η μεν οργανική πλένεται τρεις φορές με νερό η δε υδατική δύο φορές με αιθέρα . Οι οργανικές φάσεις ενώνονται , πλένονται εκ νέου με νερό έως ότου απομακρυνθεί όλο το καυστικό νάτριο , ξηραίνονται ($MgSO_4$) και εξατμίζονται έως ξηρού . Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε silica-gel με εξάνιο / όξινο αιθυλεστέρα (6:1) και τα κλάσματα που περιέχουν ουσία με R_f 0.46 ενώνονται και συμπυκνώνονται για να δώσουν 9.5 g του 10 (80%) . Ανακρυστάλλωση από CH_2Cl_2 / EtOH δίνει αναλυτικώς καθαρό προϊόν . σ.τ. 57-58° C , $[\alpha]_D^{25} +18^\circ c$ 1.5 ($CHCl_3$) .

β) Με αφυδραλογόνωση .

Σε 100 ml βενζόλιο προστίθενται υπό ισχυρή ανάδευση 4 g (6.97 mmol) του 16 , 10 g κονιοποιημένο καυστικό νάτριο και 237 mgr (0.7 mmol) όξινου θειικού τετραβουτυλικού αμμωνίου (Bu_4NHSO_4) . Το μίγμα βράζεται υπό κάθετο ψυκτήρα και ισχυρή

ανάδευση επί 12h . Μετά ψύχεται σε πάγο και προστίθεται νερό - πάγος μέσα στη φιάλη της αντιδράσεως ώστε να διαλυθεί όλο το καυστικό νάτριο. Οι δύο φάσεις διαχωρίζονται και η μεν οργανική πλένεται με νερό , η δε υδατική με αιθέρα . Οι οργανικές φάσεις ενώνονται , πλένονται με νερό έως ότου απομακρυνθεί όλο το καυστικό νάτριο, ξηραίνονται ($MgSO_4$) και εξατμίζονται έως ξηρού. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με διαλύτη εξάνιο / οξικό αιθυλεστέρα 6:1). Προκύπτουν 2.7 g (87%) καθαρού 10 (R_f 0.46) που με την παραμονή στο ψυγείο κρυσταλλώνει .

Η αφυδραλογόνωση του 16 συντελέσθηκε επίσης διά του βρασμού του με 4 eqs DBU σε άνυδρο THF επί 8h , και μετά χρωματογραφία στήλης ελήφθη το 10 σε 80% απόδοση .

γ) Με απόσπαση κατά Cope .

Σε φιάλη των 100 ml τίθενται 4 g (7.89 mmol) του 22 . Η φιάλη συνδέεται με μικροαποστακτική συσκευή και στην άκρη της συνδέεται υδραντλία μέσω γυάλινης παγίδας που περιέχει P_2O_5 . Δημιουργείται κενό μέσα στη φιάλη και μετά τοποθετείται σε ελαιόλουτρο με θερμοκρασία $150^\circ C$. Σταδιακά το λευκό στερεό μετατρέπεται σε κοκκινωπό λάδι και μετά 3 h με πλάκα Χ.Λ.Σ. διαπιστώνουμε ότι το αρχικό προϊόν 22 έχει καταναλωθεί (R_f 0 εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 4:1) , ενώ προϊόν εμφανίζεται σε R_f 0.69 . Το σύστημα ψύχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος , ξεπλένεται με CH_2Cl_2 και το διάλυμα που προκύπτει αφού διηθηθεί μέσω μικρής στήλης silica-gel , συμπυκνώνεται και δίνει 2.8 g καθαρού 10 (80%) .

δ) Με απόσπαση κατά Hoffmann .

Σε 30 ml μεθανόλης/νερού (5:1) προστίθενται 500 mg του 23 και 500 mg Ag_2O . Το μίγμα που προκύπτει θερμαίνεται σε ελαιόλουτρο , στους $70^\circ C$, επί 2h και κατ' αυτόν τον χρόνο η Χ.Λ.Σ. δείχνει ότι το 23 έχει καταναλωθεί , ενώ προϊόν (που αποτελεί το 10) εμφανίζεται σε R_f 0.70 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 4:1) . Το σχηματισθέν προϊόν λαμβάνεται διά εκχυλίσεως του αντιδρώντος μίγματος με αιθέρα και αφού καθαρισθεί σε στήλη silica-gel , ζυγίζει 180 mg (50%) .

Μεθυλο-2,4-δι-Ο-βενζυλο-3,6-ανυδρο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (11).

Σε 50 ml βενζόλιο διαλύεται 1 g του 7 (2.33 mmol) και προστίθενται 4 g κονιοποιημένου NaOH ακολουθούμενα από 337 mg όξινου θειικού τετραβουτυλικού αμμωνίου (1 mmol) . Το μίγμα αναδεύεται ισχυρά επί 24 h και μετά κατεργάζεται κατά την τυπική διαδικασία CTP (βλ. ανωτέρω) . Το υπόλειμμα που λαμβάνεται χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με διαλύτη εκλούσεως εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 4:1 . Το προϊόν με R_f 0.69 που συλλέγεται πρώτο αποτελεί τον ενοπυρανοζίτη 10 (70 mg , 10% απόδοση) , ενώ το προϊόν με R_f 0.40 που ακολουθεί αποτελεί το 11 (0.6 g , 80% απόδοση) . σ.τ. 104-105°C . Φάσματα FAB-MS (βλ. Σχήμα 15) : $(M+Li)^+$ m/z 363 , $(M+Na)^+$ m/z 379 , $(M+K)^+$ m/z 395 (MW 356) .

Θεωρητικά για $C_{21}H_{24}O_5$: C 70.77 H 6.79

Ευρεθέν : C 70.51 H 6.82

Το 11 προέκυψε επίσης σαν το μοναδικό προϊόν (σε 85% απόδοση) όταν κατεργάσθηκε στις ανωτέρω συνθήκες το ακετυλιωμένο παράγωγο 6 .

Μεθυλο-

2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (12).

Σε 400 ml βενζόλιο προστίθενται υπό ισχυρή ανάδευση : 20 g (45.8 mmol) του 2 , 40 g κονιοποιημένο καυστικό νάτριο , 33 ml (278 mmol) βενζυλοβρωμιδίου και 1.56 g (4.58 mmol) όξινο θειικό τετραβουτυλικό αμμώνιο (Bu_4NHSO_4) . Το μίγμα βράζεται υπό συσκευή Dean-Stark , ώστε να απομακρύνεται το σχηματιζόμενο κατά την αντίδραση νερό και αναδεύεται ισχυρά επί 24h . Μετά ψύχεται σε πάγο και προστίθεται νερό - πάγος μέσα στη φιάλη της αντιδράσεως ώστε να διαλυθεί όλο το καυστικό νάτριο . Οι δύο φάσεις διαχωρίζονται σε διαχωριστική χοάνη και πλένονται η μεν οργανική με νερό , η δε υδατική με αιθέρα . Οι οργανικές φάσεις ενώνονται και πλένονται με νερό έως ότου απομακρυνθεί το καυστικό νάτριο , ξηραίνονται ($MgSO_4$) και εξατμίζονται , υπό ελαττωμένη πίεση , έως ξηρού για να δώσουν υπόλειμμα που διαβιβάζεται στην κορυφή στήλης silica-gel . Η έκλυση γίνεται με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 4:1 και η ουσία με R_f 0.76 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 3:2) συλλέγεται και ζυγίζει 21.4 g (85 %). $[\alpha]_D^{25} + 18^\circ c 1 (CHCl_3)$.

Μεθυλο-

2,4-δι-Ο-βενζυλο-6-Ο-τριφαινυλομέθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (13). (Βενζυλίωση του **2** με την μέθοδο CTP .)

Σε 10 ml βενζόλιο διαλύεται 1 g του **2** και προστίθενται 186 mg Bu_4NHSO_4 , 0.8 ml BnBr και 10 ml NaOH 50% . Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 3h και μετά οι στοιβάδες διαχωρίζονται , η υδατική πλένεται με αιθέρα και οι οργανικές φάσεις αφού ενωθούν πλένονται με νερό έως ουδετέρου pH. Η οργανική φάση ξηραίνεται (CaCl_2) και εν συνεχεία ο διαλύτης απομακρύνεται . Το υπόλειμμα που προκύπτει αποτελείται κυρίως από δύο προϊόντα , ένα σε R_f 0.76 και ένα σε R_f 0.52 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 3:2) . Το υπόλειμμα αυτό τοποθετείται στην κορυφή στήλης silica-gel και αρχικά εκλούεται με εξάνιο έως ότου απομακρυνθεί όλο το βενζυλοβρωμίδιο που έχει περισσέψει . Μετά η έκλουση συνεχίζεται με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 4:1 , και λαμβάνονται 140 mg του πρώτου προϊόντος και 750 mg του δευτέρου. Το δεύτερο προϊόν αποδεικνύεται από το φάσμα του NMR ^1H να είναι το επιθυμητό τρι-Ο-βενζυλιωμένο παράγωγο **12** (απόδοση 60%) , ενώ το πρώτο όπως αποδεικνύεται από το φάσμα NMR ^1H του ακετυλιωμένου παραγώγου του είναι το 2,4-δι-Ο-βενζυλιωμένο παράγωγο **13** , απόδοση 13% , σ.τ. 64-66°C , $[\alpha]_D^{25} +49^\circ$ c 1.1 (CHCl_3) .

Θεωρητικά για $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{O}_6$: C 77.90 H 6.54

Ευρεθέν : C 77.80 H 6.55

Μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-Ο-φορμυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (14).

Σε 60 ml μυρμηγκικού οξέος (98-100 %) διαλύονται 10 g (14.2 mmol) του **12** και το διάλυμα αναδεύεται επί 4 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Αρχικά σχηματίζεται το **15** (R_f 0.35 εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 3:2) , το οποίο όμως με την πάροδο του χρόνου μετατρέπεται στο **14** (R_f 0.64) . Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα διαλύεται σε CH_2Cl_2 . Η οργανική φάση πλένεται διαδοχικά με νερό , κορ. δ. NaHCO_3 , εκ νέου με νερό , ξηραίνεται (MgSO_4) και εξατμίζεται έως ξηρού . Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με διαλύτη εξάνιο / οξικό αιθυλεστέρα 3:1 . Η ουσία με R_f 0.32 συλλέγεται και με την παραμονή στο ψυγείο κρυσταλλώνει .

Θεωρητικά για $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_7$: C 70.72 H 6.55

Ευρεθέν : C 70.73 H 6.51

Μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (15).

Σε 60 ml μυρμηγκικού οξέος (98-100 %) διαλύονται 10 g (14.2 mmol) του 12 και το διάλυμα αναδεύεται επί 4 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος . Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα διαλύεται σε 100 ml μεθανόλης. Προστίθεται προσεκτικά μεταλλικό νάτριο έως ότου το διάλυμα παρουσιάσει βασική αντίδραση . Αναδεύεται για άλλα 15 min και μετά εξατμίζεται έως ξηρού . Το υπόλειμμα διαλύεται σε CH₂Cl₂ και πλένεται διαδοχικά με νερό , δ. NH₄Cl και εκ νέου με νερό . Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO₄) και εξατμίζεται έως ξηρού . Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με διαλύτη εξάνιο / οξικό αιθυλεστέρα 3:2 . Η ουσία με R_f 0.35 συλλέγεται και με την παραμονή στο ψυγείο κρυσταλλώνει (5.7 g , 87 %). Ανακρυστάλλωση από αιθέρα / πετρελαϊκό αιθέρα δίνει καθαρό προϊόν το οποίο βρέθηκε να διασπάται κατά την παραμονή του σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (Χ.Λ.Σ.) . σ.τ. 67-68° C , [α]_D²⁵ + 24° c 1.08 (CHCl₃).

Θεωρητικά για C₂₈H₃₂O₆ : C 72.39 H 6.94

Ευρεθέν : C 71.62 H 6.85

Μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-δεοξυ-6-ιωδο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (16).

Σε 300 ml τολουόλιο διαλύονται 12 g του 15 και υπό ισχυρή ανάδευση ακολουθούν 10.1 g τριφαινυλοφωσφίνης , 5.3 g ιμιδαζολίου και 9.1 g ιωδίου . Το μίγμα θερμαίνεται στους 70° C επί 3 h , και μετά αφού ψυχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος προστίθενται 300 ml απιονισμένου νερού και η ανάδευση συνεχίζεται επί 0.5 h . Οι δύο φάσεις μεταφέρονται σε διαχωριστική χοάνη όπου διαχωρίζονται , η οργανική πλένεται με δ. NaHSO₃ , μια φορά με νερό , συλλέγεται και εξατμίζεται έως ξηρού υπό ελαττωμένη πίεση . Το υπόλειμμα διηθείται μέσω μικρής στήλης silica-gel εκλούοντας με διαλύτη εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 6:1 και αφού συμπυκνωθούν τα κλάσματα που περιέχουν ουσία με R_f 0.46 προκύπτει το 16 ως λευκό στερεό (12.6 g , 85% απόδοση) . σ.τ. 69-70° C , [α]_D²⁵ +30° c 2 (CHCl₃) .

Μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-β-L-ιδοπυρανοζίτης (19) .

Σε 25 ml άνυδρο THF διαλύονται 1.577 g (3.53 mmol) του 10 και προστίθενται στη συνέχεια 67 mg (1.76 mmol) υδριδίου βορίου-νατρίου . Το διάλυμα απαεριώνεται με άζωτο , ψύχεται σε πάγο και προστίθενται στάγδην 333 mg (2.35 mmol) αιθερικού τριφθοριούχου βορίου . Το διάλυμα αναδεύεται στη συνέχεια επί 2 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος , ψύχεται σε πάγο και προστίθενται στάγδην 15 ml δ. NaOH 3 M , ακολουθούμενα από 15 ml H₂O₂ 30% . Μετά από ανάδευση επί 0.5 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος , το προϊόν εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ . Η οργανική στοιβάδα αφού πλυθεί διαδοχικά με δ. Na₂S₂O₃ , δ. NaCl και νερό, ξηραίνεται (MgSO₄) και εξατμίζεται έως ξηρού . Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 3:2 . Τα κλάσματα που περιέχουν ουσία με R_f 0.29 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 3:2) ενώνονται και μετά από συμπύκνωση δίνουν 825 mg του επιθυμητού προϊόντος 19 (51 % απόδοση) .

Θεωρητικά για C₂₈H₃₂O₆ : C 72.39 H 6.94

Ευρεθέν : C 72.03 H 6.67 .

Τα κλάσματα που περιέχουν ουσία με R_f 0.44 ενώνονται και συμπυκνώνονται για να δώσουν 500 mg του αντίστοιχου D-παραγώγου 15 (31 % απόδοση) .

Υδροχλωρικό άλας του Μεθυλο-

2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-αμινο-6-δεοξυ-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (20) .

Σε 300 ml οξικό αιθυλεστέρα διαλύονται 12 g του 25 . Προστίθεται 1 g Pd/C (10%) και το μίγμα υδρογονώνεται υπό πίεση 25 psi , έως ότου εξαφανισθεί η κηλίδα του αρχικού προϊόντος σε πλάκα Χ.Λ.Σ. (R_f 0,32 σε εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 7:1). Ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση μέσω στοιβάδος celite και ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση. Στο υπόλειμμα προστίθεται υδροχλωρικός αιθέρας οπότε προκύπτει υποκίτρινο στερεό το οποίο λαμβάνεται με διήθηση και πλένεται επανειλημμένα με άνυδρο αιθέρα (9,8 g , 80%). Το στερεό αυτό αφού διαλυθεί σε CHCl₃ και προστεθεί πετρελαιικός αιθέρας (σ.ζ. 60-70° C) δίνει άσπρο κολλοειδές, το οποίο κατά τη συλλογή του με διήθηση μετατρέπεται στην αρχική υποκίτρινη σκόνη. Η στοιχειομετρική ανάλυση αυτού του προϊόντος έδωσε αποτελέσματα που αποκλίνουν από τις θεωρητικές τιμές και αυτό οφείλεται πιθανότατα στο ότι το προϊόν είναι υγροσκοπικό .

Μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-(Ν,Ν-διμεθυλαμινο)-6-δεοξυ-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (21) .

Σε 100 ml άνυδρη μεθανόλη διαλύονται 9 g του 20 (18 mmol) και προστίθεται ρητίνη Amberlite IRA-410 (OH⁻) ώστε να ελευθερωθεί η αμίνη από το υδροχλωρικό άλας. Η ρητίνη απομακρύνεται με διήθηση μετά από 0.5 h και στο διήθημα προστίθενται 3.24 g (36 mmol) παραφορμαλδεύδης . Το διάλυμα βράζεται υπό κάθετο ψυκτήρα έως ότου εξαφανισθεί η κηλίδα του αρχικού προϊόντος σε πλάκα Χ.Λ.Σ. (R_f 0.5 CHCl₃ / MeOH 5:1). Το διάλυμα αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και μετά προστίθενται 4,5 g (71.4 mmol) κυανιούχου υδριδίου βορίου-νατρίου (NaCNBH₃) . Το μίγμα αναδεύεται για επιπλέον 0.5 h , η περίσσεια του υδριδίου καταστρέφεται με νερό και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση . Το υπόλειμμα διαλύεται σε CH₂Cl₂ , πλένεται με νερό , η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO₄) και ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση . Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με CHCl₃ / MeOH 10:1 , τα κλάσματα που παρουσιάζουν κηλίδα σε R_f 0.58 (CHCl₃ / MeOH 5:1) ενώνονται και εξατμίζονται έως ξηρού για να δώσουν 7.8 g υπολείμματος . Το υπόλειμμα αυτό αφού χρωματογραφηθεί εκ νέου με οξ. αιθυλεστέρα / μεθανόλη 6:1 δίνει 7,5 g (85%) καθαρού 21 .

Θεωρητικά για C₃₀H₃₇NO₅ : C 73.29 H 7.59 N 2.85

Ευρεθέν : C 73.10 H 7.40 N 2.82

N-(1-Ο-μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-δεοξυ-α-D-γλυκοπυρανοζ-6-υλο)-N,Ν-διμεθυλο-αμινοξείδιο (22) .

Σε 100 ml ξηρού CHCl₃ διαλύονται 7 g (14.26 mmol) 21 και 3.72 g (14,26 mmol) 2-(φαινυλοσουλφονυλο)-3-φαινυλο-οξαζιριδίνης (αντιδραστήριο Davis) . Το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 1 h . Το διάλυμα συμπυκνώνεται και στη συνέχεια διαβιβάζεται στην κορυφή στήλης silica-gel , όπου εκλούεται με οξικό αιθυλεστέρα / μεθανόλη 1:1. Κατ' αυτό το τρόπο απομακρύνονται τα διάφορα παραπροϊόντα και το προϊόν λαμβάνεται τελικώς εκλούοντας τη στήλη με μεθανόλη (R_f 0.15 οξικός αιθυλεστέρας / μεθανόλη 1:1) . Συμπυκνώνοντας προκύπτει λευκό στερεό (5 g , 69%).

Θεωρητικά για C₃₀H₃₇NO₆ . H₂O : C 68.55 H 7.48 N 2.66

Ευρεθέν : C 68.57 H 7.42 N 2.65

Ιωδιούχο

N,N,N,N-(1-O-μεθυλο-2,3,4-τρι-O-βενζυλο-α-D-γλυκοπυρανόζ-6-υλο), τριμεθυλο-αμμώνιο (23) .

Σε 15 ml απόλυτη αιθανόλη διαλύονται 500 mgr (1.01 mmol) 21 και προστίθενται 2 ml μεθυλο-ιωδίδιο . Το διάλυμα βράζεται επί μία νύχτα οπότε με πλάκα Χ.Λ.Σ. διαπιστώνουμε ότι το αρχικό προϊόν (R_f 0.58 CHCl_3 / MeOH 5:1) έχει εξαφανισθεί . Το προϊόν της αντιδράσεως εμφανίζει κηλίδα σε R_f 0.0 σ' αυτό το σύστημα αναπτύξεως . Εξάτμιση του μίγματος της αντιδράσεως δίνει 640 mgr προϊόντος σαν κοκκινωπό λάδι (99 %) .

Μεθυλο-

2,3,4-τρι-O-βενζυλο-6-O-μεθυλοσουλφονυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (24) .

Σε 10 ml ξηρή πυριδίνη διαλύονται 5 g (10.78 mmol) 15 και 1 ml (12.9 mmol) μεθανοσουλφονικό χλωρίδιο και το διάλυμα αναδεύεται επί 0.5 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος . Η περίσσεια του χλωριδίου καταστρέφεται με μεθανόλη και ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση . Το υπόλειμμα διαλύεται σε CH_2Cl_2 και πλένεται με νερό . Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO_4) και εξατμίζεται έως ξηρού . Προκύπτουν 5.4 g λευκού στερεού (93%) . R_f 0,5 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 3:2) , σ.τ. 73-74° C , $[\alpha]_D^{25} + 27^\circ \text{ c } 1.2$ (CHCl_3) .

Παρασκευές του Μεθυλο-

2,3,4-τρι-O-βενζυλο-6-αζιδο-6-δεοξυ-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (25) :

α) Με υποκατάσταση σουλφονικού εστέρα από αζίδιο .

Σε 50 ml ξηρό διμέθυλοφορμαμίδιο (DMF) προστίθενται 9.6 g (17.7 mmol) του 24 και 2.3 g (35.4 mmol) αζίδιο του νατρίου . Το μίγμα θερμαίνεται υπό ισχυρή ανάδευση, στους 100° C επί 1 h . Ο διαλύτης μετά απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση , το υπόλειμμα διαλύεται σε διχλωρομεθάνιο και πλένεται δύο φορές με νερό . Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO_4) και εξατμίζεται έως ξηρού . Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με διαλύτη εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 7:1 , και συλλέγεται το προϊόν με R_f 0.32 που ζυγίζει 7.3 g (85%) . $[\alpha]_D^{25} + 49^\circ \text{ c } 1.1$ (CHCl_3) .

β) Με βενζυλίωση του αντίστοιχου ακετυλιωμένου παραγώγου .

Σε 200 ml βενζόλιο προστίθενται υπό ισχυρή ανάδευση : 9.18 g (26.6 mmol) του 27 , 30 g κονιοποιημένο καυστικό νάτριο , 19 ml (160 mmol) βενζυλοβρωμίδιο και 2.7 g (8 mmol) όξινο θειικό τετραβουτυλικό αμμώνιο (Bu_4NHSO_4) . Το μίγμα βράζεται υπό κάθετο ψυκτήρα και αναδεύεται ισχυρά επί 3 h . Στη συνέχεια ψύχεται σε πάγο και προστίθεται νερό και πάγος μέσα στη φιάλη της αντιδράσεως ώστε να διαλυθεί το καυστικό νάτριο . Το μίγμα της αντιδράσεως μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη , διαχωρίζονται οι δύο φάσεις και η μεν οργανική πλένεται τρεις φορές με νερό η δε υδατική δύο φορές με αιθέρα . Οι οργανικές φάσεις ενώνονται , πλένονται εκ νέου με νερό έως ότου απομακρυνθεί όλο το καυστικό νάτριο , ξηραίνονται ($MgSO_4$) και εξατμίζονται έως ξηρού . Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε silica-gel με εξάνιο / οξικό αιθυλεστέρα (7:1) και τα κλάσματα που περιέχουν ουσία με R_f 0.32 ενώνονται και συμπυκνώνονται για να δώσουν 12.2 g του 25 (94%) .

Μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο-6-αζιδο-6-δεοξυ-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (27) .

Σε 50 ml ξηρό διμέθυλοφορμαμίδιο (DMF) προστίθενται 15 g (35.4 mmol) 7 και 4.6 g (70.8 mmol) αζίδιο του νατρίου . Το μίγμα θερμαίνεται υπό ισχυρή ανάδευση , στους $100^\circ C$ επί 1 h . Ο διαλύτης μετά απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση , το υπόλειμμα διαλύεται σε διχλωρομεθάνιο και πλένεται δύο φορές με νερό . Η οργανική φάση ξηραίνεται ($MgSO_4$) και εξατμίζεται έως ξηρού . Το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από απόλυτη αιθανόλη και προκύπτει λευκό στερεό (9.6 g , 80%). σ.τ. $105-106^\circ C$, $[\alpha]_D^{25} +155.6^\circ c$ 1.1 ($CHCl_3$).

Μεθυλο-6-Ο-μεθυλοσουλφονυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-β-L-ιδοπυρανοζίτης (31).

367 mg του 19 διαλύονται σε 7 ml ξηρή πυριδίνη , προστίθενται 0.07 ml μεθανοσουλφονικού χλωριδίου και το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 1h . Προστίθεται

μεθανόλη , το διάλυμα εξατμίζεται έως ξηρού και το υπόλειμμα αφού διαλυθεί σε μικρή ποσότητα διχλωρομεθανίου διηθείται μέσω μικρής στήλης silica-gel , με διαλύτη εκλούσεως εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 2:1 (R_f προϊόντος 0.29) . Λαμβάνονται κατ' αυτόν τον τρόπο 385 mg καθάρου 31 (90%) .

Θεωρητικά για $C_{29}H_{34}O_8S$: C 64.21 H 6.27
Ευρεθέν : C 64.25 H 6.51

Μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-αζιδο-6-δεοξυ-β-L-(32) και
α-L-ιδοπυρανοζίτης (34)

300 mg του 31 διαλύονται σε 7 ml ξηρό DMF , προστίθενται 110 mg NaN_3 και το μίγμα αναδεύεται στους 110°C επί 5h . Σε αυτόν τον χρόνο η Χ.Λ.Σ. δείχνει ότι το αρχικό προϊόν έχει καταναλωθεί προς όφελος δύο ταχύτερα κινούμενων προϊόντων που εμφανίζονται σε R_f 0.32 και 0.30 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 8:1). Το προϊόν σε R_f 0.30 εμφάνιζε κίτρινο και εν συνεχεία μαύρο χρώμα κηλίδας κατά την εμφάνιση του πλακιδίου Χ.Λ.Σ. , ενώ το αντίστοιχο σε R_f 0.32 εμφάνιζε εξ αρχής μαύρο χρώμα . Το διάλυμα εξατμίσθηκε έως ξηρού υπό ελαττωμένη πίεση (θερμοκρασία λουτρού 70°C) , το υπόλειμμα διαλύθηκε σε διχλωρομεθάνιο , πλύθηκε με νερό , η οργανική φάση ξηράθηκε με $MgSO_4$ και εξατμίσθηκε έως ξηρού . Χρωματογράφηση του υπολείμματος σε στήλη silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 8:1 , έδωσε τα δύο προϊόντα σε καθαρή κατάσταση (20 mg έκαστο) και 100 mg μίγματος τους . Από τη Χ.Λ.Σ. φαίνονταν ότι η σύσταση του μίγματος ήταν 1:1 . Φάσματα I.R. των δύο προϊόντων έδειξαν ότι και τα δύο είχαν τη χαρακτηριστική απορρόφηση του αζιδίου (2100 cm^{-1}) . Από τα φάσματα 1H NMR των δύο προϊόντων φάνηκε ότι το ταχύτερα κινούμενο ήταν το 34 και το βραδύτερα κινούμενο το 32 .

Μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-βενζυλο-6-δεοξυ-6-ιωδο-β-L-ιδοπυρανοζίτης (33) .

100 mg του 19 διαλύονται σε 15 ml τολουόλιο και προστίθενται 200 mg PBr_3 , 100 mg ιμιδαζόλιο και 180 mg στοιχειακού ιωδίου . Το μίγμα αναδεύεται ισχυρά στους 70°C επί 4h . Στον χρόνο αυτό το αρχικό προϊόν έχει καταναλωθεί (R_f 0.16) προς όφελος ενός ταχύτερα κινούμενου (R_f 0.81 , εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 3:2) . Το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία

περιβάλλοντος , πλένεται με νερό , η οργανική φάση ξηραίνεται με $MgSO_4$ και τέλος το διάλυμα συμπυκνώνεται έως ξηρού . Το υπόλειμμα διαλύεται σε διχλωρομεθάνιο και χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 4:1 . Προκύπτουν έτσι 104 mg καθαρού 33 (85%).

Μεθυλο-6-αμινο-6-δεοξυ-β-L-ιδοκυρανοζίτης (30).

150 mg του 32 διαλύονται σε 10 ml μεθανόλης-νερού (1:1) και αναδεύονται με 10% Pd/C , υπό 30 psi υδρογόνου σε συσκευή υδρογονώσεως Parr . Μετά 5h το διάλυμα διηθείται και συμπυκνώνεται έως ξηρού για να δώσει ένα υποκίτρινο στερεό (R_f 0.40 σε αιθανόλη / νερό / πυκνή αμμωνία 4:1:4 σταγόνες , θετικό σε νινυδρίνη) , που ανακρυσταλλώθηκε από μεθανόλη με την προσθήκη οξ. αιθυλεστέρα (45 mg , 80 %) . $[\alpha]_D^{25} +54^\circ$ (c 1.1 , H_2O) .

Υδροχλωρικό άλας της 0-(2-αμινο-2-δεοξυ-α-D-γλυκοκυρανοζυλο) (1 \rightarrow 4)-2-δεοξυ-στρεπταμίνης (υδροχλωρική παρομαμίνη , 36) .

Σε 400 ml άνυδρης μεθανόλης διαβιβάζονται 20 g αερίου υδροχλωρίου υπό ψύξη και αποκλεισμό υγρασίας . Το διάλυμα αυτό αραιώνεται με 970 ml άνυδρης μεθανόλης ώστε το τελικό διάλυμα που προκύπτει να είναι 0.4 M περίπου σε HCl. Προστίθενται 10.5 g παρομομυκίνης I και το νέο διάλυμα βράζεται υπό κάθετο ψυκτήρα και αποκλεισμό υγρασίας επί 3h , οπότε η υδροχλωρική Παρομαμίνη αρχίζει να καθιζάνει . Το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και προστίθενται 450 ml άνυδρου αιθέρα . Το ίζημα που σχηματίζεται λαμβάνεται με διήθηση , πλένεται πάνω στον ηθμό αρκετές φορές με άνυδρο αιθέρα , ώστε να απομακρυνθεί το υδροχλώριο , και στη συνέχεια ξηραίνεται σε ξηραντήρα κενού . Λαμβάνονται έτσι 6.7 g υδροχλωρικής Παρομαμίνης (90%) .

O-(2-δεοξυ-2-αιθοξυκαρβονυλαμινο-α-D-γλυκοπυρανοζυλο)
(1→4)-1,3-δι-N-αιθοξυκαρβονυλο-2-δεοξυ-στρεπταμίνη
(1,3,2'-τρι-N-αιθοξυκαρβονυλο-παρομαμίνη, 37).

5.4 g υδροχλωρικής παρομαμίνης (36) διαλύονται σε 150 ml ακετόνης / νερού (1:1) και προστίθενται 6 g ανθρακικού νατρίου υπό ισχυρή ανάδευση. Μετά 15 min, προστίθενται 4.4 ml χλωρομυρμηγκικού αιθυλεστέρα και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 5h. Μετά, αφού το pH του διαλύματος ρυθμισθεί γύρω στο 5 με την προσθήκη υδροχλωρίου, ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε 400 ml απιονισμένο νερό και κατεργάζεται με ρητίνη Dowex MR-3 ώστε να απομακρυνθούν τα άλατα που είναι παρόντα. Στη συνέχεια το νερό απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και προκύπτει το προϊόν σαν λευκό στερεό (4 g, 80%). Το στερεό αυτό αποσυντίθεται περί τους 270°C.

Θεωρητικά για $C_{21}H_{37}N_3O_{13}$: C 46.75, H 6.91, N 7.79
Ευρεθέν : C 46.73, H 6.95, N 7.08.

O-(2-δεοξυ-2-αιθοξυκαρβονυλαμινο-3,4-δι-O-ακετυλο-6-O-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζυλο)(1→4)-1,3-δι-N-αιθοξυκαρβονυλο-5,6-δι-O-ακετυλο-2-δεοξυ-στρεπταμίνη (38).

3.3 g του 37 διαλύονται σε 100 ml ξηρή πυριδίνη και προστίθενται 8.3 g τρίτυλοχλωριδίου. Το διάλυμα αναδεύεται επί 2 ημέρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και μετά αφού προστεθούν 11 ml οξικού ανυδρίτη, αναδεύεται για άλλες 3 ημέρες. Στη συνέχεια προστίθεται πάγος-νερό στη φιάλη της αντιδράσεως και το μίγμα αναδεύεται επί 1h. Τα προϊόντα της αντιδράσεως εκχυλίζονται με διχλωρομεθάνιο, η οργανική φάση πλένεται με $NaHCO_3$ και νερό, ξηραίνεται με $MgSO_4$ και εξατμίζεται έως ξηρού. Η πυριδίνη που έχει απομείνει απομακρύνεται με επανειλημμένες αποστάξεις τολουολίου υπεράνω του υπολείμματος. Το επιθυμητό προϊόν 38 εμφανίζεται σε R_f 0.45 (CH_2Cl_2 / AcOEt 1:1), και το χρώμα της κηλίδας του δείχνει ότι περιέχει τη τριφαινυλομεθυλο-ομάδα (κίτρινο κατά τον ψεκασμό του πλακιδίου με θειϊκό οξύ που μεταβάλλεται σε μαύρο κατά τη θέρμανση του). Σε μικρότερα R_f υπήρχαν αρκετές κηλίδες που παρουσίαζαν το χαρακτηριστικό κίτρινο χρώμα και προφανώς ήταν μερικώς ακετυλιωμένα 6-O-τρίτυλο-παράγωγα καθώς και μία κηλίδα που δεν

εμφάνιζε το κίτρινο χρώμα και ήταν προφανώς το πλήρως ακετυλιωμένο προϊόν . Χρωματογράφιση του υπολείμματος σε στήλη silica-gel με CH₂Cl₂ / AcOEt (1:1) έδωσε 2.4 g του 38 (40 %) σαν λευκό στερεό . σ.τ. 138-140°C .

Θεωρητικά για C₄₈H₅₉N₃O₁₇ : C 60.69 , H 6.26 , N 4.42
Ευρεθέν : C 60.59 , H 6.48 , N 4.45 .

O-(2-δεοξυ-2-βενζυλοξυκαρβονυλαμινο-3,4-δι-Ο-ακετυλο-6-δεοξυ-6-ιωδο-α-D-γλυκοκυρανοζυλο)(1→4)-1,3-δι-N-βενζυλοξυκαρβονυλο-5,6-δι-Ο-ακετυλο-2-δεοξυ-στρεπταμίνη (39).

2 g του 41 διαλύονται σε 7 ml ξηρό DMF και προστίθενται 350 mg KI . Το διάλυμα θερμαίνεται στους 50°C επί 24h , υπό ισχυρή ανάδευση . Στη συνέχεια ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση , το υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε CH₂Cl₂ , πλένεται με νερό, η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται . Το υπόλειμμα διαλύεται σε λίγο CH₂Cl₂ και διηθείται μέσω μικρής στήλης silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 1:1 (R_F προϊόντος 0.43) . Λαμβάνονται έτσι 2 g του 39 ως λευκό στερεό (95%) . Φάσμα FAB-MS του προϊόντος αυτού (βλ. Σχήμα 26) έδειξε ιόντα (M+H)⁺ σε m/z 1004 και (M+Na)⁺ σε m/z 1026 (MW 1003 για C₄₄H₅₀N₃IO₁₆) . Άλλα χαρακτηριστικά ιόντα ήταν σε m/z 513 και 490 . Η εξήγηση αυτών των τελευταίων ιόντων δίνεται στο Σχήμα 59.

Θεωρητικά για C₄₄H₅₀N₃IO₁₆ : C 52.64 H 4.99 N 4.19
Ευρεθέν : C 52.43 H 5.18 N 4.26

O-(2-δεοξυ-2-βενζυλοξυκαρβονυλαμινο-α-D-γλυκοκυρανοζυλο)-(1→4)-1,3-δι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλαμινο-2-δεοξυ-στρεπταμίνη (40).

3 g υδροχλωρικής Παρομαμίνης (36) διαλύονται σε 200 ml διοξανίου / H₂O (1:1) και προστίθενται 6 ml Et₃N . Υπό ισχυρή ανάδευση προστίθενται 5.19 g N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-ηλεκτριμιδίου και το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 48h . Στη συνέχεια προστίθεται απιονισμένο νερό , το διάλυμα αναδεύεται ισχυρά και τέλος διηθείται . Ο ηθμός πλένεται επανειλημμένα με απιονισμένο νερό και μία φορά με 50 ml διοξανίου / H₂O . Το ίζημα που συλλέγεται ξηραίνεται σε ξηραντήρα κενού και δίνει 3.71 g του 40 , σαν λευκό στερεό (74%) .

Θεωρητικά για C₃₆H₄₃N₃O₁₃ : C 59.59 H 5.93 N 5.79
Ευρεθέν : C 59.53 H 5.76 N 5.80

O-(2-δεοξυ-2-βενζυλοξυκαρβονυλαμινο-3,4-δι-Ο-ακετυλο-6-δεοξυ-6-βρωμο-α-D-γλυκοκυρανοζυλο)-(1→4)-1,3-δι-N-βενζυλοξυκαρβονυλο-5,6-δι-Ο-ακετυλο-2-δεοξυ-στρεπταμίνη (41).

3.7 g του 40 διαλύονται σε 30 ml ξηρό DMF . Το διάλυμα θερμαίνεται ούτως ώστε να αποστάξουν περί τα 5 ml διαλύτη και ακολούθως αφού ψυχθεί σε πάγο προστίθενται 1.3 g PΦ₃ και 0.90 g NBS . Ακολουθεί θέρμανση στους 60°C επί μία εβδομάδα και μετά αφού το διάλυμα ψυχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος προστίθεται μεθανόλη . Το διάλυμα αναδεύεται επί 0.5h και συμπυκνώνεται έως ξηρού υπό ελατωμένη πίεση . Πάνω από το υπόλειμμα αποστάζεται κανονική βουτανόλη για να απομακρυνθούν τα εναπομένοντα ίχνη του DMF και μετά το υπόλειμμα κρυσταλλώνεται διά κατεργασίας με εξάνιο . Προκύπτει καφετί στερεό που λαμβάνεται με διήθηση και πλένεται επανειλημμένα πάνω στον ηθμό με άνυδρο αιθέρα . Το στερεό αυτό διαλύεται σε 40 ml ξηρή πυριδίνη και ακετυλιώνεται με οξικό ανυδρίτη . Μετά 2 ημέρες προστίθεται πάγος στο μίγμα της αντιδράσεως και ακολουθεί ανάδευση επί 1h . Ετσι καθιζάνει καφετί στερεό που αφού πλυθεί με νερό , ξηραίνεται σε ξηραντήρα κενού , επαναδιαλύεται σε CH₂Cl₂ , και τελικώς χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με CH₂Cl₂ / AcOEt 5:2 (R_f προϊόντος 0.53). Λαμβάνονται έτσι 2.6 g του 41 ως λευκό στερεό (53%) . σ.τ. 85-86°C . [α]_D²⁵ +54.7 c 1.08 (CHCl₃). Φάσμα FAB-MS του προϊόντος αυτού (βλ. Σχήμα 25) έδειξε μοριακά ιόντα (M+H)⁺ σε m/z 956 και 958 (MW 956 για C₄₄H₅₀N₃BrO₁₆) , σε ίσες περίπου εντάσεις , επισημαίνοντας εκτός των άλλων την ύπαρξη βρωμίου στο μόριο . Αλλα χαρακτηριστικά ιόντα ήταν σε m/z 823 , 821, 513 , 444 , 443 και 136 . Η εξήγηση αυτών των μοριακών ιόντων φαίνεται στο Σχήμα 60.

Θεωρητικά για C₄₄H₅₀N₃BrO₁₆ : C 55.23 H 5.23 N 4.39
Ευρεθέν : C 55.20 H 5.39 N 4.37

O-(2-δεοξυ-2-βενζυλοξυκαρβονυλαμινο-3,4-δι-Ο-ακετυλο-α-D-ξυλο-εξεν-5-πυρανοζυλο)-(1→4)-1,3-δι-N-βενζυλοξυκαρβονυλο-5,6-δι-Ο-ακετυλο-2-δεοξυ-στρεπταμίνη (42) .

1 g του 39 διαλύονται σε 15 ml ξηρή πυριδίνη και προστίθενται 260 mg προξηρανθέντος AgF . Το μίγμα αναδεύεται επί 24h στα σκοτεινά , σε θερμοκρασία περιβάλλοντος . Στη συνέχεια η πυριδίνη εξατμίζεται υπό ελατωμένη πίεση , στο υπόλειμμα προστίθεται οξ. αιθυλεστέρας και το μίγμα που προκύπτει κατεργάζεται με ενεργό άνθρακα στο σημείο ζέσεώς του.

Μετά διήθηση μέσω celite , το διήθημα συμπυκνώνεται και διηθείται μέσω μικρής στήλης silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 6:5 (R_f προϊόντος 0.43) . Λαμβάνονται έτσι 445 mg του 42 , ως λευκό στερεό (51%). Φάσμα FAB-MS του προϊόντος αυτού έδειξε ιόντα $(M+H)^+$ σε m/z 876 , $(M+Na)^+$ σε m/z 898 και $(M+K)^+$ σε m/z 914 (MW 875 για $C_{44}H_{49}N_3O_{16}$) . Άλλα χαρακτηριστικά ιόντα ήταν σε m/z 832 και 136 που το πρώτο αντιστοιχεί σε $(M-CH_3CO)^+$ και το δεύτερο σε $(C_6H_7O_3)^+$ (καρβοβενζόξυ-ομάδα) .

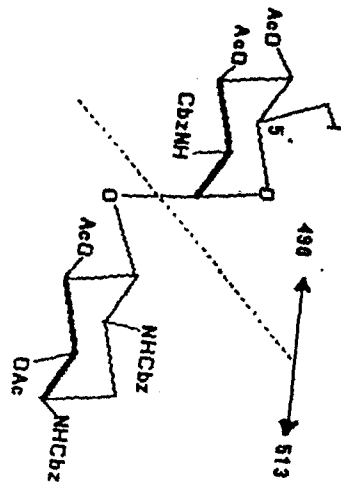
Θεωρητικά για $C_{44}H_{49}N_3O_{16}$: C 60.34 H 5.60 N 4.80
Ευρεθέν : C 60.10 H 5.81 N 4.88

O-(2-δεοξυ-2-βενζυλοξυκαρβονυλαμινο-3,4-δι-0-τριμεθυλο-σιλυλο-α-D-ξυλο-εξεν-5-πυρανοζυλο)(1→4)-1,3-δι-N-βενζυλοξυ-καρβονυλο-5,6-δι-0-τριμεθυλο-σιλυλο-2-δεοξυ-στρεπταμίνη (44) .

0.5 g του 42 διαλύονται σε 10 ml μεθανόλη και προστίθενται 50 mg KCN . Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 24h και μετά προστίθενται άλλα 50 ml μεθανόλης και ρητίνη Dowex MR12 , ώστε να αφαλατωθεί το διάλυμα . Μετά ανάδευση επί 1h , η ρητίνη απομακρύνεται με διήθηση και το διήθημα συμπυκνώνεται έως ξηρού . Το υπόλειμμα διαλύεται σε 5 ml ξηρή πυριδίνη και κατεργάζεται επί 12h με 4 ml μίγματος τριμέθυλο-σίλυλο-χλωριδίου και εξα-μέθυλο-δι-σιλαζανίου (3:1) . Στη συνέχεια το μίγμα εξατμίζεται έως ξηρού υπό ελαττωμένη πίεση και στο υπόλειμμα προστίθεται άνυδρος αιθέρας . Το αδιάλυτο συστατικό απομακρύνεται με διήθηση μέσω celite και το διήθημα εξατμίζεται έως ξηρού . Το υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε λίγο άνυδρο CH_2Cl_2 και διηθείται μέσω μικρής στήλης silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 3:1 . Λαμβάνονται έτσι 400 mg του 44 σαν λευκό στερεό (70%) . σ.τ. 54-56°C . Φάσμα EI-MS του προϊόντος αυτού δεν έδειξε μοριακό ιόν αλλά δύο χαρακτηριστικά ιόντα σε m/z 422 και 438 που η εξήγησή τους φαίνεται στο Σχήμα 61 .

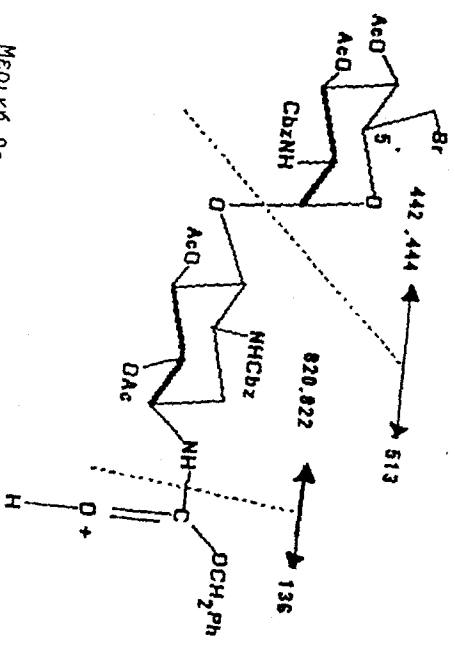
Υδροβορϊωση του 44 .

351 mg του 44 διαλύονται σε 5 ml άνυδρο τετραϋδροφουράνιο, το διάλυμα απεριώνεται με άζωτο και προστίθενται 7 mg $NaBH_4$ ακολουθούμενα από 34 mg $BF_3 \cdot Et_2O$. Το διάλυμα αναδεύεται επί 4h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και στη συνέχεια προστίθενται 2 ml δ. NaOH 3M και 2 ml δ. H_2O_2 . Μετά ανάδευση επί 0.5 h σε



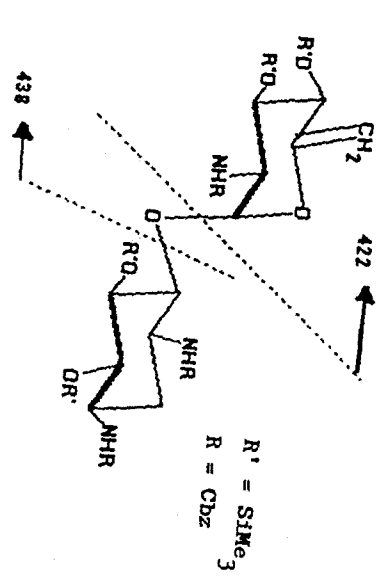
Σχήμα 59

Μερική σταθμισματοποίηση του 39 σε FAB-MS .



Σχήμα 60

Μερική σταθμισματοποίηση του 41 σε FAB-MS .



Σχήμα 61

Μερική σταθμισματοποίηση του 44 σε EI-MS .

R' = SiMe₃
R = Cbz

θερμοκρασία περιβάλλοντος , το προϊόν της αντιδράσεως εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 . Η οργανική φάση πλένεται διαδοχικά με $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, H_2O και NH_4Cl , ξηραίνεται με MgSO_4 και εξατμίζεται έως ξηρού . Το υπόλειμμα διηθείται μέσω μικρής στήλης silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 1:1 (R_f προϊόντος 0.35). Λαμβάνονται έτσι 150 mg λευκού προϊόντος που πιθανότατα αποτελεί την $O-(2\text{-δεοξυ-2-βενζυλοξυκαρβονυλαμινο-3,4-δι-O-τριμεθυλο-σιλυλο-}\beta\text{-L-ιδιοπυρανοζυλο})(1,4)\text{-1,3-δι-N-βενζυλοξυκαρβονυλο-5,6-δι-O-τριμεθυλο-σιλυλο-2-δεοξυ-στρεπταμίνη}$. Ενδειξη για την ταυτότητα του προϊόντος προέκυψε όταν το πλήρως O -σιλυλιωμένο παράγωγο του (45) συγκρίθηκε χρωματογραφικά (Χ.Λ.Σ.) με το πλήρως O -σιλυλιωμένο παράγωγο του 40 , το 46 . Έτσι το 45 παρουσίασε R_f 0.35 σε εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 1:1 , ενώ το 46 R_f 0.44 στο ίδιο σύστημα . Η συμπεριφορά αυτή είναι ακριβώς ανάλογη με εκείνη των 15 και 19 και δείχνει ότι το 45 αποτελεί το $(C_5')\text{-L-επιμερές του 46}$.

Μεθυλο-2,3,4-τρι- O -ακετυλο-6- O -νιτρο- α - D -γλυκοπυρανοζ(της (51) και Νιτρικό άλας της $N-(1\text{-}O\text{-μεθυλο-2,3,4-τρι-}O\text{-ακετυλο-}\alpha\text{-}D\text{-γλυκοπυρανοζ-6-υλο})\text{-Πυριδίνης (52)}$).

Σε 25 ml ξηρής πυριδίνης προστίθενται 5,68 g (13,2 mmol) του 7 και 2,24 g (13,2 mmol) νιτρικού αργύρου. Το μίγμα αναδεύεται ισχυρά και θερμαίνεται στους 65°C επί 24 h. Αφού ψυχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος προστίθεται οξικός αιθυλεστέρας και σχηματίζεται ίζημα που αποτελείται από το 52 και άλατα αργύρου . Το ίζημα αυτό συλλέγεται με διήθηση , ενώ το διήθημα (περιέχει το 51) φυλάσσεται για να κατεργασθεί αργότερα . Το ίζημα πλένεται πάνω στον ηθμό με CH_2Cl_2 οπότε το 52 διαλύεται και περνά στο διήθημα ενώ τα άλατα του αργύρου παραμένουν στον ηθμό . Στο τελευταίο αυτό διήθημα προστίθεται προοδευτικά αιθέρας έως ότου δώσει το 52 σαν λευκό ίζημα (3.5 g, 60%). σ.τ. $228\text{-}229^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} +79^\circ$ c 1 (CHCl_3).
Στοιχειακή ανάλυση για $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{11}$: C 48.65 H 5.44 N 6.31
Ευρεθέν : C 48.84 H 5.32 N 6.26

Το πρώτο διήθημα της ανωτέρω κατεργασίας πλένεται διαδοχικά με νερό , δ. HCl 1 N , κορ. δ. NaCl , και εκ νέου με νερό. Η οργανική φάση ξηραίνεται (MgSO_4) και εξατμίζεται έως ξηρού για να δώσει το 51 σαν λευκό στερεό (1.5 g , 38%). Ανακρυστάλλωση από μεθανόλη δίνει λευκούς βελονοειδείς κρυστάλλους. σ.τ. $110\text{-}111^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} +124^\circ$ c 1.3 (CHCl_3).

Μεθυλο-6-0-νίτρο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (53) .

Σε 7 ml μεθανόλη προστίθενται 100 mg του 51 και 10 mg κυανιούχου καλίου. Μετά ανάδευση επί 3 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος το διάλυμα απιονίζεται με ρητίνη Dowex MR12 . Η ρητίνη απομακρύνεται με διήθηση , ο διαλύτης αποστάζεται υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα κρυσταλλώνεται με πετρελαϊκό αιθέρα και ζυγίζει 30 mg (47%). σ.τ. 100-101° C , $[\alpha]_D^{25} +116.4^\circ$ c 0.83 (DMSO). R_f 0.64 (MeOH / AcOEt 1:5) .

Μεθυλο-6-αζιδο-6-δεοξυ-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (54) .

0.5 g του 27 διαλύονται σε 10 ml μεθανόλης και προστίθενται 50 mg KCN . Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 3h και μετά αφαλατώνεται με ρητίνη Dowex MR12. Η ρητίνη απομακρύνεται με διήθηση και ο διαλύτης αποστάζεται υπό ελαττωμένη πίεση για να δώσει 230 mg του 54 (75%) .

Μεθυλο-

εξω-(C₇)-4,6-δι-0-βενζυλιδενο-2,3-δι-0-βενζυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (56).

724 mg του 15 διαλύονται σε 50 ml άνυδρο βενζόλιο και προστίθενται 775 mg $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$. Το μίγμα βράζεται υπό συσκευή Dean-Stark και ισχυρή ανάδευση , έως ότου απομακρυνθεί όλο το νερό που υπάρχει στο διάλυμα . Μετά , προστίθενται 1.04 g $Pb(OAc)_4$ και το μίγμα που προκύπτει βράζεται υπό κάθετο ψυκτήρα και αποκλεισμό υγρασίας επί 24h . Κατ' αυτόν τον χρόνο διαπιστώνουμε με Χ.Λ.Σ. ότι το αρχικό προϊόν έχει καταναλωθεί και έχει σχηματισθεί ένα σύνθετο μίγμα προϊόντων εκ των οποίων το κύριο βρίσκεται σε R_f 0.52 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 4:1) . Το μίγμα της αντιδράσεως διηθείται μέσω celite και ο ηθμός πλένεται με βενζόλιο . Επακολουθούν πλύσεις του διηθήματος διαδοχικά με νερό , $NaHCO_3$ και ξανά νερό . Η οργανική φάση ξηραίνεται με $MgSO_4$ και ο διαλύτης απομακρύνεται . Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 4:1 και απομονώνονται 326 mg του κύριου προϊόντος , που αποτελεί το 56 (45%) . σ.τ. 87-88°C .

Θεωρητικά για $C_{28}H_{30}O_6$: C 72.71 H 6.54

Ευρεθέν : C 72.56 H 6.51

Επαναλαμβάνοντας την κατεργασία του 15 με $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ απουσία $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ η απόδοση του 56 έμεινε αμετάβλητη .

Μεθυλο-2,3-δι-0-βενζυλο-4-0-ακετυλο-6-0-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (60) .

100 mg του 56 διαλύονται σε 5 ml THF και προστίθενται 3 ml HCl 3N . Το διάλυμα αναδεύεται επί 24 h και μετά εξουδετερώνεται με ρητίνη Amberlite IRA-410 . Η ρητίνη απομακρύνεται με διήθηση, ο διαλύτης εξατμίζεται και το υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε πυριδίνη και προστίθενται 70 mg τριτυλοχλωριδίου . Το νέο διάλυμα αναδεύεται επί 48h και μετά προστίθεται οξικός ανυδρίτης. Μετά 48 h , προστίθεται , υπό ψύξη , μεθανόλη στο διάλυμα ώστε να καταστραφεί η περίσσεια του οξικού ανυδρίτη . Στην συνέχεια το διάλυμα εξατμίζεται έως ξηρού και το υπόλειμμα αφού καθαρισθεί με χρωματογραφία δίνει καθαρό το 60.

Μεθυλο-

εξω-(C7)-2,3-δι-0-βενζυλιδενό-4-0-βενζυλο-6-0-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (61) , Μεθυλο-

εξω-(C7)-3,4-δι-0-βενζυλιδενό-2-0-βενζυλο-6-0-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (62) και Μεθυλο-

2-0-βενζυλο-3-0-ακετυλο-6-0-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (65) .

1 g του 13 διαλύεται σε 50 ml άνυδρο βενζόλιο και προστίθενται 1.08 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Το μίγμα βράζεται υπό κάθετο ψυκτήρα , αποκλεισμό υγρασίας και ισχυρή ανάδευση επί 3.5h . Κατ' αυτόν τον χρόνο η Χ.Λ.Σ. δείχνει την ύπαρξη τριών νέων προϊόντων σε R_f 0.63 , 0.52 και 0.30 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 2:1) , ενώ το αρχικό προϊόν (R_f 0.40) μοιάζει να είναι ακόμη παρόν στο μίγμα της αντιδράσεως . Επακολουθεί διήθηση μέσω celite , το διήθημα πλένεται διαδοχικά με νερό , NaHCO_3 και ξανά νερό , η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO_4 και τέλος ο διαλύτης εξατμίζεται υπό ελαττωμένη πίεση . Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 6:1 και τα τρία νέα προϊόντα απομονώνονται σε ποσότητες 200 mg , 150 mg και 74 mg , αντίστοιχα . Οι δομές των προϊόντων αυτών όπως αποδείχθηκε από τα φάσματα τους ^1H NMR ήταν κατά σειρά

μειουμένου R_f οι 61 , 62 και 65 , και κατά συνέπεια οι αποδόσεις σχηματισμού τους ήταν 20% , 15% και 8% αντίστοιχα .

Επαναλαμβάνοντας την κατεργασία του 13 με $Pb(OAc)_4$ και αφήνοντας το σύστημα να αντιδράσει επί 24h , απομονώσαμε μετά χρωματογραφία στήλης τα 61 , 62 και 65 σε αποδόσεις 15% , 19% και 20% , αντίστοιχα . 61 : σ.τ. 123-124°C , 62 : σ.τ. 65-66°C . Τα 61 και 62 βρέθηκαν να διασπώνται κατά την παραμονή τους σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (Χ.Λ.Σ. , βλ. 10.2.1) και η στοιχειακή τους ανάλυση έδωσε αποτελέσματα που απείχαν σημαντικά από τις θεωρητικές τιμές . Για επιβεβαίωση της δομής αυτών των προϊόντων προχωρήσαμε σε φάσμα FAB-MS του 61 (βλ. Σχήμα 50α) που έδειξε $(M+H)^+$ σε m/z 615 (MW 614 για $C_{40}H_{38}O_6$) και $(C_{19}H_{15})^+$ σε m/z 243 (τρίτυλο-ομάδα) .

65 : θεωρητικά για $C_{35}H_{36}O_7$: C 73.92 H 6.38
Ευρεθέν : C 73.71 H 6.20

Δοκιμή υδρογονολύσεως του 61 .

150 mg του 61 διαλύονται σε 5 ml διοξάνιου / H_2O 5:1 και παρουσία 10% Pd/C διαβιβάζονται φουαλλίδες υδρογόνου , επί 4h. Στον χρόνο αυτό η Χ.Λ.Σ. δείχνει ότι έχουν εμφανισθεί δύο νέα προϊόντα σε R_f 0.60 και 0.32 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 3:2) , ενώ το αρχικό προϊόν είναι ακόμη παρόν στο διάλυμα . Προστίθεται αιθανόλη και η διαβίβαση του υδρογόνου συνεχίζεται για άλλες 6h. Έτσι καταναλώνεται το αρχικό προϊόν και παράλληλα ενισχύεται σημαντικά το προϊόν με R_f 0.32 . Ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση μέσω celite , ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα ακετυλιώνεται με οξικό ανυδρίτη σε πυριδίνη . Έτσι προκύπτουν τα 66 και 67 σε R_f 0.55 και 0.46 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 4:1) , που απομονώνονται με χρωματογραφία στήλης σε ποσότητες 20 mg και 96 mg αντίστοιχα . Από τις ποσότητες που απομονώθηκαν ήταν φανερό ότι το 66 ήταν το ακετυλιωμένο παράγωγο του προϊόντος που προέκυψε κατά την υδρογονόλυση του 61 με R_f 0.60 ενώ το 67 ήταν το ακετυλιωμένο παράγωγο του κυρίου προϊόντος με R_f 0.32. Τα φάσματα 1H NMR έδειξαν ότι το 66 ήταν ο μεθυλο-2,4-δι-Ο-βενζυλο-3-Ο-ακετυλο-6-Ο-τριφαινυλο-μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης και το 67 ο μεθυλο-2,3-δι-Ο-ακετυλο-4-Ο-βενζυλο-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης . Κατά συνέπεια τα προϊόντα που προέκυψαν κατά την υδρογονόλυση του 61 ήταν : σε R_f 0.60 ο μεθυλο-2,3-δι-Ο-βενζυλο-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (69), και σε R_f 0.32 ο μεθυλο-4-Ο-βενζυλο-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (68) . Κρίνοντας από τις αποδόσεις στις οποίες σχηματίστηκαν τα ακετυλιωμένα παράγωγά τους , οι αποδόσεις σχηματισμού του 69

είναι περί το 15% , ενώ εκείνη του 68 περί το 60% .

Παρόμοια κατεργασία 150 mg του 62 με υδρογόνο σε EtOH / H₂O 3:1 , οδήγησε στην κατανάλωση του αρχικού προϊόντος μετά 5 h ενώ δύο νέα προϊόντα είχαν εμφανισθεί σε R_f 0.30 και 0.00 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 2:1) . Μετά την ακετυλίωση του μίγματος των δύο αυτών προϊόντων και χρωματογραφία στήλης απομονώνονται 82 mg προϊόντος με R_f 0.50 και 50 mg προϊόντος με R_f 0.30 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 4:1) . Από φάσματα ¹H NMR , τα προϊόντα αυτά φάνηκε ότι αποτελούσαν τον Μεθυλο-2-Ο-βενζυλο-3,4-δι-Ο-ακετυλο-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (R_f 0.50 , 64) και τον Μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (R_f 0.30 , 2) . Κατά συνέπεια τα προϊόντα υδρογονολύσεως του 62 ήταν ο Μεθυλο-2-Ο-βενζυλο-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (R_f 0.30 , 70) και ο Μεθυλο-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (R_f 0.00 , 2α) . Από τις αποδόσεις σχηματισμού των ακετυλιωμένων παραγώγων τους φαίνεται ότι η απόδοση σχηματισμού του 70 ήταν περί το 55% ενώ εκείνη του 2α περί το 35% .

Δοκιμή υδρογονολύσεως του 62 με κατάλυση μεταφοράς υδρογόνου.

200 mg του 62 διαλύονται σε 10 ml μεθανόλης και προστίθενται 100 mg φορμικού αμμωνίου μαζί με 250 mg 10% Pd/C . Το μίγμα αναδεύεται ισχυρά και βράζεται υπό κάθετο ψυκτήρα επί 1 h . Κατά τον χρόνο αυτόν το 62 έχει καταναλωθεί ενώ δύο νέα προϊόντα έχουν εμφανισθεί σε R_f 0.70 και 0.50 (οξικός αιθυλεστέρας) . Το μίγμα της αντιδράσεως ψύχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, διηθείται και το διήθημα συλλέγεται και εξατμίζεται έως ξηρού . Το υπόλειμμα διαλύεται σε CH₂Cl₂ και πλένεται με νερό . Η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄ , ο διαλύτης απομακρύνεται και το υπόλειμμα ακετυλιώνεται με οξικό ανυδρίτη σε πυριδίνη . Τα ακετυλιωμένα παράγωγα που προκύπτουν εμφανίζονται σε R_f 0.48 και 0.30 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 4:1) και μετά χρωματογραφία στήλης απομονώνονται σε ποσότητες 40 mg και 50 mg αντίστοιχα . Από φάσματα ¹H NMR αποδεικνύεται ότι τα προϊόντα αυτά αποτελούν τον μεθυλο-2,3-δι-Ο-ακετυλο-4-Ο-βενζυλο 6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (R_f 0.48 , 67) και τον μεθυλο-2,3,4-τρι-Ο-ακετυλο-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη (R_f 0.30 , 2) . Κατά συνέπεια τα προϊόντα της υδρογονολύσεως του 62 , κατ' αυτήν την μέθοδο , ήταν ο Μεθυλο-4-Ο-βενζυλο-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτης (R_f 0.70 , 68) και ο Μεθυλο-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-

α-D-γλυκοκυρανοζίτης (R_f 0.50 , 2α) . Οι αποδόσεις σχηματισμού αυτών των προϊόντων , όπως αυτές αντικατοπτρίζονται στις αποδόσεις σχηματισμού των ακετυλιωμένων παραγώγων τους , είναι περί το 20% και 27% αντίστοιχα .

Μεθυλο-

2-O-βενζυλο-6-δεοξυ-6-N-ακετυλο-4,6-δι-N,O-βενζυλιδανο-α-D γλυκοκυρανοζίτης 71) .

100 mg του 20 διαλύονται σε 7 ml άνυδρο βενζόλιο και προστίθενται 150 mg $Pb(OAc)_4$. Το μίγμα που προκύπτει βράζεται υπό κάθετο ψυκτήρα , ισχυρή ανάδευση και αποκλεισμό υγρασίας επί 24 h . Στον χρόνο αυτό το αρχικό προϊόν έχει καταναλωθεί και έχει σχηματισθεί ένα σύνθετο μίγμα προϊόντων εκ των οποίων το κύριο βρίσκεται σε R_f 0.24 (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 4:1) . Το μίγμα της αντιδράσεως ψύχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος , διηθείται μέσω celite και το διήθημα πλένεται διαδοχικά με νερό, $NaHCO_3$ και ξανά νερό . Η οργανική φάση ξηραίνεται με $MgSO_4$, ο διαλύτης απομακρύνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 3:1 . Απομονώνονται έτσι 15 mg του 71 (15%) .

Βενζυλο-

4,6-δι-O-ακετυλο-2,3-διδεοξυ-α-D-ερυθρο-εξεν-2-κυρανοζίτης (73α) .

2.72 g τρι-O-ακετυλο-γλυκόλης (86) διαλύονται σε 50 ml ξηρό CH_2Cl_2 και το διάλυμα απεριώνεται με άζωτο και ψύχεται σε πάγο. Προστίθενται στάγδην 6.7 ml διαλύματος $TiCl_4$ 1M σε CH_2Cl_2 και μετά 10 min αρχίζουμε τη στάγδην προσθήκη διαλύματος 3.9 ml βενζυλικής αλκοόλης σε 20 ml ξηρό CH_2Cl_2 . Το διάλυμα αναδεύεται επί 1 h στους $0^\circ C$ και στη συνέχεια μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη όπου πλένεται διαδοχικά με νερό , $NaHCO_3$ και ξανά νερό . Η οργανική φάση ξηραίνεται με $MgSO_4$, ο διαλύτης απομακρύνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με τολουόλιο / οξ. αιθυλεστέρα 4:1 . Το προϊόν με R_f 0.57 συλλέγεται και ζυγίζει 3.13 g (97%) . $[\alpha]_D^{25} +84.3$ c 1.85 ($CHCl_3$) .

θεωρητικά για $C_{17}H_{20}O_6$: C 63.75 H 6.25

Ευρεθέν : C 62.61 H 6.25

Βενζυλο-

4,6-δι-Ο-βενζυλο-2,3-διδεοξυ-α-D-ερυθρο-εξεν-2-πυρανοζίτης (74)

και Βενζυλο-

6-Ο-βενζυλο-2,3-διδεοξυ-α-D-ερυθρο-εξεν-2-πυρανοζίτης (75) .

830 mg του 73α διαλύονται σε 20 ml μεθανόλης και προστίθενται 85 mg KCN . Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 3h και μετά αφαλατώνεται με ρητίνη Dowex MR12. Η ρητίνη απομακρύνεται με διήθηση ενώ ο διαλύτης εξατμίζεται υπό ελαττωμένη πίεση για να δώσει 560 mg του 73 . Το υπόλειμμα αυτό διαλύεται σε 30 ml άνυδρο βενζόλιο και προστίθενται 2 g στερεό κωνιοποιημένο NaOH , 80 mg Bu₄NHSO₄ και 0.6 ml βενζυλοβρωμιδίου. Το μίγμα που προκύπτει βράζεται στο σημείο ζέσεώς του , υπό ισχυρή ανάδευση , επί 1h . Μετά αφού ψυχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος προστίθεται προσεκτικά πάγος στη φιάλη της αντιδράσεως ώστε να διαλυθεί το NaOH και το νέο μίγμα μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη , όπου διαχωρίζονται οι δύο φάσεις . Η οργανική φάση πλένεται επανειλημμένα με νερό και μία φορά με NH₄Cl , ώστε να απομακρυνθεί το NaOH . Η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄ και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 3:1 . Απομονώνονται έτσι 730 mg του 74 και 210 mg του 75 (74% και 27% αντίστοιχα) .

74 : θεωρητικά για C₂₇H₂₈O₄ , C 77.86 H 6.78
Ευρεθέν C 78.70 H 6.64

75 : θεωρητικά για C₂₀H₂₁O₄ , C 73.82 H 6.51
Ευρεθέν : C 74.55 H 6.31

Αιθυλο-

4,6-δι-Ο-αιετυλο-2,3-διδεοξυ-α-D-ερυθρο-εξεν-2-πυρανοζίτης (76) .

Το προϊόν αυτό παρασκευάσθηκε σε 70% απόδοση από την τρι-Ο-αιετυλο-γλυκάλη κατά τρόπο όμοιο με εκείνο που παρασκευάσθηκε το 73 , χρησιμοποιώντας αιθανόλη αντί βενζυλικής αλκοόλης . σ.τ. 78-79°C . [α]_D²⁵ +112° c 1.12 (CHCl₃) .

θεωρητικά για C₁₂H₁₈O₆ : C 55.80 H 7.03
Ευρεθέν : C 55.93 H 6.91

Αιθυλο-4-Ο-ακετυλο-6-Ο-βενζυλο-2,3-διδεδοξυ-α-D-ερυθρο-εξεν-2-πυρανοζ(της) (77) και Αιθυλο-4,6-δι-Ο-βενζυλο-2,3-διδεδοξυ-α-D-ερυθρο-εξεν-2-πυρανοζ(της) (78) .

652 mg του 76 διαλύονται σε 10 ml μίγματος βενζολίου / 50% NaOH και προστίθενται 170 mg Bu_4NHSO_4 μαζί με 0.6 ml βενζυλοβρωμιδίου. Το μίγμα αναδεύεται ισχυρά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 4 h και μετά μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη όπου οι δύο φάσεις διαχωρίζονται και η οργανική πλένεται επανειλημμένα με νερό και μία φορά με NH_4Cl . Η οργανική φάση ξηραίνεται με $MgSO_4$, ο διαλύτης απομακρύνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με διαλύτη εκλούσεως εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 4:1 . Έτσι απομονώνονται 562 mg του 77 και 163 mg του 78 (73% και 17% αντίστοιχα) .

77 : θεωρητικά για $C_{17}H_{22}O_5$, C 66.65 H 7.24

Ευρεθέν : C 66.69 H 7.28

78 : θεωρητικά για $C_{22}H_{26}O_4$, C 74.55 H 7.39

Ευρεθέν : C 74.00 H 7.12

2-(D-γλυκερο-1,2-δι-υδροξυ-αιθυλο)-φουράνιο (79) .

16 g του 85 διαλύονται σε 400 ml δ. H_2SO_4 5 mM και προστίθενται 660 mg $HgSO_4$. Μετά 2h το διάλυμα εξουδετερώνεται με $BaSO_4$, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται έως ξηρού για να δώσει 12.7 g του 79 (90%) .

1,5-ανυδρο-2-δεδοξυ-D-αραβινο-εξεν-1-ιτόλη (D-γλυκάλη , 85) .

30 g της 3,4,6-τρι-Ο-ακετυλο-1,5-ανυδρο-2-δεδοξυ-D-αραβινο-εξεν-1-ιτόλης (τρι-Ο-ακετυλο-D-γλυκάλης , 86) διαλύονται σε 200 ml μεθανόλης και προστίθενται 0.5 g KCN . Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 3h και στη συνέχεια διηθείται μέσω μικρής στήλης silica-gel , εκλούοντας με οξ. αιθυλεστέρα . Το διήθημα συμπυκνώνεται έως ξηρού και δίνει σε ποσοτική απόδοση το 85 (16 g) .

2-(D-γλυκερο-1,2-δι-βενζυλοξυ-αιθυλο)-φουράνιο (80) .

150 mg του 79 διαλύονται σε 10 ml βενζόλιο και προστίθενται 30 mg Bu_4NHSO_4 , 1 g κονιοποιημένου NaOH και 0.15 ml βενζυλοβρωμιδίου . Το μίγμα βράζεται υπό κάθετο ψυκτήρα και ισχυρή ανάδευση επί 1 h και στη συνέχεια ψύχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και προστίθεται προσεκτικά στη φιάλη της αντιδράσεως πάγος ώστε να διαλυθεί το NaOH . Το μίγμα μεταφέρεται κατόπιν σε διαχωριστική χοάνη , χωρίζονται οι δύο φάσεις και η οργανική πλένεται επανειλημμένα με νερό και μία φορά με NH_4Cl , ώστε να απομακρυνθεί όλο το καυστικό νάτριο . Η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO_4 , ο διαλύτης απομακρύνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel , για να δώσει ποσοτικά το 80 .

2,3-διδεοξυ-α,β-D-γλυκερο-εξεν-2-πυρανοζουλόζη-4 (81) .

1 g του 79 διαλύεται σε 50 ml CH_2Cl_2 και προστίθενται 2.21 g MCPBA (80%) . Μετά 3 h το προϊόν εκχυλίζεται με απιονισμένο νερό , και η υδατική φάση εξουδετερώνεται με ρητίνη Dowex MR12. Η ρητίνη απομακρύνεται με διήθηση και το νερό εξατμίζεται υπό ελαττωμένη πίεση για να δώσει 780 mg του 81 (70%) .

2-(D-γλυκερο-1-υδροξυ-2-τριφαινυλομεθοξυ-αιθυλο)-φουράνιο (79α) .

8 g του 79 διαλύονται σε 100 ml ξηρής πυριδίνης και προστίθενται 17 g τριτυλοχλωριδίου . Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος επί 24 h , προστίθεται νερό και το προϊόν εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 . Η οργανική φάση πλένεται με NaHCO_3 και εκ νέου με νερό , ξηραίνεται (MgSO_4) και εξατμίζεται έως ξηρού . Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 5:1 (R_f προϊόντος 0.40) . Το προϊόν που συλλέγεται κατ' αυτόν τον τρόπο κρυσταλλώνει από CHCl_3 και ζυγίζει 17.5 g (75%) . σ.τ. 109-111°C .

Θεωρητικά για $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C 81.05 H 5.99

Ευρεθέν : C 81.06 H 5.94

2,3-διδεοξυ-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-α,β-D-γλυκερο-εξεν-2-πυρανοζουλόζη-4 , 87) .

10 g του 79α διαλύονται σε 100 ml THF / H₂O 4:1 και προστίθενται τμηματικά 5.77 g NBS υπό ανάδευση . Μετά το τέλος της προσθήκης του NBS το διάλυμα αναδεύεται επί 15 min και μετά το προϊόν εκχυλίζεται με αιθέρα . Η αιθερική στοιβάδα πλένεται διαδοχικά με KI , Na₂S₂O₃ , NaHCO₃ και τελικά με νερό . Η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης εξατμίζεται . Το υπόλειμμα κρυσταλλώνεται από CH₂Cl₂ - εξάνιο και δίνει 8.3 g του 87 (80%) . σ.τ. 152-154°C .

Θεωρητικά για C₂₅H₂₂O₄ , C 77.70 H 5.74
Ευρεθέν : C 77.52 H 5.75

1-Ο-Αιθυλο-2,3-διδεοξυ-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-α-D-γλυκερο-εξεν-2-πυρανοζουλόζη-4 , (83) .

300 mg του 87 διαλύονται σε 5 ml ακετόνη και προστίθενται 0.15 ml ιωδοαιθανίου και 360 mg Ag₂O . Το μίγμα αναδεύεται ισχυρά επί 24 h , διηθείται μέσω celite , ο διαλύτης απομακρύνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 9:1 . Πρώτος εξέρχεται της στήλης ο α-γλυκοζίτης και ακολουθεί ο αντίστοιχος β- . Έτσι συλλέγονται 144 mg του 83 (45%) και 61 mg του 88 (19%) . Το 83 κρυσταλλώνεται από EtOH / H₂O στους -5°C , σ.τ. 71-73°C . [α]_D²⁵ -16.5° c 0.5 (CHCl₃) .

1-Ο-Αιθυλο-2,3-διδεοξυ-6-Ο-τριφαινυλομεθυλο-β-D-γλυκερο-εξεν-2-πυρανοζουλόζη-4 , 88 .

300 mg του 87 διαλύονται σε 5 ml διοξάνιου και αφού το διάλυμα ψυχθεί σε πάγο προστίθενται 0.1 ml ClCOEt ακολουθούμενα από 0.13 ml Et₃N . Το διάλυμα αφήνεται να ανακτησει τη θερμοκρασία περιβάλλοντος και προστίθεται μία σταγόνα HClO₄ (70%) . Μετά 1h προστίθεται αιθέρας στη φιάλη της αντιδράσεως και το νέο διάλυμα πλένεται με NaHCO₃ και νερό .

Η οργανική φάση ξηραίνεται με $MgSO_4$, ο διαλύτης απομακρύνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη silica-gel με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 9:1. Συλλέγονται κατ' αυτόν τον τρόπο 193 mg του 88 (60%) και 50 mg (15%) του 83.

Παρασκευή του 83 μέσω της αντιδράσεως Fegrier .

700 mg του 76 αποακετυλιώνονται κατά τα γνωστά με KCN σε μεθανόλη και το υπόλειμμα που προκύπτει κατεργάζεται με 746 mg τριτυλοχλωριδίου σε 10 ml ξηρή πυριδίνη. Μετά 24 h διαπιστώνεται με Χ.Λ.Σ. (εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 1:1) ότι υπάρχει ακόμη αρχικό προϊόν στο μίγμα της αντιδράσεως. Το διάλυμα συμπυκνώνεται παρ' όλα αυτά και διαβιβάζεται σε στήλη silica-gel όπου εκλύεται με εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρα 3:1. Προκύπτουν έτσι 540 mg καθαρού τριτυλιωμένου προϊόντος σαν ένα άχρωμο λάδι. Η ποσότητα αυτή διαλύεται σε 200 ml $CHCl_3$ και προστίθενται 5.5 g ενεργοποιημένου MnO_2 . Ομως ακόμη και μετά 24h καμμία αντίδραση δεν έχει συμβεί (Χ.Λ.Σ., εξάνιο / οξ. αιθυλεστέρας 1:1). Το MnO_2 απομακρύνεται τότε διά διηθήσεως μέσω celite και στο διάλυμα προστίθενται 539 mg PDC. Μετά 3h το αρχικό προϊόν έχει καταναλωθεί προς όφελος του 83. Τότε το διάλυμα της αντιδράσεως κατεργάζεται με ενεργό άνθρακα και μετά διηθείται μέσω celite. Το διήθημα συλλέγεται και ο διαλύτης απομακρύνεται για να δώσει το 83, σε 15% συνολική απόδοση από την τρι-Ο-ακετυλο-D-γλυκόλη. $[\alpha]_D^{25} -15.6^\circ$ c 0.5 ($CHCl_3$).

ΠΑΡΑΣΚΕΥΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΩΝ

π-Νιτρο-υπερ-βενζοϊκό οξύ .

Σε δίκλιμη σφαιρική φιάλη που φέρει θερμόμετρο και χωνί προσθήκης τοποθετούνται 10.3 (0.12 mmol) Na_2O_2 και 40 ml THF . Το μίγμα ψύχεται στους -20°C με τη βοήθεια λουτρού ακετόνης - ξηρού πάγου και από το χωνί προσθήκης προστίθενται περί τα 10 ml διαλύματος που παρασκευάσθηκε διαλύοντας 18.5 g π-νιτρο-βενζοϋλο-χλωριδίου σε 50 ml THF . Ακολουθεί προσθήκη 2 ml παγωμένου νερού και όταν η θερμοκρασία του μίγματος παύσει να ανέρχεται (δεν πρέπει να ξεπεράσει τους -5°C) προσθέτουμε στάγδην το υπόλοιπο χλωρίδιο προσέχοντας να διατηρήσουμε τη θερμοκρασία μεταξύ -10 και -5°C , προσθέτοντας σταδιακά ξηρό πάγο στο λουτρό της ακετόνης . Το χωνί προσθήκης ξεπλένεται με 10 ml THF και στη συνέχεια προστίθενται στάγδην , σ' ένα διάστημα 30 min , 200 ml παγωμένου νερού διατηρώντας πάντα τη θερμοκρασία κάτω των 0°C . Η κίτρινη μάζα του π-νίτρο-υπερ-βενζοϊκού νατρίου , που έχει πλέον σχηματισθεί , μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη και πλένεται 3 φορές με μικρές ποσότητες CHCl_3 ώστε να απομακρυνθεί το π-νίτρο-βενζοϋλο-υπεροξειδίο που σχηματίζεται σε μικρή ποσότητα. Η υδατική φάση αποχύνεται διά μιάς σε 75 ml δ. H_2SO_4 20% και το υπεροξύ που σχηματίζεται εκχυλίζεται με 400 + 100 ml αιθέρα . Η αιθερική φάση πλένεται μία φορά με παγωμένο νερό και 3 φορές με ρυθμιστικό διάλυμα (200 + 200 + 100 ml) , που παρασκευάζεται διαλύοντας 35.5 g Na_2HPO_4 και 34 g KH_2PO_4 σ' ένα λίτρο νερό . (Οι πλύσεις με το ρυθμιστικό διάλυμα απομακρύνουν το μεγαλύτερο μέρος του π-νίτρο-βενζοϊκού οξέος που έχει σχηματισθεί και μικρό μόνο μέρος του υπεροξέος) . Η αιθερική φάση στη συνέχεια ξηραίνεται (Na_2SO_4) και το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό ελατωμένη πίεση έως όγκου 100 ml οπότε καθιζάνει ένα μέρος του υπεροξέος . Σταδιακή προσθήκη , υπό ανάδευση , 200 ml πετρελαϊκού αιθέρα προκαλεί την πλήρη καθίζηση του υπεροξέος το οποίο λαμβάνεται με διήθηση , πλένεται με 30 ml μίγματος 1:2 αιθέρα / πετρ. αιθέρα και ξηραίνεται σε ξηραντήρα κενού επί 24h . Με τον τρόπο αυτό λαμβάνεται π-νιτρο-υπερ-βενζοϊκό οξύ καθαρότητας 99% με την μορφή μικροκρυσταλλικής κίτρινης σκόνης .

2-(φαινυλοσουλφονυλο)-3-φαινυλο-οξαζιριδίνη (αντιδραστήριο Davis, 29) .

Σε 100 ml κορεσμένου διαλύματος NaHCO_3 προστίθενται 80 ml CHCl_3 και 10 g N-βενζυλιδανο-σουλφοναμιδίου . Το μίγμα αναδεύεται ισχυρά και αφού ψυχθεί σε πάγο , προστίθενται στάγδην, σε διάστημα 30 min , 1.1 eqs MCPBA (85%) διαλυμμένα σε 100 ml CHCl_3 . Στη συνέχεια το μίγμα αναδεύεται επί 4h και μετά οι φάσεις του διαχωρίζονται . Η οργανική φάση πλένεται διαδοχικά με νερό , 10% Na_2SO_3 και τέλος με κορεσμένο διάλυμα NaCl . Επακολουθεί ξήρανση (MgSO_4) και συμπύκνωση έως ξηρού . Προκύπτει στερεό υπόλειμμα (7.5 g , 70%) , που ανακρυσταλλώνεται από οξ. αιθυλεστέρα / πεντάνιο .

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

(Πίνακες NMR)

ΠΙΝΑΚΑΣ 18

ΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΕΙΣ (ppm) 1H NMR 400 MHz ΔΕΤΥΛΙΩΜΕΝΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ
 ΟΤΟΥΣ 250C σε CDCl3 .

Ερωση	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H _{6'}	-OH _e	-OAc-	-OAc-	-OAc-	-OAc-	Ar-
<u>2</u>	5.015 d	4.932 dd	5.428 dd	5.063 dd	3.917 ddd	3.118 dd	3.186 dd	3.464 s	2.087 s	1.986 s	1.726 s	7.259 m	
<u>3</u>	4.972 d	4.874 dd	5.542 dd	5.026 dd	3.788 ddd	3.599 dd	3.722 dd	3.413 s	2.025 s	2.065 s	2.080 s		
<u>4[#]</u>	4.960 d	4.888 dd	5.489 dd	5.062 dd	4.026 ddd	4.294 dd	4.252 dd	3.423 s	2.015 s	2.044 s	2.081 s		
<u>7</u>	4.965 d	4.886 dd	5.469 dd	4.874 dd	3.795 ddd	3.139 dd	3.303 dd	3.482 s	2.013 s	2.059 s	2.079 s		
<u>27</u>	4.975 d	4.882 dd	5.471 dd	4.990 dd	3.962 ddd	3.348 dd	3.289 dd	3.450 s	2.013 s	2.040 s	2.084 s		
<u>51</u>	4.943 d	4.865 dd	5.494 dd	5.003 dd	4.059 ddd	4.550 dd	4.527 dd	3.411 s	2.018 s	2.071 s	2.089 s		
<u>52</u>	4.896 d	4.753 dd	5.483 dd	4.793 dd	4.243 ddd	4.952 dd	5.415 dd	3.114 s	2.206 s	2.053 s	1.996 s		

[#] -O(CO)H 8.086 (s)
[#] H_D 9.220 (d, 2H), H_B 8.032 (dd, 2H), H_V 8.503 (dd, 1H)

ΠΙΝΑΚΑΣ 19

ΧΗΜΙΚΟΣ ΜΕΤΟΠΟΙΗΣΙΣ (PPM) ¹H NMR 400 MHz ΟΚΤΑΥΛΩΜΕΝΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ
 ΟΤΟΥΣ 50°C ΣΕ CDCl₃.

ΕΛΩΘΗ	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H _{6'}	-OMe	-OAc-	-OAc-	-OAc-	Ar-
<u>2</u>	4.995 d	4.905 dd	5.419 dd	5.030 dd	3.919 ddd	3.146 dd	3.190 dd	3.436 s	1.750 s	1.964 s	2.071 s	7.300 m
<u>3</u>	4.959 d	4.860 dd	5.521 dd	5.016 dd	3.793 ddd	3.594 dd	3.705 dd	3.409 s	2.000 s	2.039 s	2.056 s	-
<u>7</u>	4.953 d	4.870 dd	5.455 dd	4.857 dd	3.797 ddd	3.129 dd	3.294 dd	3.476 s	1.987 s	2.039 s	2.054 s	-
<u>27</u>	4.963 d	4.868 dd	5.457 dd	4.967 dd	3.957 ddd	3.339 dd	3.275 dd	3.446 s	1.990 s	2.019 s	2.058 s	-
<u>51</u>	4.934 d	4.853 dd	5.479 dd	4.984 dd	4.054 ddd	4.552 dd	4.509 dd	3.415 s	1.997 s	2.047 s	2.055 s	-
<u>52</u>	4.880 d	4.754 dd	5.446 dd	4.795 dd	4.230 ddd	4.914 dd	5.372 dd	3.111 s	1.978 s	2.030 s	2.187 s	#

H₀ 9.226 (d, 2H), H_B 8.033 (dd, 2H), H_γ 8.504 (dd, 1H)

ΠΙΝΑΚΑΣ 20

ΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΤΟΝΙΩΣΙΣ (PPM) ¹H NMR 400 MHz ΟΚΤΩΥΛΙΘΕΝΩΝ ΠΑΡΡΟΥΩΝΩΝ
 ΟΤΟΥΣ -50°C ΣΕ CDCl₃.

ΕΥΩΝ	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H _{6'}	-OH	-OAc-	-OAc-	-OAc-	ΑΓ-
<u>2</u>	5.082 d	5.037 dd	5.461 dd	5.194 dd	3.939 ddd	3.047 dd	3.218 dd	3.500 s	2.054 s	2.161 s	1.750 s	7.430 m
<u>3[#]</u>	5.027 d	4.927 dd	5.615 dd	5.046 dd	3.784 eupetio	3.784 eupetio	3.628 eupetio	3.436 s	2.106 s	2.151 s	2.157 s	-
<u>7</u>	5.011 d	4.950 dd	5.511 dd	4.945 dd	3.795 ddd	3.200 dd	3.365 dd	3.508 s	2.129 s	2.158 s	2.083 s	-
<u>27</u>	5.017 d	4.929 dd	5.512 dd	5.092 dd	4.000 ddd	3.354 dd	3.403 dd	3.508 s	2.083 s	2.129 s	2.158 s	-
<u>51</u>	4.986 d	4.910 dd	5.536 dd	5.065 dd	4.103 ddd	4.555 dd	4.580 dd	3.448 s	2.091 s	2.135 s	2.156 s	-
<u>52</u>	4.868 d	4.713 dd	5.474 dd	4.769 dd	4.206 ddd	4.991 dd	5.404 dd	3.128 s	2.128 s	2.255 s	2.064 s	#

-OH 2.900 (eupetio)
 ## H₀ 9.226 (d, 2H), H_B 8.033 (dd, 2H), H_γ 8.504 (dd, 1H)

ΠΙΝΑΚΑΣ 21

Χημικές μετατοπίσεις (ppm) ^1H NMR 400 MHz οκταυδρογένην παραγώγων στους 25°C σε DMSO-d_6 .

Ενωση	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H _{6'}	-OMe	-OAc-	-OAc-	-OAc-	Ar-
<u>2</u>	5.015 d	4.898 dd	5.256 dd	5.062 dd	3.816 ddd	2.969 dd	3.150 dd	3.390 s	2.050 s	1.950 s	1.710 s	7.400 m
<u>3[#]</u>	5.009 d	4.902 dd	5.401 dd	5.053 dd	3.772 ddd	3.522 ddd	3.606 ddd	3.450 s	2.071 s	2.100 s	2.135 s	-
<u>7</u>	4.944 d	4.833 dd	5.287 dd	4.834 dd	3.635 ddd	3.225 dd	3.523 dd	3.406 s	2.000 s	2.000 s	1.950 s	-
<u>27</u>	4.964 d	4.852 dd	5.288 dd	4.945 dd	3.868 ddd	3.413 dd	3.502 dd	3.381 s	2.000 s	2.000 s	2.000 s	-
<u>51</u>	5.059 d	4.963 dd	5.425 dd	5.099 dd	4.133 ddd	4.747 dd	4.825 dd	3.500 s	2.082 s	2.136 s	2.136 s	-
<u>52</u>	4.883 d	4.900 dd	5.335 dd	4.982 dd	4.255 ddd	4.811 dd	4.994 dd	2.928 s	2.100 s	2.000 s	2.000 s	**

[#] -OH 4.934 (ddd) ;
^{**} H_D 9.071 (d, 2H) ; H_B 8.200 (dd, 2H) ; H_C 8.700 (dd, 1H)

ΠΙΝΑΚΑΣ 22

ΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΤΟΝΙΩΣΕΙΣ (PPM) ¹H NMR 400 MHz ΟΚΕΤΥΛΙΩΘΕΝΩΝ ΠΑΡΟΥΣΩΝ
 ΟΤΟΥΣ 50°C σε DMSO-d₆.

Εύρος	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H _{6'}	-OH	-OAc-	-OAc-	-OAc-	-OAc-	Αr-
<u>2</u>	5.005 d	4.884 dd	5.269 dd	5.026 dd	3.837 ddd	3.036 dd	3.170 dd	3.411 s	2.050 s	1.950 s	1.710 s	7.400 m	
<u>3#</u>	5.010 d	4.907 dd	5.414 dd	5.054 dd	3.800 ddd	3.547 ddd	3.625 ddd	3.490 s	2.000 s	2.039 s	2.056 s		
<u>7</u>	4.945 d	4.834 dd	5.300 dd	4.831 dd	3.661 ddd	3.231 dd	3.511 dd	3.422 s	2.000 s	2.000 s	2.000 s		
<u>27</u>	4.964 d	4.851 dd	5.300 dd	4.942 dd	3.892 ddd	3.415 dd	3.500 dd	3.400 s	2.000 s	2.000 s	2.000 s		
<u>51</u>	5.061 d	4.964 dd	5.435 dd	5.096 dd	4.156 ddd	4.758 dd	4.831 dd	3.485 s	2.100 s	2.140 s	2.140 s		
<u>52</u>	4.893 d	4.898 dd	5.343 dd	4.976 dd	4.276 ddd	4.823 dd	4.992 dd	2.971 s	2.000 s	2.100 s	2.100 s		

* -OH 4.788 (ddd) ;
 # H₆ 9.071 (d, 2H) ; H₆ 8.200 (dd, 2H) ; H_γ 8.700 (dd, 1H)

ΠΙΝΑΚΑΣ 23

Χημικός μετασχηματισμός (ppm) ¹H NMR 400 MHz οκταυδρογένης παραγώγων στους 100°C σε DMSO-d₆.

Ενωση	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H _{6'}	-OH	-OAc-	-OAc-	-OAc-	Ar-
<u>2</u>	4.991 d	4.868 dd	5.284 dd	4.986 dd	3.872 ddd	3.121 dd	3.206 dd	3.433 s	2.050 s	1.950 s	1.750 s	7.400 m
<u>3[#]</u>	5.014 d	4.914 dd	5.430 dd	5.053 dd	3.841 ddd	3.595 ddd	3.653 ddd	3.500 s	2.070 s	2.100 s	2.120 s	-
<u>7</u>	4.949 d	4.839 dd	5.320 dd	4.831 dd	3.707 ddd	3.240 dd	3.492 dd	3.449 s	2.000 s	2.000 s	1.960 s	-
<u>27</u>	4.967 d	4.853 dd	5.318 dd	4.937 dd	3.932 ddd	3.418 dd	3.494 dd	3.426 s	2.020 s	2.020 s	1.997 s	-
<u>51</u>	5.066 d	4.967 dd	5.448 dd	5.089 dd	4.188 ddd	4.770 dd	4.835 dd	3.511 s	2.135 s	2.135 s	2.100 s	-
<u>52</u>	4.912 d	4.897 dd	5.355 dd	4.966 dd	4.309 ddd	4.835 dd	4.988 dd	3.034 s	2.000 s	2.000 s	2.100 s	-

[#] -OH 4.523 (dd) ;
[#] H₆ 9.071 (d, 2H) ; H_B 8.200 (dd, 2H) ; H_γ 8.700 (dd, 1H)

ΧΗΜΙΚΑΣ ΜΕΤΑΤΟΝΙΩΣΙΣ (PPM) ¹H NMR 400 MHz, ΔΕΥΤΕΡΙΑΙΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΠΑΡΑΓΕΤΩΝ, ΣΤΟΥΣ 25°C ΟΣ CDCl₃.

Ενωση	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H _{6'}	-OH	-CH ₂ -'	-CH ₂ -''	-CH ₂ -'''	Ar-
10	4.620 d	3.600 dd	3.969 dd	3.907 ddd	-	3.764 dd	4.147 dd	3.422 s	-	-	-	7.327 m
11	4.991 d	3.696 dd	4.309 dd	3.750 dd	4.383 ddd	3.830 dd	4.099 dd	3.607 s	4.543 (d)	4.562 (d)	4.789 (d)	7.283 m
12	4.752 d	3.627 dd	3.964 dd	3.619 dd	3.802 ddd	3.186 dd	3.495 dd	3.445 s	4.283 (d)	4.731 (d)	4.841 (d)	4.803 (d) 7.300 m
13	4.769 d	3.473 dd	4.055 dd	3.523 dd	3.781 ddd	3.184 dd	3.490 dd	3.407 s	4.338 (d)	4.738 s	-	7.374 m
13a'	4.824 d	3.549 dd	5.498 dd	3.631 dd	3.851 ddd	3.156 dd	3.503 dd	3.425 s	4.206 (d)	4.633 (d)	4.675 (d)	7.347 m
14a''	4.581 d	3.529 dd	4.010 dd	3.471 dd	3.827 ddd	4.290 dd	4.328 dd	3.369 s	4.570 (d)	4.653 (d)	4.826 (d)	7.347 m
15a'''	4.565 d	3.498 dd	4.004 dd	3.619 dd	3.660 m	3.719 m	3.359 s	3.359 s	4.637 (d)	4.658 (d)	4.835 (d)	7.326 m
16	4.610 d	3.537 dd	4.014 dd	3.337 dd	3.471 ddd	3.286 dd	3.440 dd	3.417 s	4.655 (d)	4.680 (d)	4.802 (d)	7.300 m
19a''''	4.544 d	3.478 dd	4.039 dd	3.635 dd	3.976 ddd	3.836 dd	3.907 dd	3.476 s	4.556 (d)	4.684 (d)	4.721 (d)	7.320 m
20#	4.590 d	3.444 dd	3.907 dd	3.176 dd	3.777 ddd	2.721 (eupletic)	3.100 (eupletic)	3.327 s	4.557 (d)	4.657 (d)	4.690 (d)	7.292 m
21##	4.577 d	3.500 dd	4.003 dd	3.258 dd	3.833 ddd	2.600 m	3.413 s	3.413 s	4.605 (d)	4.651 (d)	4.805 (d)	7.290 m
22###	4.532 d	3.489 dd	4.287 dd	4.048 dd	3.176 ddd	3.279 dd	3.451 dd	3.468 s	4.583 (d)	4.649 (d)	4.799 (d)	7.314 m
24####	4.588 d	3.515 dd	4.010 dd	3.482 dd	3.836 ddd	4.371 dd	4.334 dd	3.375 s	4.621 (d)	4.652 (d)	4.825 (d)	7.345 m
25	4.615 d	3.537 dd	3.962 dd	3.428 dd	3.778 ddd	3.325 dd	3.444 dd	3.400 s	4.573 (d)	4.666 (d)	4.812 (d)	7.204 m

1.944 (s) -OAc
 ## 1.600 (eupletic) -OH
 ### 6.400 (eupletic) -NH₃⁺
 #### 3.176 (s) -NH₂O
 # 8.000 (s) -O(CO)H
 ## 2.400 (eupletic) -OH
 ### 2.254 (s) -NH₂
 #### 2.971 (s) -OSO₂Me

Χημικές μετατοπίσεις (ppm) ¹H NMR 400 MHz, βενζυλισηνών παρρηθμών, ορόση C¹³ σε CDCl₃.

Εξων	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H _{6'}	-OAc	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	Ar-
31	4.624 d	3.529 dd	3.033 dd	3.544 dd	4.215 ddd	4.458 dd	4.583 dd	3.532 s	4.497 (d)	4.577 (d)	4.585 (d)	7.351 m
32	5.211 d	3.332 dd	3.531 dd	3.534 dd	4.175 ddd	3.707 dd	3.512 dd	3.551 s	4.540 (d)	4.711 (d)	4.546 (d, 2H) 4.574 (d, 2H)	7.300 m
34	4.615 d	3.519 dd	3.787 dd	3.359 dd	3.958 ddd	3.531 dd	3.251 dd	3.530 s	4.400 (d)	4.455 (d)	4.576 (d)	4.657 (d)
56	4.595 d	3.556 dd	4.046 dd	3.501 dd	3.827 ddd	4.264 dd	3.704 dd	3.399 s	4.596 (d)	4.914 (d)	5.548 [#]	7.350 m
60	4.690 d	3.512 dd	3.567 dd	4.909 dd	3.804 ddd	3.071 m		3.465 s	4.508 (d)	4.812 (d)	4.575 (d)	1.607 [#]
61	5.262 d	3.741 dd	4.239 dd	3.852 dd	3.755 ddd	3.277 dd	3.526 dd	3.536 s	4.452 (d)	6.143 [#]		7.300 m
62	4.845 d	3.759 dd	4.038 dd	3.375 dd	4.062 ddd	3.376 m		3.475 s	4.717 (d)	6.000 [#]		7.380 m
63	4.872 d	3.528 dd	3.806 dd	3.553 dd	3.755 ddd	3.213 dd	3.527 dd	3.457 s	4.345 (d)	4.502 (d)		7.400 m
64	4.762 d	3.502 dd	5.397 dd	4.943 dd	3.893 ddd	3.076 dd	3.158 dd	3.459 s	4.528 (d)	1.722 (s) [#]		7.300 m
65	4.703 d	3.501 dd	5.242 dd	3.527 dd	3.725 ddd	3.324 dd	3.383 dd	3.409 s	4.545 Exd	2.073 [#]	2.541 [#]	7.299 m
66	4.990 d	4.931 dd	5.494 dd	3.801 dd	3.855 ddd	3.198 dd	3.536 dd	3.418 s	4.237 (d)	1.939 s	2.092 s	7.400 m
67	4.824 d	3.549 dd	5.498 dd	3.531 dd	3.851 ddd	3.155 dd	3.503 dd	3.425 s	4.206 (d)	4.533 (d)	1.944 s	7.350 m
71	4.535 d	3.547 dd	3.532 dd	4.192 dd	4.194 ddd	4.445 dd	4.857 dd	3.411 s	4.575 (d)	2.090 ⁺⁺	7.000 s	7.300 m
74	5.122 d	6.081 d	5.786 dd	4.189 d	4.005 ddd	3.723 dd	3.533 dd		4.571 (d)	4.441 (d)	4.512 (d)	7.300 m
75	5.087 dd	6.106 ddd	5.790 ddd	4.090 ddd	3.903 ddd	3.730 dd	3.785 dd		4.549 (d)	4.500 (d)	1.800 [#]	7.300 m
77	5.004 dd	6.098 ddd	5.800 ddd	3.998 ddd	4.050 ddd	4.290 dd	4.294 dd	1.257 [#]	4.503 (d)	3.558 (m) ⁺	2.022 [#]	7.280 m

-OH
-OAc
+++ -N-Ac
+ CH₃CH₂-
-OH

ΠΙΝΑΚΑΣ 26
 Χημικές μετατοπίσεις (ppm) ¹H NMR 400 MHz ελθερών παραγώγων
 στους 25°C σε DMSO-d₆.

Εύρος	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H _{6'}	-OH	2-OH	3-OH	4-OH	Αr-
<u>2g</u>	4.633 d	3.233 ddd	3.388 ddd	2.983 ddd	3.627 ddd	3.031 dd	3.276 dd	3.500 s	4.748 d	4.797 d	4.839 d	7.500 m
<u>2g[#]</u>	4.748 d	3.496 dd	3.664 dd	3.455 dd	3.658 ddd	3.339 dd	3.391 dd	3.412 s	-	-	-	7.300 m
<u>7g</u>	4.488 d	3.140 ddd	3.328 ddd	2.869 ddd	3.149 ddd	3.183 dd	3.471 dd	3.249 s	4.772 d	5.160 d	4.849 d	-
<u>53</u>	4.546 d	3.201 dd**	3.371 dd**	3.090 dd**	3.624 ddd	4.589 dd	4.786 dd	3.242 s	4.913 [#] d	5.423 [#] (eupet) s	5.063 [#]	-
<u>54</u>	4.571 d	3.208 ddd	3.357 ddd	3.030 ddd	3.510 ddd	3.364 dd	3.442 dd	3.292 s	4.854 d	5.169 d	4.909 d	-

* Οι τιμές μπορούν να αντιστοιχισθούν η μία την άλλη .
 ** Πολυπλοκότητα μετά την προσθήκη D₂O .
 # Διαδοχής CDC13

ΠΙΝΑΚΑΣ 27

Χημικές μετατοπίσεις (ppm) 1H NMR 60 MHz, εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4, στους 25°C σε CDCl₃ και DMSO-d₆.

Έμφαν	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H _{6'}	-OH	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	Ar-
<u>81</u> (DMSO-d ₆)	5.56 m	6.95 m	5.95 m	-	4.12 (t) [#] 4.31 (t) [#]	3.60 m	3.42 (s) ⁺ 4.61 (m) ⁺	-	-	-	-
<u>83</u> (CDCl ₃)	4.95 d	6.45 dd	5.71 d	-	4.27 dd	3.30 m	-	-	3.62 m	1.25 t	6.90 m
<u>87</u> (CDCl ₃)	5.65 ευρείσ ⁺⁺	6.75 dd	6.15 d	-	4.62 t	3.53 d	3.16 ⁺ d	-	-	-	7.20 m
<u>88</u> (CDCl ₃)	5.00 m	6.42 dd	5.71 dd	-	3.95 m	3.35 m	-	-	3.73 m	1.25 t	6.85 m

Δδο ανεμερή + εξαφανίζεται με προσθήκη D₂O

++ d μετά την προσθήκη D₂O

ΠΙΝΑΚΑΣ 28

Χημικές μετατοπίσεις (ppm) ^1H NMR 60 και 400 MHz, χειρομορφικών φουρφοϋρδολακτολών, στους 25°C σε CDCl_3 .

Ένωση	-CH-	-CH ₂ -	H _a φουρρανίου	H _b φουρρανίου	Ar-	-OH	-OCH ₂ -φ
$\frac{790}{60 \text{ MHz}}$	4.75 dt	3.42 d (2H)	7.20 m	6.15 dd (2H)	7.20 m	2.75* d	-
$\frac{80}{400 \text{ MHz}}$	4.653 dd	3.765 (dd) 3.882 (dd)	7.310 m	6.338 (dd) 6.354 (dd)	7.310 m	-	4.448 (d) 4.594 (2xd) 4.518 (d)

* εφόσονίζεται με προσηλική D₂O

ΠΙΝΑΚΑΣ 29
 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΕΔΕΓΜΕΝΩΝ (Hz) 1H NMR 400 MHz, διαλύτης παραγόμενος
 στους 25°C σε CDCl₃.

Ερωτη	υ _{1,2}	υ _{2,3}	υ _{3,4}	υ _{4,5}	υ _{5,6}	υ _{5,6'}	υ _{6,6'}	υ ^{gem}	υ ^{gem}	υ ^{gem}
<u>2</u>	3.6	10.2	9.8	10.3	5.4	2.3	10.4	-	-	-
<u>3</u>	3.6	10.2	9.8	10.0	4.0	2.3	12.7	-	-	-
<u>4</u>	3.6	10.2	9.7	10.3	4.6	2.8	12.3	-	-	-
<u>7</u>	3.7	10.3	9.6	10.0	6.1	2.6	11.0	-	-	-
<u>10'</u>	3.4	9.1	9.1	-	-	-	4.6	-	-	-
<u>11</u>	2.8	4.6	4.8	2.7	3.0	0.0	10.4	12.1	12.3	-
<u>12</u>	3.6	9.6	9.4	10.1	4.8	1.7	10.0	10.4	12.2	10.8
<u>13</u>	3.6	9.5	9.1	10.0	4.8	1.6	10.1	10.9	-	-
<u>13a</u>	3.3	9.8	9.6	9.7	4.3	1.5	10.2	10.9	12.6	-
<u>14</u>	3.5	9.7	9.2	9.9	4.0	2.0	12.0	11.0	12.1	10.9
<u>15</u>	3.6	9.7	9.3	9.3	-	-	-	11.0	12.0	10.9
<u>16</u>	3.6	9.6	9.2	9.0	6.2	2.8	10.5	12.1	10.8	10.8
<u>19</u>	3.2	7.9	7.8	5.6	5.3	5.3	12.0	11.7	12.1	11.1
<u>20</u>	3.5	9.6	9.4	9.2	9.2	3.0	-	12.0	12.0	10.8
<u>21</u>	3.5	9.7	9.2	10.0	6.8	3.4	-	11.0	12.1	10.8
<u>22</u>	3.5	9.7	9.2	9.2	8.4	0.0	13.3	11.2	12.1	10.8
<u>24</u>	3.5	9.7	9.2	10.1	4.0	2.4	11.2	10.8	12.1	10.9
<u>25</u>	3.4	9.6	9.4	9.8	5.6	2.2	13.0	11.1	12.1	10.8
<u>27</u>	3.7	10.2	9.8	9.9	6.4	2.9	13.3	-	-	-

* υ_{4,6} = 1.8 , υ_{4,6'} = 1.2

ΕΠΙΘΕΤΟΙ ΟΥΡΕΩΔΕΙΣ (HZ) 1H NMR 400 MHz, διαφώρων παραγόντων
 στους 25°C σε CDCl₃.

Επωνομ	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{5,6'}	J _{6,6'}	J ^{gem}	J ^{gem}	J ^{gem}	J ^{gem}
<u>31</u>	2.7	6.5	6.5	4.0	4.0	4.5	10.8	11.7	11.4	7.4	-
<u>32</u>	5.8	6.5	6.6	4.5	6.3	4.3	10.7	11.6	11.3	-	-
<u>34</u>	3.2	5.6	5.5	4.0	9.1	3.8	12.9	11.5	11.9	12.5	-
<u>51</u>	3.6	10.2	9.8	10.0	5.8	3.4	12.0	-	-	-	-
<u>52</u>	3.5	10.2	9.7	10.0	7.1	2.7	14.0	-	-	-	-
<u>56</u>	3.7	9.3	9.4	9.9	4.7	10.1	10.2	12.2	11.3	-	-
<u>60</u>	3.6	9.6	9.4	10.3	5.4	2.9	-	11.6	12.1	-	-
<u>61</u>	2.8	9.5	9.4	9.4	5.1	1.5	9.9	11.5	-	-	-
<u>62</u>	3.7	10.2	9.2	9.2	6.2	3.0	-	12.5	-	-	-
<u>63</u>	3.9	9.2	9.1	9.6	4.6	1.5	10.1	11.0	-	-	-
<u>64</u>	3.6	9.9	9.6	10.3	5.4	2.1	10.4	12.4	-	-	-
<u>65</u>	3.6	9.9	9.5	9.6	5.2	4.0	10.1	12.5	-	-	-
<u>66</u>	3.6	10.2	8.8	10.0	3.8	1.6	10.3	11.0	-	-	-
<u>67</u>	3.3	9.8	9.6	9.7	4.3	1.5	10.2	10.9	12.6	-	-
<u>71</u>	3.5	9.7	9.2	10.2	5.1	0.0	10.7	12.0	-	-	-
<u>74H</u>	0.0	10.3	0.0	9.4	3.8	0.5	10.7	11.5	11.7	11.8	-
<u>75HH</u>	0.5	10.3	1.5	9.6	4.4	2.9	11.8	11.7	11.9	-	-
<u>77HHH</u>	1.1	10.3	1.9	9.4	4.3	2.9	12.0	8.7	15.1	11.7	-

H J_{1,3} = 1.0
 HH J_{1,3} = 2.3 , J_{2,4} = 1.4
 HHH J_{1,3} = 2.2 , J_{2,4} = 1.0

ΠΙΝΑΚΑΣ 31

327

Σταθερές συζεύξεως (Hz) ^1H NMR 400 MHz, ακετυλιωμένων παραγώγων, στους 50°C σε CDCl_3 .

Ενωση	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
<u>2</u>	3.7	10.2	9.6	10.2	5.1	2.6	10.4
<u>3</u>	3.7	10.2	9.7	10.0	4.4	2.4	12.6
<u>7</u>	3.6	10.3	9.5	9.9	8.2	2.6	10.9
<u>27</u>	3.7	10.2	9.5	10.0	6.6	3.0	13.3
<u>51</u>	3.7	10.2	9.6	10.0	6.0	3.8	12.2

ΠΙΝΑΚΑΣ 32

Σταθερές συζεύξεως (Hz) ^1H NMR 400 MHz, ακετυλιωμένων παραγώγων, στους -50°C σε CDCl_3 .

Ενωση	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
<u>2</u>	3.5	10.2	9.7	9.9	4.7	1.5	10.4
<u>3</u>	3.6	10.3	9.9	9.9	-	-	11.8
<u>7</u>	3.9	10.3	9.8	8.8	8.0	2.1	11.0
<u>27</u>	3.6	10.3	9.7	9.9	5.6	2.8	13.6
<u>51</u>	3.5	10.3	9.4	9.8	4.7	4.7	13.0
<u>52</u>	3.3	10.4	9.6	9.8	6.2	1.5	13.4

ΠΙΝΑΚΑΣ 33

Σταθερές συζεύξεως (Hz) ^1H NMR 400 MHz, ακετυλιωμένων παραγώγων, στους 25°C σε DMSO- d_6 .

Ενωση	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
<u>2</u>	3.5	10.3	9.9	9.9	4.9	1.5	10.7
<u>3*</u>	3.5	10.4	9.9	10.0	5.0	2.3	12.1
<u>7</u>	3.6	10.1	9.5	9.3	7.8	1.9	10.8
<u>27</u>	3.5	10.3	9.9	9.7	6.2	2.6	13.5
<u>51</u>	3.5	10.3	9.8	10.2	5.5	2.6	12.1
<u>52</u>	3.6	9.5	9.5	9.5	8.9	2.7	13.6

* $J_{6,OH} = 5.4$, $J_{6',OH} = 5.9$

ΠΙΝΑΚΑΣ 34

Σταθερές συζεύξεως (Hz) ^1H NMR 400 MHz, ακετυλιωμένων παραγώγων, στους 50°C σε DMSO- d_6 .

Ενωση	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
<u>2</u>	3.6	10.3	9.8	10.2	5.0	1.9	10.7
<u>3*</u>	3.6	10.2	9.7	10.1	5.1	2.5	12.0
<u>7</u>	3.6	10.3	9.8	9.4	7.6	2.5	11.0
<u>27</u>	3.6	10.3	9.8	9.7	6.2	2.7	13.5
<u>51</u>	3.6	10.2	9.6	10.2	5.5	2.8	12.3
<u>52</u>	3.6	9.6	9.7	9.4	8.8	2.9	13.6

* $J_{6,OH} = 5.9$, $J_{6',OH} = 5.3$

ΠΙΝΑΚΑΣ 35

Σταθερές συζεύξεως (Hz) ^1H NMR 400 MHz, ακετυλιωμένων παραγώγων, στους 100°C σε DMSO- d_6 .

Ενωση	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
<u>2</u>	3.6	10.3	9.8	9.9	5.2	2.4	10.6
<u>3[*]</u>	3.6	10.2	9.4	10.0	5.1	2.8	11.8
<u>7</u>	3.6	10.2	9.7	9.7	7.3	2.6	11.0
<u>27</u>	3.6	10.1	9.8	9.7	6.3	3.2	13.5
<u>51</u>	3.6	10.2	9.5	10.1	5.5	3.0	12.4
<u>52</u>	3.6	9.5	9.5	9.3	8.6	3.0	13.7

* $J_{6,OH} = 5.0$, $J_{6',OH} = 4.9$

ΠΙΝΑΚΑΣ 36

Σταθερές συζεύξεως (Hz) ^1H NMR 400 MHz, ελευθέρων παραγώγων, στους 25°C σε DMSO- d_6 .

Ενωση	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{2,OH}$	$J_{3,OH}$	$J_{4,OH}$
<u>2a</u>	3.6	8.9	8.9	8.9	7.3	1.5	7.5	6.4	4.2	5.9
<u>2a[*]</u>	3.8	9.5	9.2	9.2	5.1	4.1	10.5	-	-	-
<u>7a</u>	3.7	9.6	8.8	9.0	9.0	1.5	8.6	6.4	5.8	5.0
<u>53</u>	3.6	9.6	9.8	9.6	6.6	2.0	11.5	-	-	-
<u>54</u>	3.7	9.6	9.2	9.5	7.0	2.3	13.2	6.4	5.9	5.0

* Διαλύτης CDCl_3

ΠΙΝΑΚΑΣ 37

Σταθερές συζεύξεως (Hz) ^1H NMR 60 MHz, εξεν-2-κυρανοζουλοζών-4, στους 25°C σε CDCl_3 και DMSO-d_6 .

Ενωση	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{1,3}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{1,\text{OH}}$
<u>81</u> (DMSO- d_6)	-	-	-	4.1	4.1	-	-
<u>83*</u> (CDCl_3)	3.2	10.1	0.0	3.0	2.8	-	-
<u>87</u> (CDCl_3)	3.1	10.1	0.0	4.2	4.2	0.0	5.8
<u>88**</u> (CDCl_3)	2.2	10.1	1.2	-	-	-	-

* $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 6.4$ ** $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 6.2$

ΠΙΝΑΚΑΣ 38

Σταθερές συζεύξεως ^1H NMR 60 και 400 MHz χειρομορφικών φουρφουρύλο-αλκοολών, στους 25°C σε CDCl_3 .

Ενωση	$J_{\text{CH}, \text{CH}_2}$	$J_{\text{CH}, \text{OH}}$	$J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta}$	$J_{\text{H}_\beta, \text{H}_\beta}$	J^*_{gem}	J^{**}_{gem}
<u>79a</u> (60 MHz)	5.6	4.8	1.5	-	-	-
<u>80</u> (400 MHz)	7.0	-	0.7 1.8	3.0	5.0	12.0 12.0

* $-\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-$ ** $\phi-\underline{\text{CH}_2}-$

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

(Κρυσταλλογραφικά στοιχεία)

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΑ ΜΗΚΗ ΔΕΣΜΩΝ

337

Μήκη δεσμών	<u>2</u>	<u>52</u>	<u>51</u>	<u>7</u>
O5-C1	1.429(2)	1.414(4)	1.428(4)	1.420(10)
C1-C2	1.514(3)	1.516(6)	1.502(5)	1.520(10)
C2-C3	1.514(3)	1.510(5)	1.516(4)	1.520(10)
C3-C4	1.515(3)	1.516(5)	1.522(4)	1.510(10)
C4-C5	1.528(3)	1.514(6)	1.526(4)	1.540(10)
C5-O5	1.425(2)	1.432(2)	1.427(4)	1.415(9)
C1-O1	1.398(3)	1.394(5)	1.384(5)	1.390(10)
O1-C11	1.420(3)	1.436(7)	1.433(5)	1.440(10)
C2-O2	1.439(2)	1.463(4)	1.446(4)	1.439(9)
O2-C21	1.352(3)	1.354(4)	1.339(4)	1.331(9)
C21-O21	1.202(3)	1.178(5)	1.187(4)	1.210(10)
C21-C22	1.484(3)	1.502(6)	1.481(5)	1.470(10)
C3-O3	1.443(2)	1.443(5)	1.437(4)	1.443(9)
O3-C31	1.342(3)	1.332(6)	1.349(4)	1.334(9)
C31-O31	1.196(3)	1.224(7)	1.184(4)	1.188(9)
C31-C32	1.484(4)	1.471(7)	1.493(4)	1.480(10)
C4-O4	1.446(2)	1.441(4)	1.438(4)	1.459(9)
O4-C41	1.346(3)	1.355(4)	1.351(4)	1.360(10)
C41-O41	1.199(3)	1.193(5)	1.196(4)	1.190(10)
C41-C42	1.489(4)	1.489(6)	1.473(5)	1.470(10)
C5-C6	1.512(3)	1.523(5)	1.508(4)	1.513(9)
C6-X*	1.425(2)	1.472(5)	1.444(4)	2.124(8)

*O6 (2 και 51) , N (52) ή I (7) .

Γωνία	<u>2</u>	<u>52</u>	<u>51</u>	<u>7</u>
C1-O5-C5	113.3(1)	114.0(2)	112.9(3)	114.5(7)
O5-C1-C2	107.6(2)	108.6(3)	108.8(3)	108.9(7)
C1-C2-C3	110.9(2)	110.0(3)	110.9(3)	110.8(7)
C2-C3-C4	111.3(2)	109.9(3)	111.8(2)	111.6(6)
C3-C4-C5	113.5(2)	112.2(3)	111.4(3)	111.8(6)
C4-C5-O5	112.2(1)	111.1(3)	109.5(3)	107.9(6)
O1-C1-O5	112.7(2)	112.7(3)	112.2(3)	112.1(8)
O1-C1-C2	108.0(2)	107.2(3)	109.2(3)	108.0(9)
C1-O1-C11	114.5(2)	112.6(4)	113.9(4)	112 (1)
O2-C2-C1	113.0(2)	112.3(3)	111.0(3)	110.7(7)
O2-C2-C3	105.4(2)	105.4(3)	105.7(3)	105.9(6)
C2-O2-C21	116.8(2)	114.9(3)	117.3(3)	119.3(7)
O2-C21-O21	122.3(2)	124.7(3)	122.8(3)	120.6(9)
O2-C21-C22	111.1(2)	110.1(4)	111.5(3)	113.6(8)
O21-C21-C22	126.6(2)	125.2(4)	125.7(3)	125.8(9)
O3-C3-C2	105.7(1)	109.4(3)	107.6(3)	106.9(6)
O3-C3-C4	109.4(2)	107.8(3)	107.1(3)	107.2(6)
C3-O3-C31	118.9(2)	118.5(3)	119.2(2)	119.6(6)
O3-C31-O31	123.0(2)	120.2(4)	123.9(3)	124.1(7)
O3-C31-C32	110.4(2)	112.5(4)	110.4(3)	111.3(7)
O31-C31-C32	126.6(2)	127.2(5)	125.7(3)	124.6(8)
O4-C4-C3	109.3(2)	106.6(3)	105.8(2)	104.5(6)
O4-C4-C5	103.8(1)	107.8(3)	109.1(2)	109.3(7)
C4-O4-C41	120.2(2)	119.8(3)	118.8(2)	117.7(6)
O4-C41-O41	123.2(2)	123.0(4)	122.6(3)	123.4(8)
O4-C41-C42	109.9(2)	110.7(4)	111.4(3)	110.0(8)
O41-C41-C42	126.9(2)	126.3(4)	126.0(3)	126.6(8)
C6-C5-O5	107.7(1)	106.3(3)	104.7(3)	106.7(7)
C6-C5-C4	109.7(2)	110.0(3)	111.4(3)	110.7(7)
C5-C6-X*	107.3(2)	111.8(3)	104.4(3)	112.5(6)

*O6 (2 και 51) , N (52) ή I (7) .

S U M M A R Y

Title of the Thesis : The (C-5')-Epimerization of Aminoglycosides of the Neomycin Series aiming at a Study of Resistant Strains Inactivating Mechanisms as well as the Preparation and Study of Biologically Interesting Pyran Derivatives .

The synthesis of the (C-5')-epimers of natural aminoglycoside antibiotics of important clinical use like neomycin , paromomycin and ribostamycin is the main issue of the thesis.

The aminoglycosides are believed to develop their antibacterial activity through their binding to the ribosome thus inhibiting the protein synthesis of bacteria . Two separate stages may be envisaged when analysing their mode of antibacterial action . The first is their transport through the cell membrane and the second is their binding to the ribosomes. These two separate operations appear to be closely related as there must exist a dynamic equilibria between the aminoglycoside concentration in and out of the cell . Resistant strains inactivating mechanisms should suspend either of these operations . It is not clear what really goes on in these cases, but the fact is that enzymes isolated from resistant bacteria can modify the aminoglycoside molecule at several sites .

These modifications are considered to take place during the resistance mechanism's evolution and also to be responsible for preventing the aminoglycoside either from entering into the cell or from binding to the ribosome . Considering that both procedures consist essentially of the aminoglycoside binding to several proteins (transport or ribosomal) we can say that , generally speaking, these enzymatic modifications aim at preventing the aminoglycoside from binding to proteins. In the case of neomycin B such modifications have been observed to occur mainly at ring A (see Scheme I) . This may imply that ring A of this molecule is essential for its binding to proteins but we should point out that a similar role of ring D cannot be out of question since the possible enzymatic modifications of this ring have not been studied .

Judging from other evidence the role of ring D in the antibacterial activity of neomycin B seems to be equally essential to that of ring A . For example neomycin B bearing an L-idopyranosyl-structure as ring D is about ten times more

active than neomycin C which bears the (C-5)-epimeric D-glucopyranosyl-structure (see Scheme II) . This fact indicates that ring D is essential for the antibacterial activity of the neomycin molecule and in addition indicates that the L-idopyranosyl-structure enhances its antibacterial activity . When starting the present work the most important to us question was whether the L-idopyranosyl-structure could play a similar role when being ring A in the neomycin molecule or not.

Trying to give an answer we considered the ring significance in neomycin B , vis a vis to its antibacterial activity . From data published by Hannessian et al. (see Scheme III) we can see that ring A as well as ring D of neomycin B are essential for antibacterial activity and as it is most propable that the aminoglycosides are transported into the cell by the sugars transport-systems we can speculate that these two aminosugars are the binding-sites of the molecule with the transport-proteins .

Hence the substitution of the D-glucopyranosyl-structure of neomycin B by the (C-5)-epimeric L-idopyranosyl- one (see Scheme IV) could result with the formation of molecules (5'-epi-paromomycin and 5'-epi-neomycin) fulfilling the requirements for binding to proteins and thus exhibiting an antibacterial activity . In addition it is most propable that the new molecules wouldn't be substrates for the enzymes affecting ring A of neomycin B as well as for the possibly existing enzymes affecting ring D and as a consequence a serious inhibition of the resistance mechanism could result without any visible effect on the antibacterial activity . Thus , the synthesis of these epimeric products , as well as that of 5'-epi-ribostamycin , will enable us to determine in more detail the biological role of L-idopyranosyl-structures in the aminoglycoside molecules of the neomycin series and in addition it may lead to new synthetic antibiotics with enhanced activity against resistant strains of bacteria.

As shown in the retro-synthesis of Scheme V , the desired final products may result from 5'-epi-paromamine and 5'-epi-neamine through the bioconversion of the latter by mutants D⁻ (mutational biosynthesis) . Model-works with monosaccharide analogs for the preparation of these synthons from natural antibiotics are described in detail in the present thesis (see Scheme VI), as well as the synthesis of 5'-epi-paromamine from paromomycin (see Scheme VII).

Other synthetic issues described in detail are the oxidative action of Lewis acids on partially benzylated sugars

which was found to lead to the stereospecific synthesis of 1,2-trans-fused dioxano- or dioxolano-bicyclic systems (see Scheme VIII) , a most convenient novel approach to the synthesis of chiral hex-2-enos-4-ouloses from unsaturated sugars (see Scheme IX) and the preparation of many important carbohydrate intermediates using a basic two-phase system which proved to be suitable for the base-treatment of base-sensitive sugars, also.

The thesis presents also a revised consideration for the factors affecting the rotation of the exocyclic part of D-hexopyranoses around the (C-5)-(C-6) bond .

In more detail the thesis consists of Parts I-IV which include twelve (12) distinct Chapters , having the following structure :

Part I (Chapters 1 to 4) stands as an introduction to the thesis and discusses the following aspects:

- a) Structure of the most important aminoglycosides (Chapt. 1) .
- b) New trends in resistant strains inactivating mechanisms (Chapt. 1) .
- c) Comment on semi-synthesis and mutational biosynthesis (Chapt. 1) .
- d) Aminoglycosides structure-activity relationship (Chapt. 1).
- e) The main issue of the thesis , as it is described above (Chapt. 2).
- f) The possible biological role of L-idopyranosyl-structures in the aminoglycosides of the neomycin series (Chapt. 2).
- g) Why the (C-5')-epimerization of aminoglycosides like neomycin may lead to new antibiotics (Chapt. 2).
- h) The synthetic strategy we have planned for the (C-5')-epimerization of aminoglycosides like neomycin , (Chapt. 2) , and
- i) A review of the most important articles on epimerizations effected in monosaccharides (Chapt. 3) and aminoglycosides (Chapt. 4) .

Part II (Chapters 5 to 8) presents the experimental results on the following :

a) The (C-5)-epimerization of methyl α -D-glucopyranoside which was selected as a model-compound for paromamine in order to investigate the possible synthetic routes to the (C-5')-epimerization of the latter (Chapt. 5 ,see Scheme VI) .

b) The (C-5)-epimerization of methyl 6-amino-6-deoxy- α -D-glucopyranoside which was selected as a model-compound for neamine for the same purpose as in the case of methyl α -D-glucopyranoside (Chapt. 6 , see Scheme VI).

c) The conversion of methyl β -L-idopyranoside to its 6-amino-6-deoxy-derivative (see Scheme X , this conversion stands as a model-work for the conversion of 5'-epi-paromamine to 5'-epi-neamine) . It is of interest that an unusual epimerization at C-1 occurred during this synthetic course and was attributed to the conformation adopted by the L-idopyranosyl-structure in solution . The conformation of benzylated L-idopyranosides in solution is discussed (Chapt. 7) , and

d) The (C-5')-epimerization of paromamine which proceeded as shown in Scheme VII (Chapt. 8) .

Part III (Chapters 9 to 12) presents the experimental results on the following aspects :

a) A revised consideration for the rotation of the exocyclic part of D-hexopyranoses around the (C-5)-(C-6) bond . New considerations were based on crystallographic and spectroscopic data of many methyl α -D-glucopyranoside derivatives bearing various 6-substituents . The factors governing the rotamers contribution were found to be a "gauche-effect"-type attraction between O-5 and O-6 , a "1,3-syn-diaxial"-type repulsion between O-4 and O-6 as well as strong solvation effects, while the temperature had little or no effect at all (Chapt. 9) .

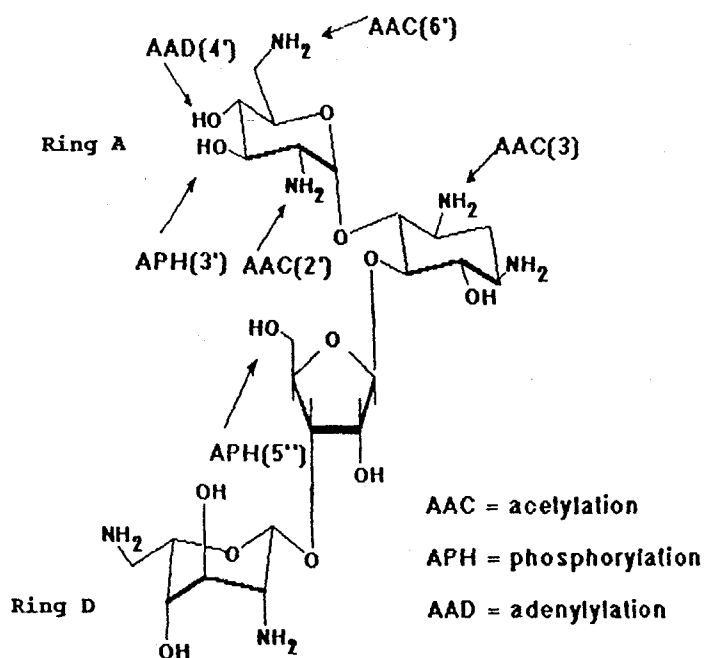
b) The oxidative action of Lewis acids on partially benzylated sugars . Dioxan- or dioxolan- systems that were 1,2-trans-fused to a pyran ring were found to arise from the action of $Pb(OAc)_4$ to partially benzylated sugars . These systems showed a specific chirality at their newly-formed asymmetric center and were considered to be valuable synthons for natural products synthesis (Chapt. 10 , see Scheme VIII).

c) The advantages of a catalytic-two-phase (CTP) system , that was used in the various syntheses of the present thesis

requiring basic catalysis , are discussed . The system consisting of NaOH powder and benzene or dichloromethane, was found to be exceptionally good for the alkali-treatment of base-sensitive molecules as well as for performing regio-selective benzylations and enabled us to prepare many important carbohydrate intermediates in a simple and high yielding manner (Chapt. 11) , and

d) A novel approach to the synthesis of chiral hex-2-enos-4-ouloses . The method described is unique for preparing chiral hex-2-enos-4-ouloses functionalised at C-1 and C-6 (Chapt. 12 ,see Scheme IX) .

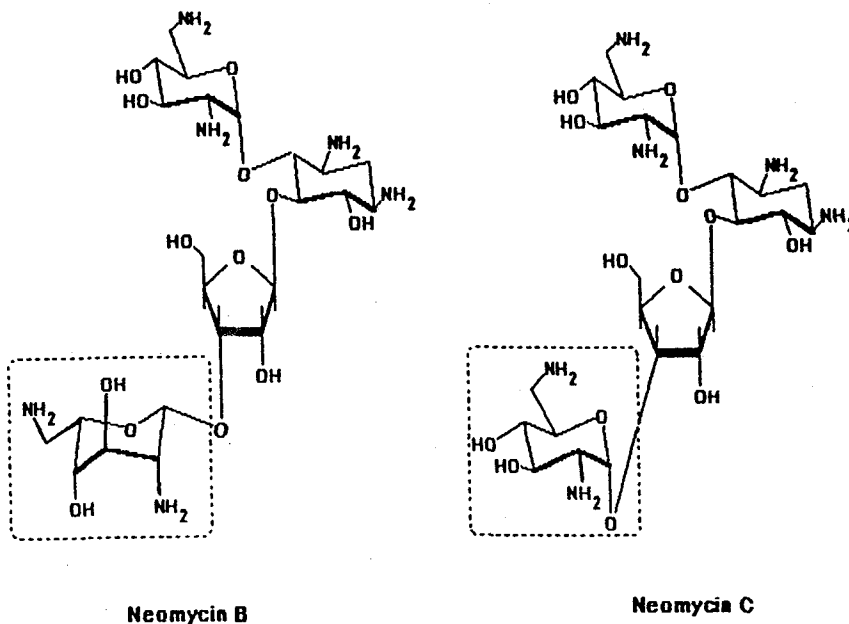
Finally , Part IV consists of the detailed experimental descriptions , the tables of the NMR characteristics of the compounds synthesized , the crystallographic data for the structures studied , an index and the literature citations.



Resistant strains' enzymes modifying Neomycin B .

Scheme I

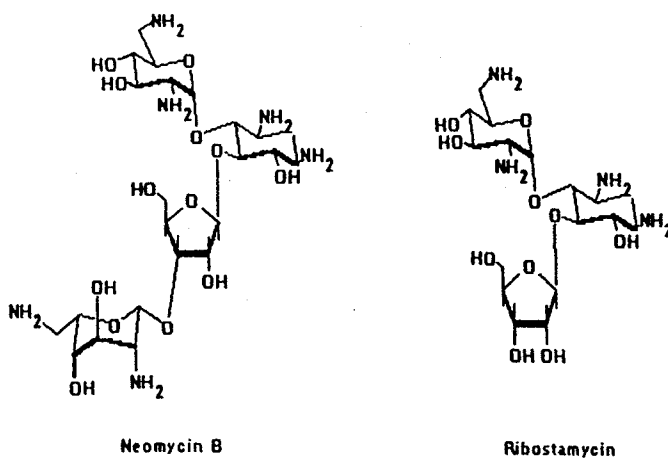
Σχήμα I



Neomycin B is about ten times more active than Neomycin C .

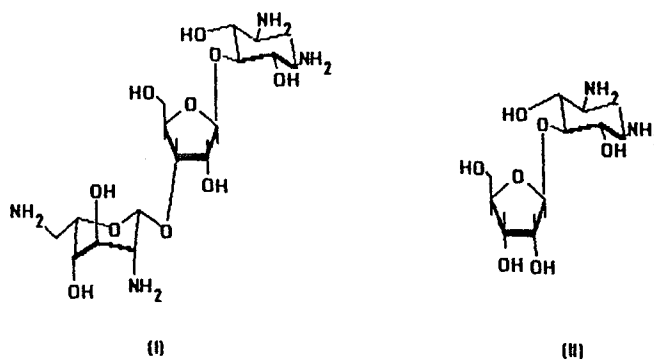
Scheme II

Σχήμα II



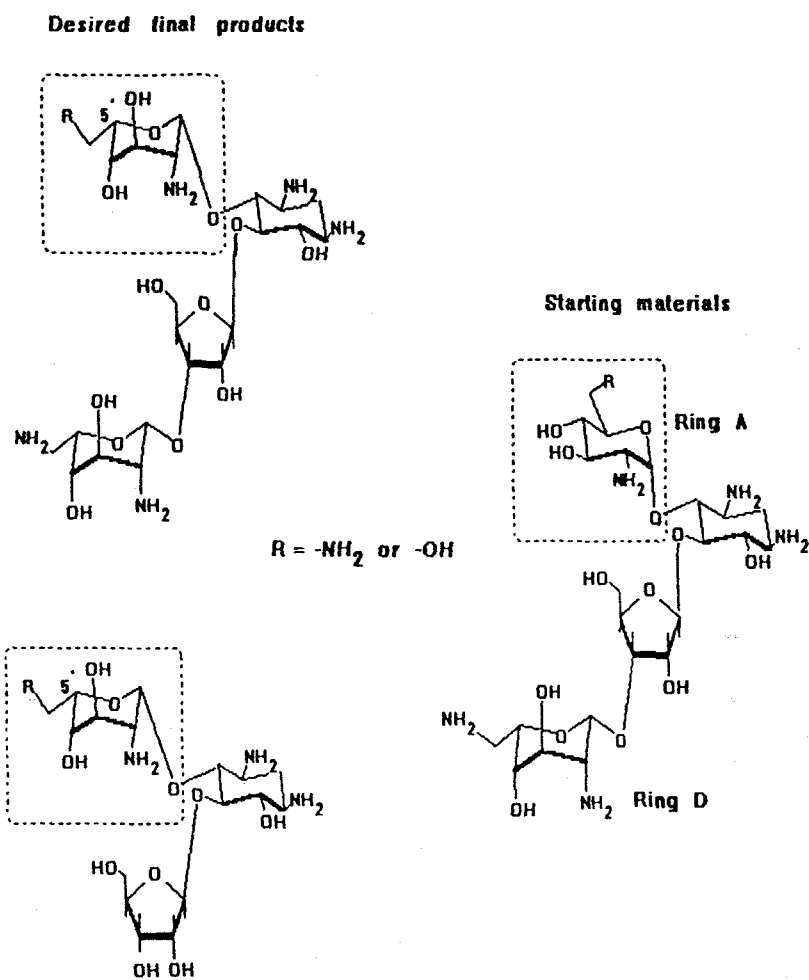
Scheme III

Σχήμα III



Ring significance in Neomycin B . Antibacterial activity decreases as follows :

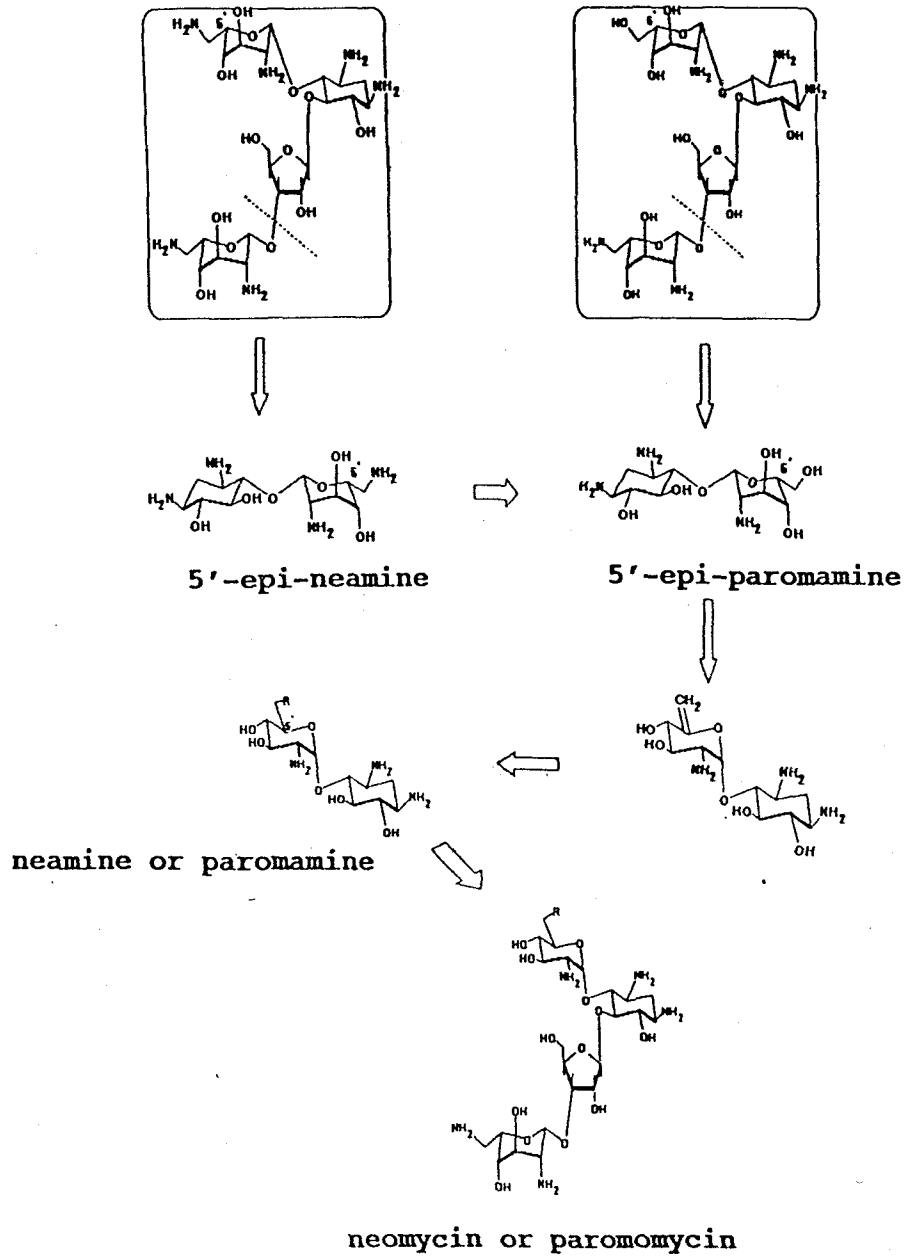
Neomycin B >> Ribostamycin ≈ (I) >> (II) .



Scheme IV

Σχήμα IV

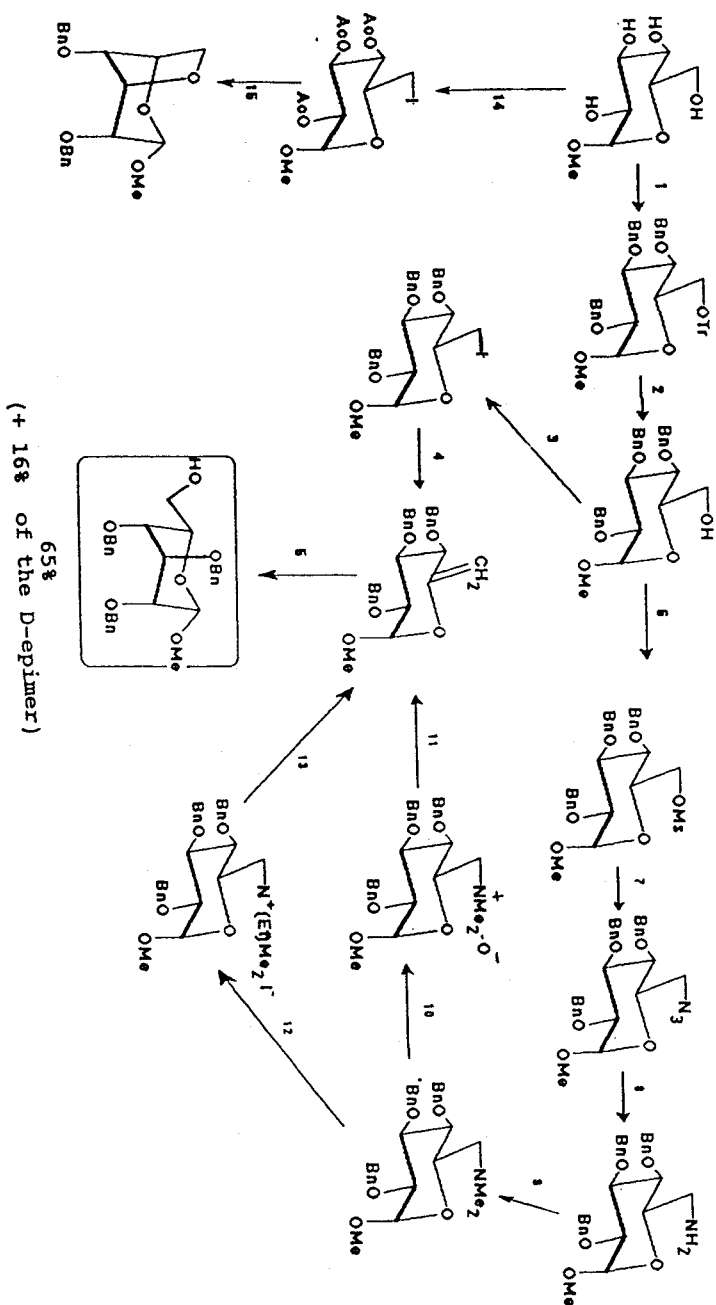
Retro-synthesis of 5'-epi-neomycin, -paromomycin, -ribostamycin
and 6'-deamino-6'-hydroxy-5'-epi-ribostamycin



Scheme V

Σχήμα V

MODEL WORKS FOR THE (C-5')-EPIMERIZATION OF PAROMAMINE AND NEAMINE

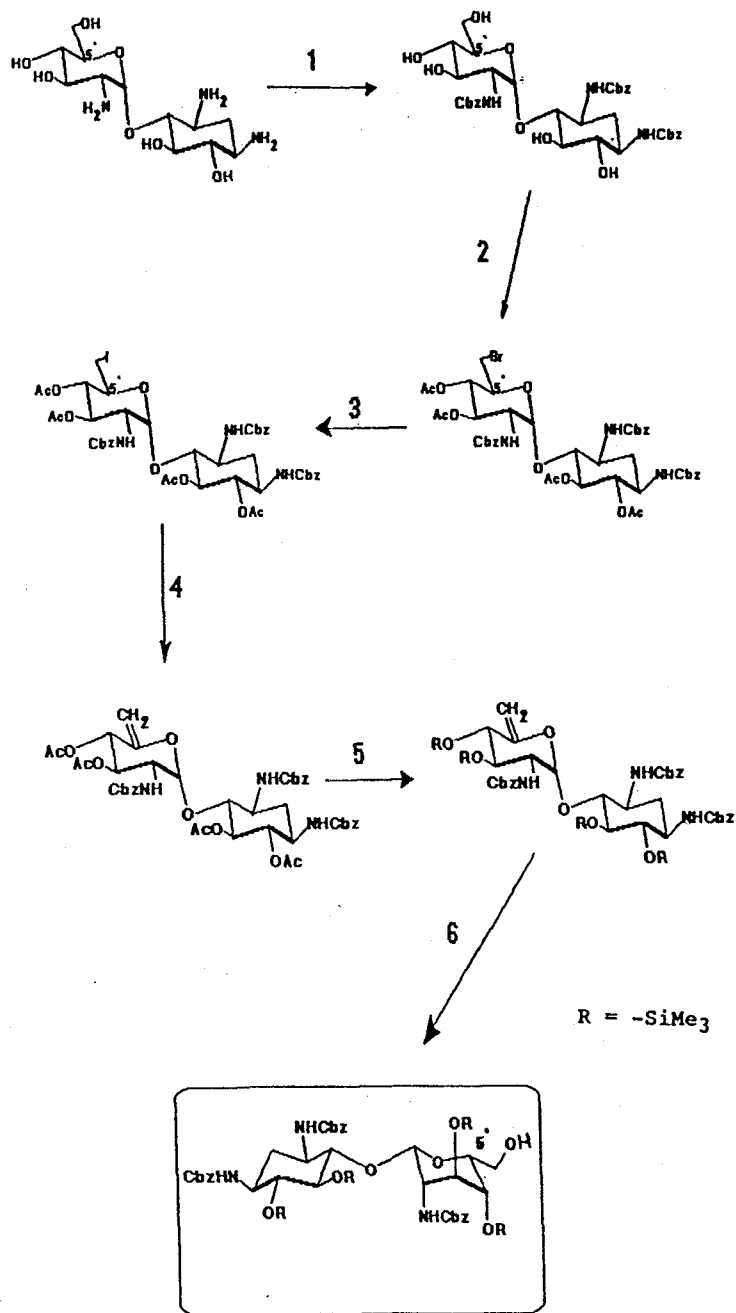


1. a) TiCl_4 / Py b) BnBr / NaOH (powder) / Bu_4NHSO_4 / C_6H_6 , reflux
2. HCOOH / ether 3. Pq_3 / I_2 / imidazole / toluene, 70°C 4. NaOH (powder) / Bu_4NHSO_4 / C_6H_6 , reflux 5. a) B_2H_6 b) H_2O_2 / OH^-
6. MeCl / Py 7. NaN_3 8. H_2 / Pd, AcOEt 9. $(\text{HCHO})_n$ / MeOH / NaCNBH_3 10. Davis' reagent 11. pyrolysis (150°C) 12. EtI / EtOH , reflux
13. Ag_2O / MeOH / H_2O , 60°C 14. a) Pq_3 / I_2 / imidazole / toluene, 70°C b) Ac_2O / Py 15. BnBr / NaOH (powder) / Bu_4NHSO_4 / C_6H_6 , reflux.

Scheme VI

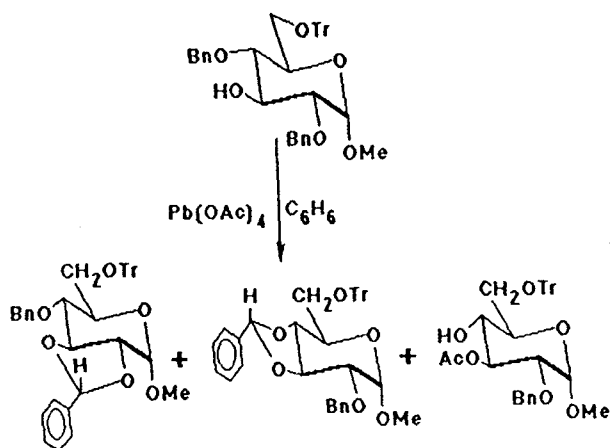
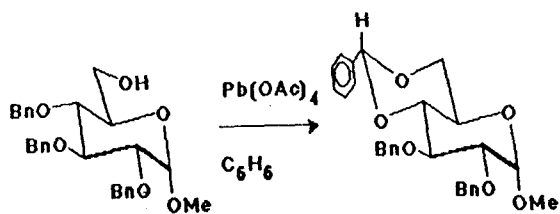
Εξήγημα VI

THE (C-5')-EPIMERIZATION OF PAROMAMINE



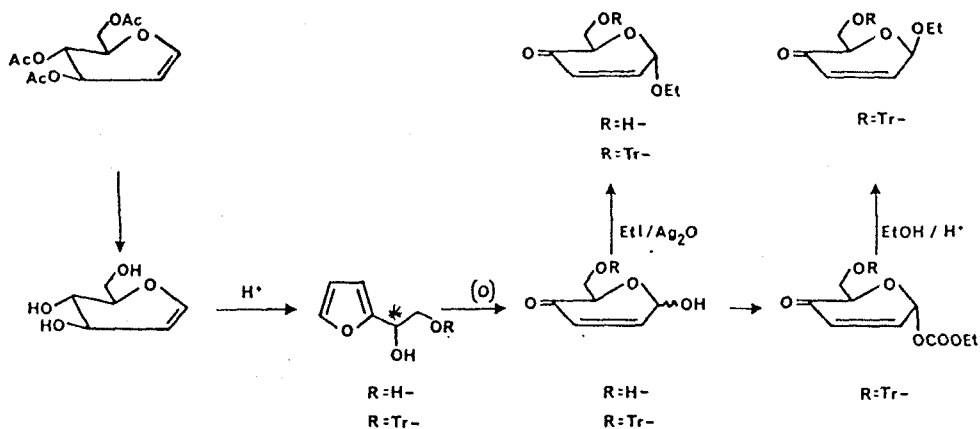
1. CbzCl / dioxan / H₂O 2. NBS / PΦ₃ / DMF , 70°C 3. KI / DMF , 70°C
4. AgF / Py 5. a) KCN / MeOH b) silylation 6. a) B₂H₆ b) H₂O₂ / OH⁻ .

Scheme VII
Σχήμα VII



Scheme VIII

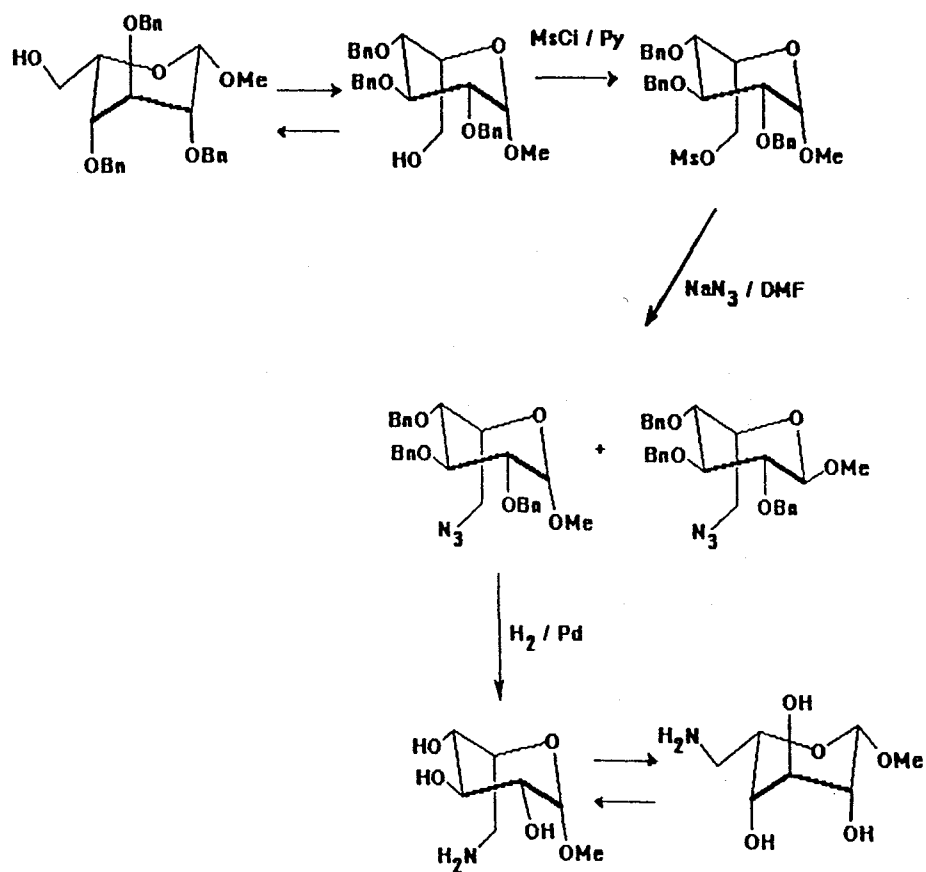
Σχήμα VIII



Scheme IX

Σχήμα IX

Model work for the conversion of 5'-epi-paromamine to 5'-epi-neamine



Scheme X

Σχήμα X

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Η παρούσα διατριβή αποτελείται από τέσσερα (4) μέρη , τα οποία χωρίζονται σε δώδεκα (12) επιμέρους κεφάλαια .

Το Α' Μέρος αποτελείται από τα Κεφάλαια 1-4 και συνίσταται στη βιβλιογραφική ανασκόπηση και την τοποθέτηση του κύριου προβλήματος της διατριβής .

Πιό συγκεκριμένα τα κεφάλαια του Α' Μέρους έχουν ως εξής :

α) Στο 1^ο Κεφάλαιο περιγράφονται από απόψεως δομής οι σπουδαιότεροι αμινογλυκοζίτες , αναλύονται οι σύγχρονες απόψεις της Μοριακής Βιολογίας σχετικά με το πως αναπτύσσεται η αντίσταση των παθογόνων βακτηρίων στα αντιμικροβιακά φάρμακα , σχολιάζονται οι σύγχρονες μέθοδοι παρασκευής συνθετικών αμινογλυκοζιτών και γίνεται μιά εκτενής αναφορά στη σχέση μεταξύ της δομής και της δραστηριότητας τους .

β) Στο 2^ο Κεφάλαιο τοποθετείται το κύριο πρόβλημα της διατριβής, που συγκεκριμενοποιείται στη δημιουργία L-ιδοπυρανοζυλο-δομών στα μόρια των φυσικών αμινογλυκοζιτών παρομομυκίνη , νεομυκίνη και ριβοσταμυκίνη δηλ. στη σύνθεση των 5'-επιμερών τους και αιτιολογείται με βάση τις προσωπικές μας απόψεις για τη σημασία της υπάρξεως L-ιδοπυρανοζυλο-δομών στο μόριο αμινογλυκοζιτών του τύπου της νεομυκίνης. Παρουσιάζεται επίσης η συνθετική τακτική που υιοθετήσαμε για να επιτύχουμε την (C-5')-επιμερίωση αυτών των πολύπλοκων μορίων , η οποία εν συντομία συνίσταται στην (C-5')-επιμερίωση της παρομαμίνης και της νεαμίνης (τμήματα της παρομομυκίνης και νεομυκίνης αντίστοιχα) και την εν συνεχεία βιομετατροπή των επιμερών προϊόντων στις 5'-επι- παρομομυκίνη , -νεομυκίνη , -ριβοσταμυκίνη και 6'-δεαμινο-6'-υδροξυ-5'-επι-ριβοσταμυκίνη .

γ) Στο 3^ο Κεφάλαιο παρουσιάζεται μιά βιβλιογραφική ανασκόπηση των σπουδαιότερων επιμεριώσεων που πραγματοποιήθηκαν σε μονοσακχαρίτες , ενώ στο 4^ο Κεφάλαιο παρουσιάζεται μιά αντίστοιχη βιβλιογραφική ανασκόπηση που αφορά τους αμινογλυκοζίτες .

Το Β' Μέρος της διατριβής αποτελείται από τα Κεφάλαια 5-8 και σ' αυτό παρουσιάζονται και σχολιάζονται οι συνθέσεις και άλλα πειραματικά αποτελέσματα που οδήγησαν στην ανάπτυξη μεθοδολογίας για την (C-5')-επιμερίωση της παρομαμίνης και της νεαμίνης , καθώς και η εφαρμογή αυτής της μεθοδολογίας στο μόριο της παρομαμίνης .

Πιό συγκεκριμένα στο Β' Μέρος περιέχονται :

α) Στο 5^ο Κεφάλαιο περιγράφεται η συνθετική πορεία που οδήγησε στην (C-5)-επιμερίωση του μεθυλο-α-D-γλυκοπυρανοζίτη, ο οποίος επελέγη ως ανάλογο της παρομαμίνης ώστε να εκτιμηθούν πειραματικά οι πιθανές συνθετικές πορείες που θεωρητικά μπορούν να οδηγήσουν στην (C-5')-επιμερίωση της τελευταίας (βλ. Σχήμα VI).

β) Στο 6^ο Κεφάλαιο περιγράφεται κατ' αντίστοιχο τρόπο η (C-5)-επιμερίωση του μεθυλο-6-αμινο-6-δεοξυ-α-D-γλυκοπυρανοζίτη, ο οποίος επελέγη ως ανάλογο της νεαμίνης για τον ίδιο όπως προηγουμένως σκοπό (βλ. Σχήμα VI).

γ) Στο 7^ο Κεφάλαιο περιγράφεται η μετατροπή του μεθυλο-β-L-ιδοπυρανοζίτη στο 6-αμινο-6-δεοξυ-παράγωγό του (βλ. Σχήμα X), ως μία εργασία μοντέλλο για την μετατροπή της 5'-επι-παρομαμίνης στην 5'-επι-νεαμίνη. Συζητούνται επίσης μία ασυνήθιστη επιμερίωση στον C-1 που παρατηρήθηκε κατά τις αντιδράσεις αυτές, καθώς και η διαμόρφωση των βενζυλιωμένων L-ιδοπυρανοζιτών σε διάλυμα.

δ) Στο 8^ο Κεφάλαιο περιγράφεται η εφαρμογή της αναπτυχθείσας μεθοδολογίας στο μόριο της παρομαμίνης (βλ. Σχήμα VII).

Το Γ' Μέρος αποτελείται από τα Κεφάλαια 9-12 και συνίσταται στην μελέτη ειδικών θεμάτων στερεοχημείας των μονοσακχαριτών ως επίσης και από περιγραφές και σχολιασμό συνθέσεων διαφόρων πυρανικών παραγώγων με βιολογικό ενδιαφέρον.

Πιό συγκεκριμένα :

α) Στο 9^ο Κεφάλαιο αναλύονται με κρυσταλλογραφία και φασματοσκοπία ¹H NMR οι παράγοντες που επηρεάζουν την περιστροφή του εξωκυκλικού τμήματος των D-εξοπυρανοζών γύρω από τον (C-5)-(C-6) δεσμό, μέσω της μελέτης της δομής μιάς σειράς παραγώγων της D-γλυκοπυρανόζης που διέφεραν μεταξύ τους ως προς τον 6-υποκαταστάτη. Οι παράγοντες αυτοί βρέθηκαν να είναι μιά έλξη μεταξύ των O-5 και O-6 οξυγόνων του τύπου "φαινόμενο gauche", μιά άπωση μεταξύ των O-4 και O-6 οξυγόνων του τύπου "1,3-syn-διαξονική" όπως και φαινόμενα επιδιαλυτώσεως, ενώ η θερμοκρασία είχε μικρή ή και μηδαμινή επίδραση στην μελετούμενη περιστροφή.

β) Στο 10^ο Κεφάλαιο εξετάζεται η οξειδωτική επίδραση οξέων κατά Lewis σε μερικώς βενζυλιωμένα σάκχαρα. Διαπιστώθηκε ότι η επίδραση Pb(OAc)₄ σε μερικώς βενζυλιωμένα σάκχαρα οδηγεί στο σχηματισμό διοξανικών ή διοξολανικών συστημάτων τα οποία είναι 1,2-trans-συμπυκνωμένα σε πυράνιο (βλ. Σχήμα VIII). Τα

συστήματα αυτά παρουσιάζουν καθορισμένη χειρομορφία στο νέο ασύμμετρο κέντρο που δημιουργείται και έτσι είναι χρήσιμα ενδιάμεσα για τη σύνθεση φυσικών προϊόντων .

γ) Στο 11^ο Κεφάλαιο παρουσιάζονται τα πλεονεκτήματα ενός καταλυτικού διφασικού συστήματος που χρησιμοποιήθηκε κατά τις συνθέσεις της διατριβής που απαιτούσαν βασική κατάλυση (στερεό NaOH / βενζόλιο ή στερεό NaOH / διχλωρομεθάνιο) . Το σύστημα παρουσίασε άριστα αποτελέσματα κατά την αλκαλική κατεργασία μορίων που είναι ευαίσθητα σε βάση και αποδείχθηκε κατάλληλο για την εκλεκτική βενζυλίωση υδροξυλομάδων σακχάρων , και

δ) Στο 12^ο Κεφάλαιο παρουσιάζεται μία νέα μέθοδος για την παρασκευή χειρομορφικών εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4 . Η μέθοδος αυτή είναι η μοναδική στο είδος της που επιτρέπει τη σύνθεση χειρομορφικών εξεν-2-πυρανοζουλοζών-4 παραγωγισμένων στον C-1 και τον C-6 (βλ. Σχήμα IX).

Το Δ' Μέρος της διατριβής περιλαμβάνει τέλος, τις λεπτομερείς πειραματικές περιγραφές των συνθέσεων , τους πίνακες NMR με τις χημικές μετατοπίσεις και τις σταθερές συζεύξεως των ενώσεων που συνετέθησαν , τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα για τις δομές που μελετήθηκαν , το ευρετήριο όρων καθώς και τις βιβλιογραφικές παραπομπές .

B I B Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

1. S.D. Gero , J. Cleophax , D. Mercier , M. Philippe , C.J. Pearce , B. Quiclet-Sire , D. Semeria , A.M. Sepulchre, "Excursions into the field of Aminocyclitol Antibiotics : A Bifurcated Attack by Fermentation and Chemical Approaches ." , Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products , 2nd Int. Conf. , Budapest (1983).
2. J. Davies , "Enzymes Modifying Aminocyclitol Antibiotics and Their Roles in Resistance Determination and Biosynthesis ." , στο "Aminocyclitol Antibiotics" , K.L. Rinehart , Jr. , T. Suami (Editors) , A.C.S. Symposium Series No. 125 , Washington D.C. (1980) , σελ. 323 .
3. K.L. Rinehart , Jr. , T. Suami , Πρόλογος του "Aminocyclitol Antibiotics" , K.L. Rinehart , Jr. , T. Suami (Editors) , A.C.S. Symposium Series No. 125 , Washington D.C. (1980) .
4. R.S. Egan , R.S. Stanaszek , M. Cirovic , S.L. Mueller , J. Tadanier , J.R. Martin , P. Collum , A.W. Goldstein, R. Larry Devault , A.C. Sinclair , E.E. Fager , L.A. Mitscher, J. Antibiotics , 30(1977)552 .
5. T. Deushi , M. Nakayama , I. Watanabe , T. Mori , H. Naganawah , J. Antibiotics , 32(1979)187 .
6. Y. Okami , K. Hotta , M. Yoshida , D. Ikeda , S. Konod , H. Umezawa , J. Antibiotics , 32(1979)964.
7. I. Watanabe , T. Deushi , I. Yamaguchi , K. Kamiya , M. Nakayama , T. Mori , J. Antibiotics , 32(1979)1066.
8. A. Whelton , H.C. Neu , "The Aminoglycosides , Kidney disease" , Vol. 2 , Marcel Dekker Inc., New York (1982).
9. A.N. Γρανίτσας , "Γενική Βιολογία" , Αριστοτέλειο Παν/μιο Θεσσαλονίκης , Θεσσαλονίκη (1981) , σελ. 487.
10. J. Davies , "Global destruction and resistance mechanisms in microbes" , Lecture at The Spetsai Summer School , September 1990 , Island of Spetsai , Greece .
11. J. Davies , D.I. Smith , Ann. Rev. of Microbiol. 32(1978)464
12. M. Brzezinska , R. Benveniste , J. Davies , P.J.L. Daniels , J. Weinstein , Biochemistry 11(1972)761.
13. Y. Matsushashi , T. Sawa , T. Kakeuchi , H. Umezawa , J. Antibiot. , 29(1976)204.
14. A.L. Smith , D.H. Smith , J. Infect. Dis. , 129(1974)391.
15. J. Davies , R. Benveniste , Ann. NY Acad. Sci. , 235(1974)130.

16. A.L. Smith , R.H. Smith , J. Infect. Dis. , 129(1974)391.
17. J. Williams , D. Northrop , Biochemistry , 15(1976)125.
18. P.C. Tai , B.J. Wallace , B.D. Davis , Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75(1978)275 .
19. A. Diedrichsen , J. Bang , H. Heding , J. Antibiot. , 30(1977)83.
20. L.E. Bryan , H.M. Van der Elzen , Antimicrob. Agents Chemother. , 12(1977)163.
21. H. Kornberg , "Nature and Control of Carbohydrate Transport by E. coli " , Abstracts of Lectures on "Global Regulation of Gene Expression in Microorganisms" , The Spetsai Summer School , September 1990 , Island of Spetsai , Greece .
22. J.E. Dowing , J. Davies , Microbiology 1974(1974)179 .
23. P. Courvalin , B. Weisblum , J. Davies , Proc. Natl. Acad. Sci. 74(1977)999 .
24. W.T. Shier , K.L. Rinehart , Jr. D. Gottlieb , Proc. Natl. Acad. Sci. USA 63(1969)198 .
25. K.L. Rinehart , Jr. , Pure Appl. Chem. 49(1977)1361 .
26. K.L. Rinehart , Jr. , "Biosynthesis and Mutasynthesis of Aminocyclitol Antibiotics" στο "Aminocyclitol Antibiotics", K.L. Rinehart , Jr. , T. Suami (Editors) , A.C.S. Symposium Series No. 125 , Washington , D.C. (1980), σελ. 335 .
27. S.J. Daum , "New Gentamicin - Type Antibiotics Produced by Mutasynthesis" , στο "Microbiology 1979" , D. Schlessinger (Ed.) , Am. Chem. Soc. for Microbiology , Washington D.C., (1979) , σελ. 312 .
28. Julian Davies , Προσωπική επικοινωνία .
29. α) R. Guerola , J.L. Ingraham , E. Cerda-Olmedo , Nature 230(1971)122 . β) R. Randazzo , G. Sermonti , A. Carere , J. Bignami , J. of Bacteriol. 113(1973)500 .
30. M. Yagisawa , T.S.R. Huang , J. Davies , J. Antibiot. 31(1978)809 .
31. M. Bibb , "Physiological and Morphological differentiation in Streptomyces" , Abstracts of Lectures on "Global Regulation of Gene Expression in Microorganisms" , The Spetsai Summer School , September 1990 , Island of Spetsai , Greece .
32. J. Davies , "Biosynthesis of Antibiotics" , Abstracts of Lectures on "Global Regulation of Gene Expression in Microorganisms" , The Spetsai Summer School , September 1990 , Island of Spetsai , Greece .
33. H. Kinashi et al. , Nature , 328(1987)454.
34. K. Ochi , J. Gen. Microbiol. , 132(1986)2621.
35. K. Ochi , J. Bacteriol. , 169(1987)3608.
36. J. Cundliffe , Ann. Rev. Microbiol. , 43(1989)207.
37. D.A. Hopwood , Proc. R. Soc. Lond. , B235(1988)121.
38. K. Thompson et al. , J. Bacteriol. , 151(1982)678.

39. K.F. Chater , *Biotechnology* , 8(1990)115.
40. D.A. Hopwood et al. , *Nature* , 314(1985)642.
41. K. E. Price , J. C. Godfrey , H. Kawagushi , *Adv. Appl. Microbiol.* 18(1974)293 .
42. R.D. Sitrin , F.R. Pfeiffer , J.P. Rosenbloom , D.J. Cooper , S.J. Schmidt , D. Peterson , G. Wellman , J.R.E. Hoover and J.A. Weisbach , *J. Antibiot.* , 33(1980)383.
43. S. Hannessian , J.-M. Vatele , *J. Antibiot.* , 33(1980)675.
44. T. Endo , D. J. Perlman , *J. Antibiot.* 25(1972)681 .
45. T. Suami , S. Nishiyama , Y. Ishikawa , S. Katsura , *Carbohydr. Res.* 56(1977)415 .
46. T. Suami , S. Nishiyama , Y. Ishikawa , S. Katsura , *Carbohydr. Res.* 53(1977)187 .
47. J. Cleophax , S. D. Gero , J. Leboul , M. Akhtar , J.E.G. Barnett , C. J. Pearce , *J. Am. Chem. Soc.* 98(1976)7110.
48. T. Suami , S. Nishiyama , Y. Ishikawa , S. Katsura , *Carbohydr. Res.* 53(1977)239 .
49. S. Umezawa , Y. Nishimura , H. Hineno , K. Watanabe , S. Koike , T. Tsuchiya , H. Umezawa , *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 45(1972)2847.
50. T. Suami , "Modification of Aminocyclitol Antibiotics" , στο "Aminocyclitol Antibiotics" , K.L. Rinehart , Jr. , T. Suami (Editors) , A.C.S. Symposium Series No. 125 , Washington D.C. (1980) , σελ.43 .
51. S. Ogawa , Y. Funaki , K. Iwata , T. Suami , *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49(1976)1975 .
52. J. P. H. Verheyden , D. B. Repke , T. C. Tompkins , J.G. Moffatt , "Synthesis of Analogs of Kanamycin B" στο "Aminocyclitol Antibiotics" , A.C.S. Symposium Series No. 125 , K.L. Rinehart , Jr. , T.Suami (Editors) , Washington, D.C. (1980) , σελ. 209.
53. S. J. Daum , D. Rosi , W. A.Goss , *J. Antibiot.* 30(1977)98.
54. R. T. Testa , G. H. Wagman , P. J. L. Daniels , M. S. Weinstein , *J. Antibiot.* 27(1974)917 .
55. P. J. L. Daniels , D. F. Rane , "Synthetic and Mutasyntetic Antibiotics Related to Sisomicin" , in "Microbiology - 1979" , D.Schlessinger (Editor) , "American Society for Microbiology" , Washington , D.C., 1979 , σελ. 314 .
56. T. Jikihara , T. Tsuchiya , S. Umezawa , H. Umezawa , *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 46(1973)3507 .
57. M. Kojina , A. Satoh , *J. Antibiot.* 26(1973)784 .
58. S. Umezawa , H. Umezawa , Y. Okaraki , T. Tsuchiya , *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 45(1972) 3624 .
59. H. Saeki , Y. Shimada , Y. Ohashi , M. Tajima , S. Sugawara , E. Ohki , *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* 22(1974)1145.
60. D. Ikeda , T. Tsuchiya , S. Umezawa , H. Umezawa , M.

- Hamada , J. *Antibiot.* 26(1973) 307 .
61. K. Takeda , A. Kinumaki , S. Okuno , T. Matsushita , Y. Ito , *J. Antibiot.* 31(1978)1039 .
62. T. Suami , S. Nishiyama , Y. Ishikawa , S. Katsura , *Carbohydr. Res.* 65(1978)57 .
63. Y. Nishimura , H. Umezawa , S. Umezawa , *Tet. Lett.* 22(1981)77 .
64. R. Albert , K. Dax , N. A. Gassner , A. E. Stutz , H. Weidmann , *Liebigs Ann. Chem.* (1985)644 .
65. J. A. Waitz , G. H. Miller , E. Moss , Jr. , P. J. S. Chiu , *Antimicrob. Agents Chemother.* 13(1978)41 .
66. P. J. L. Daniels , D. F. Rane , S. W. McCombie , R. T. Testa , J. J. Wright , T. L. Nagabhushan , "Chemical and Biological Modification of Antibiotics of the Gentamicin Group" , in "Aminocyclitol Antibiotics" , K.L.Rinehart Jr., T.Suami (Editors) , A.C.S. Symposium Series No 125, Washington , D.C. (1980) , σελ. 371 .
67. W. T. Shier , K. L. Rinehart , Jr. , D. Gottlied , *J. Antibiot.* 23(1970)51 .
68. W. T. Shier , K. L. Rinehart , Jr. , D. Gottlied , *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 63(1969)198 .
69. W. T. Shier , P. C. Schaefer , D. Gottlied , K. L. Rinehart , Jr. , *Biochemistry* 13(1974)5073 .
70. M. Kojima , A. Satoh , *J. Antibiot.* 26(1973)784 .
71. H. D. Taylor , H. Schitz , *J. Antibiot.* 29(1976)532 .
72. S. J. Daum , D. Rosi , W. A. Goss , *J. Antibiot.* 30(1977)98 .
73. R. T. Testa , G. H. Wagman , P. S. L. Daniels , *J. Antibiot.* , 27(1974)917 .
74. T. Torii , T. Tuchiya , I. Watanabe , S. Umezawa , *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55(1982)1178 .
75. I. Watanabe , T. Tsuchiya , S. Umezawa , H. Umezawa , *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50(1977)2369 .
76. H. Umezawa , T. Tsuchiya , R. Muto , S. Umezawa , *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 45(1972)2842 .
77. G. H. Miller , G. Arcieri , M. J. Weinstein , J. A. Waitz , *Antimicrob. Agents Chemother.* 10(1976)827 .
78. F. C. Luft , *J. Int. Med. Research* , 6(1978)286 .
79. M. J. Cron , J. G. Keil , J. S. Lin , M. V. Ruggeri , D. Walker , "The Selective N-Acylation of Kanamycin A" in K.L.Rinehart , T.Suami (Editors) , "Aminocyclitol Antibiotics" , A.C.S. Symposium Series No 125 , Washington , σελ. 247 .
80. α) H. Kawaguchi , T. Naito , S. Nakagawa , K. Fujisawa , *J. Antibiot.* 25(1972)695 . β) T. Naito , S. Nakagawa , Y. Abe , S. Toda , K. Fujisawa , T. Miyaki , H. Kashiyama , H. Ohkuma , H. Kawaguchi , *J. Antibiot.* 26(1973)297 .
81. H. Umezawa , K. Iinuma , S. Kondo , M. Hamada , K. Maeda , *J. Antibiot. (Tokyo)* 28(1975)340 .

82. J. J. Wright , J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1976)206 .
83. T. Suami , "Modification of Aminocyclitol Antibiotics" , in K. L. Rinehart , Jr. , T. Suami (Editors) , "Aminocyclitol Antibiotics" , A.C.S. Symposium Series No 125 , Washington, D.C. 1980 ,σελ. 43 .
84. K. Takeda , A. Kinumaki , S. Okuno , T. Matsishita , Y. Ito , J. Antibiot. 31(1978)1039 .
85. P. J. L. Daniels , D. F. Rane , "Synthetic and Mutasynthetic Antibiotics Related to Sisomicin" , in D. Schlessinger , (Editor) , "Microbiology - 1979" , American Society for Microbiology , Washington D.C. 1979 , σελ. 314 .
86. K. Takeda ,A. Kinumaki , H. Hayasaka , T. Yamaguchi , Y. Ito , J. Antibiot. 31(1978)1031 .
87. S. Hannessian , T. Takamoto , R. Masse , G. Patil , Can. J. Chem. 56(1978)1482.
88. S.Hanessian , R. Masse , G. Ekborg , Can. J. Chem. 56(1978)1492.
89. K. Matsuda , T. Tsuchiya , T. Torii , S. Umezawa , Bull. Chem. Soc. Jpn. 59(1986)1397.
90. S.Y. Ko , A.W.M. Lee , S. Masamune , L.A.Reed , K.B. Sharpless, F.J. Walker , Tetrahedron 46(1990)245 .
91. α) M.L. Wolfrom , J. Bernsmann , D. Horton , J.Org.Chem. 27(1962)4505 . β) B.Coxon , L.Hough , J.Chem.Soc. (1961)1643 .
92. α) J.S. Brimacombe , J.G.H. Bryan , A. Husain , M. Stacey, M.S. Tolley , Carbohydr.Res. 3(1967)318. β) W.M. Zu Reckendorf , Chem.Ber. 101(1968)380 . γ) D.T. Williams , J.K.N. Jones , Can.J.Chem. 45(1967)7.
93. R.L. Whistler , L.W. Doner , Methods Carbohydr. Chem. 6(1980)215 .
94. A.C. Richardson , Carbohydr. Res. 10(1969)395 .
95. Y. Ali , A.C. Richardson , J. Chem. Soc. (1968)1764.
96. α) J. Brimacombe , O. Ching , M. Starey , J. Am. Chem. Soc. (1969)1270 . β) P. Gill , M. Horner , L. Hough , A.C. Richardson , Carbohydr. Res. 17(1971)213 .
97. α) R. Kimmich , W. Voelter , Liebigs An. Chem. (1981)1100 . β) A. Malik , N. Afsa , M. Roosz , W. Voelter , Chem. Commun. (1984)1530 . γ) A. Malik , W. Kowollik , P. Scheer , N. Afsa , W. Voelter , Chem.Commun. (1984)1229 .
98. α) M.L. Wolfron , J. Bernsmann , D. Horton , J. Org. Chem. 27(1962)4505 . β) B. Coxon , L. Hough , J. Chem. Soc. (1961)1643 .
99. W. Szeja , Carbohydr.Res. 183(1988)135 .
100. R.W. Binkley , M.A. Abdulaziz , J.Org.Chem. 52(1987)4713 .
101. S. Hanessian , P.C. Tyler , Y. Chapleur , Tet.Lett. 22(1981)4583 .
102. Y. Chapleur , I. Grapsas , Carbohydr. Res. 141(1985)153 .

103. α) S.J. Danishefsky , D.M. Armistead , F.E. Wincott ,
H.G. Selnick , R. Hungate , J. Am. Chem. Soc.
111(1989)2967 . β) P. Boquel , Y. Chapleur , Tet.Lett.
31(1990)1869 .
104. α) K.E. Pfitzner , J.G. Moffatt , J. Am. Chem. Soc. ,
85(1963)3027 ; ibid , 87(1965)5670 . β) A.J. Manusco ,
D. Swern , Synthesis (1981)165 .
105. α) P.J. Beynon , P.M. Collins , W.G. Overend ,
Proc. Chem. Soc., London , (1964)342 . β) P.J. Beynon ,
P.M. Collins , P.T. Doganges , W.G. Overend , J.Chem.Soc.
C. (1966)1131 . γ) R.V. Lemieux , R.V. Stick ,
Aust. J. Chem. 28(1975)1799 . δ) I. Lundt , C.
Pedersen, Carbohydr.Res. 35(1974)187 . ε) C.L.Stevens et
al. , J.Org.Chem. 38(1973)4311 .
106. R.E. Arrick , D.C. Baker , D. Horton , Carbohydr.Res.
26(1973)441 .
107. R.W. Binkley , J.Org.Chem. 42(1977)1216 .
108. C.L. Brewer , R.D. Guthrie , J. Chem. Soc. Perkin I
(1974)657.
109. S. Hanessian , R. Masse' , T. Nakagawa , Can. J. Chem.
56(1978)1509 .
110. D.C. Baker , D. Horton , C.G. Tindall , Carbohydr.Res.
24(1972)192
111. O. Achmatowicz Jr. , M. Burzynska , Tetrahedron
38(1982)3507 .
112. B. Fraser-Reid , A. McLean , E. Usherwood , M. Yunker ,
Can. J. Chem. 48(1970)2877 .
113. O. Achmatowicz Jr. , G. Gryniewicz , B. Szechner ,
Tetrahedron 32(1976)1051 .
114. S. Hanessian , G. Rancourt , Can. J. Chem. 55(1977)1111.
115. P. Kovac , J. Hirsch , I. Tvaroska , R. Palovcik and T.
Sticzay , Coll. Czech. Chem. Commun. 41(1976)3804 .
116. P.J. Caregg and M. Haraldsson , Tetrahedron 46(1990)13 .
117. N.R. Williams , Adv. Carbohydr. Chem. 25(1970)109 .
118. N.K. Richtmyer , Meth. Carbohydr. Chem. 1(1962)107 .
119. S.E. Creasy , R.D. Guthrie , Chem. Commun. (1971)801 .
120. J.G. Buchanan , Meth. Carbohydr. Chem. 6(1980)135 .
121. α) J.G.Buchanan , Chem. Ind. (London) (1954)1484 ;
J. Chem. Soc. (1958)995 . β) J.G. Buchanan , R.
Fletcher, J. Chem. Soc. (1965)6316 .
122. R.J. Ferrier , N. Prasad , J. Chem. Soc. C (1969)575 .
123. α) R.E. Parker , N.S. Isaacs , Chem. Rev. 59(1959)73 ,
β) Jiri Jary , Karel Capek , Meth.Carbohydr.Chem. ,
6(1980)238 , γ) R.D.Guthrie , D.Murphy , J.Chem.Soc. ,
(1963)5288 , δ) S.E.Creasy , R.D.Guthrie , Chem.Commun. ,
(1971)801 , ε) D.R.Hicks , B.Fraser-Reid , Can.J.Chem. ,
53(1975)201 , σ) D.A.Prins , J.Am.Chem.Soc. , (1948)3955,
ζ) N.K.Richtmyer , Meth.Carbohydr.Chem. , 1(1962)107 .
124. M. Blanc-Muesser , J. Defaye' , D. Horton , Ji-Hsiung

- Tsai , Meth. Carbohydr. Chem. 6(1980)177 .
125. K.Matsuda , T.Tsuchiya , T.Torii and S.Umezawa , Bull.Chem.Soc.Jpn. 59(1986)1397 .
 126. U. Spohr , M. Zu Reckendorf , Liebigs Ann. Chem. (1982)821.
 127. B. Fraser-Reid , Acc. Chem. Res. 18(1985)547 .
 128. G.M. Cree , D.W. Mackie , A.S. Perlin , Can. J. Chem. 47(1969)511 .
 129. J.W. Llewellyn , J.M. Williams , Carbohydr. Res. 22(1972)221 .
 130. R.R. Schmidt , "Trends in Synthetic Carbohydr. Chem." , A.C.S. Symposium Series No. 386 , Washington DC 1989 , p. 182 .
 131. R.R. Schmidt , W. Frick , B. Haag-Zeino , S. Apparao , Tet. Lett. 28(1987)4045 .
 132. R.R. Schmidt , M. Maier , Tet.Lett. 26(1985)2065 .
 133. D.J. Pasto , C.C. Cumbo , J. Am. Chem. Soc. 86(1961)4343 .
 134. C.L. Stevens , D. Chitharanjan , J. Org. Chem. 40(1975)2474 .
 135. G. Berti , G. Cateleni , F. Colonna , L. Monti , Tetrahedron , 38(1982)3067 .
 136. H. Reimann , D. Cooper , A.K. Mallams , R.S. Jaret , A. Yehaskel , M. Kugelman , H.F. Vernay , D. Schumacher , J. Org. Chem. 39(1974)1451 .
 137. R.J. Ferrier , J. Chem. Soc. Perkin I (1979)1455 .
 138. B.F. Molino , J. Cusmano , D.R. Mootoo , R. Faghieh , B. Fraser-Reid , J. Carbohydr. Chem. 6(1987)479 .
 139. T.V. RajanBabu , G.S. Reddy , J. Org. Chem. 51(1986)5458 .
 140. B. Helferich , E. Himmen , Chem. Ber. 61(1928)1825 ;
ibid, 62(1929)2136 .
 141. α) H. Oediger , F. Moller , Angew. Chem. 79(1967)53 . β)
N. Sakairi , H. Kuzuhara , Tet. Lett. 23(1982)5327 .
 142. H.H. Baer , F.H. Matzo , L. Siemsen , Carbohydr.Res. 195(1990)225 .
 143. B.S. Iyengar , V. Kumar , W.A. Remers , Carbohydr.Res. 157(1986)95 .
 144. M. Mori , S. Tejima , T. Niwa , Chem. Pharm. Bull. 34(1986)4037 .
 145. H. Kuzuhara , H.C. Fletcher , Jr. , J. Org. Chem. 32(1967)2535.
 146. S. Usui , Y. Takagi , T. Tsuchiya , S. Umezawa , Carbohydr. Res. 130(1984)165 .
 147. α) W.M. Zu Reckendorf , Tetrahedron 19(1963)2033 . β)
S. Ogawa , K.L. Rinehart Jr. , G. Kimura and R.P. Johnson,
J. Org. Chem. 39(1974)812 .
 148. D. Horton , W. Weckerle , Carbohydr. Res. 44(1975)227 .
 149. T.Suami , S.Nishiyama , Y.Ishikawa , S.Katsura , Carbo-
hydr.Res., 53(1977)239 .
 150. T.Suami , S.Nishiyama , Y.Ishikawa , S.Katsura , Carbo-

- hydr.Res., 65(1978)57 .
151. S. Nichiyama , Y. Ishikawa , M. Yamazaki , T. Suami , Bull. Chem. Soc. Jpn . , 51(1978)555.
 152. J.P.H.Verheyden , D.B.Repke , T.C.Tompkins , J.G.Moffatt , "Synthesis of Analogs of Kanamycin B" in "Aminocyclitol Antibiotics" , A.C.S. Symposium Series No.125 , K.L.Rinehart Jr. , T.Suami (Editors) , Washington (D.C.) , 1980 , σελ. 209 .
 153. T.Suami , "Modification of Aminocyclitol Antibiotics" , in "Aminocyclitol Antibiotics" , A.C.S. Symposium Series No.125 , K.L.Rinehart Jr. , T.Suami (Editors) , Washington (D.C.) , 1980 , σελ.43 .
 154. T. Kobayashi , T. Tsuchiya and S. Umezawa , J. Antibiot. 23(1970)225.
 155. R.Albert , K.Dax , N.A.Gassner , A.E.Stutz , H.Weidmann, Liebigs Ann.Chem. , (1985)644 .
 156. Y. Nishimura , H. Umezawa , Tet. Lett. , 22(1981)77.
 157. T. Yoneta , S. Shibahara , T. Matsuno , S. Tohma , S. Fokatsu , S. Seki , H. Umezawa , Bull. Chem. Soc. Jpn. , 52(1979)1131.
 158. P.J.L.Daniels , D.F.Rane , S.W.McCombie , R.T.Testa , J.J.Wright , T.L.Nagabhusan , "Chemical and Biological Modification of Antibiotics of the Gentamicin Group" , in "Aminocyclitol Antibiotics" , K.L.Rinehart Jr. , T.Suami (Editors) , A.C.S. Symposium Series No.125 , Washington , D.C. (1980) , σελ. 371 .
 159. D.Horton , J.H.Lauterback , J.Org.Chem. , 34(1969)86 .
 160. F.Micheel , Ber. , 65(1932)262 .
 161. G.R.Barker , Meth.Carbohydr. Chem. , Vol. II (1963)168.
 162. V.S.Rao , A.S.Perlin , Carbohydr.Res. , 83(1980)175 .
 163. R.Albert , K.Dax , A.E.Stutz , H.Weidmann , J. Carbohydr. Chem. , 2(1983)279 .
 164. C.G.Casinovi , M.Framondino , G.Randazzo , F.Siani , Carbohydr.Res. , 36(1974)67 .
 165. M.Bessodes , D.Komiotis , K.Antonakis , Tet.Lett. , 27(1986)579 .
 166. M. Papachristou , "Etude de l' Hydrogenolyse du bois" , D.E.A. Chimie Moleculaire , Universite de Nancy I , September 1983 , Nancy - France .
 167. J.Defaye , Compt. Rend. , 255(1962)794.
 168. B. Helferich , E. Himmen , Ber. , 61(1928)1825 .
 169. M.Vilkas , Bull.Soc.Chim.Fr. , (1959)1401 .
 170. R.D.Bach , M.W.Klein , R.A.Ryntz , J.W.Holubska , J.Org.Chem. , 44(1979)2569 .
 171. R.E.Wing , J.N.BeMiller , Methods Carbohydr.Chem. , Vol. VI (1972)368 .
 172. P.J.Caregg , T.Iversen , S.Oscarson , Carbohydr.Res. , 50(1976)C12 .
 173. W.Szeja , Pol.J.Chem. , 55(1981)1503 .

174. D. Semeria , M. Philippe , J.-M. Delaumeny , A.-M. Sepulchre , S.D. Gero , *Synthesis* , (1983)710.
175. R. Eby and C. Schuerch , *Carbohydr. Res.* , 34(1974)79.
176. P.J. Garegg and B. Samuelsson , *J. Chem. Soc. Perkin I* , 54(1980)2866.
177. N. Sakairi and H. Kuzuhara , *Tet. Lett.* , 23(1982)5327.
178. H.C. Brown , W.R. Heydkamp , E. Breuer , W.S. Murphy , *J. Am. Chem. Soc.* , 86(1964)3565.
179. A.C. Cope and E.R. Trumbull , *Organic Reactions* , Vol. 11 (1960)317.
180. P.J. Garegg and B. Samuelsson , *J. Chem. Soc. Perkin I* , 54(1980)2866.
181. α) H.T. Clarke , H.B. Gillespie , S.Z. Weisshaus , *J. Am. Chem. Soc.* , 55(1933)4571. β) G.W. Gribble , C.F. Nutaitis, *Synthesis* , (1987)709.
182. B.S. Iyengar , V. Kumar and W.A. Remers , *Carbohydr. Res.* , 157(1986)95.
183. H. Kapnag , G. Charles , B.L. Sondengam and H. Hemo , *Tet. Lett.* , 39(1977)3469.
184. F.A. Davis and O.D. Stringer , *J. Org. Chem.* , 47(1982)1774.
185. W.W. Zajak , Jr. , T.R. Walters , M.G. Darcy , *J. Org. Chem.* , 53(1988)5856.
186. "Desktop Molecular Modeller" (DTMM) by J.C. Grabbe and J.R. Appleyard , distributed by Aldrich Chemical Company, Inc., Wisconsin -U.S.A.
187. S.Usui , Y.Takagi , T.Tsuchiya , S.Umezawa , *Carbohydr. Res.* , 130(1984)165 .
188. K. Matsuda , T. Tsuchiya , T. Torii and S. Umezawa , *Bull. Chem. Soc. Jpn.* , 59(1986)1397.
189. M.P. Georgiadis , K.L. Rinehart , αδημοσίευτα αποτελέσματα.
190. Σ. Κοτρέτσου , Ι. Γράφας , Μ. Γεωργιάδης , αδημοσίευτα αποτελέσματα .
191. G.D. Wu , A.S. Serianni and R. Barker , *J. Org. Chem.* . 48(1983)1750 .
192. A. Maradufu , G.M. Cree , *Can. J. Chem.* , 49(1971)3429.
193. K. Kakinuma , Y. Ogawa , T. Sasaki , H. Seto and N. Otake, *J. Am. Chem. Soc.* , 103(1981)5614.
194. W. Al-Feel , M. J. S. Ewad , C.J. Herbert and M. Akhtar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* , (1983)18 .
195. L.D. Hall , J.F. Manville and N.S. Bhacca , *Can. J. Chem.* , 47(1969)1.
196. L. Phillips and V. Wray , *J. Chem. Soc. (B)* , (1971)1618.
197. J.A. Schwarch and A.S. Perlin , *Can. J. Chem.* , 50(1972)3667.
198. R.U. Lemieux and J.C. Martin , *Carbohydr. Res.* , 13(1970)139.
199. H. Ohruï , H. Horiki , H. Kishi and H. Meguro , *Agric.*

- Biol. Chem. , 47(1983)1101.
200. Y. Nishida , H. Ohrui and H. Meguro , Tet. Lett. , (1984)1575.
201. V.S. Rao and A.S. Perlin , Can. J. Chem. , 61(1983)2688.
202. G.D. Wu , A.S. Serianni and R. Barker , J.Org. Chem . , 48(1983)1750.
203. H. Liu and K. Nakanishi , J. Am. Chem. Soc. , 103(1981)5591.
204. H.M. Berman and S.H. Kim , Acta Cryst. , B24(1968)897.
205. K. Borje Lindberg , Acta Cryst. , B32(1976)2017.
206. D.M. Mackie , A. Maradufu and A.S. Perlin , Carbohydr. Res. , 150(1986)23.
207. C. Altona and C.A.G. Haansnoot , Org. Magn. Reson. , 13(1980)417.
208. G. Winnewisser , M. Winnewisser , W. Gordy , J. Chim. Phys. , 49(1968)3465.
209. S. Wolfe , Accts. Chem. Res. , 5(1972)102.
210. N.S. Zefirov et al. , Tetrahedron , 27(1971)3111.
211. L. Phillips , V. Wray , J. Chem. Soc. Chem. Comm. , (1973)90.
212. E.L. Eliel , E. Juaristi , J. Am. Chem. Soc. , 100(1978)6114.
213. W.A. Szarek , D. Horton (Editors) , "The Anomeric Effect : Origin and Consequences" , Am. Chem. Soc. Symposium Series, Vol. 87 , Washington D.C. , 1979 .
214. N.S. Zefirov et al. , Tetrahedron , 32(1976)1211.
215. R.U. Lemieux , A.A. Pavia , Can. J. Chem. , 47(1969)4441.
216. R.U. Lemieux , Pure and Applied Chemistry , 27(1971)527.
217. R.U. Lemieux and S. Koto , Tetrahedron , 30(1974)1933.
218. Anthony J. Kirby , "The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen" , Springer-Verlag , Berlin - Heidelberg - New York , 1983 .
219. O.R. Martin , S. P. Rao , C.A.V. Hendricks and R.E. Mahnken , Carbohydr. Res . , 202(1990)49.
220. O.R. Martin , Tet. Lett. , 26(1985)2055.
221. O.R. Martin , S.P. Rao , H.A. El-Shenawy , K.G. Kurz and A.B. Cutler , J. Org. Chem. , 53(1988)3287.
222. M. del Carmen Cruzado and M. Martin-Lomas , Tet. Lett. , 27(1986)2497.
223. O.R. Martin and R.E. Mahnken , Chem. Commun. , (1986)497.
224. O.R. Martin , C.A.V. Hendricks , P.P. Deshpande , A.B. Cutler , S.A. Kane and S.P. Rao , Carbohydr. Res. , 196(1990)41.
225. R.A.W. Johnstone and A.H. Wilby , Chem. Rev. , 85(1985)129.
226. H. Hori , Y. Nishida , H. Ohrui and H. Meguro , J. Org. Chem. , 54(1989)1346.
227. M. Lj. Mihailovics , S. Konstantinovic and R. Vukicevic , Tet. Lett. , 27(1986)2287.

228. N. Bagget , K.W. Buck , A.B. Foster , J.M. Webber , J. Chem. Soc. , (1965)3401.
229. P.J. Garegg , L. Maron and C.-G. Swahn , Acta Chem. Scand., 26(1972)518.
230. M.E. Evans , Meth. Carbohydr. Chem., VIII(1980)313.
231. P.J. Garegg and C.-G. Swahn , Acta Chem. Scand. , 26(1972)3895.
232. A. Liptak , I.J. Jodal and P. Nanasi , Carbohydr. Res. , 44(1975)1.
233. M. Ek , P.J. Garegg , H. Hultberg and S. Oscarson , J. Carbohydr. Chem. , 2(1983)305.
234. V.M. Micovic , R.I. Mamuzic , D. Jeremic and M. Lj. Mihailovic , Tetrahedron , 20(1964)2279.
235. A. Liptak , P. Fugedi and P. Nanasi , Tetrahedron , 35(1979)1111.
236. A. Liptak , J. Imre , J. Harangi and P. Nanasi , Tetrahedron , 38(1982)3721.
237. J. Gelas , Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem. , 39(1981)71.
238. G.M.Cree , D.W.Mackie , A.S.Perlin , Can.J.Chem. , 47(1969)511 .
239. α) A. Liptak , J. Imre , P. Nanasi , Carbohydr. Res. , 114(1983)35. β) A. Liptak , J. Kerekgyarto , V. Popsavin, M. Kajtar-Peredy , L. Radics , J. Carbohydr. Chem. , 7(1988)337.
240. T. Bieg and W. Szeja , Synthesis , (1985)76.
241. K. Mori , Tetrahedron , 32,(1976)1979.
242. J. Adams , R. Frenette , Tet. Lett. , 28(1987)4773.
243. J.Y.C. Chan , L. Hough , A.C. Richardson , Chem. Commun. , 1151(1982).
244. α) F.E. Ziegler , J. Thottathil , Tet. Lett. , 22(1981)4883. β) P. DeShong , S. Ramesh , J. Perez , C. Bodish , Tet. Lett. , 23(1982)2243.
245. S. Hanessian , R. Rov , J. Am. Chem. Soc. , 101(1979)5839.
246. α) A. Rosenthal and L.B. Nguyen , Tet. Lett., (1968)2393. β) R.U. Lemieux and S.W. Gunner , Can. J. Chem. , 46(1968)397. γ) R.U. Lemieux and T.L. Nagabushan , Can. J. Chem., 46(1968)401.
247. α) F. Shafizadeh , Adv. Carbohydr. Chem. , 11(1956)263. β) R.U. Lemieux and M.L. Wolfrom , Adv. Carbohydr. Chem., 3(1948)337.
248. M.P. Georgiadis , "Medicinally Interesting Compounds from 2H-pyran-3(6H)-ones" , στο "Trends in Medicinal Chemistry '88 " , Pharmacochemistry Library , Vol. 12 , H. van der Goot , G. Domany , L. Pallos and H. Timmerman (Editors) , Elsevier Science Publishers B.V. , Amsterdam , 1989 .
249. C.G.Casinovi , M.Framondino , G.Randazzo , F.Siani , Carbohydr.Res. , 36(1974)67 .
250. O. Achmatowicz Jr. , R. Bielski , Carbohydr. Res. ,

- 55(1977)165.
251. B. Fraser-Reid , A. McLean , E.W. Usherwood and M. Yunker, *Can. J. Chem.* , 48(1970)2877.
252. α) J. Cleophax , S. Gero , J. Leboul , *Chem. Commun.* , (1973)710. β) J. Cleophax , S. Gero , J. Leboul , *Chem. Commun.* , (1975)11. γ) H. Paulsen , H. Tietz , *Chem. Ber.* , 113(1980)2616.
253. α) B. Fraser-Reid , D. Walker , *Can. J. Chem.* , 58(1980)2694. β) A. Rahman , B. Fraser-Reid , *J. Am. Chem. Soc.* , 107(1985)5576.
254. D. Plaumann , B. Fitzsimmons , B. Ritchie , B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* , 47(1982)941.
255. B. Fraser-Reid , B. Fitzsimmons , *Tetrahedron* , 40(1984)1279.
256. M. Isobe , Y. Tchikawa , T. Goto , *Tet. Lett.* , 4287(1981).
257. N. Holder , *Chem. Rev.* , 82(1982)287 (βλ. σχήμα XI , σελ. 294).
258. R. J. Ferrier and N. Prasad , *J. Chem. Soc. C* , (1969)570.
259. I.K. Grapsas , "Etude de la Reactivite de quelques sucres insatures ." , D.E.A. *Chimie Moleculaire* , Septembre 1983 , Universite de Nancy I , Nancy - France.
260. G. Gryniewicz , B. Barszak , A. Zamojski , *Synthesis* , (1979)364.
261. F. Gonzales , S. Lesage , A. Perlin , *Carbohydr. Res.* , 42(1975)267.
262. M. Georgiadis , E. Couladouros , *J. Org. Chem.* , 51(1986)2725.
263. R. Laliberte , G. Medawar , Y. Lefebvre , *J. Med. Chem.* , 16(1973)1084.
264. P. Card , *J. Org. Chem.* , 47(1982)2169.
265. H.B. Henbest , E.R.H. Jones , T.C. Owen , *J. Chem. Soc.* , 4909(1957).
266. S. Czernecki , C. Georgoulis , C.L. Stevens , K. Vijayakumaran, *Tet. Lett.* , 26(1985)1699.

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΟΡΩΝ

Σελίδα

D-Αλλόζη	57
Αμικασίνη	10,18,36
Αντίδραση Eischweiler-Clark	132,137
Αντίδραση Ferrier	75,255
Αντιδραστήριο Davis	138,297
Αντριαμυκίνη	78
Απόσπαση κατά Hoffmann	130,140
Απόσπαση κατά Core	130,132
Απραμυκίνη	7,10
ATP	14,16,17
9-BBN	126
Βιοσύνθεση αντιβιοτικών	21,22,166
Βιοσυνθετικές συστάδες	23,24
Biosynthetic clusters	23
Bialaphos	24
Βουτυροσίνη A και B	7,10,17,26,28,33,36,38
Branched-chain sugars	56
By-pass mechanism	12
Γενταμυκίνη	7,10,14,15,19,20,27,29,30,33,31,83
Catalytic transfer hydrogenolysis	199,215
Catalytic two-phase system (CTP)	107,245
Cloning	23
Curing agents	21
2-Δεοξυ-στρεπταμίνη	7,11,19,31,42,67,90
Διαμόρφωση -skew-	61
Διαμόρφωση 1C και C1	48,53,77,109,113,121,125,147
Διβεκασίνη	18,26,27
Diels-Alder	70
N,N-Διμεθυλίωση	132,135,136
Εξεν-4-πυρανοζίτες	69
Εξεν-5-πυρανοζίτες	75,78,108,121
Εξω-ανωμερικό φαινόμενο	177
Ενζυμα-μετατροπείς	13,14,15,16,17,18,21,22,23,40,43
Επίδραση γειτονικής ομάδας	53,54,60,62,66,81
5'-Επι-νεαμίνη	42,44,48,140,162
5'-Επι-νεομυκίνη	44
5'-Επι-παρομαμίνη	42,44,47,48,140,161
5'-Επι-παρομομυκίνη	44
5'-Επι-ριβοσταμυκίνη	45
Ερυθρονολίδιο A	59

Ημισύνθεση	18,21,90
L-Ιδόζη	67,79,80
L-Ιδοπυρανοζίτες	48,125,140,141,147
Ιδιότροφα	19,21
Ισοχρωμανικές δομές	197
Ισταμκίνη	7,10
Καναμκίνη Α και Β	7,10,15,25,26,27,28 29 30,33,36,86,88,89
Κινίνη	138
Κατάλυση μεταφοράς φάσεως	61,96,107,108 118,245,247,248
Λιβιντομκίνη Β	10,34
N-Μεθυλο-N'-νιτροζο-γουανιδίνη (NTG)	21
Μεταλλακτική βιοσύνθεση	18,19,90
(-)-α-Μουλτιστρατίνη	214
Μουτασύνθεση	18
Mutant D ⁻	19
Νεαμίνη	12,18,25,26,27,28,29 30,31 33,38,43,44,48,49,55,83,135,136
Νεοζαμίνη C	11,166
Νεομκίνη Β	7,10, 15,19,21,22,26,27 29,33,34,39,40,42,43,44,45
Νεομκίνη C	7,10,15,19,21,22,27,33,34,36
Νετιλμκίνη	10,18,36,38
L-Νταουνοζαμίνη	78
Νταουνορουμπισίνη	78
NTG	21
Ευλοστατίνη	7
Οξείδωση Pfitzner-Moffat	56,96
Osmotic shock treatment	14
Παροαμίνη	26,27,33,43,46,48,49,55,85,93,152
Παρομομκίνη	7,10,20,22,29,34,43,44,45,48,152
Πλασμίδια	13,17,18,21,22,24
Prelog-Djerassi λακτονικό οξύ	254
Ριβοσταμκίνη	7,10,15,19,26,27,28 30,31,33,34,38,40,45,166
D-Ριστοζαμίνη	78
Σανναμκίνη	7,10

Σισομυκίνη	7, 10, 19, 21, 25, 27, 29, 30 31, 33, 34, 36, 38, 74, 90, 91, 92
Σπεκτινομυκίνη	10, 12, 15, 214
Σποραρική	7, 10
Στρεπτομυκίνη	3, 10, 12, 15
Stringent response	23
Συστήματα μεταφοράς σακχάρων	16
1,3-syn-διαξονική άπωση	53, 54, 113, 148 168, 169, 170, 188
Τετραφωσφορική γουανοσίνη	23
Τομπραμυκίνη	7, 10, 14, 15
Υβριδομυκίνες	19
Φαινόμενο -gauche-	169, 176, 177, 186, 194
Φερομόνες	214, 254
Φορτιμυκίνη	7, 10
Φουντουμίνη	136
Friedel-Crafts	197
Χρυσανθεμικά δικαρβοξυλικά οξέα	254
Ψευδοσάκχαρα	75