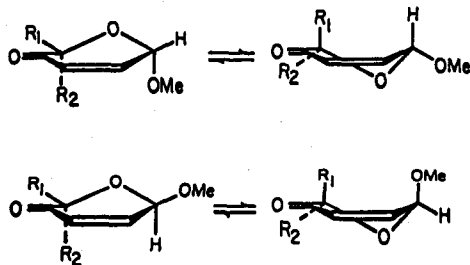


ΗΛΙΑΣ Α. ΚΟΥΛΑΔΟΥΡΟΣ  
ΧΗΜΙΚΟΣ



**ΣΥΝΘΕΣΗ**  
**ΑΝΤΙΚΟΚΚΙΔΙΑΚΩΝ ΚΑΙ**  
**ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΩΝ ΑΠΟ ΦΟΥΡΑΝΙΟ**  
**ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ**  
**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΕΙΑΣ ΤΟΥΣ ΜΕ ΝΜΡ**



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Υποβλήθηκε στην  
Ανωτάτη Γεωπονική Σχολή της Αθήνας.

ΑΘΗΝΑ 1984

Εισηγητής : Καθ. Μηνάς Π. Γεωργιάδης

"Η έγκριση της παρούσης διδακτορικής διατριβής υπό της  
'Ανωτάτης Γεωπονικής Σχολής 'Αθηνών δέν υποδηλοῦ ἀποδο-  
χὴν τῶν γνώμων τοῦ συγγραφέως"

(Νομ.5343/1932 ἀρθρ. 202)

Στους γονείς μου



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εργασία αυτή έγινε στο εργαστήριο Γενικής Χημείας της Ανωτάτης Γεωπονικής Σχολής της Αθήνας την περίοδο 1980-1984.

Η ανάθεση του θέματος έγινε από τον Καθ. Μ.Π. Γεωργιάδη, στον οποίο οφείλω τις θερμότερες ευχαριστίες για την συνεχή επίβλεψη της εργασίας και κυρίως για τον ζήλο του και τον ενθουσιασμό, με τον οποίο με καθοδήγησε. Ιδιαίτερα πρέπει να τον ευχαριστήσω για τα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR, 360 MHz καθώς επίσης και για ορισμένα φάσματα μάζας και πολλές στοιχειακές αναλύσεις, που πήρε στο Πανεπιστήμιο της Ουμπάνα στις ΗΠΑ.

Θερμές ευχαριστίες θέλω επίσης να εκφράσω στον Λέκτορα του εργαστηρίου Μ. Πολυσιού, για την βοήθειά του γύρω από τις φασματοσκοπικές μεθόδους ανάλυσης ( $^1\text{H}$  NMR και  $^{13}\text{C}$  NMR) και για την συνεργασία και τις χρήσιμες υποδείξεις του.

Τον Ε. Καθ. Α. Ντεληθέο του εργαστηρίου της Φαρμακολογίας του Ιατρικού Τμήματος της Αθήνας, ευχαριστώ πολύ για την συνεργασία του και την καθοδήγηση των αντιμικροβιακών πειραμάτων.

Τους Δρς Α. Τερζή και Δ. Μεντζαφό, του Κ.Π.Ε. Δημόκριτος ευχαριστώ πολύ για την κρυσταλλογραφική ανάλυση.

Την Δρ. Στασινοπούλου του Κ.Π.Ε. Δημόκριτος ευχαριστώ πολύ για τα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR στους  $-37^\circ\text{C}$  και  $45^\circ\text{C}$ .

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθ. Ν. Αλεξάνδρου του εργαστηρίου της Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου της Θεσσαλονίκης και το τεχνικό προσωπικό του για τα φάσματα μάζας και τις στοιχειακές αναλύσεις. Επίσης ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Δρ.Κ. Σκρέτα του Ε.Ι.Ε. και τον τεχνικό Κ. Σακελλάρη για τα φάσματα  $^{13}\text{C}$  NMR.

Ευχαριστίες απευθύνω επίσης για την συνεργασία τους και τις ευχάριστες συνθήκες εργασίας, στους επιστ. συνεργάτες του εργαστηρίου Β. Κωνσταντίνου και Σ. Χαρουτουνιάν και στο Ε.Δ.Τ.Π. Δ.Δάλα, Π. Κόντη, Ε. Τρικαλιώτου, Ζ. Θαλασσινού και Κ.Μυρική και ιδιαίτερα στον αγαπητό συνάδελφο Α. Τσεκούρα για την ζεστή ατμόσφαιρα που δημιούργησε στο εργαστήριο.

Ευχαριστώ ακόμα όλους τους συναδέλφους μου και παλιούς συγκροτητές μου που εργάζονται στο Κ.Π.Ε. Δημόκριτος, στο Ε.Ι.Ε. και στο Πανεπιστήμιο της Αθήνας για την βοήθεια που ο καθένας μου πρόσφερε

με τον τρόπο του.

Άπειρες ευχαριστίες και ευγνωμοσύνη εκφράζω τέλος στην σύντροφό μου Γ. Μανδραπήλια για την " αποκρυπτογράφιση " και δακτυλογράφιση των χειρογράφων μου.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Ελλάδα σήμερα κατατάσσεται στις χώρες που έχουν σχετική επάρκεια γεωργικών και κτηνοτροφικών προϊόντων, η παραγωγή της όμως είναι εξηρητημένη, κυρίως από τις πολυεθνικές φαρμακευτικές εταιρείες (φάρμακα, χημικά, ζωοτροφές κ.λ.π.). Δύο σημαντικές κατηγορίες φαρμάκων είναι τα αντιβιοτικά και τα αντικοκκιδιακά. Τα τελευταία αφορούν κυρίως την παραγωγή πουλερικών, τα οποία είναι μία φτηνή πηγή πρωτεϊνών.

Στόχος της διατριβής είναι η σύνθεση νέων αντικοκκιδιακών και αντιβιοτικών. Οι εργασίες στηρίζονται σε παλαιότερες αναφορές, για την σχετικά νέα κατηγορία ενώσεων, των 2H-πυραν-3(6H)-ονών, ότι παρουσιάζουν αντικοκκιδιακές και γενικότερες φαρμακευτικές ιδιότητες (αντιμικροβιακές, ανθελμιντικές, κ.α.). Πρώτη ύλη για την σύνθεση των ενώσεων αυτών είναι το φουράνιο, το οποίο παρασκευάζεται από ζαχαρούχα ή κυτταρινούχα υπολείμματα των γεωργικών βιομηχανιών και από υπολείμματα δημητριακών.

Στον τομέα των αντιβιοτικών, στόχος μας είναι, η εύρεση μίας νέας γενικής συνθετικής πορείας για την σύνθεση μονο- και δι-αμινοσακχαριτών και δισακχαριτών, τα οποία είναι δόκιμα αντιβιοτικά, κυρίως όμως διότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν υποστρώματα για την βιοσύνθεση νέων αντιβιοτικών (τομέας βιοτεχνολογίας).

Τέλος θεωρήσαμε απαραίτητο να διαλευκάνουμε την στερεοχημεία των ενώσεων της κατηγορίας αυτής, συμβάλλοντας έτσι στην διερεύνηση του τρόπου δράσης των παραπάνω φαρμάκων.

Στο Α' μέρος της διατριβής, στο Κεφ. 1, γίνεται μία σύντομη αναφορά στην ασθένεια της κοκκιδίωσης και στην χημειοθεραπεία της, στο Κεφ. 2 αναφέρονται όλες οι μέχρι σήμερα εργασίες πάνω στις 2H-πυραν-3(6H)-όνες και στο Κεφ. 3 γίνεται μία επισκόπηση των αμινοσακχαρών.

Στο Β' μέρος της διατριβής, στο Κεφ. 4 αναφέρεται σε έκταση ο λόγος που σχεδιάσαμε τις ενώσεις που συνθέσαμε και στα Κεφ. 5, 6, 7, 8, 9 και 10 συζητούνται οι συνθετικές πορείες και η στερεοχημεία των νέων ενώσεων. Τέλος στο Κεφ. 11 αναγράφονται τα βιολογικά αποτελέσματα και οι φαρμακευτικές ιδιότητες των νέων ενώ-

σεων.

Στο Γ' μέρος, γράφονται οι πειραματικές συνθήκες, οι πίνακες των φασμάτων IR,  $^1\text{H}$  NMR καθώς και η ερμηνεία των φασμάτων μάζας (MS).

Πριν από το Κεφ. 5 υπάρχει ο δισέλιδος Πίνακας Ο, στον οποίο συνοψίζονται σχηματικά οι συνθετικές πορείες και οι νέες ενώσεις. Για ευκολία του αναγνώστη οι ενώσεις αυτές αριθμούνται ξεχωριστά και μπροστά από το νούμερό τους μπαίνει το γράμμα Ο.

#### ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ac-	ακετυλ-
AcCoASH	ακετυλοσυνένζυμο Α
Ar-	αρυλ-
Bz-	βενζυλ-
m-CBA	m-χλωρο-βενζοϊκό οξύ
m-CPBA	m-χλωρο-υπερβενζοϊκό οξύ
DMF	διμεθυλοφορμαμίδιο
DSA	δεξοξυστρεπταμίνη
Et-	αιθυλ-
IR	υπέρυθρος ακτινοβολία
MS	φάσμα μάζας
Ms-	μεσυλ-
NBS	N-βρωμοηλεκτριμίδιο
$^1\text{H}$ NMR	πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός του $^1\text{H}$
$^{13}\text{C}$ NMR	" " " " $^{13}\text{C}$
PCC	υδροχλωρικό αλάτι του συμπλόκου της πυριδίνης με $\text{Cr}_2\text{O}_3$
PPA	μονο-υπερφθαλικό οξύ
Pyr	πυριδίνη
TLC	χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας
p-TsA	p-τολουενσουλφονικό οξύ

Τα Λατινικά γράμματα a και e χρησιμοποιούνται σαν δείκτες για να υποδηλώσουν την αξονική (axial) ή την ισημερινή (equatorial) διευθέτηση ενός υποκαταστάτη. Τα Ελληνικά γράμματα α, β, γ, ... χρησιμοποιούνται για να υποδηλώσουν την θέση ενός υποκαταστάτη σε ένα μόριο ή τον αύξοντα αριθμό μίας ένωσης.



# ΜΕΡΟΣ Α΄



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

## ΚΟΚΚΙΔΙΩΣΗ

Ο όρος "κοκκιδίωση" αναφέρεται στην ασθένεια που προκαλείται από την μόλυνση με ένα ή περισσότερα είδη κοκκιδίων<sup>1</sup>. Τα κοκκίδια είναι μία υποδιαίρεση της μεγάλης συνομοταξίας των Σποροζώων, τα οποία κατατάσσονται στα Πρωτόζωα. Υπάρχουν τόσα είδη κοκκιδίωσης, όσα είναι και τα είδη των κοκκιδίων<sup>2</sup>, το κάθε ένα με τα δικά του χαρακτηριστικά.

Η κοκκιδίωση εμφανίζεται σε όλα τα γεωγραφικά μήκη και πλάτη και σε όλα τα είδη των εκτρεφόμενων ζώων, αλλά εκεί όπου επιφέρει τις μεγαλύτερες οικονομικές καταστροφές, είναι στην παραγωγή πουλερικών. Η ασθένεια χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη καταστροφή του εντερικού επιθηλίου που οδηγεί στο θάνατο, αλλά συχνότερα προκαλεί νοσηρότητα και υποφαγία, με αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού ανάπτυξης ή την απώλεια βάρους, σε βαθμό ανάλογο με το είδος του κοκκιδίου και το μέγεθος της προσβολής.

Ο έλεγχος της ασθένειας αυτής που συνεπάγεται βελτίωση των συνθηκών παραγωγής πουλερικών, ξεκίνησε πριν από το 1940 με την χρήση "ανθέων θείου", ξιδιού και διαφόρων αλχημειών, για να φτάσει σήμερα στη χρήση συνδιασμού μέτρων υγιεινής και χημειοθεραπείας. Η βελτίωση των συνθηκών παραγωγής πουλερικών έχει μεγάλη οικονομική σημασία, καθώς, όπως αναφέρεται<sup>3</sup>, είναι μία από τις φτηνότερες πηγές κρέατος.

### 1.1. ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

Από τα πολλά γένη των κοκκιδίων, εκείνο στο οποίο ανοίκουν τα είδη με την μεγαλύτερη οικονομική σημασία για τα εκτρεφόμενα πούλια, είναι το γένος *Eimeria*. Στο γένος αυτό κατατάσσονται τα είδη: *E. acervulina*, *E. tenella*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. mivattii*, *E. necatrix*, *E. hagani*, *E. mitis* και *E. praecox*. Από αυτά, μόνο τα έξη πρώτα έχουν οικονομική σημασία, όσον αφορά το μέγεθος της ασθένειας που προκαλούν. Η *E. necatrix* και η *E. tenella* είναι τα πιο επικίνδυνα είδη. Προκαλούν γρήγορη εξέλιξη της ασθένειας με βαρεια συμπτώματα (εκτετεμένες αιμορραγίες, μεγάλη θνησιμότητα, κ.α.).

Ο επταήμερος κύκλος της *Eimeria Tenella*, που παρουσιάζει ελάχιστες διαφορές από τους κύκλους των άλλων ειδών του ίδιου γένους, είναι συνοπτικά ο ακόλουθος<sup>1</sup>:

Α' ημέρα: Ο παρασιτισμός αρχίζει μόλις ένα πουλί λάβει με την τροφή ή με το νερό μία ωκύστη με σποροζωΐδια. Με την μηχανική δράση του στομαχιού και με τα ένζυμα της πέψης σπάει η μεμβράνη της ωκύστης και ελευθερώνονται τα σποροζωΐδια, τα οποία εισχωρούν στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου.

Β' ημέρα: Οι πυρήνες των παράσιτων πολλαπλασιάζονται ασεξουαλικά με πολλαπλή σχάση, γνωστή σαν σχιζογονία.

Γ' ημέρα: Τα πολλαπλασιασμένα κύτταρα εισέρχονται σε άλλα επιθηλιακά κύτταρα συνεχίζοντας τον πολλαπλασιασμό τους.

Δ' ημέρα: Οι ιστοί που περιέχουν τα παρασιτικά κύτταρα διογκώνονται υπερβολικά και καταστρέφονται.

Ε' ημέρα: Κατά την τέταρτη και πέμπτη ημέρα του κύκλου αρχίζουν να εμφανίζονται τα συμπτώματα της ανορεξίας και της αιμορραγίας. Τα νέα παρασιτικά κύτταρα αρχίζουν να διαμορφώνονται σε θηλυκά και αρσενικά.

ΣΤ' ημέρα: Τα θηλυκά και αρσενικά παρασιτικά κύτταρα διαπίσνονται κατά ζεύγη και σχηματίζουν νέες ωκύστες.

### 1.2. ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Επειδή οι ωκύστες είναι εξαιρετικά ανθεκτικές σε πολλά χημικά αντιδραστήρια, όπως 5% φορμαλίνη, 5%  $\text{CuSO}_4$ , 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 5%  $\text{KI}$

ή  $\text{CH}_3\text{COOOH}$ , η απολύμανση των ορνιθοτροφείων είναι πολύ δύσκολη. Η αμμωνία και το  $\text{CH}_3\text{Br}$  καθώς και η μεγάλη θερμοκρασία ( $65^\circ\text{C}$  για 15 λεπτά), έχουν αποδειχθεί ότι είναι τα καλύτερα αποστηρωτικά μέσα, αλλά δεν μπορούν να εφαρμοστούν εύκολα κατά την διάρκεια της παραγωγής. Λόγω της μεγάλης ανθεκτικότητας των ωοκυστών και της εύκολης μεταφοράς τους, κάτω από οποιεσδήποτε συνθήκες, ακόμα και σε ένα ορνιθοτροφείο, που χρησιμοποιείται για πρώτη φορά, υπάρχουν μεγάλες πιθανότητες να εμφανιστεί η κοκκιδίωση. Αφού λοιπόν η ασθένεια δεν μπορεί να εξαληφθεί, πρέπει τουλάχιστον να καταπολεμηθεί.

### 1.3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΟΚΚΙΔΙΩΣΗΣ

Η παρατήρηση ότι, τα πουλιά ενός πτηνοτροφείου, που επιζούν από μία επιδημία κοκκιδίωσης, γίνονται ανθεκτικά στην ασθένεια, οδήγησε την έρευνα στη μελέτη του μηχανισμού ανοσίας του οργανισμού και στην ενίσχυσή του με εμβολιασμό<sup>1</sup>. Πολλοί ερευνητές αναφέρουν περιπτώσεις εμβολιασμών επί 2-3 μήνες, οι οποίες δημιουργούν ανοσία μέχρι και 18 μήνες<sup>4</sup>.

Μέχρι σήμερα όμως, ούτε ο μηχανισμός της ανοσίας έχει ανακαλυφθεί, αλλά ούτε και η μέθοδος του εμβολιασμού έχει τελειοποιηθεί έτσι, ώστε να μπορεί να εφαρμοσθεί οικονομικά σε μεγάλες παραγωγές. Επί πλέον η ανοσία μπορεί να επηρεασθεί από πολλούς παράγοντες, όπως από φάρμακα, από άλλες ασθένειες (π.χ. ασθένεια του Marek<sup>5</sup>) και να εμφανιστεί επιδημία κοκκιδίωσης πολύ απότομα με καταστροφικά αποτελέσματα.

Περιορισμένη είναι επίσης και η πρόοδος στο τομέα της δημιουργίας ανθεκτικών διασταυρώσεων<sup>1</sup>.

Σήμερα η κοκκιδίωση αντιμετωπίζεται κατά κύριο λόγο με την χημειοθεραπεία και η χρηματοδότηση της έρευνας (που γίνεται κυρίως από τις πολυεθνικές φαρμακευτικές εταιρίες) στρέφεται κυρίως προς αυτόν τον τομέα, επειδή δίνει γρηγορότερα, αν και προσωρινά, αποτελέσματα.

### 1.4. Η ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΟΚΚΙΔΙΩΣΗΣ

Η χρήση χημικών μέσων για την καταπολέμηση της κοκκιδίωσης είναι προς το παρόν αναπόφευκτη. Τα διάφορα χημικά μέσα ονομάζο-

νται κοκκιδιοστατικά ή αντικοκκιδιακά, εφόσον σταματούν την ανάπτυξη των κοκκιδίων και κοκκιδιοκτόνα εφόσον τα σκοτώνουν. Στη βιβλιογραφία οι δύο πρώτοι όροι χρησιμοποιούνται σαν ταυτόσημοι, η δε χρήση τους δεν ανταποκρίνεται πάντα στην πραγματικότητα, διότι πολλά χημικά μέσα έχουν ταυτόχρονη δράση. Από πολλούς έχει προταθεί ο όρος αντικοκκιδιακά να χρησιμοποιείται με την θεραπευτική έννοια και όχι με τον τρόπο δράσης. Την ορολογία αυτή θα χρησιμοποιήσουμε και εδώ.

Γρήγορα έγινε κατανοητό ότι η διάγνωση της ασθένειας σε προχωρημένο στάδιο (δηλ. μετά την 3η και 4η ημέρα, όπου και τα πλέον εμφανή συμπτώματα) είναι μάταιη, γιατί οι δόσεις των φαρμάκων που απαιτούνται για θεραπεία είναι υπερβολικές και η αποτελεσματικότητά τους μικρή. Αυτό συμβαίνει διότι τα περισσότερα αντικοκκιδιακά είναι δραστικά μόνο στην ασεξουαλική περίοδο του κύκλου του παράσιτου. Έτσι κρίθηκε απαραίτητο να χρησιμοποιούνται τα αντικοκκιδιακά σαν προφυλακτικά παρά σαν θεραπευτικά μέσα.

Ένα άλλο γενικό συμπέρασμα από τα πρώτα στάδια της έρευνας πάνω στην κοκκιδίωση, ήταν ότι χρειάζεται συνδιασμός φαρμάκων, διότι τα περισσότερα αντικοκκιδιακά δεν είναι "ευρείας δράσεως", δηλαδή δεν είναι δραστικά απέναντι σε όλα τα είδη των κοκκιδίων.

Μερικά από τα βασικά χαρακτηριστικά που πρέπει να έχουν τα αντικοκκιδιακά (γιά τα εκτρεφόμενα ζώα γενικά) είναι<sup>1</sup>:

1. Να ανακόπτουν την ανάπτυξη τουλάχιστον 3-4 ειδών κοκκιδίων, προφυλάσσοντας τα εκτρεφόμενα ζώα και κυρίως τα πουλερικά από νοσηρότητα και θάνατο.
2. Να μην είναι τοξικά στη θεραπευτική τους δόση.
3. Να αυξάνουν την όρεξη των προσβεβλημένων πουλιών.
4. Να μην επηρεάζουν την ανάπτυξη.
5. Να μην επηρεάζουν το φτέρωμα.
6. Να ταιριάζουν με τα άλλα χημικά πρόσθετα της διατροφής.
7. Να μην προκαλούν ερεθισμούς.
8. Να μην επηρεάζουν την αναπαραγωγή (π.χ. να μην προκαλούν τερατογέννηση).
9. Να αποβάλλονται γρήγορα από τον οργανισμό και να μη συσσωρεύονται στους ιστούς.
10. Να μην είναι βλαβερά σε άλλα ζώα ή στον άνθρωπο.
11. Να αναμιγνύονται εύκολα με την τροφή, να είναι σταθερά σε όλες τις διαδικασίες προετοιμασίας και αποθήκευσης της τροφής.

και επομένως να μην είναι υγροσκοπικά, ούτε να έχουν ηλεκτροστατικές ιδιότητες.

12. Να ανιχνεύονται εύκολα στην τροφή και στους ιστούς.

13. Να έχουν επιπλέον δραστηριότητες (π.χ. αντιβακτηριακές, ανθελμινθικές, μυκητοκτόνες).

14. Να είναι χαμηλού κόστους.

15. Να μην είναι τοξικά σε καμμία ηλικία.

16. Να μην έχουν καμμία ισχυρή γεύση ή οσμή.

17. Να μην επηρεάζουν το μηχανισμό ανοσίας του πουλιού.

18. Τέλος δεν πρέπει τα κοκκίδια να αναπτύσσουν αντοχή στο αντικοκκιδιακό σε μικρό χρονικό διάστημα.

Το πρόβλημα της αντοχής που αναπτύσσουν τα κοκκίδια στα αντικοκκιδιακά είναι πολύ σημαντικό<sup>6</sup>. Το φαινόμενο συμβαίνει σε μικρή ή μεγάλη κλίμακα, με όλα τα αντικοκκιδιακά. Αναφέρονται για παράδειγμα τα: σουλφακίνοξαζίνη, σουλφαμεθαζίνη, νιτροφουραζόνη και νικαρβαζίνη, για τα οποία έχει παρατηρηθεί<sup>7</sup> ότι μετά 20-30 επανειλημμένες χρήσεις η *E. tenella* γίνεται ανθεκτική. Υπάρχουν ισχυρότατα αντικοκκιδιακά, τα οποία δεν κυκλοφόρησαν στο εμπόριο, επειδή οι ωκύστες αναπτύσσουν ανθεκτικότητα μετά από 8-10 επανειλημμένες χρήσεις<sup>8</sup>. Μερική λύση του προβλήματος αυτού αποτελεί η χρήση μίγματος αντικοκκιδιακών. Συχνά οι παραγωγοί καταφεύγουν σε αλλαγή των φαρμάκων, μέσα σε πολύ μικρά χρονικά διαστήματα, αλλά πάντα υπάρχει η ανάγκη για τη χρήση νέων αντικοκκιδιακών.

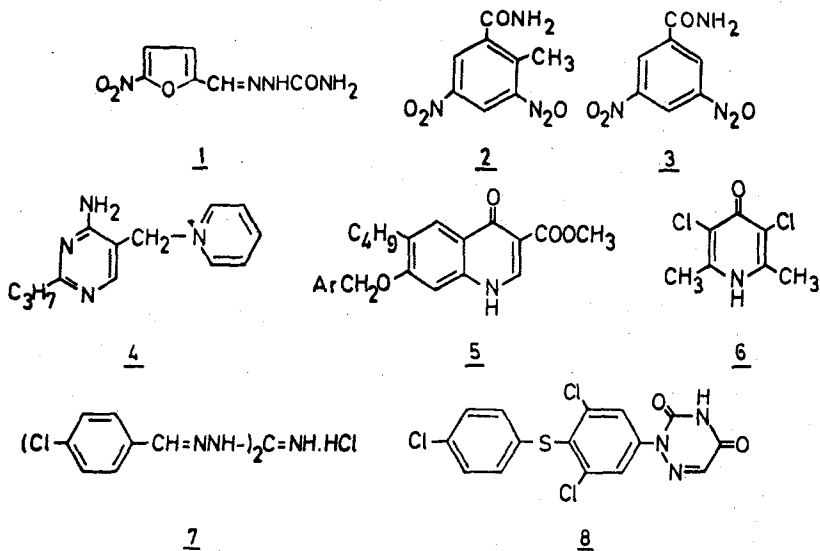
#### 1.5. ΑΝΤΙΚΟΚΚΙΔΙΑΚΑ

Μέχρι το 1936 η χημειοθεραπεία ελάχιστα βοήθησε την παραγωγή πουλιών. Πρώτοι οι Herrick και Holmes (1936)<sup>9</sup> αναφέρουν ότι η χρήση θείου σε ποσοστό 1,5% στην τροφή ελαττώνει την θνησιμότητα που προκαλεί η *E. tenella*. Παρόλο που το θειάφι ήταν πολύ τοξικό για γενική χρήση, άνοιξε το δρόμο για την χρήση των σουλφοναμιδών τρία χρόνια αργότερα (Levine, 1939)<sup>10</sup>.

Στην αρχή τα "υπέροχα φάρμακα" θεωρήθηκαν πανάκεια κατά της αρρώστειας, αλλά γρήγορα τα αποτελέσματα της τοξικότητάς τους έφεραν μία ισορροπία στην κατάσταση. Η κακή χρήση αντικοκκιδιακών συχνά προκαλούσε μεγαλύτερες απώλειες από την ίδια την κοκκιδίωση.

Ονομαστικά οι σπουδαιότερες κατηγορίες των αντικοκκιδιακών

που κυκλοφορούν στο εμπόριο ή αναφέρονται στην βιβλιογραφία είναι: νιτροφουράνια<sup>3</sup> (π.χ. νιτροφουραζόνη,<sup>1</sup>), νιτροβενζαμίδια (π.χ. 3,5-δινιτρο-2-μεθυλοβενζαμίδιο, ζοαλένιο<sup>11</sup>, 2,3,5-δινιτροβενζαμίδιο<sup>12,3</sup>), ανταγωνιστές θειαμίνης (π.χ. αμπρόλιουμ<sup>13,14,4</sup>, και παράγωγά του), διθειοκαρβαμιδικά (π.χ. τετραμεθυλοθειουραμικό δισουλφίδιο<sup>15</sup>  $\{(CH_3)_2NCSS\}_2$ ), κινολόνες, (π.χ. μεθυλοβενζοκουεΐτ<sup>6,17,5</sup>), κλοπιδόλη (3,5-διχλωρο-2,6-διμεθυλ-4-πυριδόνη<sup>18,19,6</sup>), γουανιδίνες (π.χ. ροδενίνη, 1,3-δισ-(4-χλωροβενζυλιδεναμινο)-γουανιδίνη<sup>20, 21,7</sup>), ανάλογα ουρακίλης (π.χ. 1-3,5-διχλωρο-(p-θειοφαινυλ-χλωρο-6-αζουρακίλη<sup>22,23,8</sup>) κ.α.<sup>24</sup> Επίσης οι κατηγορίες των σουλφοναμιδών, ιονοφόρων αντιβιοτικών και πυρανονών που εξετάζονται λεπτομερέστερα παρακάτω.



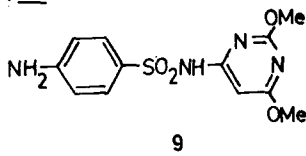
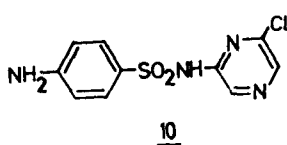
Σε όλες τις κατηγορίες και για όλα τα είδη των φαρμάκων, η βιβλιογραφία αναφέρεται, παράλληλα με την αντικοκκιδιακή τους δράση, στα ελαττώματά τους, κυρίως λόγω τοξικότητας. Ακόμα και σήμερα τα χρησιμοποιούμενα μίγματα αντικοκκιδιακών δεν αποτελούν την τελική λύση στο πρόβλημα. Προβλήματα τοξικότητας, εθισμού, αποτελεσματικότητας σε όλα τα στάδια της ασθένειας, (προληπτικά ή θεραπευτικά) καθώς και κόστους, παραμένουν και η έρευνα στον τομέα αυτό συνεχίζεται.



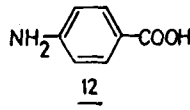
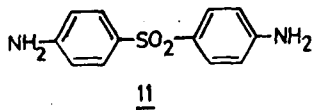
1.5.1. Σουλφοναμίδες και σουλφόνες

Οι σουλφοναμίδες ήσαν από τα πρώτα "υπέροχα φάρμακα" που χρησιμοποιήθηκαν κατά την διάρκεια και μετά από τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο<sup>10,25,26</sup>. Βαθμηδόν ανακαλύφθηκε ότι η χρήση τους προκαλούσε σημαντικές φυσιολογικές και μεταβολικές μεταβολές στα πουλιά. Η θεραπευτική δόση απείχε πολύ λίγο από την τοξική και χρειαζόταν μεγάλη προσοχή στη χρήση, ανάλογα με την διάρκεια της θεραπείας, την ηλικία των πουλιών κ.λ.π. Σήμερα στις περισσότερες χώρες οι σουλφοναμίδες επιτρέπεται να χορηγούνται σε πάρα πολύ μικρές δόσεις, σαν πρόσθετα στα μίγματα άλλων αντικοκκιδιακών.

Χαρακτηριστικά της κατηγορίας αυτής είναι η σουλφαδιμεθοξίνη<sup>27,9</sup>, και η σουλφαχλωροπυραζίνη<sup>28,10</sup>.



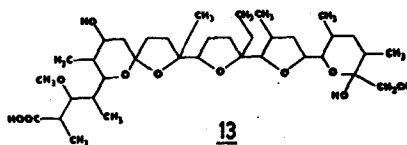
Επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί εν μέρει σαν αντικοκκιδιακά και μερικά ανάλογα της 1,4-διαμινοδιφαινυλοσουλφόνης (DDS), γνωστής περισσότερο σαν δαψόνης 11, της οποίας η κύρια χρήση, ακόμα και σήμερα, απαντάται στη θεραπεία της λέπρας.



Η αντικοκκιδιακή δράση όλων των σουλφο-φαρμάκων ανταγωνίζεται από το p-αμινοβενζοϊκό οξύ<sup>29</sup>(PAB),12, το οποίο σημαίνει ότι αυτά τα φάρμακα εισέρχονται (διαταράσσουν) στον μεταβολικό κύκλο PAB-φολικού οξέως του παράσιτου. Επίσης έχει αποδειχθεί η σύζευξή τους με πρωτεΐνες, μέσω της αμινομάδας του βενζολικού πυρήνα<sup>30</sup>.

1.5.2. Ιονοφόρα

Αντιπροσωπευτικό αντικοκκιδιακό στη κατηγορία αυτή είναι η μονενσίνη,13. Είναι μεταβολίτης που παράγεται κατά την διάρκεια της ανάπτυξης του στρεπτομύκητα κινναμονένση (*Streptomyces cinnamonensis*).



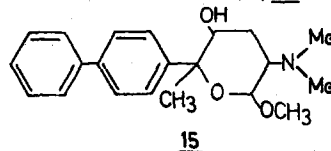
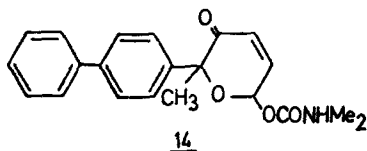
Η μονενσίνη και παράγωγα αυτής που ανακαλύφθηκαν πρόσφατα σε άλλους μύκητες<sup>31</sup>, είναι τα μοναδικά φυσικά προϊόντα που δείχνουν τόσο μεγάλη αντικοκκιδιακή δράση<sup>32</sup>, σε σχετικά χαμηλή δόση. Δρουν στην αρχή του ασεξουαλικού κύκλου και είναι μάλλον κοκκιδιοκτόνα παρά κοκκιδιοστατικά<sup>33</sup>.

Η δράση της μονενσίνης και γενικά των αιθέρων στέμματος, δηλαδή των ενώσεων που περιέχουν αλυσίδες ετεροατόμων εναλασσόμενων με ένα ή δύο άτομα άνθρακα, πιστεύεται ότι οφείλεται στο ότι σχηματίζουν λιπόφιλα χηλικά σύμπλοκα με μικρά κατιόντα, όπως  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $H^+$  κ.λ.π. Έχει βρεθεί ότι η μονενσίνη επηρεάζει την μεταφορά  $K^+$  στα μιτοχόνδρια του συκωτιού του αρουραίου<sup>34</sup>. Το αποτέλεσμα είναι να παρεμποδίζονται διάφορες ζωικές λειτουργίες των μιτοχονδρίων, όπως οι οξειδώσεις του υποστρώματος και η υδρόλυση του ATP. Άλλοι ερευνητές πιστεύουν ότι η δράση του οφείλεται στο ότι κάνει μερικές κυτταρικές μεμβράνες διαπερατές από μικρά κατιόντα<sup>35</sup>.

Σήμερα η μονενσίνη είναι το περισσότερο χρησιμοποιούμενο αντικοκκιδιακό στις Η.Π.Α., για όλα τα εκτρεφόμενα ζώα, η δε ζήτηση σε νέα αντικοκκιδιακά και μάλιστα της κατηγορίας των ιονοφόρων αυξάνεται<sup>31α</sup>.

### 1.5.3. Πυρανόνες

Αυτή την ομάδα των χημικών ενώσεων πραγματεύεται κυρίως η υπόλοιπη εργασία. Σαν αντικοκκιδιακά, έχουν χρησιμοποιηθεί μόνο σε εργαστηριακό επίπεδο με θετικά αποτελέσματα<sup>41</sup>. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε την 2-(4'-διφαινυλο)-6-(διμεθυλαμινο-καρβονυλοξυ)-2-μεθυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνη<sup>41, 14</sup>, και την 6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-(4'-διφαινυλο)-5-(διμεθυλαμινο)-τετραυδρο-2H-πυραν-3-όλη<sup>42, 15</sup>.

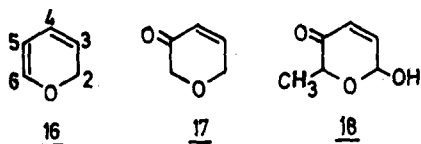


Το επόμενο κεφάλαιο αναφέρεται εκτενέστατα στο ιστορικό, την σύνθεση, την στερεοχημεία και τις ιδιότητες των ενώσεων αυτής της κατηγορίας.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ

Ονομάζουμε 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες, 17, τα παράγωγα του 2Η-πυρανόιου, 16, τα οποία είναι κορεσμένα στην θέση 6 και έχουν μία κετονομάδα στη θέση 3. Για παράδειγμα η ένωση 18 ονομάζεται 2-μεθυλο-



6-υδροξυ-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη.

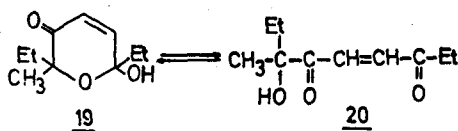
Στην αρχή της βιβλιογραφίας υπάρχει μία σύγχυση, διότι μία ομάδα ερευνητών ονομάζει αυτήν την κατηγορία των ενώσεων με βάση την ονοματολογία των σακχάρων. Έτσι το 18 ονομάζεται 2,3,6-τρι-δεξοξυ-DL-εξ-2-ενοπυρανοζ-4-ουλόζη. Αργότερα όμως επικράτησε η άλλη ονοματολογία σαν ορθότερη και χρησιμοποιείται και από τα Chemical Abstracts.

Παρακάτω εκθέτονται σε ξεχωριστά κεφάλαια οι τρόποι σύνθεσης αυτών των μορίων, η στερεοχημεία τους, καθώς και τα παράγωγά τους, δηλαδή οι συνθετικές τους δυνατότητες.

#### 2.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΗΣ

##### 2.1.1. Ιστορικό

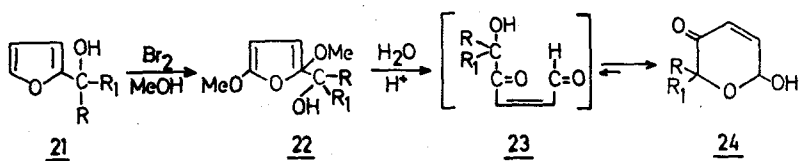
Η πρώτη σύνθεση 2Η-πυραν-3(6Η)-όνης έγινε μάλλον τυχαία, από Αυστραλούς ερευνητές το 1969<sup>36</sup>, στην προσπάθειά τους να συνθέσουν την ορμόνη juvenile από 2-αιθυλο-5-(1-υδροξυ-1-μεθυλοπροπυλ)-φουράνιο. Αναφέρουν την σύνθεση της 2,6-διαιθυλο-2-μεθυλο-6-υδροξυ-2Η-πυραν-3(6Η)-όνης, 19, σε ισορροπία με την ανοικτή μορφή της, 20.



Λίγο αργότερα (το 1971) και σχεδόν ταυτόχρονο ο O.Achmatowicz και οι συνεργάτες του από την Πολωνία<sup>37</sup> και ο Y. Lefebvre από τον Καναδά<sup>38</sup>, αναφέρουν την σύνθεση του δακτύλιου της 2H-πυραν-3-(6H)-όνης από την αντίστοιχη φουρουλαλκοόλη, με διαφορετικό τρόπο ο καθένας και για διαφορετικό λόγο. Η πρώτη σχολή, όπως θα δούμε παρακάτω, σκοπό είχε να χρησιμοποιήσει τον νέο αυτό δακτύλιο για την σύνθεση διαφόρων σακχάρων<sup>39</sup>, τις εργασίες δε αυτές συνεχίζει ακόμα και σήμερα. Η δεύτερη σχολή ξεκίνησε συνθέτοντας ανάλογα ορμονών<sup>40</sup>, για να καταλήξει στη σύνθεση μιας εκατοντάδας περίπου αντικοκκιδιακών<sup>41</sup> και να σταματήσει εκεί τις δραστηριότητες της<sup>42</sup> (1976). Σύγχρονος με τους παραπάνω είναι και ένας άλλος Καναδός ερευνητής<sup>51</sup> που συνθέτει παρόμοιες ενώσεις από σάκχαρα για να τις χρησιμοποιήσει σαν πρώτες ύλες για σύνθεση νέων σακχάρων.

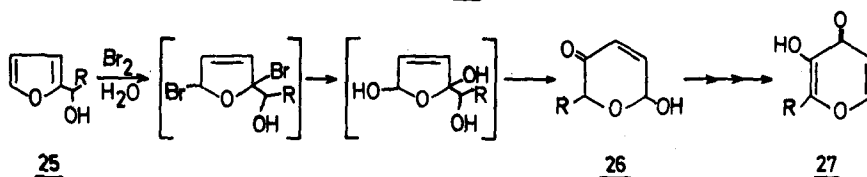
#### 2.1.2. Μέθοδος Br<sub>2</sub>/όξινης υδρόλυσης

Η παρασκευή της πυρανόνης από φουρουλαλκοόλη με τη μέθοδο αυτή, που ιστορικά είναι και η πρώτη, γίνεται σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο έχουμε 1,4 προσθήκη αλογόνου στο δακτύλιο του φουρανίου, 21, που ακολουθείται αμέσως από διαλυτόλυση (εδώ με μεθανόλη), για να δώσει το προϊόν 22.



Οι προσθήκες αυτής της μορφής στο φουράνιο ήταν από πολύ παλαιότερα γνωστές<sup>3</sup>. Στο δεύτερο στάδιο γίνεται όξινη υδρόλυση του 22, η οποία δίνει το ενδιάμεσο ανοικτό προϊόν 23, για να σταθεροποιηθεί τελικά στη μορφή της 2H-πυραν-3(6H)-όνης 24. Η μέθοδος αυτή ακολουθήθηκε από τις δύο πρώτες ομάδες που ασχολήθηκαν με τον παραπάνω δακτύλιο<sup>36,37</sup>.

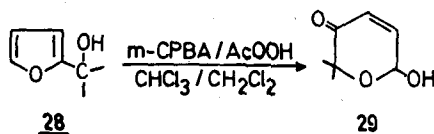
Μία παραλλαγή της μεθόδου αυτής χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα (1977) σε ένα σχέδιο παρασκευής γ-πυρονών, 27, από φουρυλαλκοόλες<sup>4</sup>.



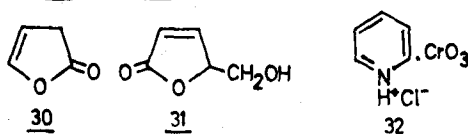
Εδώ η μεθανόλη έχει αντικατασταθεί με νερό και επομένως η διαλυτόλυση είναι συγχρόνως και υδρόλυση, δίνοντας έτσι το τελικό προϊόν 26 σε ένα στάδιο, ξεκινώντας από την φουρυλαλκοόλη 25. Η απόδοση όμως για τό προϊόν 26 είναι πολύ χαμηλή (17%).

### 2.1.3. Μέθοδος υπεροξείων

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί πάλι την φουρυλαλκοόλη, 28, σαν αρχική ύλη και σε ένα στάδιο με οξείδωση με *m*-χλωρουπερβενζοϊκό οξύ (*m*-CPBA) ή υπεροξικό οξύ σε οργανικό διαλύτη, δίνει την τελική πυρανόνη 29. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε αρχικά από τον Υ.



Lefebvre<sup>3a</sup> και αν και ακριβότερη, είναι περισσότερο εύχρηστη και με καλύτερες αποδόσεις από τις άλλες μεθόδους. Το *m*-CPBA δίνει καλύτερες αποδόσεις από το υπεροξικό οξύ. Στη βιβλιογραφία υπάρχει η αναφορά ότι η οξείδωση της φουρυλαλκοόλης με υπεροξικό οξύ<sup>5</sup> δίνει τα προϊόντα 30 και 31, πράγμα όμως που δεν αναφέρεται από



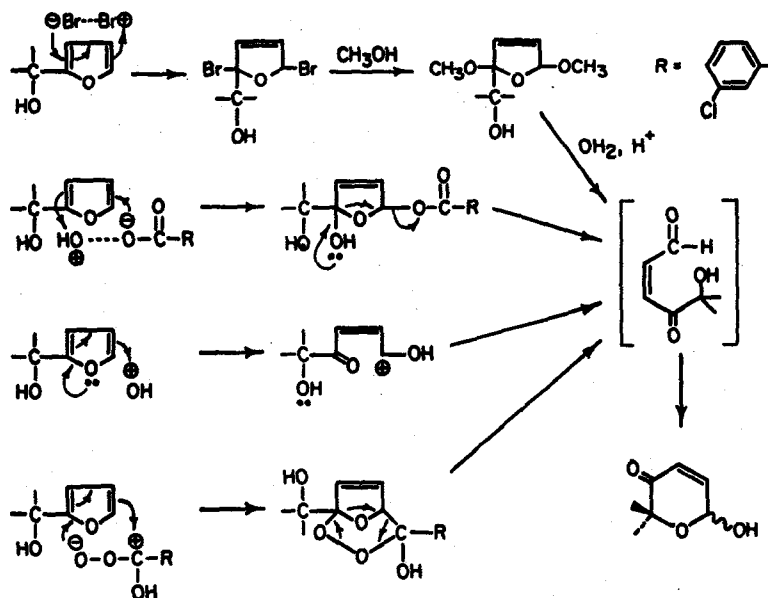
τους επόμενους ερευνητές.

Στην ίδια κατηγορία θα μπορούσε να υπαχθεί και η χρήση του υδροχλωρικού αλατιού του συμπλοκου της πυριδίνης με τριοξείδιο του χρωμίου<sup>6</sup> (PCC), 32. Αναφέρεται στη βιβλιογραφία η παρασκευή ενός αριθμού 2H-πυραν-3(6H)-ονών από τις αντίστοιχες φουρυλαλκοόλες σε ένα στάδιο, με την χρήση του PCC σαν οξειδωτικού μέ-

σου<sup>47,48</sup>, με καλές αποδόσεις. Η εμπειρία μας έδειξε ότι η μέθοδος δεν είναι πολύ εύχρηστη, οι δε αποδόσεις μας απείχαν πολύ από αυτές της βιβλιογραφίας.

2.1.4. Μηχανισμός οξείδωσης της φουρουλαλκοόλης

Πρόσφατα οι Γεωργιάδης και Λεφέντρε<sup>49</sup> παρουσίασαν τόν παρακάτω μηχανισμό, στηριζόμενοι σε παλαιότερες υποθέσεις και στην στερεοχημεία της πυρανόνης. Ο μηχανισμός, όπως φαίνεται, είναι



για όλες τις περιπτώσεις οξείδωσης ( $\text{Br}_2$ , m-CPBA) ο ίδιος. Η προσθήκη του  $\text{Br}_2$ , του υπεροξέος ή του νερού, γίνονται σε θέσεις 1,4 και ο δακτύλιος του φουρανίου ανοίγει δίνοντας μία αλδεύδη, η οποία είναι ασταθής και ισομεριώνεται προς την τελική πυρανόνη.

2.1.5. Ηλεκτρολυτική μέθοδος

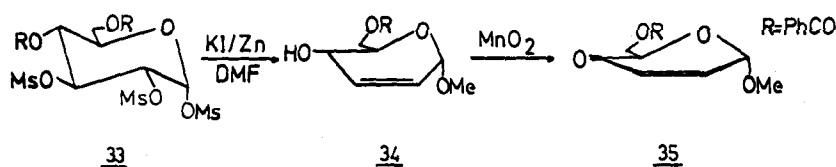
Υπάρχει μόνο μία αναφορά στη βιβλιογραφία<sup>50</sup> για τη μέθοδο αυτή, η οποία θα μπορούσε να αποδειχθεί η καλύτερη από όλες από άποψη απόδοσης, οικονομίας και χρόνου. Εδώ χρησιμοποιείται πάλι το στάδιο της 1,4 προσθήκης της μεθανόλης στη φουρουλαλκοόλη, με τη διαφορά ότι γίνεται ηλεκτρολυτικά. Ακολουθεί κατόπιν υδρόλυ-

ση του προϊόντος με κατιονανταλλακτικήρητήνη, δίνοντας την τελική πυρανόνη καθαρή και σε πολύ μεγάλη απόδοση (80-100%).

2.1.6. Από σάκχαρα

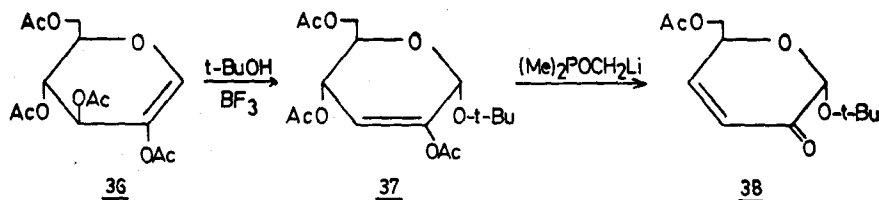
Αρκετές αναφορές υπάρχουν στη βιβλιογραφία για την σύνθεση 2H-πυραν-3(6H)-ονών από σάκχαρα. Παρακάτω θα αναφέρουμε αυτές που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή πυρανονών σαν πρώτης ύλης για την σύνθεση νέων σακχάρων.

Ο Bert-Fraser Reid και οι συνεργάτες του<sup>51</sup>, αναφέρουν την σύνθεση του 35 από το 33, σε δύο στάδια. Αν και η αντίδραση είναι



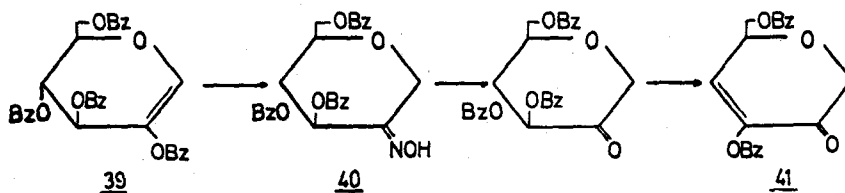
στερεοεκλεκτική, η χαμηλή απόδοση του τελευταίου σταδίου (57%) και η μικρή δυνατότητα παραλαγής των υποκαταστατών 2 και 6, περιορίζουν την χρησιμότητα της μεθόδου.

Μία άλλη δυνατότητα παρασκευής του δακτύλιου της 2H-πυραν-3(6H)-όνης δίνεται από τον S. Hanessian και τους συνεργάτες του<sup>52</sup>. Χρησιμοποιώντας την εύκολα παρασκευαζόμενη από D-γλυκόζη, τρι-Ο-ακετυλ-2-ακετυλοξυ-D-γλυκόλη, 36, φτάνουν σε δύο στάδια στην πυρανόνη 38, (αποδόσεις 84% και 78%). Η μέθοδος είναι στερεοεκλεκτική

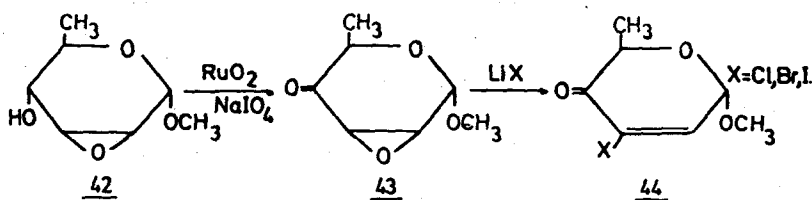


και με μεγάλη απόδοση, αλλά και εδώ η δυνατότητα παραλλαγής των 2 και 6 υποκαταστατών είναι πολύ περιορισμένη.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η σύνθεση 4-βενζουλοξυ-2H-πυραν-3(6H)-ονών, 41, από την τρι-Ο-βενζουλο-2-βενζουλο-D-γλυκόλη<sup>53</sup>, 39.

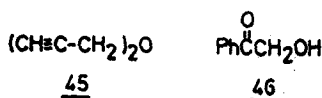


Τέλος αναφέρεται και η μέθοδος των Raulsen, Eberstein και Koebelnick<sup>54</sup>, που δίνει τη δυνατότητα, ανάλογα με τη πρώτη ύλη, 42, να λάβουμε τα δύο εναντιομερή της πυρανόνης 44, με αλογόνο στη θέση 4.



#### 2.1.7. Άλλες μέθοδοι

Μερικές ακόμα μέθοδοι παρασκευής 2H-πυραν-3(6H)-ονών αναφέρονται στη βιβλιογραφία, μικρότερης μάλλον συνθετικής αξίας. Ανάμεσα σε αυτές είναι η παρασκευή της 2-μεθυλο-6-μεθοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης από L-αλανίνη<sup>55</sup> με μία σειρά αντιδράσεων και η παρασκευή 4-υποκατεστημένων 2H-πυραν-3(6H)-ονών<sup>56</sup> μέσω του 45 ή του 46, σε πολύ χαμηλή συνολική απόδοση, λόγω των πολλών σταδίων.



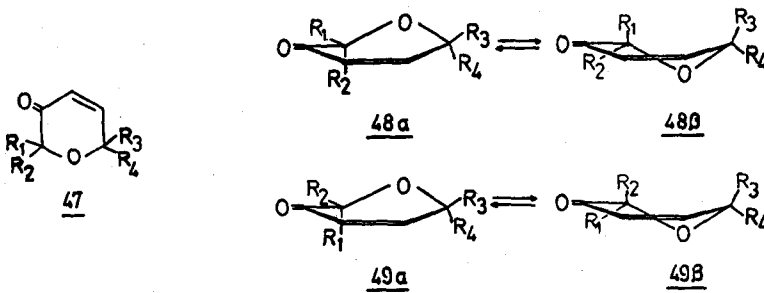
Συμπερασματικά μπορούμε να μιλήσουμε για δύο βασικές συνθετικές πορείες. Η μία χρησιμοποιεί σαν πρώτη ύλη φουρουλαλκοόλες και η άλλη σάκχαρα. Η πρώτη μπορεί να δώσει μεγάλη ποικιλία πυ-



ρανονών σε ότι αφορά τους υποκαταστάτες. Η δεύτερη δεν έχει τόσο μεγάλες δυνατότητες, αλλά πλεονεκτεί στο ότι δίνει ξεχωριστά τα εναντιομερή προϊόντα.

2.2. ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ

Ο δακτύλιος της 2Η-πυραν-3(6Η)-όνης αποτελείται από 5 άτομα άνθρακα και ένα άτομο οξυγόνου. Οι άνθρακες 2,3 και 4 ανήκουν στο επίπεδο που ορίζει ο διπλός δεσμός της κετόνης και οι άνθρακες 3, 4,5 και 6 στο επίπεδο που ορίζει ο διπλός δεσμός C<sub>4</sub>=C<sub>5</sub>. Έτσι οι πέντε άνθρακες του δακτύλιού βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο, ενώ το οξυγόνο βρίσκεται πάνω ή κάτω από αυτό. Η διαμόρφωση αυτή ονομάζεται σοφά<sup>7</sup>. Ο δακτύλιος 47 μπορεί να έχει την μορφή α (48α,49α) ή την μορφή β (48β,49β).



Όσον αφορά τους υποκαταστάτες R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, εφόσον βρίσκονται σε δύο άνθρακες (C-2, C-6), δημιουργούν δύο κέντρα ασυμετρίας. Άρα το μόριο 47 θα πρέπει να παρουσιάζει δύο διαστερομερή, (48, 49) το κάθε ένα από τα οποία θα έχει το κατοπτρικό του είδωλο.

Τα δυνατά ισομερή επομένως του μορίου 41 είναι:

<u>48α</u>	{	R <sub>1</sub> , R <sub>3</sub>	ψευδο-ισημερινά	<u>48β</u>	{	R <sub>1</sub> , R <sub>3</sub>	ψευδο-αξονικά
		R <sub>2</sub> , R <sub>4</sub>	ψευδο-αξονικά			R <sub>2</sub> , R <sub>4</sub>	ψευδο-ισημερινά
<u>49α</u>	{	R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub>	ψευδο-ισημερινά	<u>49β</u>	{	R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub>	ψευδο-αξονικά
		R <sub>1</sub> , R <sub>4</sub>	ψευδο-αξονικά			R <sub>1</sub> , R <sub>4</sub>	ψευδο-ισημερινά

Το κάθε ένα από τα παραπάνω ισομερή έχει και τον οπτικό του αντίποδα. Παρακάτω θα ασχοληθούμε μόνο με την διαμόρφωση και όχι με

την απεικόνιση των ενώσεων, διότι οι συνθετικές πορείες που χρησιμοποιούμε είναι ασύμμετρες.

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

Ο Achmatowicz πρώτος μελέτησε την στεreoχημεία των 2H-πυραν-3(6H)-ονών διεξοδικά<sup>37</sup>. Οι μελέτες του βασίστηκαν στην φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR). Τις σημαντικότερες πληροφορίες δίνουν οι σταθερές σύζευξης των πρωτονίων του συστήματος >CH-CH-CH< του δακτύλιου, δηλαδή των H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> και H<sub>6</sub>.

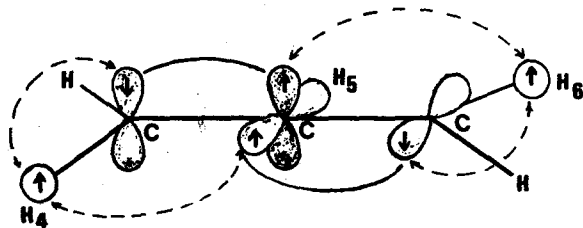
Το σύστημα αυτό γενικά έχει μελετηθεί από τον Karplus και εφαρμογή των μελετών αυτών σε κυκλικούς υδρογονάνθρακες έχει κάνει ο Garbisch. Παρακάτω θα κάνουμε μία σύντομη περιγραφή των εργασιών τους, για να μπορέσουν να γίνουν καλύτερα κατανοητά τα επόμενα κεφάλαια.

### 2.2.1. Συσχέτιση <sup>1</sup>H NMR και στεreoχημείας του συστήματος



Το σύστημα >CH-CH-CH< περιγράφεται αναλυτικά στο Σχήμα 1.

Σχήμα 1



Τα τόξα δείχνουν την μετάδοση της σύζευξης και τα μικρά βέλη συμβατικά την διεύθυνση του spin. Ο Karplus θεωρεί ότι η σύζευξη μεταξύ των πρωτονίων H<sub>4</sub> και H<sub>6</sub> γίνεται κύρια μέσω των π ηλεκτρονίων<sup>58</sup> και καταλήγει στη σχέση:

$$J_{4,6}^{(\pi)} = -3,41 \sin^2 \theta \quad (\epsilon\zeta.1)$$

σε μονάδες κύκλων ανά δευτερόλεπτο (cps). Η γωνία  $\varphi$  είναι η διεδρη γωνία που σχηματίζουν τα επίπεδα που ορίζονται από τα άτομα  $H_6, C_6, C_5$ , και  $H_5, C_5, C_4$  (Σχ.1). Η γωνία που έχει άμεση σχέση με την μετάδοση της σύζευξης είναι η διεδρη γωνία  $\psi$  που ορίζουν τα επίπεδα  $H_6, C_6, C_5$  και το επίπεδο που ορίζεται από τα  $\pi$  τροχιακά. Ισχύει:

$$\psi = 270^\circ + \varphi \text{ και } \cos^2 \psi = \sin^2 \varphi$$

Επίσης παραδέχεται ότι στην σύζευξη μεταξύ των πρωτονίων  $H_5$  και  $H_6$ , κύριο λόγο παίζουν μόνο τα  $\sigma$  ηλεκτρόνια και καταλήγει στη σχέση<sup>59</sup>:

$$J_{5,6}^{(\sigma)} = \begin{cases} 8,5 \cos^2 \varphi - 0,28 \text{ (cps)} & 0^\circ < \varphi < 90^\circ \\ 9,5 \cos^2 \varphi - 0,28 \text{ (cps)} & 90^\circ < \varphi < 180^\circ \end{cases} \quad (\text{εξ.2})$$

Οι μετρήσεις αυτές είναι καθαρά θεωρητικές και βασίζονται σε αριθμητικές τιμές από μετρήσεις σε τελείως "ανεπηρέαστα" μόρια, όπως αιθυλένιο, αιθάνιο κ.λ.π. Με τις πρώτες εφαρμογές σε πολυπλοκότερα μόρια παρουσιάστηκαν αρκετά μεγάλες διαφορές μεταξύ των πειραματικών τιμών των συζεύξεων και αυτών που έδινε ο Karplus. Ο ίδιος συμπληρωματικά και περισσότερο για να δείξει την σημασία όλων των άλλων παραμέτρων πέραν της γωνίας  $\varphi$ , έδωσε έναν άλλο τύπο<sup>60</sup>.

Λίγο αργότερα ο Garbisch<sup>61</sup> επισημαίνει ότι η απλοποίηση στη χρήση μόνο της σύζευξης, μέσω των  $\sigma$  δεσμών ή μέσω των  $\pi$ -δεσμών, λόγω των διαφορετικών προσήμων, μπορεί να οδηγήσει σε λάθη. θεωρεί λοιπόν καταρχήν ότι:

$$J_{5,6} = (\pm) J_{5,6}^{(\sigma)} + (\pm) J_{5,6}^{(\pi)} \quad (\text{εξ.3})$$

$$\text{και } J_{4,6} = (\pm) J_{4,6}^{(\sigma)} + (\pm) J_{4,6}^{(\pi)} \quad (\text{εξ.4})$$

Από το σχήμα 1 φαίνεται ότι η σύζευξη  $J_{H_6-H_5}$  μέσω των  $\pi$  ηλεκτρονίων πρέπει να είναι ομόσημη με αυτή μέσω των  $\sigma$ , ενώ το αντίθετο συμβαίνει για την σύζευξη  $J_{H_4-H_6}$ . Επειδή δε από την εξίσωση 3 του Karplus η  $J_{4,6}^{(\pi)}$  είναι αρνητική,<sup>60</sup> οι υπόλοιπες συζεύξεις πρέπει να είναι θετικές. Καταλήγει λοιπόν, παίρνοντας πειραματικές τιμές των σταθερών σύζευξης από διάφορες κυκλικές ολεφίνες, στις παρακάτω ημιεμπειρικές εξισώσεις:

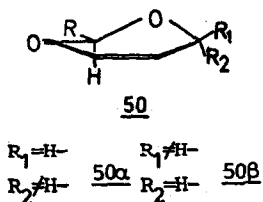
$$J_{5,6} = \begin{cases} 6,6 \cos^2 + 2,6 \sin^2 & 0^\circ < \varphi < 90^\circ \\ 11,6 \cos^2 + 2,6 \sin^2 & 180^\circ > \varphi > 90^\circ \end{cases} \quad (\text{εξ.5})$$

$$J_{4,6} = \begin{cases} 1,3 \cos^2 - 2,6 \sin^2 & 0^\circ < \varphi < 90^\circ \\ - 2,6 \sin^2 & 180^\circ > \varphi > 90^\circ \end{cases} \quad (\text{εξ.6})$$

Η εφαρμογή των παραπάνω τύπων σε κυκλικές ολεφίνες έδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα<sup>61</sup>:

2.2.2. Εφαρμογή της εξίσωσης Karplus-Garbisch στις 2H-  
πυραν-3(6H)-όνες

Στην περίπτωση της 6-μονο-υποκατεστημένης πυρανόνης, 50, το σύστημα  $>CH=CH-CH<$  ( $H_4, H_5, H_6$ ), επιτρέπει την διερεύνηση της στερεοχημείας βάσει του φάσματος  $^1H$  NMR.



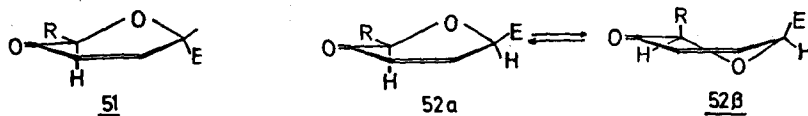
Ο Achmatowicz<sup>37</sup> πρότεινε πρώτος την χρήση των εξισώσεων Garbisch (εξ.5 και 6) για τον προσδιορισμό της διευθέτησης του  $H_6$ . Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, από τις σταθερές σύζευξης των πρωτονίων  $H_6, H_5$  και  $H_4$ , μπορούμε να υπολογίσουμε την διέδρη γωνία που σχηματίζουν το επίπεδο  $H_6, C_6, C_5$ , και το επίπεδο του δακτύλιου. Έτσι αν η γωνία είναι γύρω στις  $40^\circ$ , τότε το πρωτόνιο  $H_6$  είναι ψευδο-ισημερινό, ενώ αν είναι γύρω στις  $80^\circ$  είναι ψευδο-αξονικό. Οι τιμές που δίνουν οι εξισώσεις του Garbisch απέχουν από τις πειραματικές αρκετά, λόγω των ετεροατόμων με τα οποία συνδέεται ο  $C_6$  και του αλλυλικού διπλού δεσμού. Παρόλα αυτά μπορεί να γίνει ποιοτική χρήση για την απόδοση της στερεοχημείας του  $H_6$ . Συμπερασματικά αναφέρεται<sup>37</sup> ότι:

- 50a  $H_6$  ψευδο-ισημερινό: μεγάλη σταθερά σύζευξης  $J_{5,6} (=3,5)$ ,  
πολύ μικρή  $J_{4,6} (<0,5)$
- 50b  $H_6$  ψευδο-αξονικό: μικρότερη  $J_{5,6} (=2)$ ,  
μεγαλύτερη  $J_{4,6} (=1,5)$

Αυτά όλα με την προϋπόθεση ότι ο δακτύλιος είναι σταθεροποιημένος στη μία από τις δύο δυνατές μορφές (α και β, Κεφ.2.2.). Συχνά όμως δεν συμβαίνει αυτό και για να βρούμε την διαμόρφωση του μορίου, πρέπει να λάβουμε υπόψη μας την υποκατάσταση στον  $C_2$  και τις θερμοδυναμικές διαφορές των υποκαταστατών, όσον αφορά την διευθέτησή τους στο χώρο και την αλληλεπίδρασή τους με το οξυγόνο του δακτύλιου (ανωμερές φαινόμεν<sup>δ2</sup>).

Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις που εξετάζει ο Achmatowicz η θέση 2 είναι μονουποκατεστημένη. Στην περίπτωση αυτή η ισημερινή τοποθέτηση του υποκαταστάτη ευνοείται θερμοδυναμικά. Από την άλλη μεριά, σύμφωνα με το ανωμερές φαινόμενο, οι ηλεκτραρνητικοί

υποκαταστάτες (-OH, -OR, αλογόνα κ.λ.π.) ευνοούνται να βρίσκονται σε αξονικές θέσεις. Αυτά σημαίνουν ότι όταν έχουμε έναν ηλεκτραρνητικό υποκαταστάτη (E) στην θέση 6 και ένα αλκύλιο ή αρύλιο στη θέση 2, ο μεν πρώτος υποκαταστάτης θερμοδυναμικά ευνοείται να κατέχει την αξονική θέση, ο δε δεύτερος την ισημερινή.



Επομένως στην περίπτωση της trans υποκατάστασης θα έχουμε την διαμόρφωση 51 και σαυτήν της cis την 52. Στην πρώτη περίπτωση ευνοείται θερμοδυναμικά η θέση και των δύο υποκαταστατών και από θερμοδυναμικές μετρήσεις<sup>63</sup> η διαμόρφωση αυτή υπάρχει σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99%. Αντίθετα στην cis υποκατάσταση, όταν ο ένας υποκαταστάτης βρίσκεται στη χαμηλότερη ενεργειακά θέση, ο άλλος είναι στην υψηλότερη και εδώ οι μετρήσεις<sup>63</sup> δίνουν ποσοστά από 60-80% για το 52a.

Συνοπτικά λοιπόν για τις περιπτώσεις των μονουποκατεστημένων πυρανοών η εύρεση της διαμόρφωσης γίνεται ως εξής:

Όταν οι σταθερές σύζευξης είναι  $J_{5,6} \approx 3,5$  και  $J_{4,6} \approx 0$  έχουμε το  $H_6$  σε ψευδο-ισημερινή θέση, άρα το E σε ψευδο-αξονική και επομένως μιλάμε για το ισομερές 51 (trans). Όταν οι σταθερές σύζευξης είναι  $J_{5,6} \approx 2$  και  $J_{4,6} \approx 1,5$ , μιλάμε για το ισομερές 52 (cis). Όλα αυτά με την προϋπόθεση ότι η ισορροπία στο προϊόν 52 δεν έχει μετατοπιστεί σημαντικά προς την θέση του 52b, οπότε η αποτίμηση της στερεοχημείας θα περιπλεκόταν.

Τέλος ο Achmatowicz<sup>63</sup> προσπάθησε να συμπεράνει πάλι από τις σταθερές σύζευξης  $J_{5,6}$  και  $J_{4,6}$  τα ποσοστά συμμετοχής του κάθε διαμορφομερούς. Τα αποτελέσματα όμως που δίνει σε πολλές περιπτώσεις απέχουν ακόμα και κάποιας αναλογικής ακρίβειας.

### 2.3. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΩΝ 2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΩΝ

Οι συνθετικές δυνατότητες του μορίου της 2H-πυραν-3(6H)-όνης είναι απεριόριστες. Παρακάτω θα αναφέρουμε σύντομα τους τομείς της οργανικής σύνθεσης, στους οποίους έχει χρησιμοποιηθεί σαν βασικό

υπόστρωμα για την σύνθεση ομολόγων ενώσεων, ενώ υπάρχουν πολλοί άλλοι τομείς, στους οποίους θα μπορούσε να είχε χρησιμοποιηθεί με επιτυχία. Ιδιαίτερη σημασία δίνουμε στον τομέα των αντικοκκιδιακών, τα οποία πρόκειται να μας απασχολήσουν παρακάτω. Τέλος το τελευταίο κεφάλαιο αναφέρεται σε έναν μόνο από τους παραπάνω τομείς (στον τομέα των αμινοσακχάρων), όπου μόνο μία φορά έχει χρησιμοποιηθεί η δ-αλκοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, αλλά οι δυνατότητες για μεγαλύτερη χρήση είναι πολλές. Μέρος της εργασίας μας αναφέρεται στη σύνθεση ενώσεων αυτού του τομέα.

2.3.1. Αντικοκκιδιακά

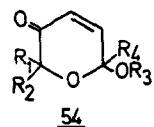
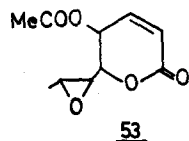
Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, περισσότερα από εκατό παράγωγα πυρανονών έχουν γίνει για να μελετηθούν σαν αντικοκκιδιακά. Η όλη ερευνητική εργασία στα εργαστήρια της AYERST στον Καναδά, ξεκίνησε με σκοπό την παρασκευή αναλόγων του αντιβιοτικού ασπερλίνη, 53, αλλά τα παράγωγα της 2H-πυραν-3(6H)-όνης, 54, αποδείχθηκαν περισσότερο ενδιαφέροντα από βιολογική άποψη.

Τα παράγωγα αυτά συντέθηκαν με αλλαγή στους υποκαταστάτες  $R_1, R_2, R_3$  και  $R_4$ . Τα αποτελέσματα ήσαν τα εξής<sup>1</sup>:

Θέση 6: Μόνο τα παράγωγα με  $R_4=H$  έδειξαν βιολογική δραστηριότητα. Για το  $R_3$  οι ανθρακικοί εστέρες ( $CH_3OCO-$  &  $C_2H_5OCO-$ ), η ακετυλομάδα ( $CH_3CO-$ ) και η  $p-NO_2C_6H_4CO-$ , έδειξαν κάποια δραστηριότητα. Σημαντική ήταν η αύξηση της δραστηριότητας με την  $CH_3O-(CH_2)_2-$  ομάδα και ακόμα περισσότερο με τους καρβαμιδικούς εστέρες. Οι τελευταίοι μπορούν να καταταγούν κατά σειρά αυξανόμενης δραστηριότητας ως εξής:

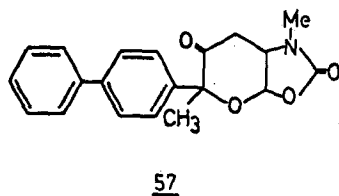
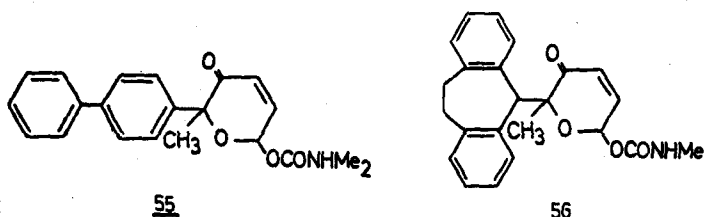


Θέση 2: Σαν καλύτεροι υποκαταστάτες  $R_2$  κρίθηκαν τα  $CH_3-$  και  $C_6H_5-$ , ο δεύτερος κυρίως όσον αφορά τις αντιμικροβιακές ιδιότητες των ενώσεων. Αυτά σε συνδυασμό με τους υποκαταστάτες  $R_1$ . Τα προϊόντα που είχαν στην θέση  $R_1$ ,  $H-, CH_3-$  και ομάδες με ένα βενζολικό πυρήνα αποδείχτηκαν εντελώς αδρανή. Κάποια δραστηριότητα είχαν οι ενώσεις με  $R_1$ ,  $p-Cl-C_6H_4-$  και  $p-Br-C_6H_4-$ . Οι δραστηριότεροι υποκαταστάτες  $R_1$  ήσαν οι 2-διβενζοφουράλ-,  $(C_6H_5)_2CH-$ , 10,11-διυδρο-5H-



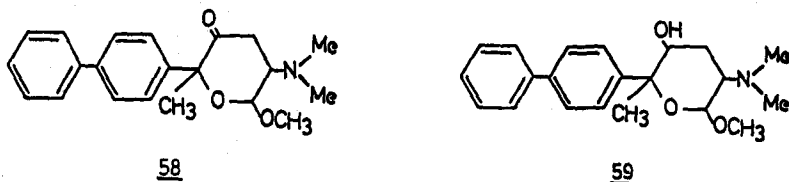
διβενζο-(α,δ)-κυκλοεπτεν-5-ύλ- και καλύτερος από όλους ο  $C_6H_5C_6H_4-$ .

Κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι οι 2H-πυραν-3(6H)-όνες για να έχουν αντικοκκιδιακές ιδιότητες πρέπει να είναι μονο-υποκατεστημένες στη θέση 6 με κάποιο καρβαμιδικό παράγωγο και δι-υποκατεστημένες στη θέση 2 με ένα μεθύλιο και ένα διφαινυλο-υποκαταστάτη. Τα δραστικότερα αντικοκκιδιακά ήσαν τα 55 και 56 και τα δραστικότερα αντιμικροβιακά (μόνο σε θετικά κατά Γκράμ βακτήρια) ήσαν ανάλογα του 55 με υποκαταστάτες,  $-CH_2Cl$  αντί για  $-CH_3$  στη θέση 2 και  $OCH_2CH_2OCH_3$  αντί για καρβαμιδικό εστέρα στη θέση 6. Αναφέρεται επίσης



ενός άλλου τύπου παράγωγο, όπου ο δακτύλιος της πυρανόνης είναι κολλημένος με έναν οξαζολιδινικό, το οποίο όμως δεν έδειξε καμία δραστηριότητα (57).

Κάνοντας χρήση της ιδιότητας του αλλυλικού διπλού δεσμού να δίνει αντιδράσεις προσθήκης τύπου Michael, ο Γεωργιάδης<sup>42</sup> παρουσίασε μία άλλη σειρά αναλόγων, τα οποία έδιναν καλύτερες δραστηριότητες. Με προσθήκη τύπου Michael διαφόρων αμινών (μεθυλαμίνη, διμε-

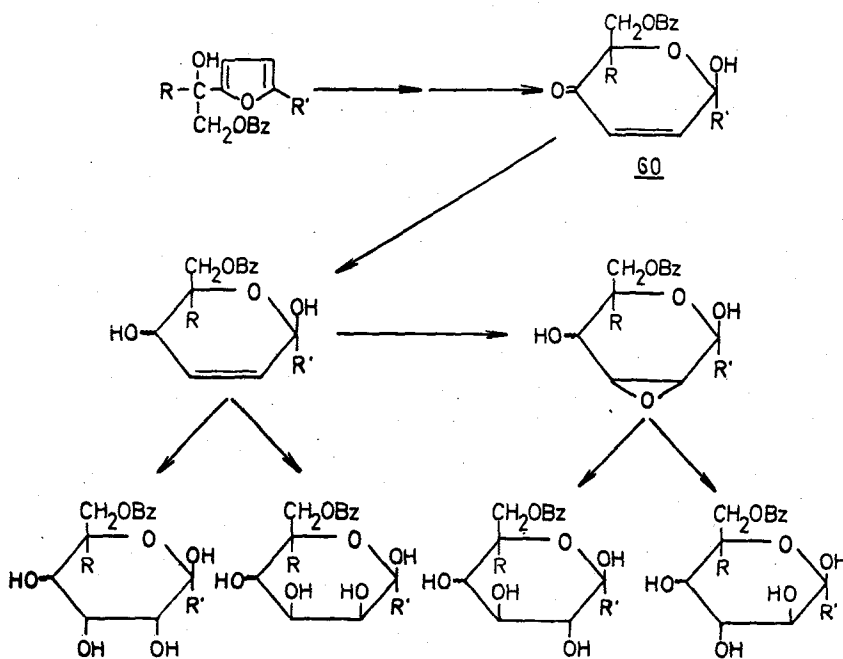


θυλαμίνη, μορφολίνη, Ν-μεθυλ-πιπεριδίνη) συνέθεσε 5,6-διυδρο-2Η-πυραν-3(6Η)-όνες (π.χ. 58) και με αναγωγή της κετονομάδας αυτών, τετραυδρο-2Η-πυραν-3(6Η)-όνες (π.χ. 59). Τα συμπεράσματα ήσαν ότι: α) οι μικρότερες αμίνες δίνουν μεγαλύτερη δραστηριότητα και β) τα ανηγμένα παράγωγα χάνουν τελείως την αντιμικροβιακή τους δραστηριότητα, ενώ διατηρούν κατά μεγάλο μέρος την αντικοκκιδιακή.

### 2.3.2. Σάκχαρα

Ο δακτύλιος της 2Η-πυραν-3(6Η)-όνης έχει τα ίδια άτομα με τον δακτύλιο των εξοζών, δηλ. των εξαμελών σακχάρων. Επομένως προσφέρεται για σύνθεση σακχάρων, περισσότερο δε για δεξοξυσάκχαρα ή σάκχαρα με παράξενους υποκαταστάτες. Τα παραδείγματα στη βιβλιογραφία είναι πάρα πολλά. Εδώ θα αναφέρουμε μόνο περιγραφικά τις γενικές πορείες.

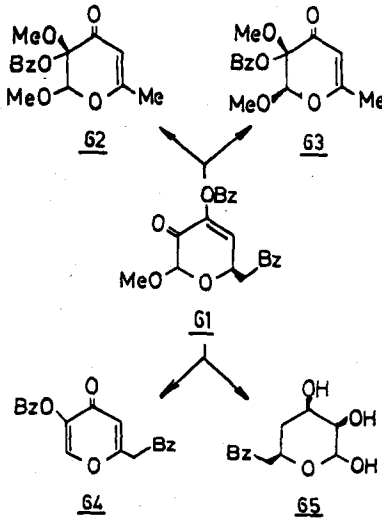
Σχήμα 2





Η κλασική πορεία που ακολουθεί ο Achmatowicz και οι συνεργάτες του είναι αυτή του σχήματος 2, όπου τα  $R_1$  και  $R_2$  (60) ή ακόμα και το  $-CH_2OBz$  μπορούν να ποικίλουν ανάλογα με το επιθυμητό προϊόν. Έχει δημοσιεύσει σε μία σειρά εργασιών<sup>65,66,67</sup> την σύνθεση πάρα πολλών σακχάρων. Επίσης με κατάλληλες αντιδράσεις, πολλές θέσεις μπορούν να μείνουν χωρίς υποκαταστάτες, δίνοντας έτσι δεξοξυσάκχαρα (π.χ. υδρογόνωση του διπλού δεσμού<sup>68</sup> κ.α.).

Ο Lichtenthaler και οι συνεργάτες του<sup>69,70</sup> φτιάχνουν τα παρακάτω ενδιάμεσα 62, 63, 64, 65, από τα οποία με γνωστές αντιδράσεις προχωρούν στην σύνθεση διαφόρων σακχάρων:

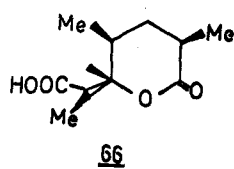


Τέλος ο Bert-Fraser Reid και οι συνεργάτες του, χρησιμοποιούν τις 2H-πυραν-3(6H)-όνες για την σύνθεση διαφόρων αναλόγων σακχάρων όπως πολυστριάτίνες (φερομόνες)<sup>71</sup>, πιλλαρόζες (αντιβιοτικά ανθρακυκλίνης)<sup>72</sup>, χρυσανθεμοκαρβοξυλικά οξέα<sup>73</sup> κ.α.

### 2.3.3. Άλλα παράγωγα

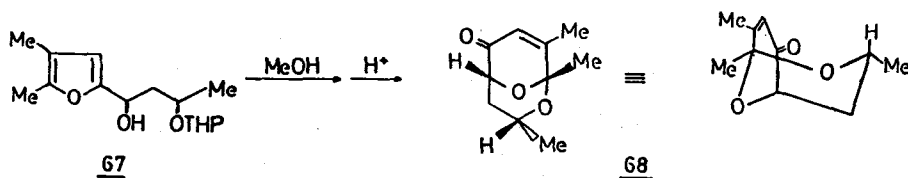
Όπως αναφέρθηκε (Κεφ.2.1.1.), οι 2H-πυραν-3(6H)-όνες χρησιμοποιήθηκαν για παράγωγα στεροειδών<sup>74,75</sup>.

Ένας άλλος τομέας που χρησιμοποιήθηκε ο παραπάνω δακτύλιος ή-

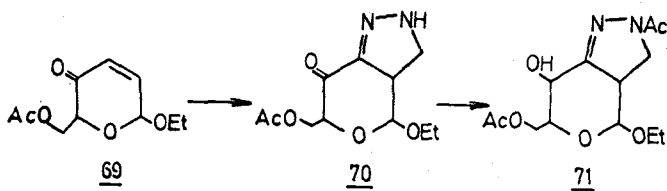


ταν στη σύνθεση της λακτόνης Prelog-Djerassi, 66, πρώτης ύλης για την σύνθεση μακρολιδίων και άλλων ενώσεων με βιολογικό ενδιαφέρον. Αναφέρονται στη βιβλιογραφία τρεις διαφορετικές πορείες<sup>75,76,77</sup>, όπου όλες χρησιμοποιούν σαν πρώτη ύλη 2H-πυραν-3(6H)-όνες.

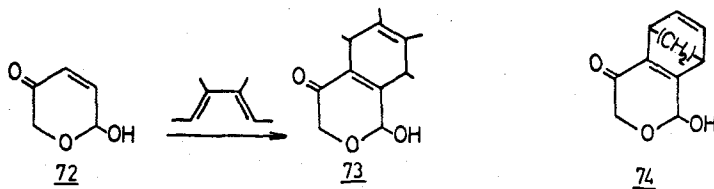
Πρόσφατα αναφέρεται η ανακάλυψη του αντιβιοτικού τιρανταμυκίνη<sup>78</sup>, που περιέχει τον ενδιαφέροντα, από συνθετική άποψη, δακτύλιο της 2,9-διοξαβιδικλο- $\{3.3.1.\}$ -εννεα-7-εν-6-όνης, 68. Οι συνθήκες πορείας<sup>79,80</sup> προς αυτόν τον δακτύλιο (67+68) είναι ανάλογες με τις πορείες για την σύνθεση της 2H-πυραν-3(6H)-όνης:



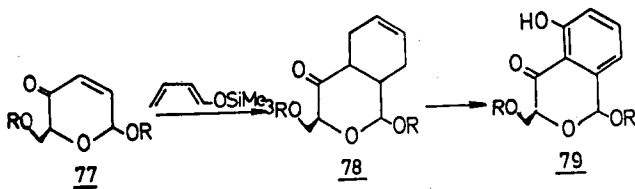
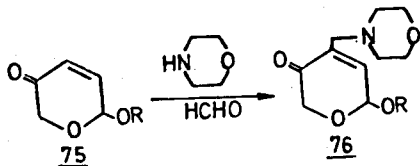
2H-πυραν-3(6H)-όνες έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί<sup>81</sup> για την σύνθεση δακτύλιων των τύπων 70 και 71:



Επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί για διενόφιλες αντιδράσεις<sup>82</sup>, δίνοντας προϊόντα όπως τα 73 και 74.



Αναφέρουμε τέλος την σύνθεση βάσεων Mannich<sup>83</sup>, 76, και πυρανο-  
νών ενωμένων με βενζολικό δακτύλιο<sup>84</sup>, 79. Η δεύτερη μέθοδος είναι  
μία εφαρμογή διενόφιλης προσθήκης (77+78), και μπορεί να χρησιμο-  
ποιηθεί για την σύνθεση αναλόγων κουμαρινών.





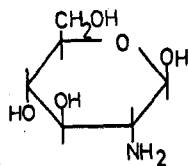
### ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΑ

Αμινοσάκχαρα (κυριολ. δεξοξυαμινοσάκχαρα) λέγονται οι υδατάνθρακες, στους οποίους ένα ή περισσότερα υδροξύλια έχουν αντικατασταθεί με αμινομάδα.

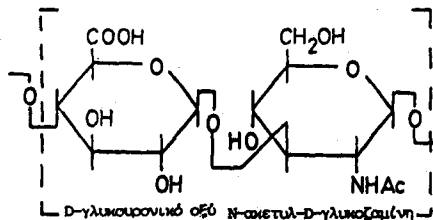
Η παρουσία τους στη φύση είναι πολυσχιδής. Βρίσκονται σε πολλούς πολυσακχαρίτες μικροβιολογικής (και κατά δεύτερο λόγο ζωικής) προέλευσης, σε γλυκολιπίδια και γλυκοπρωτείνες, καθώς και σε πάρα πολλά αντιβιοτικά. Έτσι η σημασία των αμινοσακχάρων για την ζωή γενικότερα είναι πολύ μεγάλη. Ακόμα και στην σκόνη των ηφαιστείων (πηγή πρώτων υλών για το ξεκίνημα της οργάνωσης της ύλης σε κύτταρα) αναφέρεται η ύπαρξη αμινοσακχάρων<sup>85</sup>.

#### 3.1. ΒΑΣΙΚΑ ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΑ.ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ

Το πρώτο αμινοσάκχαρο που βρέθηκε στη φύση<sup>86</sup> το 1878 ήταν η γλυκοζαμίνη, (2-αμινο-2-δεσοξυγλυκόζη), 80, σαν προϊόν διασπάσεως της χιτίνης, των μουκοπολυσακχαριτών και των μουκοπεπτιδίων, η δε σύνθεσή της έγινε πολύ αργότερα από τον E. Fischer<sup>87</sup> (1902). Η χιτίνη είναι ομογενές πολυμερές από N-ακετυλο-D-γλυκοζαμίνες συνδεδεμένες με δεσμό  $\beta(1-4)$ <sup>88</sup>. Οι μουκοπολυσακχαρίτες αποτελούνται από υαλουρονικό οξύ, πολυμερές με επαναλαμβανόμενη ομάδα ένα μόριο D-γλυκουρονικού οξέος και ένα μόριο N-ακετυλο-D-γλυκοζαμίνης συνδεδεμένα με δεσμό  $\beta(1-3)$ , 81. Τα μουκοπεπίδια είναι μουκοπολυσακχαρίτες συνδεδεμένοι με πρωτείνες, κατατάσσονται δε σαν υποομάδα των γλυκοπρωτεϊνών. Η γλυκοζαμίνη έχει επίσης αναφερθεί σαν συστατικό του γάλακτος<sup>89</sup>, σαν υπεύθυνη για την διατροφή διαφόρων μικροοργανισμών ενάντια σε εντερικές λοιμώξεις<sup>90</sup>, κ.α.



80

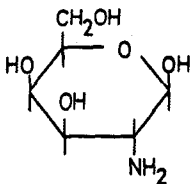


— D-γ-γλυκουρονικό οξύ N-ακετυλ-D-γλυκοζαμίνη —

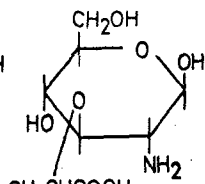
81

Ένα άλλο σημαντικό αμινοσάκχαρο είναι η D-γαλακτοζαμίνη, 82, που απαντάται σαν συστατικό των γλυκολιπιδίων, των μουκοπολυσακχαριτών, ακόμα και του αίματος<sup>91</sup>.

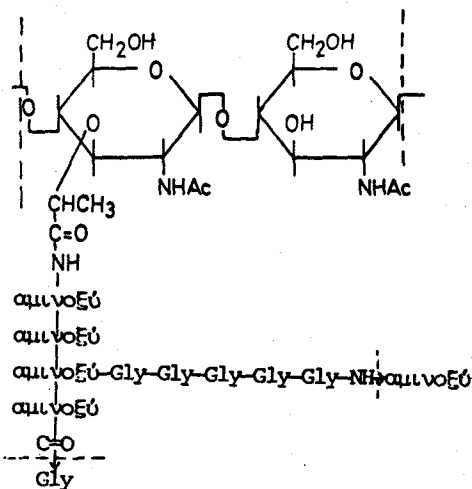
Εκεί όπου τα αμινοσάκχαρα παίζουν τον πρωτεύοντα ρόλο είναι στα κυτταρικά τοιχώματα των βακτηρίων. Εδώ κύρια συστατικά είναι η D-γλυκοζαμίνη και το μουραμικό οξύ<sup>92</sup>, 83, παράγωγο της D-γλυκοζαμίνης. Τα δύο αυτά αμινοσάκχαρα σχηματίζουν μία γλυκάλλυσο όπου



82



83



84

το καρβοξύλιο του μουραμικού οξέος είναι συνδεδεμένο με ένα τετραπεπίτιδιο, του οποίου το τρίτο αμινοξύ είναι συνδεδεμένο με μία αλυσίδα από πέντε μόρια γλυκίνης (Gly) που εν συνεχεία συνδέονται με το τελευταίο αμινοξύ της επόμενης ομάδας κ.λ.π., 84. Έτσι σχηματίζ-

ζεται ένα πολυμερές μεγάλου βαθμού διακλάδωσης, το οποίο αποτελεί και το κυρίως τοίχωμα των βακτηρίων<sup>93</sup>. Παρεμπόδιση στη βιοσύνθεση αυτού του τοιχώματος ή αλλαγή στη δομή του, αποτελεί τον κυριώτερο τρόπο με τον οποίο σήμερα καταπολεμούνται τα βακτήρια (π.χ. πενικιλίνη)<sup>94</sup>.

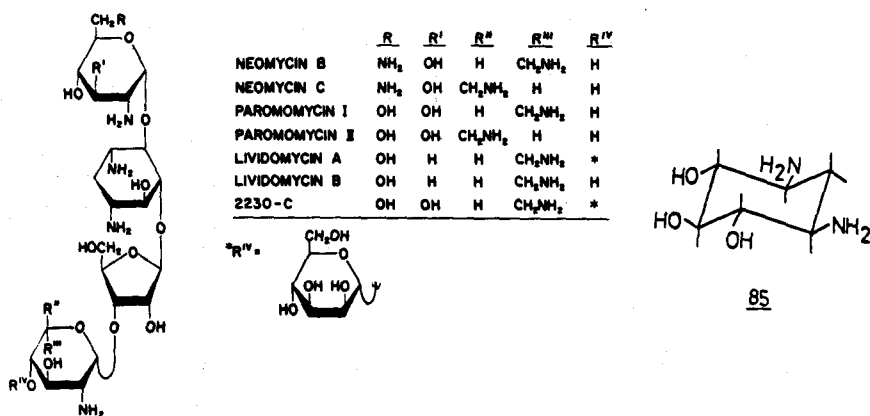
Τέλος εκτός από τα 2-αμινοσάκχαρα, σπανιότερα απαντώνται 3-αμινοσάκχαρα, ελάχιστα 2,4-διαμινοσάκχαρα, κ.α<sup>95</sup>.

### 3.2. ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Σε πολλές κατηγορίες αντιβιοτικών απαντώνται τα αμινοσάκχαρα σαν δομικά συστατικά των μορίων. Στην κατηγορία των πολυενικών αντιβιοτικών<sup>96</sup> απαντώνται 3-αμινοσάκχαρα (αμφοτερικίνη Β, καντιδίνη) και στην κατηγορία των ανθρακυκλινών<sup>97</sup> 3-ή 4-αμινοσάκχαρα. Επίσης το σακχαρούχο τμήμα των μακρολιδίων<sup>98</sup> αποτελείται συχνά από δεξοξυαμινοσάκχαρα. Για παράδειγμα οι ερυθρομυκίνες Α, Β και Γ έχουν D-δεξοζαμίνη (3-αμινοσάκχαρο), οι καρβομυκίνες και οι λευκομυκίνες D-μυκαμινόζη (3-αμινοσάκχαρο) και οι σπιραμίνες D-φοροζαμίνη (4-αμινοσάκχαρο).

Εξχωριστά αναφέρουμε την κατηγορία των αμινογλυκοζιτιικών αντιβιοτικών (ή αμινοκυκλιτολών), της οποίας όλα τα μέλη είναι από χημική άποψη παράγωγα της δεξοξυστρεπταμίνης (DSA), (1,2,3-τριδεξο-

Σχήμα 3

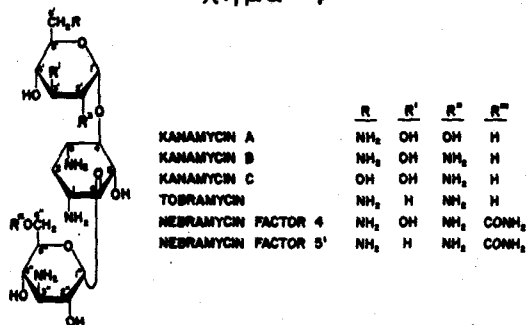


Ξυ-1,3-διαμινο-σκυλλο-ινοσιτόλη), 85, και αμινοσακχαρώδη<sup>9,10</sup>. Ανάλογα με την υποκατάσταση της DSA, οι αμινοκυκλιτόλες χωρίζονται στις εξής κατηγορίες:

Σε 4,5-δισυποκατεστημένες DSA, όπου ανήκουν οι νεομυκίνες και οι παρομομυκίνες (Σχ. 3). Εδώ συναντάμε 2-αμινοσάκχαρα και 2,6-διαμινοσάκχαρα.

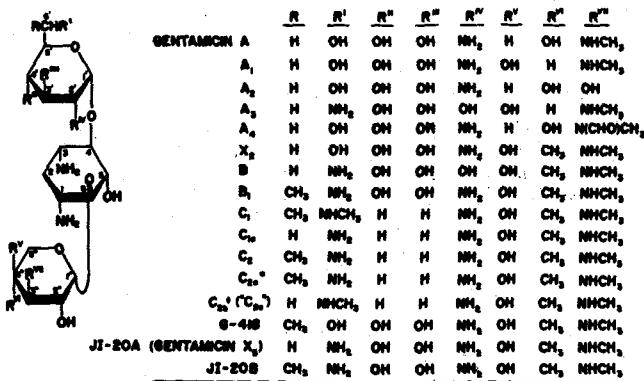
Σε 4,6-δισυποκατεστημένες DSA, όπου ανήκουν οι καναμυκίνες (Σχ. 4) και οι γενταμυκίνες (Σχ. 5). Εδώ απαντούμε μόνο-(2,3 ή 4)-αμινοσάκχαρα και δι-(2,6 ή 2,3)-αμινοσάκχαρα.

Σχήμα 4



Journal of Antibiotics

Σχήμα 5



\*STEREISOMER OF C<sub>20</sub> at C-6'

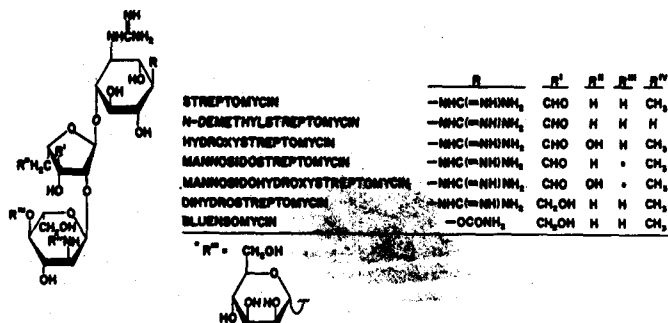
\*SABAMICIN

Journal of Antibiotics

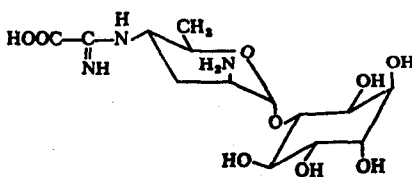
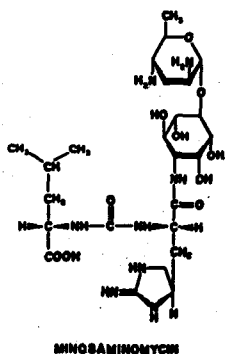


Με λιγότερα μέλη βρίσκουμε παράγωγα μονο-υποκατεστημένης DSA (π.χ. κατηγορία στρεπτομυκίνης, Σχ.6). Επίσης υπάρχουν παράγωγα μονο-κυκλιτολών (π.χ. μινωζαμινομυκίνη) ή παράξενης δομής όπως η κασουγκαμυκίνη. Εδώ απαντάμε 2-αμινοσάκχαρα και 2,4-διααμινοσάκχα-ρα.

Σχήμα 6



Journal of Antibiotics



Η κατηγορία των αμινογλυκοζιτικών αντιβιοτικών<sup>101,102</sup> είναι μία από τις σπουδαιότερες, όσον αφορά την κλινική χρήση. Όλα τα μέλη της έχουν αποτελεσματική δράση πάνω σε πάρα πολλά βακτήρια (θετικά ή αρνητικά κατά Γκράμ). Σαν σημαντικότερα θεωρούνται οι γενταμυκίνες και οι καναμυκίνες. Οι αμινοκυκλιτόλες χρησιμοποιούνται επίσης κατά των μυκοβακτηρίων και των σπειροχετών (στρεπτομυκίνη), κατά

των βακίλλων της φυματίωσης και άλλων παρασίτων των εντέρων (νεομυκίνη), κατά των αμοιβάδων (παρομομυκίνη), κ.α.

3.3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΩΝ

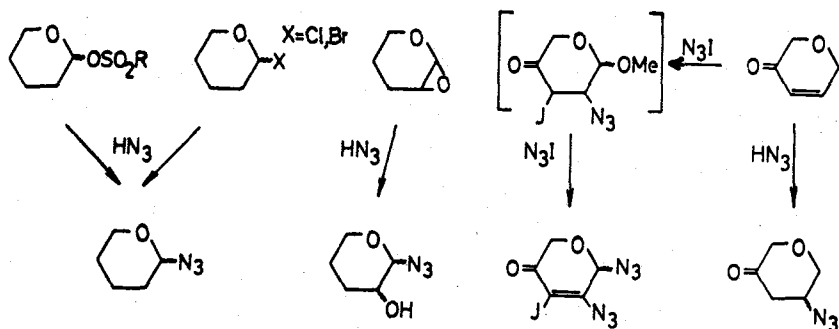
Η βιβλιογραφία είναι εκτενέστατη στον τομέα αυτό. Από την εποχή της ανακάλυψης της γλυκοζαμίνης και περισσότερο της νεομυκίνης μέχρι σήμερα, εκατοντάδες δημοσιεύσεις έχουν γίνει για την συνολική σύνθεση αμινοσακχάρων ή για την παρουσίαση νέων "συνθετικών δρόμων" και τεχνικών.

Ήδη αναφέραμε (Κεφ.2.3.2.) ότι ο δακτύλιος της 2H-πυραν-3(6H)-όνης προσφέρεται για σύνθεση σακχάρων. Ακόμα περισσότερο προσφέρεται για σύνθεση αμινοσακχάρων, αν και στην βιβλιογραφία, όπως θα δούμε παρακάτω, έχει γίνει περιορισμένη προσπάθεια προς τον σκοπό αυτό. Η σύνθεση των σακχάρων είναι σχεδόν μία ξεχωριστή επιστήμη και δεν είναι δυνατόν να περιγραφεί εδώ λεπτομερικά. Παρακάμπτοντας την ολική σύνθεση σακχάρων από μη σακχαρούχο υπόστρωμα<sup>103</sup>, θα αναφέρουμε μόνο ορισμένες τεχνικές, τις οποίες θα χρησιμοποιήσουμε παρακάτω.

Θεωρούμενου δεδομένου του πυρανικού δακτύλιου, το πρώτο πρόβλημα που εμφανίζεται είναι η εισαγωγή της αμινομάδας. Αυτό μπορεί να γίνει με έμεσο τρόπο προσθέτοντας  $-N_3$  ή  $=N-OH$  ή  $-NO$  ή αμίνες.

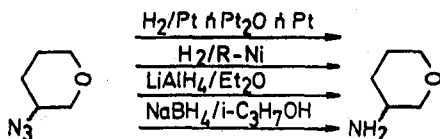
Η ομάδα του αζίδιου ( $-N_3$ ) μπορεί να εισαχθεί με αντικατάσταση τύπου  $S_{N2}$  μίας σουλφονυλοξυομάδας  $^{104}(R-SO_2O-)$  ή ενός αλογονού<sup>05</sup> από  $-N_3$ , με άνοιγμα του οξυρανικού δακτύλιου με υδραζοϊκό οξύ<sup>106</sup> ( $HN_3$ ), με προσθήκη  $IN_3$  σε διπλό δεσμό<sup>107</sup> ή τέλος με προσθήκη τύπου Michael υδραζοϊκού οξέος σε αλλυλικό διπλό δεσμό<sup>08</sup>, (Σχ.7).

Σχήμα 7



Κατόπιν με αναγωγή το αζίδιο μπορεί να μετατραπεί σε αμινομάδα. Η αναγωγή μπορεί να γίνει κυρίως με καταλυτική υδρογόνωση<sup>109</sup>, με  $\text{LiAlH}_4$ <sup>110</sup> ή με  $\text{NaBH}_4$ <sup>111</sup>. Σπανιότερα παρουσιάζονται και άλλοι τρόποι<sup>12</sup>, (Σχ.8). Ο ηπιότερος τρόπος είναι η καταλυτική υδρογόνωση, η οποία

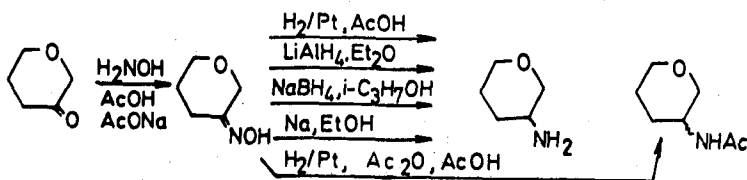
Σχήμα 8



όμως σε περίπτωση παρουσίας Ο-ακυλομάδων πρέπει να γίνεται σε ελαφρά όξινο περιβάλλον, ώστε να πρωτονιώνεται η σχηματιζόμενη αμινομάδα και να μην έχουμε μετατόπιση της ακυλομάδας. Ενδιάμεσης δραστηριότητας είναι το  $\text{NaBH}_4$ , το οποίο συνήθως απαιτεί πολικούς διαλύτες και υψηλή θερμοκρασία και πλέον δραστικό το  $\text{LiAlH}_4$ .

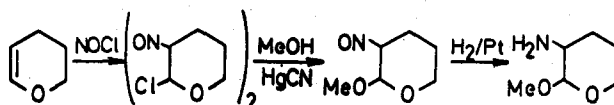
Η οξείμη μπορεί να εισαχθεί στη θέση μίας κετόνης του δακτύλιου με αντίδραση με υδροξυλαμίνη σε  $\text{pH}=4$  (Σχ.9). Η αναγωγή αυτής μπορεί να γίνει με υδρογόνωση στους  $25^\circ\text{C}$  σε οξικό οξύ με καταλύτη  $\text{Pt}$ <sup>113</sup>, με  $\text{LiAlH}_4$  σε αιθέρα και θέρμανση<sup>114</sup> (όπου συχνά δίνει αζιριδίνες σαν παραπροϊόντα), με  $\text{Na}$  σε αιθανόλη εν θερμώ<sup>115</sup> ή με ειδικότερους τρόπους<sup>116</sup> (Σχ.9). Το πρόβλημα με την αναγωγή της οξείμης είναι

Σχήμα 9



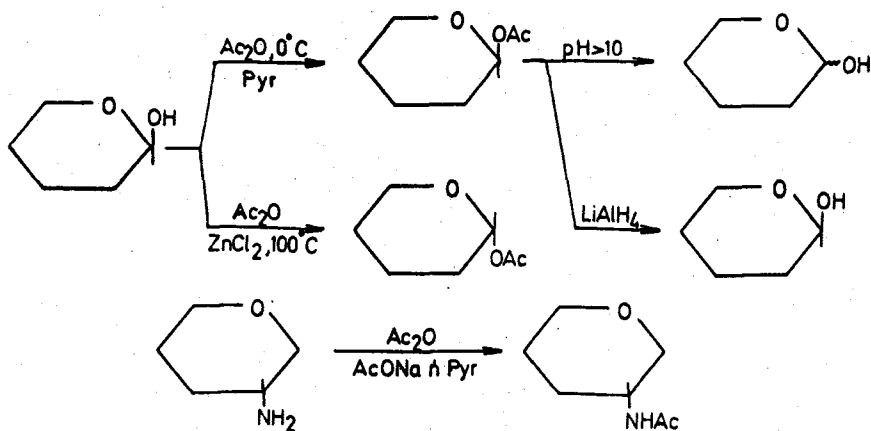
η θέση που θα λάβει, ως προς τον δακτύλιο, η σχηματιζόμενη αμινομάδα (δηλ. ισημερινή ή αξονική). Η θέση αυτή εξαρτάται από τον τρόπο της αναγωγής και από την υπόλοιπη στεreoχημεία του δακτύλιου<sup>116</sup>. Τέλος η νιτροσουλ-ομάδα ( $-\text{NO}$ ) μπορεί να εισαχθεί με προσθήκη νιτροσουλ-χλωριδίου ( $\text{NOCl}$ ) και ακολούθως να αναχθεί με  $\text{H}_2$  πάνω σε  $\text{Pt}$  για να δώσει αμινομάδα<sup>117</sup> (Σχ. 10).

Σχήμα 10



Ένα άλλο μεγάλο κεφάλαιο στην σύνθεση των αμινοσακχάρων και γενικά των σακχάρων είναι το εκλεκτικό μπλοκάρισμα των ελεύθερων δραστικών ομάδων (κυρίως υδροξύλια και αμινομάδες). Εμείς θα ασχοληθούμε μόνο με τις ομάδες ακετύλ- και μεθοξυ-. Η ακετυλομάδα εισέρχεται εύκολα στη θέση ενός  $-OH^{118}$  ή μιας  $-NH_2^{119}$  με  $(CH_3CO)_2O$  παρουσία  $CH_3COONa$ , ή με  $(CH_3CO)_2O$  παρουσία πυριδίνης ή με  $CH_3COCl$ , δίνοντας αντίστοιχα  $-OCOCH_3$  και  $-NHCOCH_3$ . Ανάλογα με τις συνθήκες υπάρχει η δυνατότητα διατήρησης ή αντιστροφής της θέσης του ανωμερούς υδροξύλιου<sup>120</sup>. Είναι σταθερή σε ελαφρά όξινες συνθήκες, σε ήπιες συνθήκες καταλυτικής υδρογόνωσης και σε  $NaBH_4$ , απομακρύνεται δε με  $LiAlH_4$  ή σε  $pH > 10$  ή με ισχυρά οξέα (Σχ. 11).

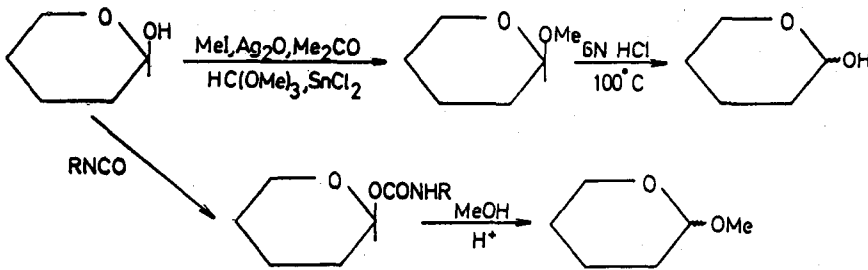
Σχήμα 11



Η μεθοξυ-ομάδα προστίθεται σε ένα υδροξύλιο με την κλασσική αντίδραση με μία αλκοόλη παρουσία ενός ισχυρού οξέος. Άλλοι τρόποι είναι με μεθυλο-ορθοφορμικό εστέρα και  $SnCl_4^{37}$  ή από μεθανόλυ-

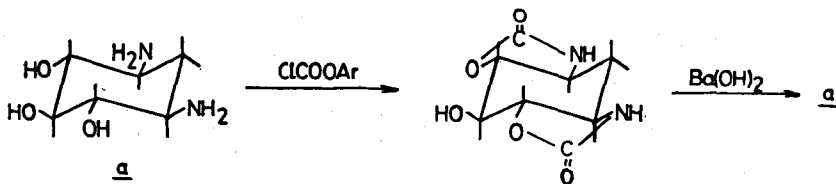
ση καρβαμιδικού εστέρα<sup>1</sup>. Είναι σταθερή σε όλες σχεδόν τις συνθήκες εκτός από πολύ όξινες και απομακρύνεται δύσκολα με ισχυρά οξέα και θέρμανση<sup>12</sup>(Σχ.12). Αυτός είναι και ο λόγος που κάνει δύσκολη στη την μεθυλομάδα.

Σχήμα 12



Τέλος θα αναφέρουμε το σύγχρονο μπλοκάρισμα ενός -OH και μίας -NH<sub>2</sub> σε θέση δι-ισομερική με την δημιουργία ενός οξαζολιδονικού δακτύλιου<sup>22</sup>. Ο σχηματισμός είναι πολύ εύκολος και ο δακτύλιος σταθερός στις συνηθισμένες κατεργασίες των σακχάρων. Βράσιμο με Ba(OH)<sub>2</sub> ελευθερώνει τις μπλοκαρισμένες ομάδες<sup>123</sup>(Σχ.13).

Σχήμα 13



Όλες οι παραπάνω αντιδράσεις και οι συνθήκες δεν είναι σταθερές. Ανάλογα με α) την θέση που πρέπει να εισαχθεί η αμινομάδα, β) την στερεοχημεία του δακτύλιου και γ) τις γειτονικές και τις προστατευτικές ομάδες στο μόριο, οι συνθήκες διαφέρουν αρκετά μεταξύ τους σε κάθε περίπτωση. Σχεδόν κάθε μόριο θέλει τις δικές του συνθήκες για την ίδια αντίδραση, πράγμα που κάνει την σύνθεση ενός σακχάρου αρκετά περίπλοκη υπόθεση.

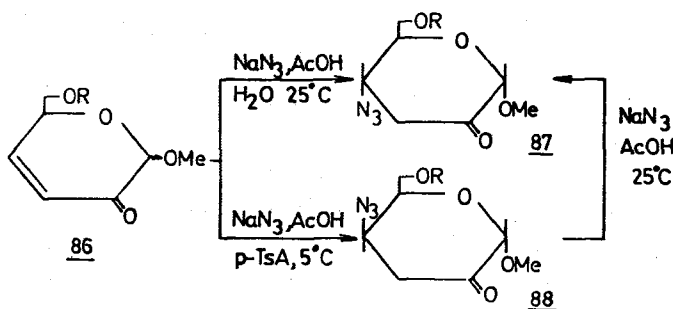
Σεχωριστής επίσης σημασίας είναι και το πρόβλημα του ημιακε-

ταλικού υδροξυλίου ενός σακχάρου. Για να σταθεροποιηθεί η κλειστή μορφή του σακχάρου, σχεδόν σε όλες τις συνθέσεις, είναι μπλοκαρισμένο με αιθερικού τύπου δεσμό. Το μειονέκτημα της σύνθεσης 2-αιθοξυ-σακχάρων είναι ότι δεν μπορούν να απομπλοκαριστούν με ήπιες συνθήκες, ούτε μπορούν να χρησιμοποιηθούν για περαιτέρω συνθέσεις δισακχαριτών και άλλων αναλόγων με τις κλασσικές μεθόδους γλυκοζίδωσης, Fischer και Koenings-Knorr<sup>124</sup>.

3.4. ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΗΣ ΣΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΩΝ

Η προσθήκη αζιδίου σε μία 6-αλκυλ-2-αλκοξυ-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, 86, ήταν η πρώτη προσπάθεια εισαγωγής αμινομάδας σε πυρανόνη<sup>88</sup> (Σχ.14). Το προϊόν της προσθήκης αυτής, 87,88, (τύπου Michael)

Σχήμα 14

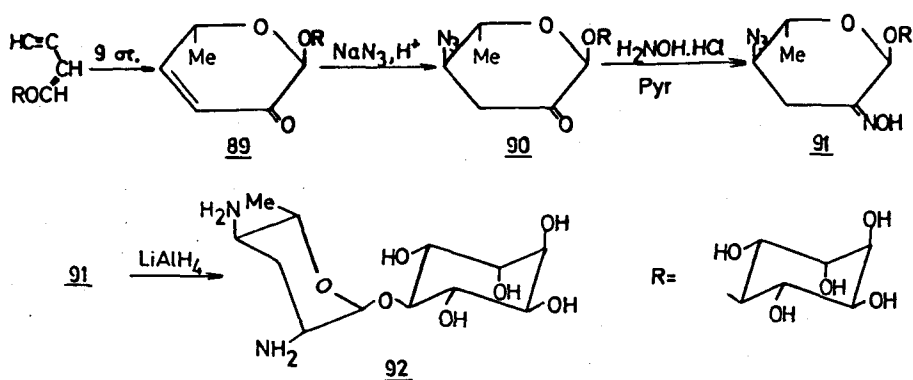


είναι πολύ ασταθές και χαρακτηρίζεται μετά την αναγωγή της κετονομάδας με  $\text{NaBH}_4$ . Το σημαντικό στη μέθοδο αυτή είναι η στερεοεκλεκτικότητα στην προσθήκη του αζιδίου και η σχετικά μεγάλη απόδοση (80%). Από τους ίδιους ερευνητές αναφέρεται επίσης και η στερεοεκλεκτική προσθήκη αμμωνίας με την χρήση μεθανολικού διαλύματος αμμωνίας, αλλά με πολύ μικρή απόδοση ~25%.

Πολύ αργότερα χρησιμοποιήθηκε η παραπάνω μέθοδος για την σύνθεση της κασουγκανοβιοζαμίνης, 92, (Σχ.15, R=L-ινοσιτόλη).

Η μέθοδος στηρίζεται στην σύνθεση μίας 6-μεθυλ-2-αλκοξυ-2Η-πυραν-3(6Η)-όνης<sup>2,5</sup> 89, στην οποία προστίθεται το αζίδιο με την προηγούμενη μέθοδο, και το προϊόν αυτό, 90, με  $\text{H}_2\text{NOH.HCl}$  και πυριδίνη δίνει τον πυρανικό δακτύλιο με δύο αζωτούχες ομάδες, 91. Αναγωγή

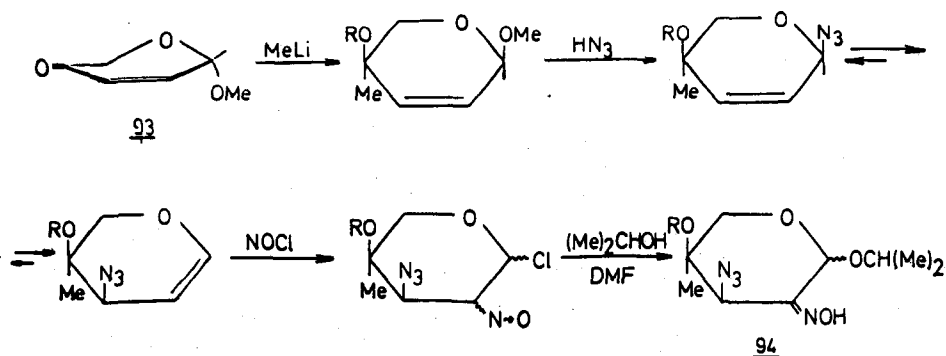
Σχήμα 15



του 91 με LiAlH<sub>4</sub> δίνει το τελικό προϊόν 92 σε συνολική απόδοση 1,3%.

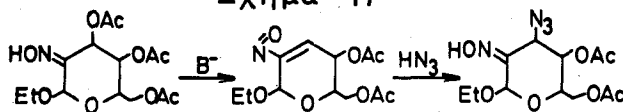
Πρώτη φορά χρησιμοποιείται η 6-μεθοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, 93, το 1980<sup>126</sup> για την σύνθεση διαμινοσακχάρων αναλόγων με αυτά της γκαροζαμίνης, 94. Εδώ η προσθήκη του αζιδίου και γενικά των δύο αμινομάδων γίνεται σε γειτονικές θέσεις και με διαφορετικό τρόπο (Σχ.16).

Σχήμα 16



Τέλος αναφέρεται<sup>27</sup> η προσθήκη αζιδίου σε πυρανικό δακτύλιο, όπου ήδη υπάρχει η ομάδα της οξείνης (Σχ. 17), με προσθήκη τύπου Michael.

Σχήμα 17



Ανάλογα αμινοσακχάρων, μπορούν να θεωρηθούν και τα αντικοκκιδικά που συνέθεσε ο Γεωργιάδης<sup>42</sup>, από 6-μεθοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνες, με προσθήκη τύπου Michael πρωτοταγών και δευτεροταγών αμιμών (σελ.31).

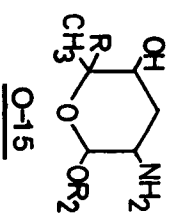
3.5. ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΣΥΝΘΕΤΙΚΩΝ ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΩΝ. ΜΟΥΤΑΣΥΝΘΕΣΗ

Είναι γνωστό ότι τα μικρόβια αναπτύσσουν αντοχή στα αντιβιοτικά και ότι τα αντιβιοτικά που κυκλοφορούν έχουν πολλά ελαττώματα (τοξικότητα, χαμηλή ή περιορισμένη δράση, παρενέργειες κ.λ.π.). Η ανάγκη για την σύνθεση νέων αντιβιοτικών αξιολογείται να υπάρχει.

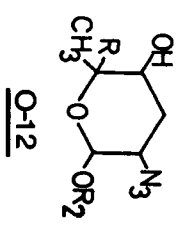
Η σπουδαιότερη κατηγορία αντιβιοτικών, μετά από αυτήν της πενικιλίνης, είναι η κατηγορία των αμινοκυκλιτολών, στην οποία περιλαμβάνονται μόρια με δομικές μονάδες αμινοσάκχαρα. Επομένως για την σύνθεση παρομοίων αντιβιοτικών χρειάζεται πρώτα η σύνθεση αμινοσακχάρων. Πρέπει βέβαια να ληφθεί υπόψη ότι η ολική σύνθεση ενός αντιβιοτικού στο εργαστήριο απαιτεί πολύχρονες και κοπιώδεις προσπάθειες και επομένως η σύνθεση μιας μεγάλης ομάδας "τυχαίων αντιβιοτικών" είναι πολύ "μακρύς δρόμος" για την λύση του προβλήματος.

Η πρόσφατη όμως επινόηση του μικτού τρόπου σύνθεσης αντιβιοτικών, η μουταςύνθεση, κάνει ακόμα εμφανέστερη την ανάγκη για την σύνθεση νέων αμινοσακχάρων. Με τον όρο μουταςύνθεση εννοούμε την διαδικασία (βιοσύνθεση) κατά την οποία ένας κατάλληλα μεταλλαγμένος μικροοργανισμός παράγει ανάλογα των χημικών ενώσεων με τις οποίες τρέφεται<sup>128</sup>. Για παράδειγμα ένας μικροοργανισμός που παράγει νεομυκίνη, αν μεταλαχθεί κατάλληλα, δεν μπορεί να βιοσυνθέσει DSA και για να συνθέσει το αντιβιοτικό πρέπει να του δώσουμε έτοιμη την DSA. Με τον τρόπο αυτό, δίνοντας DSA και διάφορα αμινοσάκχαρα σε έναν μεταλλαγμένο μικροοργανισμό, παίρνουμε σαν μεταβολικά προϊόντα, παράγωγα του αμινοσακχάρου αυτού και της DSA, τα οποία είναι δόκιμα αντιβιοτικά. Η διαδικασία αυτή (η οποία συνεχώς βελτιώνεται με την ανάπτυξη του τομέα της βιοτεχνολογίας) είναι πολύ περισσότερο απλή από την ολική σύνθεση και επιτρέπει την εύκολη παρασκευή αναλόγων αντιβιοτικών με πρώτη ύλη διάφορα φυσικά ή συνθετικά αμινοσάκχαρα.

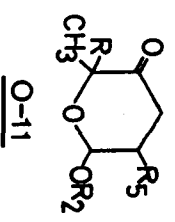




O-15a: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-15b: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-15c: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 O-15d: R=H- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>  
 O-15e: R=H- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>  
 O-15f: R=H- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>

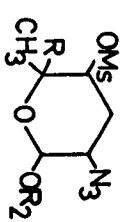


O-12a: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-12b: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-12c: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 O-12d: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>  
 O-12e: R=H- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>  
 O-12f: R=H- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>  
 O-12g: R=H- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>  
 O-12h: R=H- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>

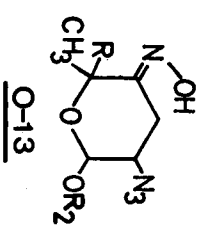


O-11a: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-11b: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-11c: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-11d: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-11e: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 O-11f: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>  
 O-11g: R=H- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>  
 O-11h: R=H- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>  
 O-11i: R=H- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>

XIV, XV, XVI



O-14a: R=H- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>



O-13a: R=H- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>  
 O-13b: R=H- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>  
 O-13c: R=H- R<sub>2</sub>=COOCH<sub>3</sub>

XX

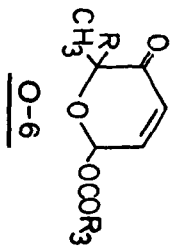
XIX

**Πίνακας Ο**

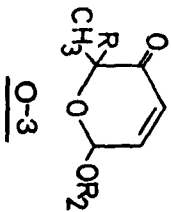
Στον Πίνακα Ο, αναγράφονται όλες οι νέες ενώσεις, (στο νόμισμα των οποίων προτάσσεται το γράμμα Ο) και όλες οι συνθετικές ποσότητες (με λατινικούς αριθμούς). Ο Πίνακας αυτός διευκολύνει την ανάλυση του Β' και Γ' Μέρους. Η ονομασία των ενώσεων, αναγράφεται στα κεφάλαια του Β' και Γ' Μέρους, που περιγράφεται η αντίστοιχη συνθετική πορεία.



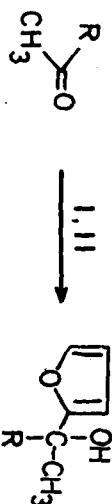
**ΠΙΝΑΚΑΣ Ο**



- O-6a: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>3</sub>=Ar-NO<sub>2</sub>  
 O-6b: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>3</sub>=Ar-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>  
 O-6γ: R=H- R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-6δ: R=H- R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>

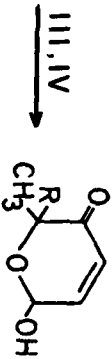


- O-3a: R=Ar-S-Ar- R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-3b: R=Ar-SO-Ar- R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-3γ: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>



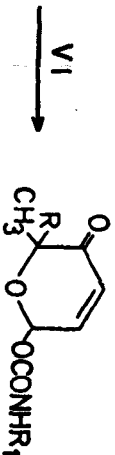
- 108: R=Ar-S-Ar-  
 109: R=Ar-SO-Ar-  
 110: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-

- O-1a: R=Ar-S-Ar-  
 O-1b: R=Ar-SO-Ar-  
 O-1γ: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-

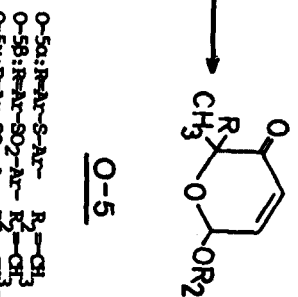


- O-2a: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-  
 O-2b: R=Ar-NH-Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-  
 O-2γ: R=Ar-Ar-

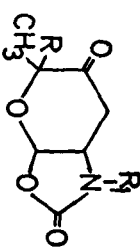
- O-2a: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-  
 O-2b: R=Ar-NH-Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-  
 O-2γ: R=Ar-Ar-



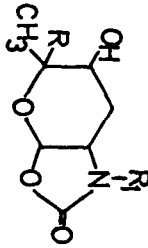
- O-4a: R=Ar-S-Ar- R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-4b: R=Ar-S-Ar- R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 O-4γ: R=Ar-SO-Ar- R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-4δ: R=Ar-SO-Ar- R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>



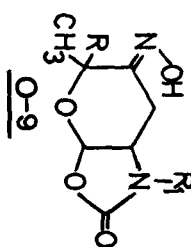
- O-5a: R=Ar-S-Ar- R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-5b: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-5γ: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>



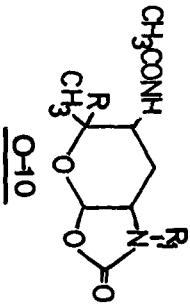
- O-7a: R=Ar-S-Ar- R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-7b: R=Ar-S-Ar- R<sub>4</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 O-7γ: R=Ar-SO-Ar- R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-7δ: R=Ar-SO-Ar- R<sub>4</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 O-7ε: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-7ζ: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>4</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 O-7η: R=CH<sub>3</sub>-Ar- R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>



- O-8a: R=Ar-S-Ar- R<sub>4</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 O-8b: R=Ar-SO-Ar- R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-8γ: R=CH<sub>3</sub>-Ar- R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>



- O-9a: R=Ar-S-Ar- R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>



- O-10a: R=Ar-S-Ar- R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>

VIII, IX

X

XII

V

XI

XIII

I, III

III, IV

VI

VII



# ΜΕΡΟΣ Β΄



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Οι πολλές συνθετικές δυνατότητες του μορίου της 2H-πυραν-3(6H)-όνης και οι φαρμακολογικές ιδιότητες των παραγώγων της οδήγησαν τις έρευνές μας στον τομέα αυτό.

#### 4.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΝΤΙΚΟΚΚΙΔΙΑΚΩΝ

Αναφέρθηκε η αντικοκκιδιακή δράση των 2-διφαινυλο-2H-πυραν-3(6H)-ονών (Κεφ.2.3.1.). Προσπάθειά μας ήταν να συνθέσουμε νέες 2H-πυραν-3(6H)-όνες, οι οποίες να συνδυάζουν την φαρμακολογική δράση του βασικού δακτύλιου με την αντικοκκιδιακή ή την αντιμικροβιακή δράση ορισμένων υποκαταστατών.

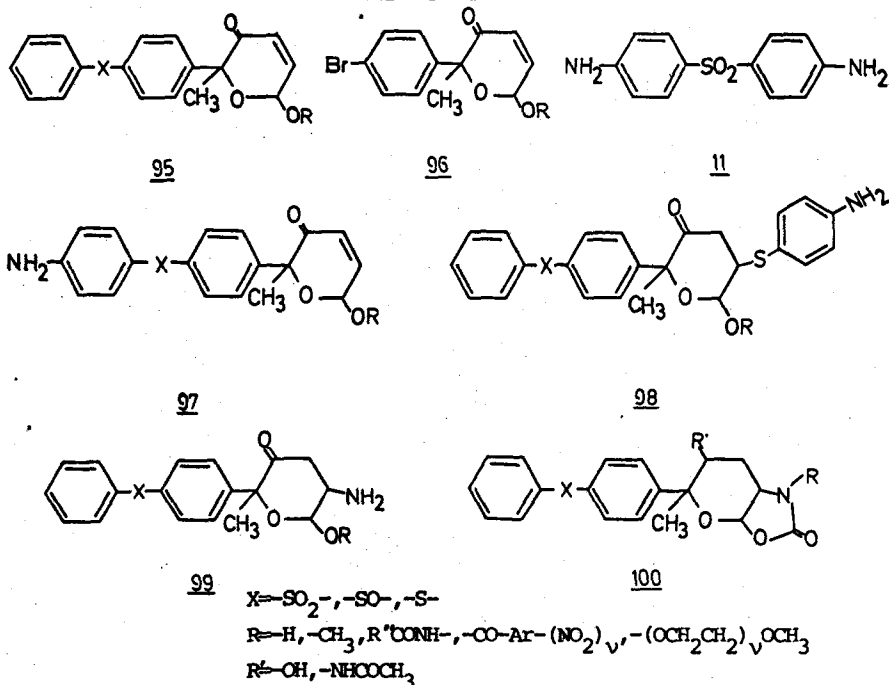
α) Πρώτος στόχος ήταν η αντικατάσταση της διφαινυλομάδας με διφαινυλο-σουλφομάδα (Σχ. 18, 95). Η ομάδα του διφαινυλοσουλφιδίου ή της διφαινυλοσουλφόνης έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα σε φάρμακα κατά των μυκοβακτηρίων<sup>129</sup> (λέπρα), των ελμινθών<sup>130</sup>, των πλασμοδίων<sup>31</sup> (ελονοσία), του καρκίνου<sup>132</sup>, της ασθένειας του Marek<sup>133</sup>, των βακτηρίων<sup>34</sup> κ.α. Η κοινή δράση παρομοίων μορίων πιστεύεται ότι οφείλεται στους βενζολικούς πυρήνες, οι οποίοι "κολλάνε" με αυτούς των αρωματικών αμινοξέων των πρωτεϊνών<sup>35,136</sup> και έτσι παρεμποδίζουν την δράση των ενζύμων. Αναφερθήκαμε δε ήδη (Κεφ.1.5.1.) στην αντικοκκιδιακή δράση των σουλφαμιδών, η οποία είναι παρόμοια με αυτή των σουλφονών. Επί πλέον η ομάδα της σουλφόνης έλκει τα ηλεκτρόνια (electron-withdrawing group) όπως και η σουλφοναμίδη, αλλά είναι περισσότερο λιπόφιλη, με αποτέλεσμα να απορροφάται καλύτερα από τους ιστούς. Γιά τον παραπάνω λόγο σχεδιάστηκε και η σύνθεση διφαινυλοσουλφιδίων (X=S-), τα οποία είναι ακόμα περισσότερο λιπό-

φιλα. Τα τελευταία οξειδώνονται in vivo σε σουλφόνες. Τέλος οι σουλφόνες παρουσιάζουν μεγάλη ικανότητα πόλωσης στο μόριο του  $^{37}$  και επομένως έχουν μεγάλη ικανότητα προσαρμογής στο ενεργό κέντρο του ενζύμου.

### Σχήμα 18

Σχεδιασμός μορίων με πιθανές αντικοκκιδιακές και αντιμικροβιακές

ιδιότητες



β) Σχεδιάστηκαν ανάλογα με βρωμο-φαινυλο-υποκαταστάτη, 96, επειδή το βρώμιο μοιάζει με το χλώριο, το οποίο βρίσκεται στα περισσότερα αντιλεπρικά φάρμακα (κυκλογουανίνη, πυριμεθαμίνη κ.α.). Είναι δε γνωστή η συγγένεια στο τρόπο δράσης μεταξύ λέπρας και κοκκιδίωσης, αφού και οι δύο ασθένειες προκαλούνται από εξωκυτταρικά πρωτοζωικά παράσιτα.

γ) Αναφερθήκαμε στο αντικοκκιδιακό δαψόνη, 11, (Κεφ.1.5.1.). Τα 97 και 98 είναι ανάλογα της δαψόνης και σχεδιάστηκαν με σκοπό την αύξηση της κοκκιδιοστατικής δράσης του βασικού δακτύλιου της



πυρανόνης. Η ένωση της αμινομάδας παρομοίων μορίων με πρωτείνες έχει ήδη αποδειχθεί (π.χ. σύνδεση δαψόνης με αλβουμίνη του ορού<sup>136</sup>).

δ) Το μόριο 99 έχει σχεδιαστεί, διότι μοιάζει με τα παράγωγα που συνέθεσε ο Γεωργιάδης (Κεφ. 2.3.1.,58). Εάν ο τρόπος δράσης αυτών των ενώσεων, οφείλεται σε retro-Michael, όπως παραδέχεται<sup>42</sup>, τότε η ελευθέρωση της αμμωνίας πρέπει να ανεβάζει πολύ την αντικοκιδιακή και αντιμικροβιακή δράση του μορίου. Ανάλογα του 99 και περισσότερο του 59 (Κεφ.2.3.1.) είναι τα μόρια του τύπου 100.

ε) Τέλος για την θέση 6 σχεδιάστηκε να δοκιμαστούν, εκτός των γνωστών δραστικών ομάδων και ιονοφόρα ( $R = -(OCH_2CH_2)_vOCH_3$ ), τα οποία, όπως αναφέρθηκε, (Κεφ.1.5.2.) έχουν μεγάλη αντικοκιδιακή δράση.

#### 4.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΩΝ

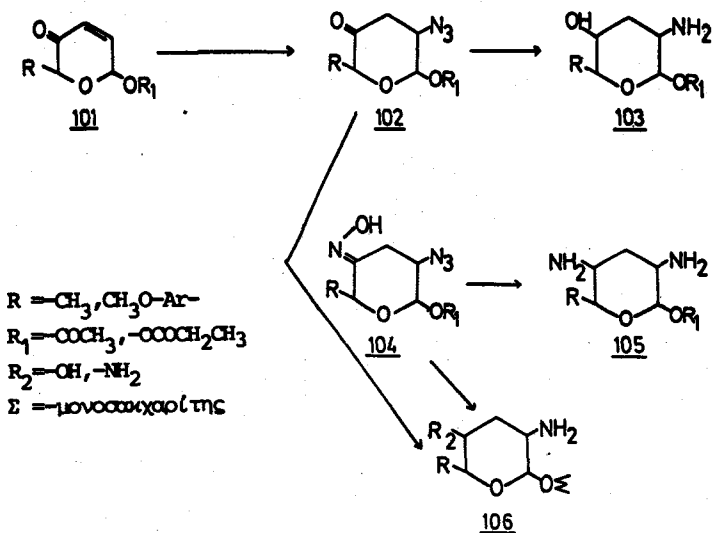
Σε ότι αφορά τις συνθετικές δυνατότητες του δακτύλιου της 2H-πυραν-3(6H)-όνης, ο στόχος μας ήταν η χρησιμοποίησή του σαν πρώτη ύλη για την στερεοεκλεκτική σύνθεση αμινοσακχάρων και αμινοδισακχαριτών. Η χρήση παρόμοιων μορίων για το σκοπό αυτό έχει γίνει μέχρι σήμερα σε πολύ περιορισμένο βαθμό και με τρόπους που δεν μπορούν να γενικευτούν (Κεφ.3.4.), υπάρχει δε επιπλέον και το πρόβλημα του μπλοκαρίσματος της ανωμερούς θέσης (Κεφ.3.3,σελ.46).

Οι προσπάθειές μας εστιάζονται στην σύνθεση αναλόγων αμινοσακχάρων με μπλοκαρισμένη την ανωμερή θέση με εστερικού τύπου δεσμό (έτσι, ώστε να μπορεί εύκολα να γίνει γλυκοζιδίωση<sup>40 141 142</sup>) για να χρησιμοποιηθούν για υποστρώματα για την σύνθεση αμινοδισακχαριτών (ανάλογα αμινογλυκοζιτικών αντιβιοτικών, (Κεφ.3.2.), υποστρώματα για μουτασύνθεση, (Κεφ.3.5.)).

Ξεκινώντας έτσι από την πυρανόνη 101 (Σχ.19), όπου η θέση 6 είναι μπλοκαρισμένη με ακύλιο ( $R_2 = -COCH_3$  ή  $-COOCH_2CH_3$ ), σχεδιάσαμε τα ενδιάμεσα προϊόντα 102 και 104, από τα οποία με αναγωγή μπορούμε να πάρουμε 4-αμινο-3,4-διδεξοξυ-αμινοσάκχαρο, 103, ή 2,4-διαμινο-2,3,4-τριδεξοξυ-αμινοσάκχαρο, 105. Ένα επί πλέον πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι δίνει δεξοξυ-αμινοσάκχαρο, τα οποία είναι γνωστό<sup>100</sup> ότι έχουν μεγαλύτερη αντιμικροβιακή δράση, επειδή τα μικρόβια δεν μπορούν να κάνουν εύκολα αποτοξίνωση. Από το 102 ή το 104 με γλυκοζιδίωση και απομπλοκάρισμα οδηγούμαστε σε δισακχαρίτες, 106<sup>197</sup>.

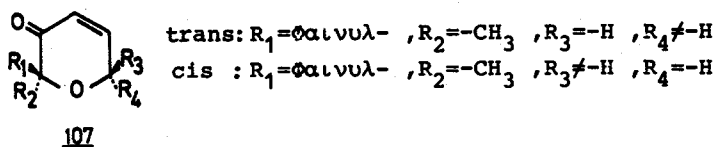
Σχήμα 19

Σχεδιασμός σύνθεσης αμινοσακχάρων από 6-ακυλοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνες



4.3. ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Τέλος σχεδιάστηκε η σύνθεση των δύο ισομερών (cis,trans) της 2,2-διυποκατεστημένης-6-μεθοξυ-πυρανόνης, 107, για να αποσαφηνιστεί η στερεοχημεία των ενώσεων αυτών, για τις οποίες ούτε υπάρχουν αναφορές στην βιβλιογραφία, ούτε οι εξισώσεις του Garbisch (Κεφ.2.2.) μπορούν να εφαρμοστούν με επιτυχία, για την απότιμηση της δομής του στο χώρο.



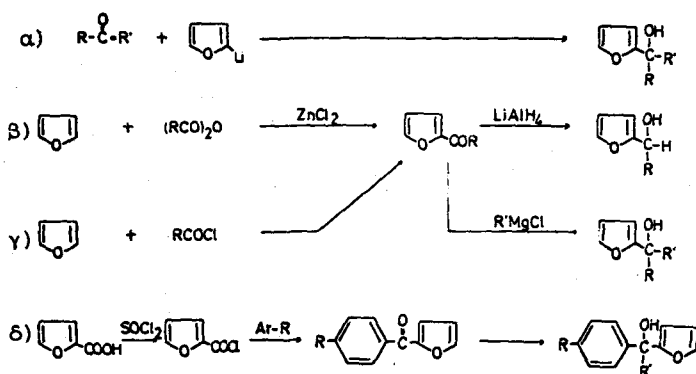
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΣΥΝΘΕΣΗ 2,2-ΔΙΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ 6-ΟΗ-2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΗΣ

#### 5.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΟΥΡΦΟΥΡΥΛΑΛΚΟΟΛΩΝ

Από τις δύο γενικές πορείες σύνθεσης 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών (Κεφ.2.1.7.) προτιμήθηκε αυτή που χρησιμοποιεί σαν πρώτη ύλη φουρφυραλκοόλες, από αυτή που χρησιμοποιεί σάκχαρα, γιατί προσφέρει περισσότερες δυνατότητες για εναλλαγές στους υποκαταστάτες. Φουρφυρουλαλκοόλες μπορούν να παρασκευαστούν με τέσσερες κυρίως τρόπους (Σχ.20).

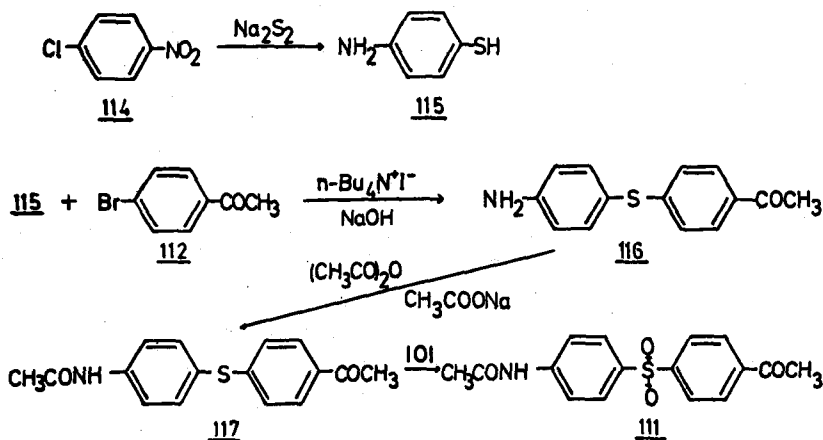
Σχήμα 20



Χρησιμοποιώντας p-ακετυλοδιφαινυλοσουλφίδιο, 108, p-ακετυλοδι-



Η κετόνη 112 αγοράσθηκε από το εμπόριο (Fluka), ενώ η 111 παρασκευάσθηκε από την 112 και p-χλωρονιτροβενζόλιο, (Aldrich), 114, με την παρακάτω νέα πορεία:



Γιά την παρασκευή του φουρουλιθίου στην Πορεία I ακολουθείται, σε γενικές γραμμές, η πορεία του Gilman<sup>146</sup>. Παρόλο που χρησιμοποιήσαμε ψηλές θερμοκρασίες (-5°C), σχετικά με αυτές της βιβλιογραφίας (-20°C) και ατμόσφαιρα N<sub>2</sub> αντί Ar, η αντίδραση έγινε με ικανοποιητική απόδοση (75-85%). Χρησιμοποιήσαμε περίσσεια (1,5-2 γραμμοισοδύναμα) n-BuLi, διότι ένα μέρος αυτού καταστρέφεται από το N<sub>2</sub> και ένα άλλο δίνει αντιδράσεις Würtz. Επίσης χρησιμοποιήσαμε περίσσεια (2-3 γραμμοισοδύναμα) φουρανίου για να εξαντλήσουμε όλο το n-BuLi και να ελαχιστοποιήσουμε τα παραπροϊόντα Würtz. Τέλος γιά να αποφύγουμε την αντίδραση του N<sub>2</sub>, με τα οργανολιθικά παράγωγα<sup>47</sup>, εφαρμόσαμε πολύ ήπια ανάδευση και αποφύγαμε την δημιουργία ρεύματος N<sub>2</sub>.

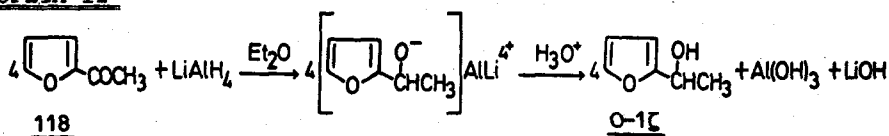
Με την μέθοδο του ανυδρίτη (β' τρόπος, Σχ.20) συνθέσαμε την α-μεθυλο-φουρφοουραλκοόλη, 0-1ζ, χρησιμοποιώντας ακετυλοφουράνιο, 118 (Σχ.22, Πορεία II).

Το 118, παρασκευάσθηκε κατά τον γνωστό τρόπο<sup>148</sup> από φουράνιο και οξικό ανυδρίτη με καταλύτη ZnCl<sub>2</sub>.

Οι φουρουλαλκοόλες είναι ασταθέστατα προϊόντα και πολυμερίζονται εύκολα σε όξινο ή αλκαλικό περιβάλλον ή σε ψηλές θερμοκρασίες. Επειδή οι αλκοόλες που συντέθηκαν ήσαν υγρές, κρίθηκε προτιμώ-

Σχήμα 22

ΠΟΡΕΙΑ II



τερο να πιστοποιηθούν μόνο φασματοσκοπικά και κυρίως με IR, όπου έδωσαν τις χαρακτηριστικές απορροφήσεις του -OH ( $-3400\text{cm}^{-1}$ ) και του φουρανικού δακτύλιου  $^{14}\nu 880-5\text{cm}^{-1}$ , πολύ οξεία).

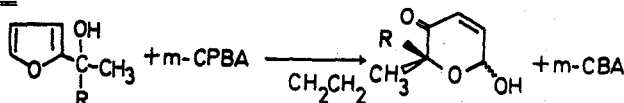
5.2. ΟΞΕΙΔΩΣΗ-ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ (ΜΕΤΑΘΕΣΗ) ΦΟΥΡΥΛΛΑΚΟ-ΟΛΩΝ ΠΡΟΣ 6-ΟΗ-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΕΣ ΜΕ m-CPBA

Η μέθοδος του m-χλωρο-υπερβενζοϊκού οξέος (m-CPBA) προτιμήθηκε σαν η περισσότερο εύχρηστη και προσιτή στις δυνατότητες του εργαστηρίου. Το m-CPBA αγοράστηκε από την Aldrich και αναγεννήθηκε με τον γνωστό τρόπο<sup>150</sup>. Σαν διαλύτης προτιμήθηκε το CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, διότι απομακρύνεται ευκολότερα από το CHCl<sub>3</sub> (σ.ζ. 40°C έναντι 60°C) και διαλύει το m-CPBA πάρα πολύ περισσότερο από ότι το m-χλωροβενζοϊκό οξύ<sup>150</sup> (m-CBA). Επειδή οι 6-ΟΗ-πυρανόνες παρουσιάζουν κάποια υδατοδιαλυτότητα, χρησιμοποιήθηκε μικρή ποσότητα διαλύτη, ώστε το περισσότερο m-CBA να απομακρύνεται μετά από το τέλος της αντίδρασης με ψύξη και διήθηση (-20°C). Η αντίδραση γίνεται με ψύξη (10-15°C) γιατί είναι εξόθερμη.

Ακολουθώντας την Πορεία III (Σχ.23) συνθέσαμε την 6-υδροξυ-2-{p-(βενζενεσουλφονυλ)φαινυλ}-2-μεθυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-2α, την

Σχήμα 23

ΠΟΡΕΙΑ III



O-1α: R=Ar-S-Ar-  
 O-1β: R=Ar-SO-Ar-  
 O-1γ: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-  
 O-1δ: R=AcNH-Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-  
 O-1ε: R=Br-Ar-  
 O-1ζ: R=H-

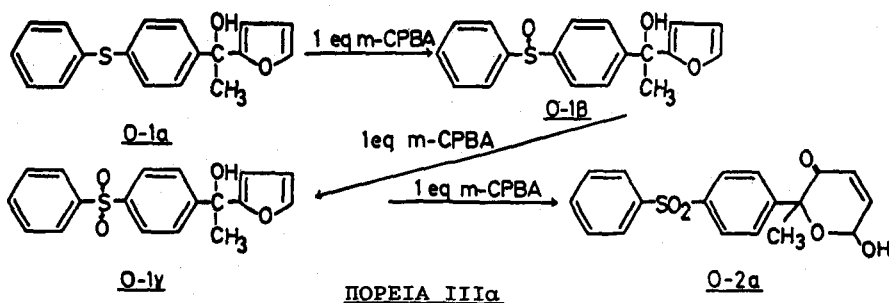
O-2α: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-  
 O-2β: R=AcNH-Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-  
 O-2γ: R=Br-Ar-  
 O-2δ: R=H-

6-υδροξυ-2-(*p*- (ακετυλαμινο-βενζενεσουλφονυλ) φαινυλ)-2-μεθυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-2β, την 6-υδροξυ-2-(*p*-βρωμοφαινυλ)-2-μεθυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-2γ, και την 6-υδροξυ-2-μεθυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-2δ.

Χαρακτηριστικές ιδιότητες για την πιστοποίηση των παραπάνω προϊόντων ήταν η απορρόφηση της συζυγιακής κετόνης στο IR ( $1690\text{cm}^{-1}$ ) και οι συζεύξεις των υδρογόνων H-6, H-5 και H-4 στο  $^1\text{H}$  NMR (Εικ.1).

Η σύνθεση όμως πυρανόνης με υποκαταστάτη σουλφίδιο ή σουλφοξείδιο ήταν αδύνατη με την μέθοδο αυτή. Το *m*-CPBA οξειδώνει πρώτα το θειάφι της O-1α και μετά τον φουρανικό δακτύλιο (Σχ.24, Πορεία IIIα). Με τον τρόπο αυτό χρησιμοποιώντας το O-1α, παίρναμε πάλι σαν προϊόν την πυρανόνη O-2α.

Σχήμα 24



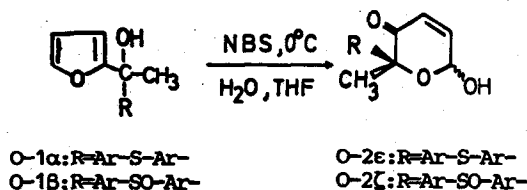
### 5.3. ΟΞΕΙΔΩΣΗ-ΜΕΤΑΘΕΣΗ ΦΟΥΡΥΛΛΑΚΟΟΛΩΝ ΠΡΟΣ 6-OH-2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΕΣ ΜΕ NBS

Για να αποφύγουμε την οξείδωση του -S- έπρεπε να δοκιμάσουμε ηπιότερους τρόπους οξείδωσης. Το  $\text{Br}_2$  αποκλείστηκε διότι σχηματίζει εύκολα  $\text{BrO}^-$  και  $\text{Br}^-$  που έχουν μεγάλη οξειδωτική ισχύ. Το N-βρωμοηλεκτριμίδιο (NBS) είναι ηπιότερο οξειδωτικό, αλλά μπορεί να οξειδώσει έναν αρωματικό θειαιθέρα ακόμα και σε άνυδρες συνθήκες<sup>51</sup> (βλ. και Κεφ.8.1.1.). Τροποποιώντας όμως τις συνθήκες οξείδωσης της φουρουλαλκοόλης με  $\text{Br}_2/\text{H}_2\text{O}$  (Weeks, Κεφ.2.1.2.) και χρησιμοποιώντας στοιχειομετρική ποσότητα NBS πετύχαμε να οξειδώσουμε εκλεκτικά μόνο τον φουρανικό δακτύλιο.

Με τον παραπάνω τρόπο (Σχ.25, Πορεία IV) συνθέσαμε την 6-υδροξυ-2-{p-(βενζενεθειο)φαινυλ}-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-2ε, και την 6-υδροξυ-2-{p-(βενζενεσουλφοξυ)φαινυλ}-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-2ζ.

Σχήμα 25

ΠΟΡΕΙΑ IV



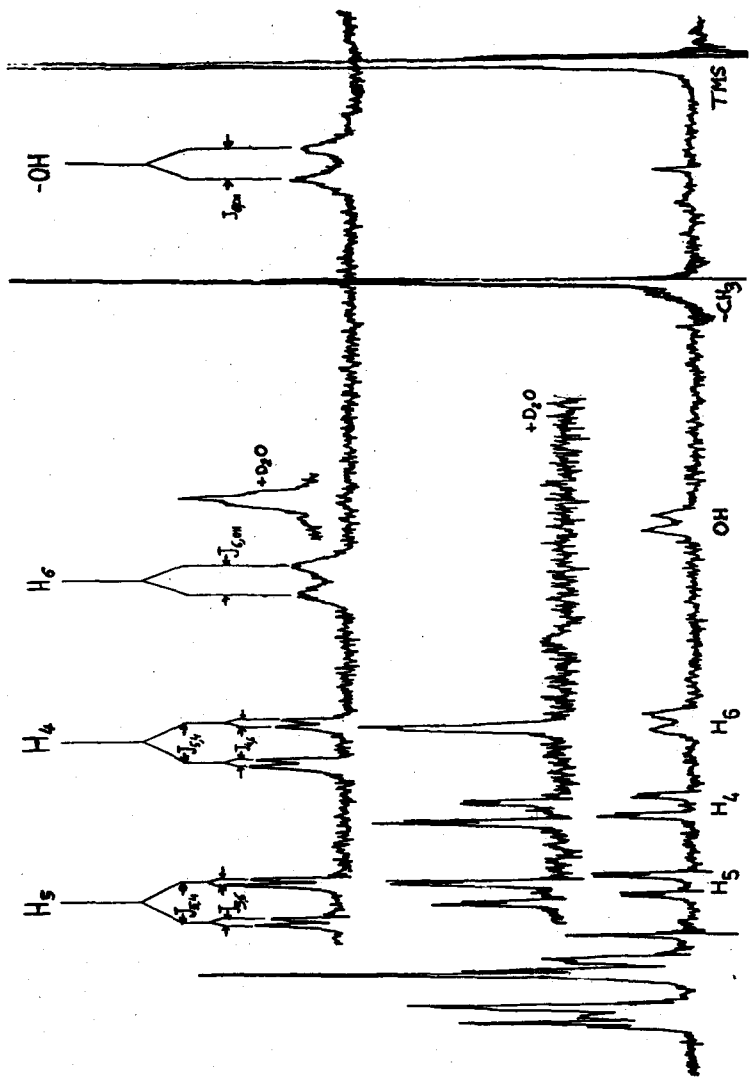
Η αντίδραση πρέπει να γίνεται σε χαμηλή θερμοκρασία και η προσθήκη του NBS σταδιακά για να μην οξειδωθεί η σουλφιδική ομάδα. Η τυχόν περίσσεια του NBS στο τέλος της αντίδρασης πρέπει να καταστρέφεται, διότι κατά την συμπύκνωση δίνει προϊόντα περαιτέρω οξείδωσης του πυρανικού δακτύλιου. Επίσης το pH κατά την συμπύκνωση πρέπει να είναι μεταξύ 6 και 8, διότι αλλιώς παίρνουμε προϊόντα πολυμερισμού ή όξινης υδρόλυσης. Με τις προτεινόμενες συνθήκες η απόδοση της αντίδρασης έφτασε στα ίδια επίπεδα με αυτήν του m-CPBA και πολύ ψηλότερα από 17% που αναφέρεται για την μέθοδο με Br<sub>2</sub> (Weeks, Κεφ.2.1.2.).

Χρησιμοποιώντας την O-1α και δύο γραμμιοσούναμα NBS μπορούμε να οξειδώσουμε και τον φουρανικό δακτύλιο και το θειάφι και να πάρουμε το σουλφοξείδιο O-2ζ.

Η πιστοποίηση των προϊόντων O-2ε και O-2ζ έγινε μόνο φασματοσκοπικά διότι δεν κρυσταλλώθηκαν. Ο βαθμός οξείδωσης του θείου πιστοποιήθηκε με στοιχειακή ανάλυση και φασματοσκοπία μάζας στο επόμενο στάδιο (Κεφ.6.2.) (βλ. παράδειγμα στο τέλος του Κεφαλαίου 5).

Το NBS, όπως και το Br<sub>2</sub> σπάει ομολυτικά, δίνοντας ελεύθερες ρίζες. Η οξειδωτική δράση του NBS σε υδατικές συνθήκες πιστεύεται ότι οφείλεται στο σχηματισμό Br<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>NBS ή στο ίδιο το NBS και όχι σε σχηματισμό Br<sup>-</sup> ή BrO<sup>-</sup><sup>152</sup>. Σε μη υδατικό διάλυμα γίνεται μάλλον σχηματισμός ενδιάμεσου βρωμοσουλφιδίου, το οποίο με διαλυτόλυση (συνήθως με μεθανόλη) δίνει το ασταθές μεθοξυ-σουλφονικό αλάτι, το οποίο δίνει σουλφοξείδιο<sup>153</sup>.

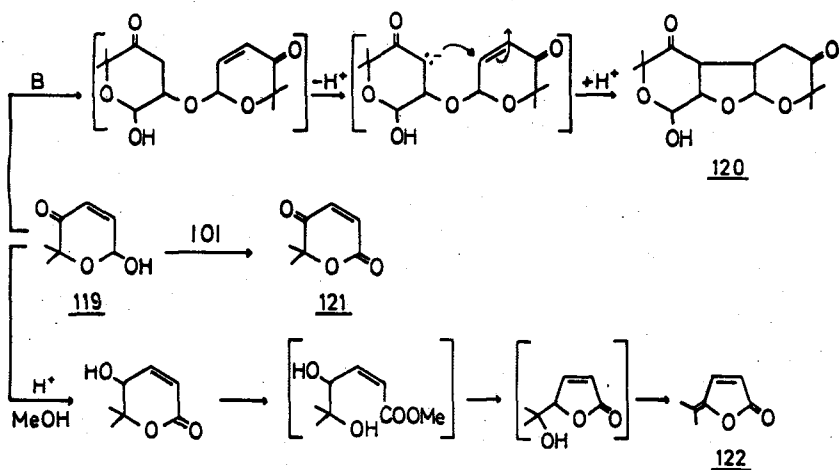




Εικόνα 1: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του O-2α

Στο Σχήμα 26 δίνονται ορισμένα παραπροϊόντα<sup>154</sup> που μπορεί να δώσει η 6-OH-2H-πυραν-3(6H)-όνη, 119, σε όξινες, 122, σε αλκαλικές συνθήκες, 120, ή με περίσσεια οξειδωτικού, 121. Παραπροϊόντα της μορφής 120, πήραμε όταν η εξουδετέρωση της αντίδρασης έγινε με NaOH.

Σχήμα 26



Επίσης όταν η απομάκρυνση του νερού και η συμπύκνωση έγιναν χωρίς να καταστραφεί όλη η περίσσεια του NBS, πήραμε ένα κίτρινο κρυσταλλικό προϊόν, του τύπου 121 (NMR, IR). Η στοιχειακή ανάλυση και το MS του προϊόντος αυτού δεν ήταν ικανοποιητικά, αλλά παρόμοια συμπεριφορά έδειξαν αντίστοιχες ενώσεις άλλων ερευνητών στο ίδιο εργαστήριο<sup>155</sup> που χαρακτηρίστηκαν μόνο μετά από υδρογόνωση του διπλού δεσμού.

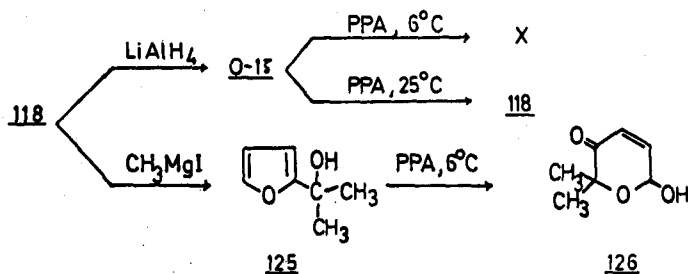
#### 5.4. ΟΞΕΙΔΩΣΗ-ΜΕΤΑΘΕΣΗ ΦΟΥΡΥΛΑΛΚΟΟΛΩΝ ΠΡΟΣ 6-OH-2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΕΣ ΜΕ PPA ΚΑΙ ΡΟΟ

Προσπαθώντας να ανεβάσουμε την απόδοση και να ελαττώσουμε το κόστος παρασκευής πυρανονών από φουράνια, δοκιμάσαμε σαν οξειδωτικά, το ΡΟΟ, (32, Κεφ.2.1.3.) και το μονο-υπεροξυδωτικό οξύ (ΡΡΑ).

Χρησιμοποιώντας ΡΟΟ του εμπορίου και ακολουθώντας την μέθοδο της βιβλιογραφίας<sup>7</sup> πήραμε το 0-26 σε πολύ χαμηλή απόδοση (25%).

Το PPA δεν έχει χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα για σύνθεση πυρα-  
νονών. Η παρασκευή του έγινε από φθαλικό ανυδρίτη<sup>161</sup>. Δοκιμάζοντας  
να οξειδώσουμε τα 0-1ζ και 125 με PPA, πήραμε στην πρώτη περίπτωση  
το 118 και στην δεύτερη την πυρανόνη 126 μαζί με ένα άλλο προϊόν,  
το οποίο δεν χαρακτηρίστηκε. Χρησιμοποιώντας τριπλάσια ποσότητα PPA,  
εν σχέσει με την φουρουλαλκοόλη, θερμοκρασία 6-8°C και με παραλαβή  
του προϊόντος με κατευθείαν χρωματογράμηση, φθάσαμε την απόδοση στο  
50% (118+126). Η αναπαραγωγιμότητα όμως της αντίδρασης ήταν μι-  
κρή και επιπλέον χρειαζόνταν μεγάλες ποσότητες SiO<sub>2</sub> και διαλυτών  
γιά την παραλαβή του προϊόντος.

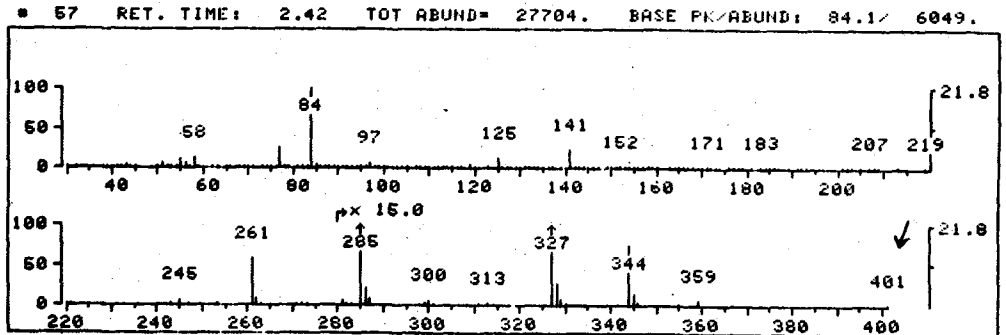
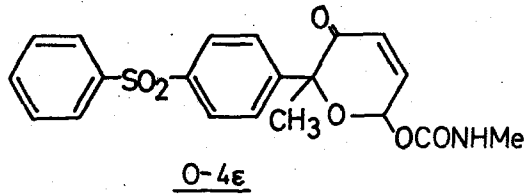
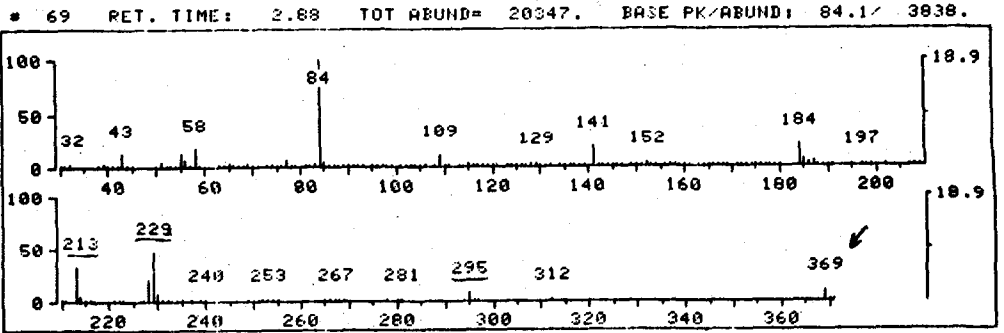
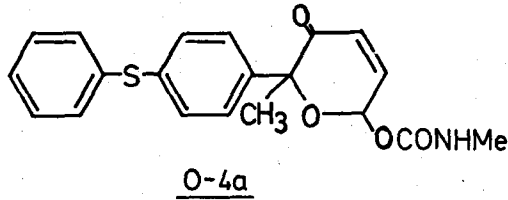
ΠΟΡΕΙΑ IVα



Φάσμα μάζας του 0-4α σε σχέση με αυτό του 0-4ε.

Στην επόμενη σελίδα δίνονται γιά παράδειγμα τα φάσματα μάζας  
(MS) των 0-4α και 0-4ε. Η επιβεβαίωση της κατάστασης της οξείδωσης  
του -S-, μπορεί να γίνει από σύγκριση των  $\text{M}^+$  και των ιόντων 295,229,  
και 213m/e του 0-4α και 327,261 και 245m/e του 0-4ε, τα οποία δια-  
φέρουν κατά 32m/e, δηλαδή κατά 20. Περισσότερες λεπτομέρειες γιά  
τον σχηματισμό των παραπάνω ιόντων, δίνονται στο τελευταίο μέρος  
του πειραματικού μέρους, όπου υπάρχει ερμηνεία όλων των φασμάτων  
μάζας (σελ. 166-7).

ΦΑΣΜΑΤΑ ΜΑΖΑΣ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ O-4α ΚΑΙ O-4ε.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

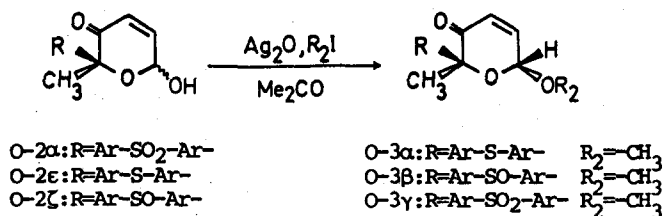
### ΣΥΝΘΕΣΗ 6-ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)- ΟΝΗΣ

#### 6.1. ΣΥΝΘΕΣΗ 6-ΑΙΘΕΡΩΝ ΑΠΟ 6-ΥΔΡΟΞΥ-ΠΥΡΑΝΟΝΕΣ

Επειδή το 6-OH είναι αλλυλικό δεν μπορεί να μεθυλιωθεί με τον κλασσικό τρόπο των σακχάρων (σελ. 45). Από τις μεθόδους της μεθυλίωσης με  $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$  και  $\text{SnCl}_2^{37}$  και με  $\text{CH}_3\text{I}$  και  $\text{Ag}_2\text{O}$  σε ακετόνη<sup>41</sup> προτιμήθηκε η δεύτερη, διότι έχει μεγαλύτερη απόδοση και είναι στερεοεκλεκτική. Έτσι συνθέσαμε την 6-μεθοξυ-2-{p-(βενζενεθειο)φαινυλ}-2-μεθυλ-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, O-3α, την 6-μεθοξυ-2-{p-(βεβζενεσουλφοξυ)φαινυλ}-2-μεθυλ-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, O-3β, και την 6-μεθοξυ-2-{p-(βενζενεσουλφονυλ)φαινυλ}-2-μεθυλ-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, O-3γ, (Σχ. 27, Πορεία V).

Σχήμα 27

#### ΠΟΡΕΙΑ V



Η αντίδραση είναι στερεοεκλεκτική<sup>41</sup>, δηλαδή διατηρείται η στεροχημεία του -OH, του αρχικού προϊόντος, (Εικ. 2). Επειδή εκτός από το κυρίως προϊόν πήραμε και ένα δεύτερο που φασματοσκοπικά έδειχνε να είναι ισομερές αυτού, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι οι αρχικές πυρανόνες, O-2ε, O-2ζ και O-2α ήταν μίγμα δύο ισομερών. Η βιβλιογρα-

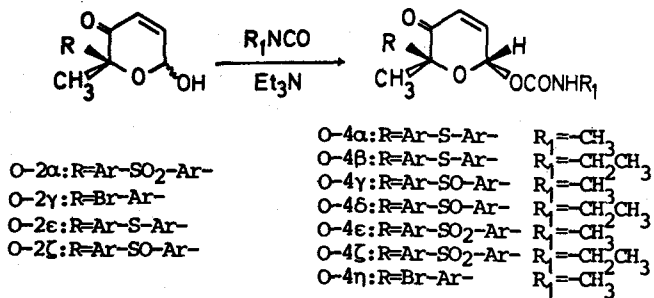
φάσ<sup>1</sup> αναφέρεται στα προϊόντα αυτά σαν Α και Β. Η διαμόρφωσή τους θα διευκρινιστεί στο επόμενο κεφάλαιο (Κεφ. 7).

6.2. ΣΥΝΘΕΣΗ 6-ΚΑΡΒΑΜΙΔΙΚΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΗΣ 6-ΟΗ-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΗΣ

Ακολουθώντας την κλασσική πορεία<sup>41</sup> (Σχ.28, Πορεία VI), συνθέσαμε την 2-{p-(βενζενεθειο)φαινυλ}-2-μεθυλ-6-{(μεθυλαμινο)καρβονυλοξυ}-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, O-4α, την 2-{p-(βενζενεθειο)φαινυλ}-2-μεθυλ-6-{(αιθυλαμινο)καρβονυλοξυ}-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, O-4β, την 2-{p-(βενζενεθειο)φαινυλ}-2-μεθυλ-6-{(μεθυλαμινο)καρβονυλοξυ}-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, O-4γ, την 2-{p-(βενζενεθειο)φαινυλ}-2-μεθυλ-6-{(αιθυλαμινο)καρβονυλοξυ}-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, O-4δ, την 2-{p-(βενζενεθειο)φαινυλ}-2-μεθυλ-6-{(μεθυλαμινο)καρβονυλοξυ}-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, O-4ε, την 2-{p-(βενζενεθειο)φαινυλ}-2-μεθυλ-6-{(αιθυλαμινο)καρβονυλοξυ}-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, O-4ζ, και την 2-(p-βρωμοφαινυλ)-2-μεθυλ-6-{(μεθυλαμινο)καρβονυλοξυ}-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, O-4η.

Σχήμα 28

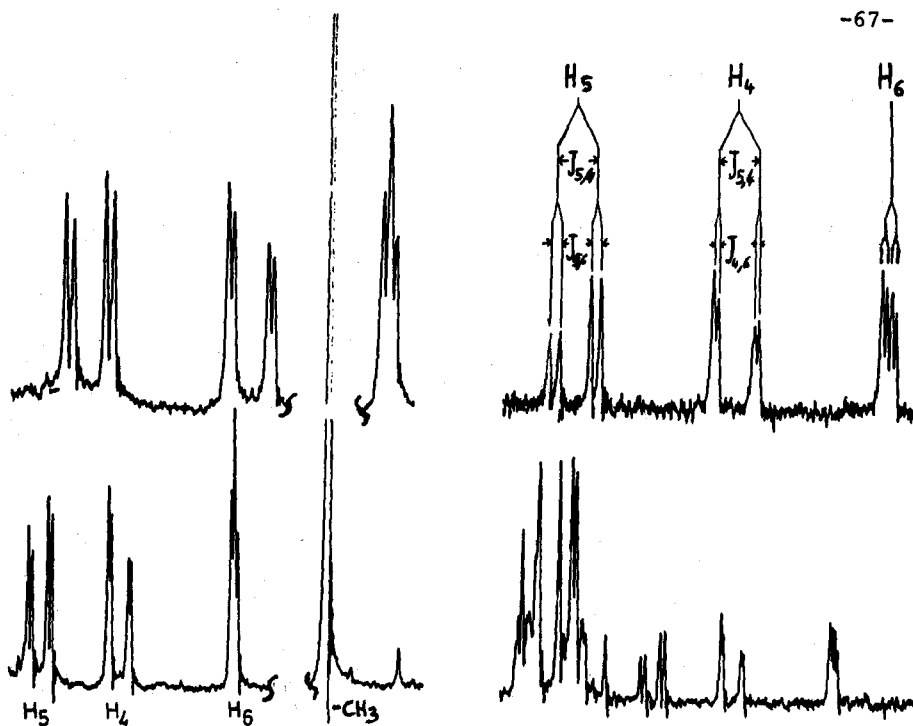
ΠΟΡΕΙΑ VI



Ο σχηματισμός του καρβαμιδικού εστέρα γίνεται με διατήρησ<sup>41</sup> της στερεοχημείας του αρχικού -OH. Στις παραπάνω συνθέσεις πήραμε ένα μόνο ισομερές (μία κηλίδα).

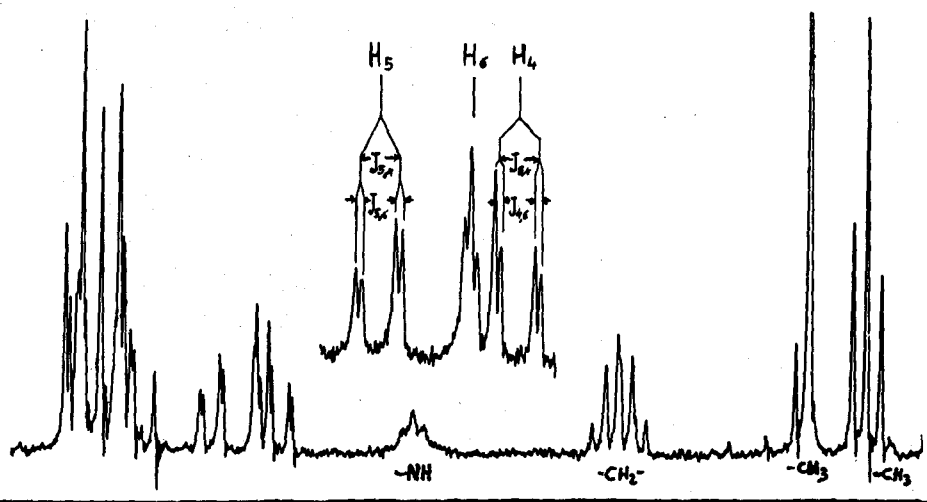
Όλα τα προϊόντα ήσαν κρυσταλλικά και η πιστοποίηση του χημικού τους τύπου έγινε με στοιχειακή ανάλυση και φάσματα μάζας, <sup>1</sup>H NMR (Εικ. 3) και IR. Με τον τρόπο αυτό επιβεβαιώθηκαν τελείως και οι χημικοί τύποι όσων από τα προηγούμενα προϊόντα ήσαν λάδια.

Χαρακτηριστικό στην περίπτωση των 6-καρβαμιδικών εστέρων των



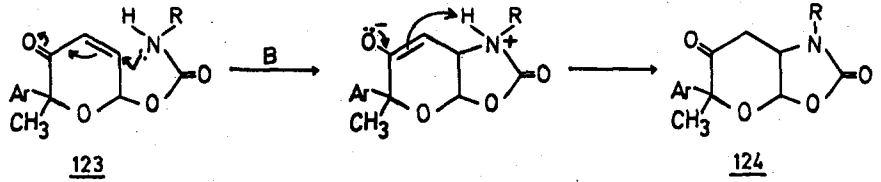
Εικόνα 2: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του O-3γ

Εικόνα 4: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του O-5β



Εικόνα 3: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του O-4ζ

2H-πυραν-3(6H)-ονών είναι η δημιουργία του παραπροϊόντος του τύπου 124. Το ασύζευκτο ζεύγος των ηλεκτρονίων του αζώτου του καρβαμιδικού



κού εστέρα δίνει μία ενδομοριακή αντίδραση τύπου Michael (123) και καταλήγει στο δικυκλικό προϊόν 124.

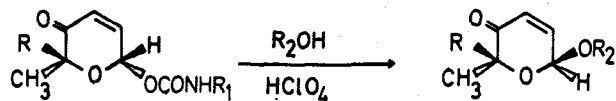
Για να ελαχιστοποιήσουμε τον σχηματισμό του παραπάνω παραπροϊόντος (~10%) χρησιμοποιούμε χαμηλές θερμοκρασίες, περίσσεια RNCO και στοιχειομετρική ποσότητα βάσης ( $E_3N$ ), διότι η αντίδραση Michael ευνοείται σε αλκαλικό περιβάλλον. Για τον ίδιο λόγο μετά το τέλος της αντίδρασης, πριν από κάθε άλλη διαδικασία, προσθέτουμε κεκορεσμένο διάλυμα  $NH_4Cl$ .

6.3. ΣΥΝΘΕΣΗ 6-ΑΙΘΕΡΩΝ ΑΠΟ 6-ΚΑΡΒΑΜΙΔΙΚΟΥΣ ΕΣΤΕΡΕΣ ΤΗΣ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΗΣ

Χρησιμοποιώντας την μέθοδο της διαλυτόλυσης των καρβαμιδικών εστέρων με αλκοόλη, παρουσία καταλυτικής ποσότητας ισχυρού οξέος<sup>41</sup>,

Σχήμα 29

ΠΟΡΕΙΑ VII



O-4α: R=Ar-S-Ar-    R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-4ε: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-    R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-4η: R=Br-Ar-    R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>

O-5α: R=Ar-S-Ar-    R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-5β: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-    R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-5γ: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-    R<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>  
 O-5δ: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-    R<sub>2</sub>=(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>  
 O-5ε: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-    R<sub>2</sub>=(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>  
 O-5ζ: R=Br-Ar-    R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>



συνδέσαμε την 6-μεθοξυ-2-{p-(βενζενεθειο)φαινυλ}-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-5α, την 6-μεθοξυ-2-{p-(βενζενεσουλφονυλ)φαινυλ}-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-5β, την 6-{(2-μεθοξυ)αιθυλενοξυ}-2-{p-(βενζενεσουλφονυλ)φαινυλ}-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-5γ, τα δύο ισομερή της 6-{2-{(2-μεθοξυ)αιθυλενοξυ}αιθυλενοξυ}-2-{p-(βενζενεσουλφονυλ)φαινυλ}-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνης, O-5δ και O-5ε, και την 6-μεθοξυ-2-(p-βρωμοφαινυλ)-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-5ζ, (Σχ. 29, Πορεία VII).

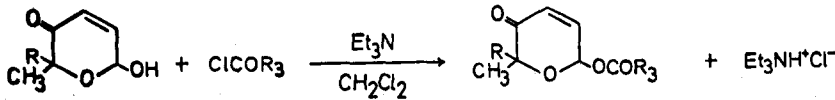
Η αντίδραση γίνεται με αντιστροφή της δομής του C-6 (βλ. NMR, Εικ. 4). Το κυρίως ισομερές της Πορείας VII είναι το δευτερεύον ισομερές της Πορείας V (βλ. στερεοχημεία στο Κεφ.7).

6.4. ΣΥΝΘΕΣΗ 6-ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΗΣ 6-OH-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΗΣ

Χρησιμοποιώντας τα χλωρίδια του 4-νιτροβενζοϊκού οξέος και του 3,5-δινιτρο-βενζοϊκού οξέος συνδέσαμε την 6-{p-νιτροφαινυλ}καρβονυλοξυ}-2-{p-(βενζενεσουλφονυλ)φαινυλ}-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-6α, και την 6-{(3,4-δινιτροφαινυλ)καρβονυλοξυ}-2-{p-(βενζενεσουλφονυλ)φαινυλ}-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-6β, αντίστοιχα, (Σχ. 30, Πορεία VIII).

Σχήμα 30

ΠΟΡΕΙΑ VIII

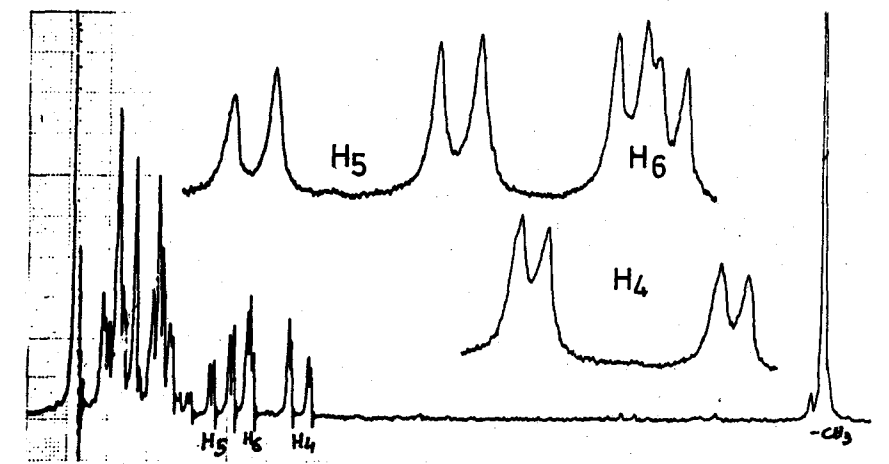


O-2α: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-

O-6α: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>3</sub>=Ar-NO<sub>2</sub>  
 O-6β: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>3</sub>=Ar-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

Δύο ισομερή ήσαν και εδώ τα προϊόντα της αντίδρασης, αλλά απομονώθηκε μόνο το κυρίως προϊόν. Ο μηχανισμός σχηματισμού είναι ανάλογος με αυτόν της Πορείας VI και επομένως έχουμε και εδώ διατήρηση της στερεοχημείας του αρχικού -OH. Τα προϊόντα ήσαν κρυσταλλικά και πιστοποιήθηκαν με στοιχειακή ανάλυση και φάσματα μάζας, <sup>1</sup>H NMR (Εικ. 5) και IR (1530-50 και 1345cm<sup>-1</sup> χαρακτηριστικές κορυφές της αρωματι-

κής νιτροομάδας<sup>56</sup>).

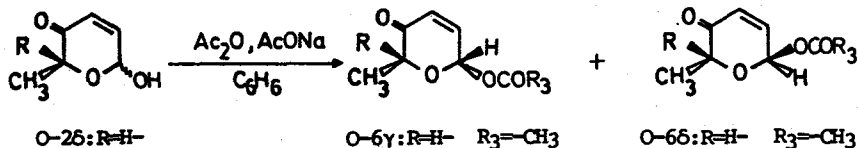


Εικόνα 5: Φάσμα <sup>1</sup>H NMR του O-6α

Επίσης χρησιμοποιώντας την κλασική μέθοδο ακετυλίωσης<sup>15</sup> με οξικό ανυδρίτη και οξικό νάτριο συνθέσαμε τα δύο ισομερή της 6-(μεθυλοκαρβονυλοξυ)-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνης, O-6γ και O-6δ, (Σχ. 31, Πορεία IX).

### Σχήμα 31

#### ΠΟΡΕΙΑ IX



Εδώ η αναλογία των ισομερών ήταν περίπου 1:1, αλλά μεταβαλλόταν ανάλογα με την θερμοκρασία της αντίδρασης. Η αντίδραση αυτή, όπως αναφέρθηκε και στο Κεφάλαιο 3.3 (σελ. 45), δεν είναι στερεοεκλεκτική σε ψηλές θερμοκρασίες. Τα προϊόντα έδωσαν μεγάλους κρυστάλλους μετά από παραμονή πολλών ημερών σε θερμοκρασία 0°C σε κεκορεσμένο διάλυμα αιθέρα-εξανίου, η δε πιστοποίηση του χημικού τους τύπου έγινε με στοιχειακή ανάλυση και φασματοσκοπία IR, <sup>1</sup>H NMR (Κεφ. 7, Εικ. 10), <sup>13</sup>C NMR (Κεφ. 7, Πιν. 3) και MS.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ 2,2-ΔΙΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ

#### 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ

Στο κεφάλαιο αυτό θα εξετάσουμε την στερεοχημεία όλων των ενώσεων που αναφέρθηκαν στα δύο προηγούμενα κεφάλαια. Στην βιβλιογραφία ουδέποτε έχει μελετηθεί η διαμόρφωση των ισομερών των 2-μεθυλ-2-αρυλ-υποκατεστημένων πυρανονών, αλλά πάντα ονομάζονται αόριστα, Α και Β ισομερή<sup>38,41,42</sup>. Η αποτίμηση της διαμόρφωσης των ενώσεων αυτών, δεν μπορεί να γίνει από τα φάσματα NMR του πρωτονίου, γιατί οι σταθερές σύζευξης των H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub> και H<sub>4</sub> (βλ. Πίν. 1), δεν ακολουθούν τον απλοποιημένο κανόνα του Achmatowicz για "μεγάλες και μικρές τιμές", (Κεφ.2.2.2.).

Τα στοιχεία που μας έδωσε η σύνθεση ήταν (βλ. Πιν.0):

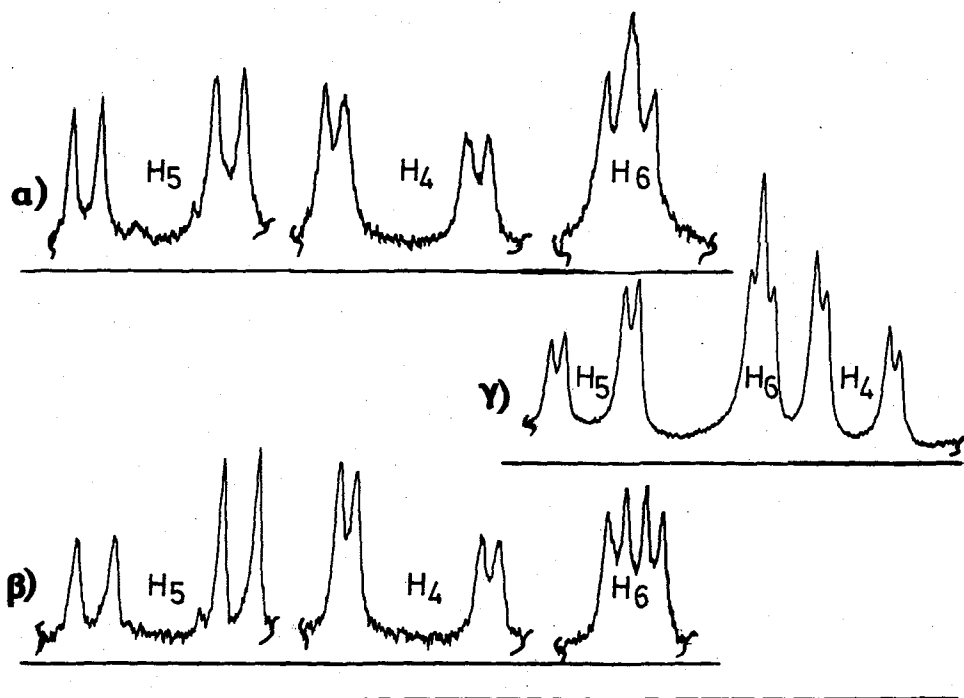
α) Όλες οι πορείες, εκτός από αυτή που δίνει καρβαμιδικούς εστέρες (Πορ. VI και Σχ.32), δίνουν δύο ισομερή.

β) Επειδή, όπως αναφέραμε, η αιθεροποίηση της 6-ΟΗ πυρανόνης με MeI και Ag<sub>2</sub>O (Πορ. V) είναι στερεοεκλεκτική<sup>1</sup>, η ποσοτική σχέση μεταξύ των δύο ισομερών των 6-ΟΗ-πυρανονών, 0-2, και των 6-αλκοξυ-πυρανονών, 0-3, θα πρέπει να είναι ίδια.

γ) Η παρασκευή του καρβαμιδικού εστέρα (Πορ. VI), είναι επίσης "κατά το μάλλον ή ήττον" στερεοεκλεκτική και το ισομερές που παίρνουμε, 0-4, πρέπει να έχει την ίδια διαμόρφωση με τα κυρίως ισομερή 0-2 και 0-3.

δ) Το κυρίως ισομερές, 0-5, της διαλυτόλυσης του καρβαμιδικού εστέρα (Πορ. VII) είναι το ίδιο με το δευτερεύον ισομερές της Πορείας V, επομένως η αντίδραση της Πορείας VII γίνεται με αντιστροφή της διαμόρφωσης του C-6.

Το συνοπτικό συμπέρασμα ήταν ότι, τα κυρίως ισομερή 0-2, 0-3, και 0-4 έχουν την ίδια διαμόρφωση, ενώ το κυρίως ισομερές 0-5 έχει διαφορετική (βλ. Πιν.0, και Σχ.32).



Εικόνα 6 : Οάσμα των  $H_4$ ,  $H_5$  και  $H_6$ , στο  $^1H$  NMR των :  
 α)  $O-3\gamma$  , β)  $O-5\beta$  και γ)  $O-4\epsilon$  .

Αν συγκρίνουμε την μορφή των  $H_6$  των παραπάνω ενώσεων στο φάσμα  $^1H$  NMR (Εικ.6 και Εικ.1,2,3,4 και 5), θα δούμε ότι στις ενώσεις  $O-2$ ,  $O-3$  και  $O-4$  εμφανίζονται σαν τριπλή κορυφή, ενώ στις ενώσεις  $O-5$  σαν τετραπλή. Δηλαδή και το NMR συμφωνεί με το προηγούμενο συμπέρασμα. Δεν μπορούμε όμως να αποφανθούμε για το ποιά ισομερές έχει το  $H_6$  αξονικό και ποιά το  $H_6$  ισημερινό.

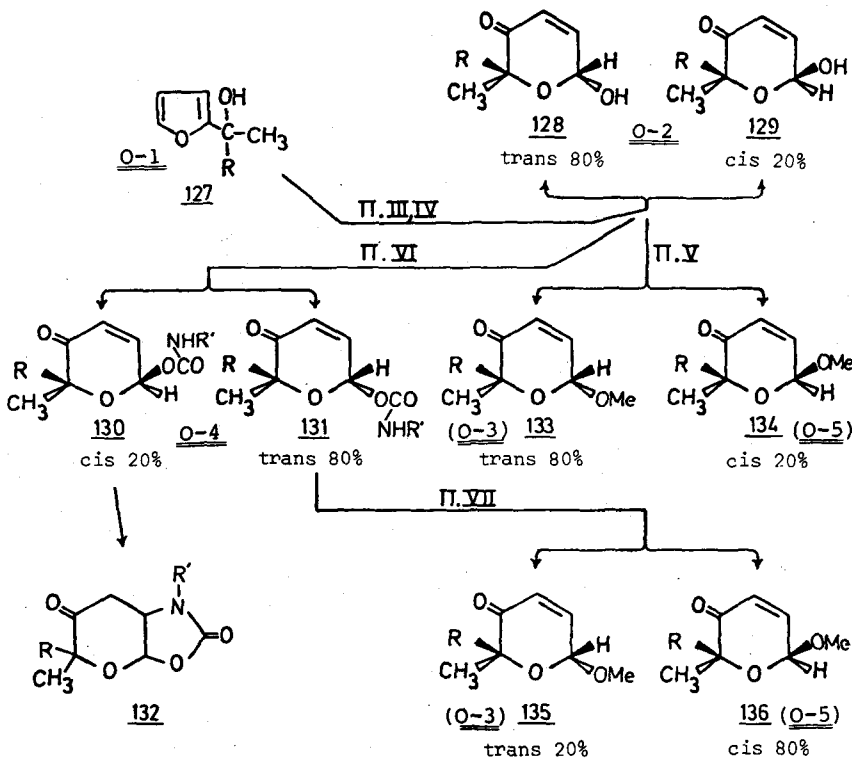
Από την θεωρία του Karplus (Κεφ.2.2.1.) βγαίνει το συμπέρασμα ότι ένα ισημερινό H δέχεται μεγαλύτερη σύζευξη από ένα αξονικό. Θα μπορούσαμε λοιπόν να υποθέσουμε ότι, το  $H_6$  στις ενώσεις  $O-5$  είναι ισημερινό, αφού η σύζευξη  $J_{5,6}$  των  $H_5$  και  $H_6$  των ενώσεων αυτών, είναι η μεγαλύτερη από όλες τις άλλες.

Για την θέση του φαινύλιου, στην βιβλιογραφία<sup>157,158</sup>, αναφέρεται ότι, σε δακτύλιους με 1-μεθυλ-1-φαινυλ υποκατάσταση, το φαινύλιο είναι αυτό που ευνοείται θερμοδυναμικά να κατέχει την αξονική θέση. Τέλος για τον 6-υποκαταστάτη λάβαμε υπόψη το ανωμερές φαινό-

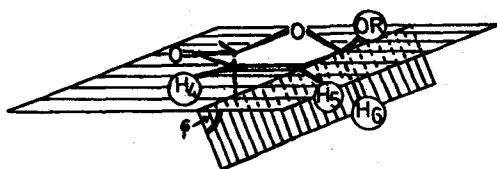
μενο<sup>159</sup>, σύμφωνα με το σπόλο, λόγω απωστικών επαγωγικών δυνάμεων των δύο οξυγόνων ( του δακτύλιου και του μεθοξυ-υποκαταστάτη ), η μεθοξυ-ομάδα ευνοείται θερμοδυναμικά να κατέχει την αξονική θέση.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, υποθέσαμε ότι το O-5 έχει διαμόρφωση cis και ότι το κυρίως ισομέρες της αρχικής πυρανόνης, O-2, έχει διαμόρφωση trans, η οποία πρέπει να είναι και η θερμοδυναμικά σταθερότερη μορφή. Στο Σχήμα 32, σύμφωνα με τις παραπάνω υποθέσεις, εικονίζεται η διαμόρφωση των προϊόντων που παίρνουμε από τις Πορείες III, IV, V, VI και VII. Για να εξηγήσουμε την ύπαρξη ενός ισομερούς στην Πορεία VI, θεωρήσαμε ότι εκλεκτικά μόνο το 130 δίνει αντίδραση ενδο-Michael (το θέμα αυτό εξετάζεται με λεπτομέρεια στο Κεφ.8.1.1.) και επομένως απομονώνουμε μόνο το 131.

Σχήμα 32



Σχήμα 33

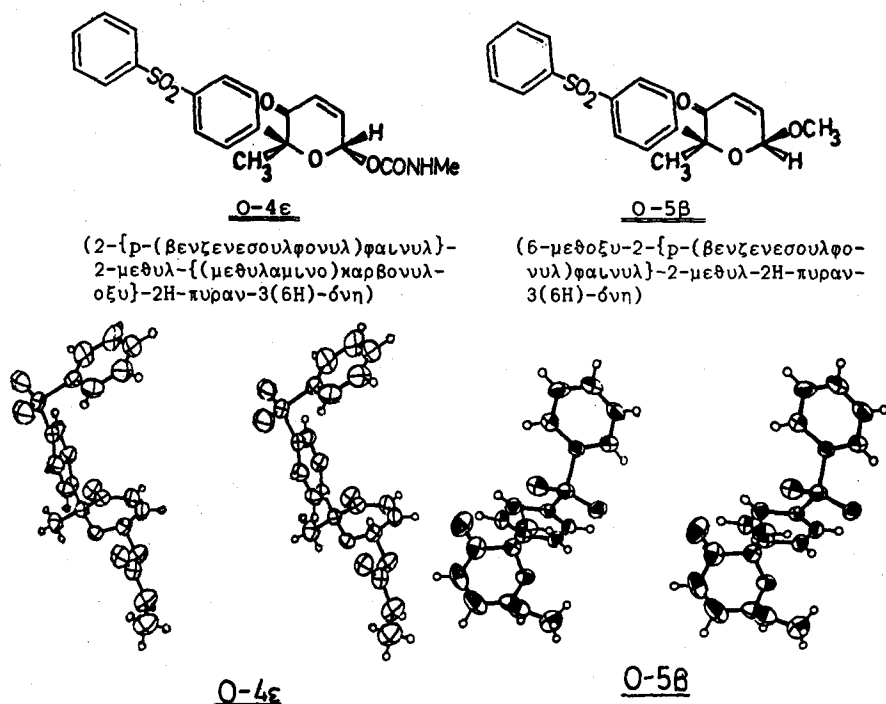


Τέλος προσπαθήσαμε να επιβεβαιώσουμε τις υποθέσεις μας υπολογίζοντας την γωνία  $\varphi$ . Ορίζουμε σαν  $\varphi$  την δίεδρη γωνία που σχηματίζουν τα επίπεδα που ορίζονται από τα άτομα  $C_6, C_5$  και  $H_5$  και από τα άτομα  $C_5, C_6$  και  $H_6$  (Σχ.33), οπότε βάσει στερεομοντέλων, θα πρέπει να έχει για την περίπτωση που το H-6 είναι αξονικό (trans-διαμόρφωση) τιμή  $-100^\circ$  και για την περίπτωση που το H-6 είναι ισημερινό (cis-διαμόρφωση) τιμή  $-40^\circ$ . Αν εφαρμόσουμε τις σταθερές σύζευξης  $J_{4,6}$  και  $J_{5,6}$  (Πίνακας 1) των ενώσεών μας στην εξίσωση Garbisch (Κεφ.2.2.1., εξ. 5 και 6) παίρνουμε τιμές  $50^\circ$  για το trans (π.χ. O-5β), και  $70^\circ$  για το cis (π.χ. O-3γ). Το αποτέλεσμα αυτό οδηγεί στις ακριβώς αντίθετες υποθέσεις.

Γιά να αποσαφηνίσουμε αυτήν την αντίθεση, κάναμε κρυσταλλογραφική ανάλυση  $^{16}\text{O}$  στις ενώσεις O-5β και O-4ε (Εικ. 7), τα δε αποτελέσματα αυτής ήσαν σύμφωνα με τις δικές μας υποθέσεις. Η κρυσταλλογραφική ανάλυση έδωσε:

Γιά το O-5β γωνία  $\varphi=48^\circ$  και για το O-4ε γωνία  $\varphi=110^\circ$ . Επίσης τους άνθρακες  $C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$  και το οξυγόνο του καρβονύλιου στο ίδιο επίπεδο (μεγαλύτερη απόκλιση  $0,03\text{\AA}$  για τον C-6 του O-5β και  $0,10\text{\AA}$  για τον C-6 του O-4ε) και το οξυγόνο του δακτύλιου, O-1, πέρα από το επίπεδο αυτό, σε απόσταση  $0,50\text{\AA}$  για το O-5β και  $0,56\text{\AA}$  για το O-4ε. Επομένως και στην περίπτωση αυτή ο δακτύλιος έχει sofa διαμόρφωση.

Εφόσον ο δακτύλιος των 2-μεθυλ-2-αρυλ-υποκατεστημένων πυρανών έχει την ίδια διαμόρφωση με τις μονο- ή δι-αλκυλ υποκατεστημένες πυρανόνες της βιβλιογραφίας, ο λόγος γιά τον οποίο οι τιμές των σταθερών σύζευξης διαφέρουν, πρέπει να είναι η μετατόπιση της ισορροπίας των διαμορφωμένων του δακτύλιου ή η ύπαρξη της αξονικής αρυλ-ομάδας. Η διαφοροποίηση μεταξύ αξονικής και ισημερινής αρυλ-ομάδας γίνεται διότι οι 2H-πυραν-3(6H)-όνες που είναι 2-μονο-αρυλ-υποκατεστημένες (και επομένως η αρυλ-ομάδα είναι ισημερινή) δίνουν



Εικόνα 7 : Παράσταση OPTER των O-4ε και O-5β

φάσματα <sup>1</sup>H NMR ανάλογα με αυτά που δίνουν οι 2-αλκυλ-υποκατεστημένες 2H-πυραν-3(6H)-όνες<sup>42</sup>:

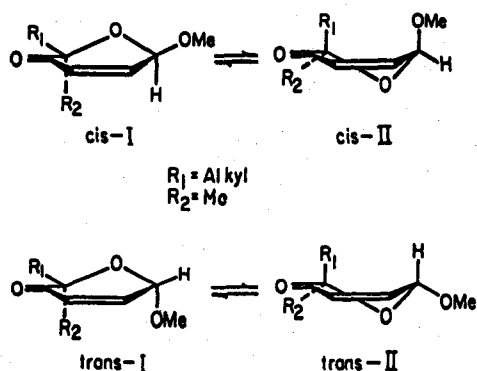
Θα εξετάσουμε λοιπόν την ισορροπία των ισομερών που συνθέσαμε. Όπως αναφέρθηκε (Κεφ.2.2.) το cis και το trans ισομερές μπορεί να βρίσκονται σε δύο διαμορφώσεις (I ή II Σχ. 34). Η κατεύθυνση δε της ισορροπίας εξαρτάται από θερμοδυναμικούς παράγοντες. Παίρνοντας τιμές για την διαφορά της ελεύθερης ενέργειας ( $\Delta G^\circ$ ) μεταξύ των δύο μορφών I και II από παρόμοια μόρια<sup>63</sup>, καταλήξαμε στις εξής σχέσεις:

$$\Delta G_{O-5\beta}^\circ = \Delta G_{(O-5\beta)I}^\circ - \Delta G_{(O-5\beta)II}^\circ = Ar(e-a) + Me(a-e) + OMe(e-a) + \{Me, H\} - \{Ar, OMe\} \quad (\epsilon\xi.7)$$

$$\Delta G_{O-3\gamma}^\circ = \Delta G_{(O-3\gamma)I}^\circ - \Delta G_{(O-3\gamma)II}^\circ = Ar(a-e) + Me(e-a) + OMe(e-a) + \{Ar, H\} - \{Me, MeO\} \quad (\epsilon\xi.8)$$

$$\left. \begin{matrix} \epsilon\xi.7 \\ \epsilon\xi.8 \end{matrix} \right\} \Rightarrow \Delta G_{O-5\beta}^\circ - \Delta G_{O-3\gamma}^\circ = \{Me, H\} + \{Me, MeO\} - \{Ar, OMe\} - \{Ar, H\} \quad (\epsilon\xi.9)$$

Σχήμα 34



όπου τα σύμβολα (e-a) παριστάνουν την διαφορά της ελεύθερης ενέργειας μεταξύ της ισημερινής (e) και της αξονικής (a) θέσης του υποκαταστάτη και τα σύμβολα {Me, MeO} παριστάνουν την άπωση των δύο υποκαταστατών, όταν βρίσκονται σε διαξονική θέση 1,3. Αφαιρώντας κατά μέλη τις εξισώσεις 7 και 8 απαλείψαμε τον άγνωστο όρο  $\Delta\epsilon$  και αντικαθιστώντας στην εξίσωση 9 τις τιμές των  $\Delta G^\circ$  με τις τιμές της βιβλιογραφίας καταλήξαμε στη σχέση:

$$\Delta G_{O-5\beta}^\circ - \Delta G_{O-3\gamma}^\circ \approx 10 \text{kJ/mole} \text{ ή ότι } \Delta G_{O-5\beta}^\circ > 10 \text{kJ/mole}$$

Αυτό σημαίνει ότι το μόριο O-5β βρίσκεται σε διάλυμα στην διαμόρφωση I, δηλαδή στην ίδια μορφή με αυτή που έδωσε η κρυσταλλογραφία, σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99%.

Το συμπέρασμα αυτό επαληθεύτηκε πειραματικά παίρνοντας φάσματα της ένωσης σε διάφορες θερμοκρασίες και σε διάφορους διαλύτες. Οι σταθερές σύζευξης του O-5β παραμένουν οι ίδιες (Πίνακας 2). Αντίθετα για τα trans ισομερή O-3γ και O-4ε, επειδή η ενεργειακή διαφορά μεταξύ των μορφών I και II είναι μικρή, (λόγω του ανταγωνισμού των υποκαταστατών για την κατοχή της αξονικής θέσης) η επίδραση της θερμοκρασίας ή της διηλεκτρικής σταθεράς του διαλύτη θα μπορούσε



να επηρεάσει την ισορροπία. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στις σταθερές σύζευξης  $J_{5,6}$  και  $J_{4,6}$  στο  $^1\text{H}$  NMR με αλλαγή της θερμοκρασίας (Εικ. 8) ή με αλλαγές του διαλύτη (Εικ. 9) επιβεβαίωσαν αυτή την υπόθεση, (Πίνακας 2).

Καταλήγουμε λοιπόν στο συμπέρασμα ότι οι σταθερές σύζευξης που παίρνουμε για τα cis ισομερή αφορούν την I διαμόρφωση, δηλαδή την διαξονική, ενώ οι σταθερές σύζευξης που παίρνουμε για τα trans ισομερή αφορούν τον μέσο όρο των διαμορφομερών I και II.

Το cis ισομερές των 2-μεθυλ-2-αρυλ-υποκατεστημένων 2H-πυραν-3(6H)-ονών που εξετάζουμε, στην σταθερή διαμόρφωση I, έχει το  $\text{H}_6$  σε θέση ισημερινή. Στην περίπτωση των 2-μονο-υποκατεστημένων πυρανών, έχει αποδειχθεί (βλ.Κεφ.2.2.2.) ότι, το trans ισομερές έχει σταθερή διαμόρφωση με το  $\text{H}_6$  επίσης ισημερινό (51, σελ.29). Αφού λοιπόν και στις δύο περιπτώσεις ο δακτύλιος είναι σταθεροποιημένος, έχει την ίδια διαμόρφωση (sofa) και το  $\text{H}_6$  σε ψευδο-ισημερινή θέση, πρέπει η γωνία  $\varphi$  να είναι ίδια και επομένως και η τιμή της  $J_{5,6}$ . Η  $J_{5,6}$  όμως είναι  $\sim 1,5$  Hz στην πρώτη περίπτωση και κοντά στο μηδέν στην δεύτερη.

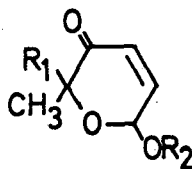
Η διαφορά αυτή οφείλεται επομένως μόνο στην ύπαρξη του αξονικού αρυλ-υποκαταστάτη, ο οποίος επηρεάζει και την θέση της συναξονικής αλκοξυ-ομάδας και τα π τροχιακά. Δεν υπάρχουν όμως κρυσταλλογραφικά δεδομένα για 2-μονο-υποκατεστημένες 2H-πυραν-3(6H)-όνες, ώστε να βγάλουμε συμπεράσματα για τον τρόπο με τον οποίο ο αξονικός βενζολικός δακτύλιος επηρεάζει την σύζευξη των πρωτονίων  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_5$  και  $\text{H}_4$ .

Σύμφωνα με τα πειραματικά μας δεδομένα, προτείνουμε τις παρακάτω εξισώσεις (τύπου Garbisch) για τον υπολογισμό των γωνιών  $\varphi$  των 2-μεθυλ-2-αρυλ-υποκατεστημένων-2H-πυραν-3(6H)-ονών:

$$\begin{aligned} J_{5,6} &= 3,6\cos^2\varphi + 1,6\sin^2\varphi \\ J_{4,6} &= 4,7\cos^2\varphi - 1,6\sin^2\varphi \end{aligned} \quad 0^\circ < \varphi < 90^\circ \text{ (cis)} \quad (\text{εξ.10})$$

$$\begin{aligned} J_{5,6} &= 2,5\cos^2\varphi + 1,6\sin^2\varphi \\ J_{4,6} &= \quad \quad - 1,6\sin^2\varphi \end{aligned} \quad 90^\circ < \varphi < 180^\circ \text{ (trans)} \quad (\text{εξ.11})$$

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι : Σταθερές σύζευξης των  $H_4, H_5$  και  $H_6$  στο  $^1H$  NMR (σε Hertz).



No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	ισομερές	J <sub>5,6</sub>	J <sub>4,6</sub>	J <sub>5,6</sub> /J <sub>4,6</sub>
O-2ε	Ar-S-Ar-	-H	trans <sup>α</sup>	1,7	1,4	1,2
O-2ζ	Ar-SO-Ar-	-H	trans <sup>α</sup>	1,2	1,2	1,0
O-2α	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-H	trans <sup>α</sup>	1,6	1,6	1,0
O-2β	AcNH-Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-H	trans <sup>α</sup>	1,2	1,2	1,0
O-2γ	Br-Ar-	-H	trans <sup>α</sup>	1,4	1,4	1,0
O-2δ	H-	-H	trans <sup>α</sup>	3,5	0,0	-
O-3α	Ar-S-Ar-	-CH <sub>3</sub>	trans	1,5	1,1	1,4
O-3β	Ar-SO-Ar-	-CH <sub>3</sub>	trans	1,8	1,5	1,2
O-3γ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-CH <sub>3</sub>	trans	2,0	1,4	1,4
O-4α	Ar-S-Ar-	-CONHCH <sub>3</sub>	trans	1,6	1,5	1,1
O-4β	Ar-S-Ar-	-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	trans	2,0	1,5	1,3
O-4γ	Ar-SO-Ar-	-CONHCH <sub>3</sub>	trans	1,7	1,6	1,1
O-4ε	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-CONHCH <sub>3</sub>	trans	1,7	1,5	1,1
O-4ζ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	trans	2,0	2,0	1,0
O-4η	Br-Ar-	-CONHCH <sub>3</sub>	trans	1,8	1,8	1,0
O-5α	Ar-S-Ar-	-CH <sub>3</sub>	cis	2,5	1,2	2,1
O-5β	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-CH <sub>3</sub>	cis	2,5	1,2	2,1
O-5ζ	Br-Ar-	-CH <sub>3</sub>	cis	2,8	1,1	2,5
O-5γ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	cis	1,3	0,5	2,6
O-5δ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	cis	2,7	1,4	1,9
O-5ε	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	trans	2,1	1,6	1,3
O-6α	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-CO-Ar-NO <sub>2</sub>	trans	2,0	1,4	1,4
O-6β	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-CO-Ar-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	trans	2,0 <sup>β</sup>	1,2	1,6
O-6γ	-H	-COCH <sub>3</sub>	trans	3,9	0,0	-
O-6δ	-H	-COCH <sub>3</sub>	cis	2,7	1,3	2,1

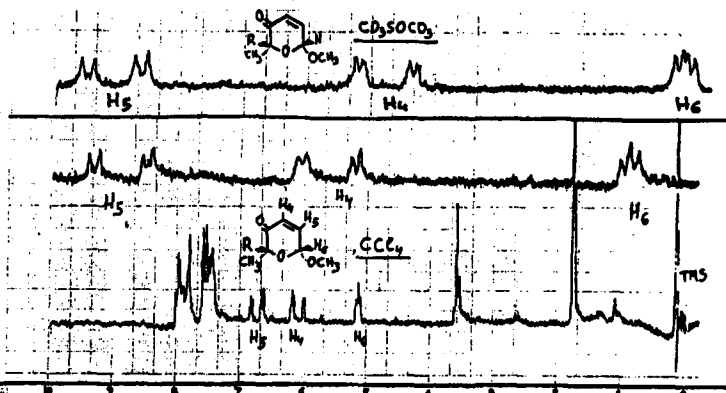
α) Επικρατέστερο ισομερές

β) Μικρή ακρίβεια γιατί καλύπτεται από τα φαινύλια

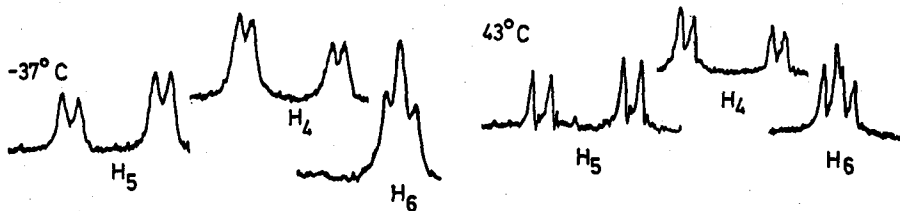
**ΠΙΝΑΚΑΣ 2** : Πειραματικές τιμές των σταθερών σύζευξης των  $H_4, H_5$  και  $H_6$  (σε hertz) σε διάφορες θερμοκρασίες και διαλύτες.

διαλύτης	θερ. °C	διηλ. σταθερά	O-3γ			O-5β			O-4ε		
			$J_{5,6}^a$	$J_{4,6}$	$J_{5,6}/J_{4,6}$	$J_{5,6}$	$J_{4,6}$	$J_{5,6}/J_{4,6}$	$J_{5,6}$	$J_{4,6}$	$J_{5,6}/J_{4,6}$
$CD_3SOCD_3$	25	46.7	2.2	1.3	1.7	2.4	1.2	2.0	2.2	1.6	1.4
$CD_3CN^β$	25	37.5	2.1	1.4	1.5	2.5	1.2	2.1	2.0	1.6	1.3
$CDCl_3$	45	4.8	2.0	1.5	1.3	2.5	1.2	2.1	-	-	-
$CDCl_3$	25	4.8	2.0	1.4	1.4	2.5	1.2	2.1	1.7	1.5	1.1
$CDCl_3$	-35	6.1	1.8	1.4	1.3	γ					
$CCl_4$	25	2.2	1.9	1.6	1.2	δ					

α) Σφάλμα στην τιμή του  $J = \pm 0.1 Hz$ . β) Σφάλμα στην τιμή του  $J = \pm 0.2 Hz$ . γ) Αδιάλυτο σε χαμηλές θερμοκρασίες. δ) Αδιάλυτο.



**Εικόνα 8** : Φάσμα  $^1H$  NMR του O-3γ σε  $CCl_4$  και  $CD_3SOCD_3$  στους  $25^\circ C$ .



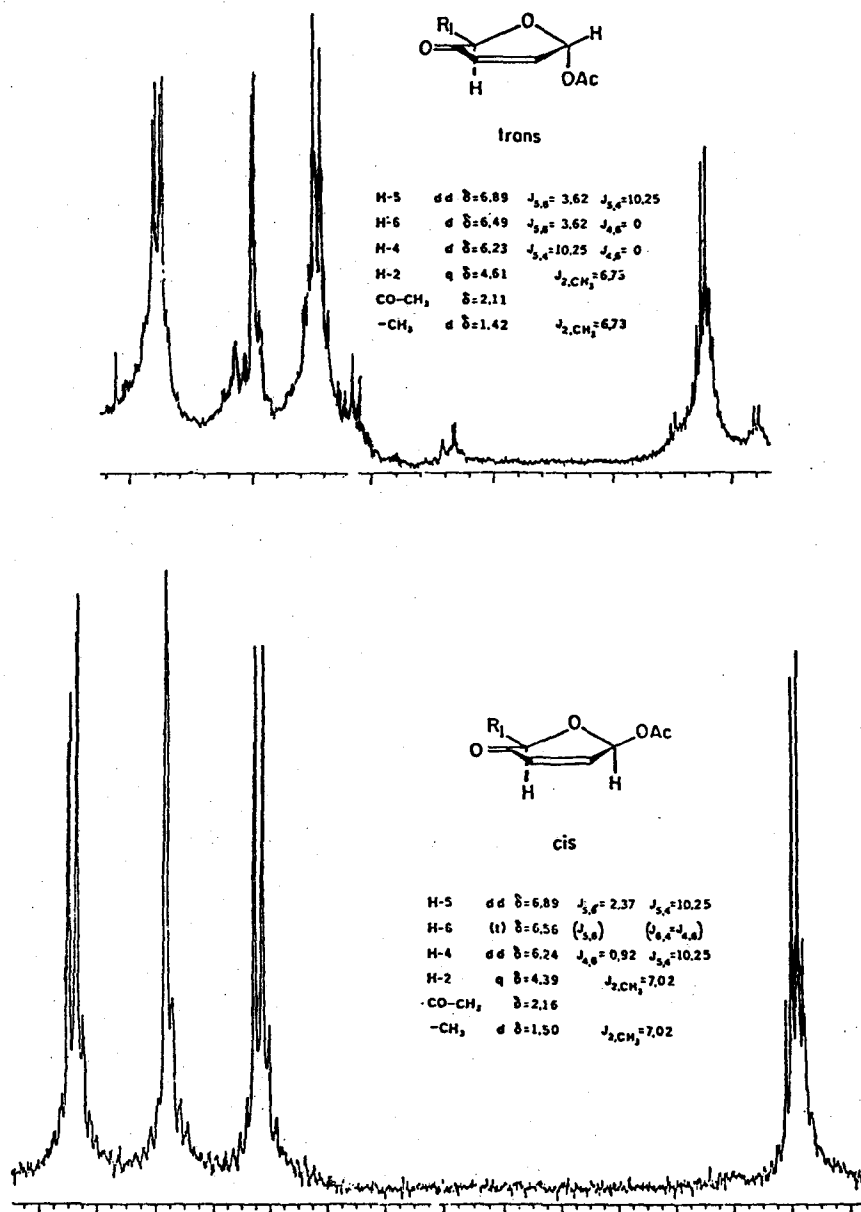
**Εικόνα 9** : Φάσμα  $^1H$  NMR των  $H_4, H_5$  και  $H_6$  του O-3γ σε  $CDCl_4$  στους  $43^\circ C$  και στους  $-37^\circ C$ .

Δεν υπάρχει όμως λόγος να καταφύγουμε στις εξισώσεις αυτές, οι οποίες άλλωστε έχουν κατασκευασθεί για πολύ απλούστερα μόρια, για να βρούμε την διαμόρφωση των ενώσεών μας. Οι σταθερές σύζευξης  $J_{4,6}$  και  $J_{5,6}$  παρόλο που διαφέρουν πολύ μεταξύ τους σε απόλυτες τιμές, ανάλογα με τους υποκαταστάτες, έχουν την ίδια αναλογία. Από τον Πίνακα 1 βλέπουμε ότι ο λόγος της σταθεράς της σύζευξης  $J_{5,6}$  και  $J_{4,6}$  στις περιπτώσεις των cis ισομερών έχει τιμή ~2 και στις περιπτώσεις των trans ισομερών ~1. Την σχέση αυτή προτείνουμε σαν κανόνα για την εύρεση της στερεοχημείας των 2,2-διυποκατεστημένων -2H-πυραν-3(6H)-ονών (βλ. Πίνακα 1,  $J_{5,6}/J_{4,6}$ ). Είναι κανόνας απλούστατος, εφαρμόζεται εύκολα και γρήγορα και ισχύει για οποιονδήποτε υποκαταστάτη σε όλες τις 2-μεθυλ-2-αρυλ-υποκατεστημένες 2H-πυραν-3(6H)-όνες που έχουν παρασκευαστεί μέχρι σήμερα.

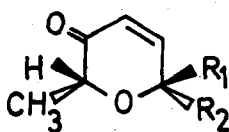
Με τον παραπάνω τρόπο έχει αποδωθεί και η στερεοχημεία των ενώσεων που συνθέσαμε (Σχ. 32 και Πίνακας 1) και έχει επιβεβαιωθεί με την κρυσταλλογραφική ανάλυση. Χρησιμοποιώντας τον παραπάνω κανόνα ο Γεωργιάδης<sup>42</sup>, σε μία πρόσφατη δημοσίευση, υπολογίζει την διαμόρφωση ενός μεγάλου αριθμού παρομοίων ενώσεων που είχε συνθέσει παλαιότερα.

Στις 2-μονο-υποκατεστημένες ενώσεις O-6γ και O-6δ, όπου οι τιμές  $J_{5,6}$  και  $J_{4,6}$  ακολουθούν τους κανόνες της βιβλιογραφίας (Πιν. 1), ο προσδιορισμός της στερεοχημείας τους έχει γίνει από τα φάσματα  $^1\text{H NMR}$ , 360 MHz (Εικ. 10). Η διευθέτηση της ακετυλομάδας επιβεβαιώθηκε με φάσματα  $^{13}\text{C NMR}$ , 80 MHz, (Πιν. 3).

Εικόνα 10 : Θάσμα  $^1\text{H}$  NMR, 360MHz του O-6γ(trans) και του O-6δ(cis).



ΠΙΝΑΚΑΣ 3 : Χημικές μετατοπίσεις στο  $^{13}\text{C}$  NMR (σε ppm).



137 :  $\text{R}_1=\text{H}$  ,  $\text{R}_2=\text{OCH}_3$

138 :  $\text{R}_1=\text{OCH}_3$  ,  $\text{R}_2=\text{H}$

Ο-6γ :  $\text{R}_1=\text{H}$  ,  $\text{R}_2=\text{OCOCH}_3$

Ο-6δ :  $\text{R}_1=\text{OCOCH}_3$  ,  $\text{R}_2=\text{H}$

ένωση	ισομερές	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	2-CH <sub>3</sub>	6-COOCH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>
137 <sup>α</sup>	trans	70,2	197,6	127,3	144,7	94,5	15,5	-	56,5
138 <sup>α</sup>	cis	74,7	197,4	128,3	147,6	96,7	17,5	-	55,3
Ο-6γ	trans	72,3	195,7	128,2	141,8	87,1	15,3	169,5/20,9	-
Ο-6δ	cis	75,8	195,7	128,3	143,6	87,9	18,2	169,2/21,0	-

α) Οι τιμές είναι από την παραπομπή 63.

Από την σύγκριση των τιμών των χημικών μετατοπίσεων των ανθράκων των ενώσεων 137 και 138<sup>63</sup> και των Ο-6γ και Ο-6δ βλέπουμε ότι η αποτίμηση της διαμόρφωσης των Ο-6γ και Ο-6δ που κάναμε από το  $^1\text{H}$  NMR επιβεβαιώνεται και από το  $^{13}\text{C}$  NMR. Η μικρή μετατόπιση των απορροφήσεων ορισμένων ανθράκων σε χαμηλότερα πεδία οφείλεται στην ύπαρξη της ηλεκτραρνητικής ακετυλομάδας, η οποία και προκαλεί μικρότερες απόλυτες διαφορές μεταξύ των δύο διαμορφώσεων από ότι η μεθοξυ-ομάδα. Η μετατόπιση των χημικών μετατοπίσεων, στο cis ισομερές, σε χαμηλότερα πεδία από ότι στο trans, δείχνει ότι επικρατεί η διαμόρφωση με τους δύο υποκαταστάτες (-CH<sub>3</sub> και -OCOCH<sub>3</sub>) σε δι-ισομερινή θέση.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

## ΣΥΝΘΕΣΗ

### 5H-ΠΥΡΑΝΟ-[3,2-d]-ΟΞΑΖΟΛ-2-ΟΝΩΝ

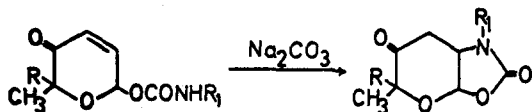
#### 8.1. ΣΥΝΘΕΣΗ 5H-ΠΥΡΑΝΟ-(3,2-d)-ΟΞΑΖΟΛ-2,6-ΔΙΟΝΩΝ

Στο Κεφάλαιο 6.2 αναφέραμε την ένωση 124, η οποία είναι παραπροϊόν που σχηματίζεται κατά την παρασκευή καρβαμιδικών εστέρων από ενδομοριακή προσθήκη τύπου Michael και στο κεφάλαιο 7 (Σχ.33, 132), αναφέραμε ότι το 124 προέρχεται μόνο από το *cis* ισομερές (130, Σχ.33) του καρβαμιδικού εστέρα. Το *trans* ισομερές για να δώσει το ενδομοριακό κλείσιμο του πενταμελή δακτύλιου θέλει ισχυρότερες βασικές συνθήκες ή θέρμανση.

Χρησιμοποιώντας  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  σε μίγμα νερού-ακετόνης και *trans* καρβαμιδικούς εστέρες, παρασκευάσαμε τις ενώσεις (Σχ.35, Πορεία X): διυδρο-{1H,7H}-1,5-διμεθυλο-5-{4-(φαινυλθειο)φαινυλ}-5H-πυρανο-[3,2-d]-οξάζολ-2,6-διόνη, 0-7α, διυδρο-{1H,7H}-1-αιθυλο-5-μεθυλο-

Σχήμα 35

ΠΟΡΕΙΑ X



0-4α: R=Ar-S-Ar-    R<sub>1</sub>=-CH<sub>3</sub>  
 0-4β: R=Ar-S-Ar-    R<sub>1</sub>=-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 0-4γ: R=Ar-SO-Ar-    R<sub>1</sub>=-CH<sub>3</sub>  
 0-4δ: R=Ar-SO-Ar-    R<sub>1</sub>=-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 0-4ε: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-    R<sub>1</sub>=-CH<sub>3</sub>  
 0-4η: R=Br-Ar-    R<sub>1</sub>=-CH<sub>3</sub>  
 137: R=CH<sub>3</sub>O-Ar-    R<sub>1</sub>=-CH<sub>3</sub>

0-7α: R=Ar-S-Ar-    R<sub>1</sub>=-CH<sub>3</sub>  
 0-7β: R=Ar-S-Ar-    R<sub>1</sub>=-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 0-7γ: R=Ar-SO-Ar-    R<sub>1</sub>=-CH<sub>3</sub>  
 0-7δ: R=Ar-SO-Ar-    R<sub>1</sub>=-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 0-7ε: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-    R<sub>1</sub>=-CH<sub>3</sub>  
 0-7ζ: R=Br-Ar-    R<sub>1</sub>=-CH<sub>3</sub>  
 0-7η: R=CH<sub>3</sub>O-Ar-    R<sub>1</sub>=-CH<sub>3</sub>

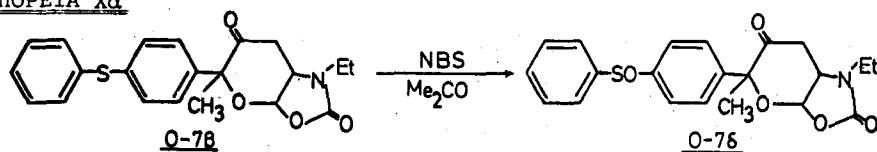
5-{4-(φαινυλθειο)φαινυλ}-5H-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ-2,6-διόνη, O-7β, διυδρο-{1H,7H}-1,5-διμεθυλο-5-{4-(φαινυλσουλφοξυ)φαινυλ}-5H-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ-2,6-διόνη, O-7γ, διυδρο-{1H,7H}-1-αιθυλο-5-μεθυλο-5-{4-(φαινυλφουλοξυ)φαινυλ}-5H-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ-2,6-διόνη, O-7δ, διυδρο-{1H,7H}-1,5-διμεθυλο-5-{4-(φαινυλσουλφονυλ)φαινυλ}-5H-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ-2,6-διόνη, O-7ε, διυδρο-{1H,7H}-1,5-διμεθυλο-5-(4-βρωμοφαινυλ)-5H-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ-2,6-διόνη, O-7ζ, διυδρο-{1H,7H}-1,5-διμεθυλο-5-(4-μεθοξυφαινυλ)-5H-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ-2,6-διόνη, O-7η.

Στο φάσμα IR των ενώσεων O-7 (βλ. Πίνακες Γ' ΜΕΡΟΥΣ) οι απορροφήσεις του αλλυλικού καρβονύλιου μετατοπίζονται σε ψηλότερες συχνότητες (που αντιστοιχούν σε ολεφινικό καρβονύλιο) και του δευτεροταγούς αμίδιου -NH, εξαφανίζονται (stretching vibrations), ενώ η απορρόφηση της ουρεθάνης (R-O-CO-N<) μετατοπίζεται σε ψηλότερες συχνότητες, πράγμα που εξηγείται με το σχηματισμό του πενταμελούς δακτύλιου<sup>162</sup>. Στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR (Εικ. 11), εξαφανίζονται τα αλλυλικά πρωτόνια, ενώ η χημική μετατόπιση των ολεφινικών πρωτονίων H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub> και H<sub>4</sub> σε χαμηλά πεδία, δικαιολογείται από την παρουσία των γειτονικών ετεροατόμων και την θέση των H<sub>6</sub> και H<sub>5</sub> πάνω σε άνθρακες γέφυρας. Τέλος η στοιχειακή ανάλυση και το MS συμφωνούν με τους μοριακούς τύπους των ενώσεων O-7.

#### 8.1.1. Οξειδωση αρωματικών θειαιθέρων με NBS σε ακετόνη

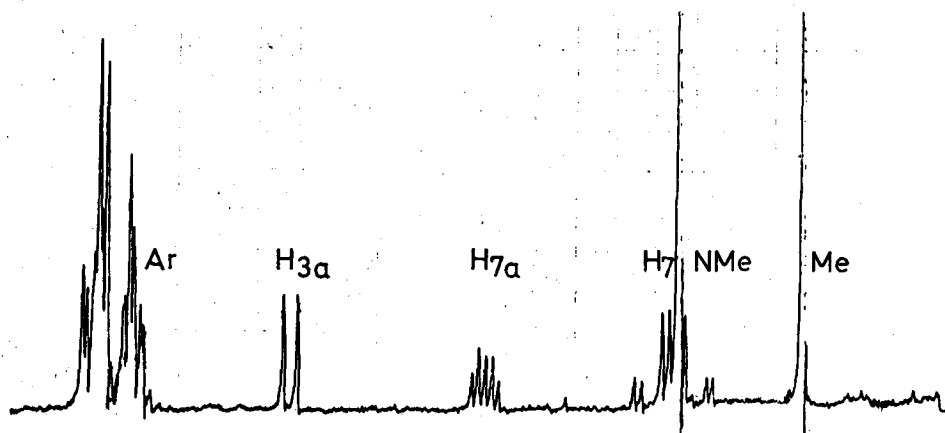
Ενδιαφέρον παρουσιάζει η σύνθεση του O-7δ από το O-7β με NBS σε άνυδρη ακετόνη (Πορεία Χα). Η αντίδραση γίνεται ποσοτικά, χωρίς να δίνει κανένα προϊόν προσθήκης, βρωμίου. Ο μηχανισμός οξειδωσης πρέπει να είναι τελείως διαφορετικός από αυτόν που προτείνει η βιβλιογραφία<sup>151,153</sup> αφού εδώ δεν υπάρχει κατάλληλος διαλύτης για να δώσει διαλυτόλυση.

##### ΠΟΡΕΙΑ Χα

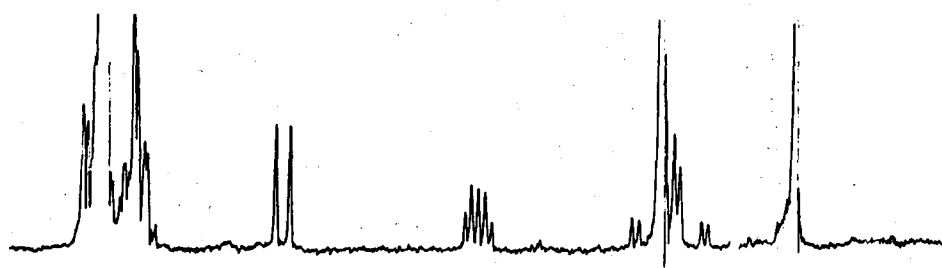




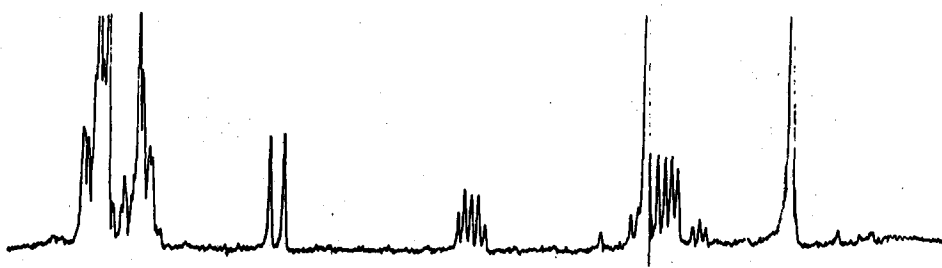
Εικόνα 11: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του 0-7ε



α) 10% 0-7ε σε  $\text{CD}_3\text{CN}$



β) 10% 0-7ε σε  $\text{CD}_3\text{CN}$  και 0,1M  $\text{Eu}(\text{fod})_3$



γ) 10% 0-7ε σε  $\text{CD}_3\text{CN}$  και 0,2M  $\text{Eu}(\text{fod})_3$

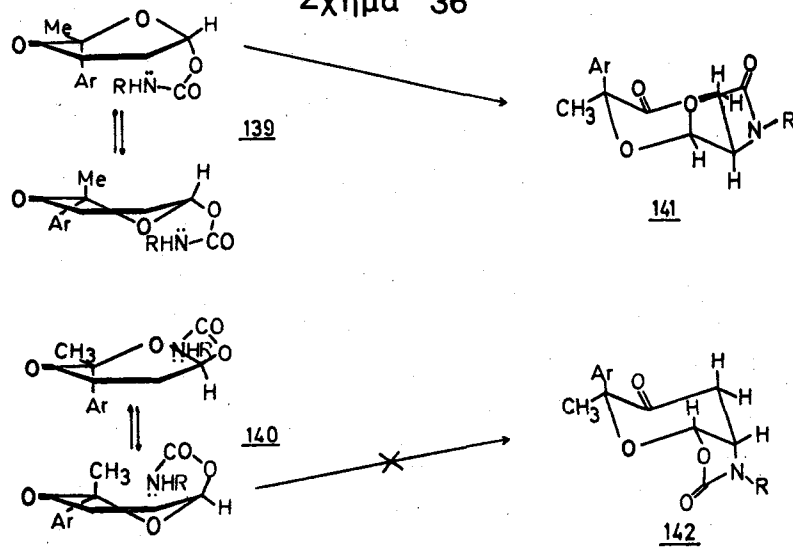
8.1.2. Στερεοχημεία των 5H-πυρανο-(3,2-d)-οξαζολ-2,6-διονών

Προσεκτική σύγκριση των φασμάτων των ενώσεων 0-7 με αυτά των πυρανο-οξαζολιδινών, που λαμβάνουμε από τα *cis* καρβαμιδικά (Πορεία VI), έδειξε ότι οι δύο πορείες έδιναν τα ίδια ακριβώς προϊόντα. Π.χ. οι χημικές μετατοπίσεις και οι συζεύξεις των φασμάτων <sup>1</sup>H NMR και τα φάσματα IR (ειδικά στην περιοχή των δακτυλικών αποτυπωμάτων) ήσαν ίδια για τις ενώσεις 132 (R'=-CH<sub>3</sub>, R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar-) και 0-7ε. Δηλαδή ο *cis* και ο *trans* καρβαμιδικός εστέρας έδιναν την ίδια οξαζολιδινόνη.

Στο Σχήμα 36 βλέπουμε το *cis* καρβαμιδικό 139 και το *trans* 140. Το κλείσιμο του δακτύλιου μπορεί να γίνει μόνο από θέση *syn*, διότι τότε είναι κατάλληλη η θέση και η απόσταση του αζώτου από τα π τροχιακά του διπλού δεσμού, και αυτό συμβαίνει όταν το -OCO-NHR είναι αξονικό. Η σύζευξη των υδρογόνων της γέφυρας H<sub>3α</sub> και H<sub>7α</sub>, J=7-8Hz, (Εικ. 11), επιβεβαιώνει την *syn*(e-a) τοποθέτησή τους και επομένως την *cis* (*syn*) τοποθέτηση του οξαζολιδινικού δακτύλιου, εν σχέσει με τον δακτύλιο του πυράνιου (141, 142).

Στο 139 το -CONHR είναι συναξονικό με το 2-φαινυλιο, ενώ στο 140 είναι συναξονικό με το 2-CH<sub>3</sub> και υπάρχει μεγαλύτερη στερεοχημική παρεμπόδιση. Δικαιολογείται επομένως η ευκολία με την οποία

Σχήμα 36



αντιδρά το cis ισομερές και δίνει το 141.

Την δομή όμως 141 έχουν και τα προϊόντα 0-7, όπως δείχνουν τα φάσματα του <sup>1</sup>H NMR. Η μετατόπιση του H<sub>3a</sub> σε πολύ χαμηλά πεδία (5,9-6,1ppm), εξηγείται από τη θέση του πίσω από το 2-καρβονύλιο<sup>163</sup> (ενώ στη δομή 142 το H<sub>6</sub> δεν επηρεάζεται από τον μαγνητικό κώνο<sup>163</sup> του καρβονύλιου). Επίσης η πενταπλή κορυφή του H<sub>7a</sub> δείχνει δύο συζεύξεις με τα H<sub>7a</sub> και H<sub>7e</sub> μεταξύ 3 και 4 Hz, πράγμα που υποδεικνύει την ψευδο-αξονική του τοποθέτηση (ενώ στο 142 θα ήταν ισημερινό). Προσθέτοντας το Eu (fod)<sub>3</sub> διαφοροποιήσαμε τις χημικές μετατοπίσεις των H<sub>7</sub> από το N-CH<sub>3</sub>, (που αλληλοκαλύπτονταν) και υπολογίσαμε τις σταθερές σύζευξης:

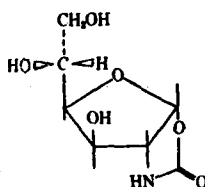
$$J_{H7e,H7a}=11-16\text{Hz}, J_{H7a,H7a} + J_{H7a,H7e}=7-8\text{Hz} \quad (\text{Εικ.11})$$

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν ανάλογες ενώσεις για να συγκρίνουμε τα αποτελέσματά μας. Πρόσφατα αναφέρεται<sup>164</sup> για την ένωση 147, ότι η σταθερά της σύζευξης J<sub>H1,H2</sub>=7,03 Hz και ότι το H<sub>1</sub> εμφανίζεται στα 6,0ppm σε CDCl<sub>3</sub>. Η σχετικά μεγάλη τιμή της σταθεράς της σύζευξης των υδρογόνων H<sub>3a</sub> και H<sub>7a</sub>, παρόλη την ύπαρξη των ετεροατόμων, δικαιολογείται από την επιπεδότητα του μορίου. Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει και για 5-υποκατεστημένες 2-οξαζολιδόνες<sup>165</sup>.

Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι, η απόδοση της διευθέτησης των υδρογόνων του μορίου δεν μπορεί να γίνει με ακρίβεια με το NMR των 60MHz διότι: α) Τα πρωτόνια H<sub>7e</sub>, H<sub>7a</sub> και H<sub>7a</sub>, έχουν σύζευξη της μορφής AA'X. β) Η διακριτικότητα του φάσματος δεν είναι καλή. γ) Οι δακτύλιοι δεν βρίσκονται σε ιδανικές θέσεις "καρέκλας-φακέλλου" που δείχνει το Σχ. 36. Η παρουσία των ετεροατόμων και των καρβονυλίων επηρεάζουν την διαμόρφωση των δακτυλίων. Παρόμοια υπόθεση έχει αποδειχθεί<sup>166</sup> για την ένωση 148 με κρυσταλλογραφική ανάλυση. Ο πενταμελής φουρανικός δακτύλιος είναι "twist" αντί για "φάκελλος" και ο πενταμελής οξαζολινικός δακτύλιος είναι σχεδόν επίπεδος (torsion angles μεταξύ 3° και 10°).



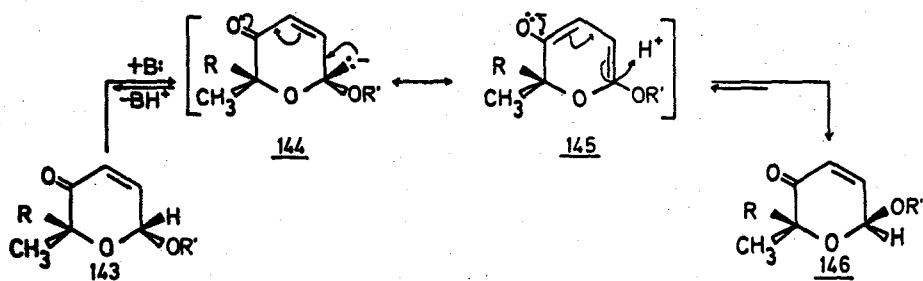
147



148

Για να εξηγήσουμε το σχηματισμό της ίδιας οξαζολιδινόνης, από το cis και το trans καρβαμδικό, προτείνουμε σαν πιθανότερο τον μηχανισμό του Σχήματος 37. Σε αλκαλικό περιβάλλον το 143 βρίσκεται σε ισορροπία με το 144, του οποίου η ταυτομερής μορφή 145 έχει τον C6 με sp<sup>2</sup> υβριδισμό και μπορεί το H<sup>+</sup> να προστεθεί και από τις δύο πλευρές και να δώσει πίσω το 143 ή το 146 που είναι το cis ισομερές του 143. Το cis ισομερές, 146, όπως αναφέρθηκε, σε βασικές συνθήκες, δίνει το δικυκλικό προϊόν 141. Με τον τρόπο αυτό η ισορροπία 143 ⇌ 146 μετατοπίζεται προς τα δεξιά και το 143 μετασχηματίζεται ποσοτικά σε 141. Έτσι εξηγείται η σύνθεση της ίδιας της οξαζολιδινόνης από τον cis (146) και τον trans (143) καρβαμδικό εστέρα.

Σχήμα 37



## 8.2. ΣΥΝΘΕΣΗ 6-OH-5H-ΠΥΡΑΝΟ-(3,2-d)-ΟΞΑΖΟΛ-2-ΟΝΩΝ

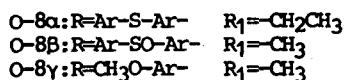
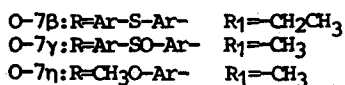
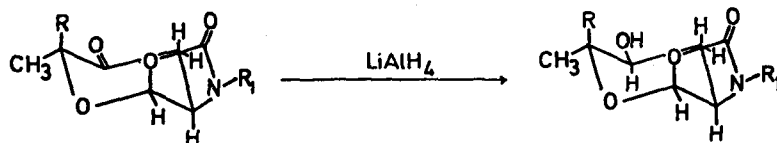
Αναγωγή των ενώσεων 0-7 με στοιχειομετρική ποσότητα LiAlH<sub>4</sub> έδωσε τις ενώσεις τετραυδρο-1-αιθυλο-5-μεθυλο-5-{4-(φαινυλθειο)φαινυλ}-6-υδροξυ-5H-πυρανο-(3,2-d)-οξαζολ-2-όνη, 0-8α, τετραυδρο-1,5-διμεθυλο-5-{4-(φαινυλσουλφοξυ)φαινυλ}-6-υδροξυ-5H-πυρανο-(3,2-d)-οξαζολ-2-όνη, 0-8β, τετραυδρο-1,5-διμεθυλο-5-(4-μεθυλοξυφαινυλο)-6-υδροξυ-5H-πυρανο-(3,2-d)-οξαζολ-2-όνη, 0-8γ, (Σχ.38, Πορεία XI).

Η πιστοποίηση των ενώσεων έγινε με φάσματα IR (εξαφάνιση της απορρόφησης του καρβονύλιου), <sup>1</sup>H NMR, MS και στοιχειακή ανάλυση. Η αναγωγή έδωσε μία κηλίδα στο TLC. Ακετυλίωση των 0-8 με Ac<sub>2</sub>O, AcONa έδωσε επίσης ένα μόνο προϊόν (TLC). Επομένως η αναγωγή των 0-7 με LiAlH<sub>4</sub> γίνεται στερεοεκλεκτικά (Σχ.38).

Η θέση όμως του -OH των ενώσεων 0-8, επειδή το <sup>1</sup>H NMR, 60MHz,

### Σχήμα 38

ΠΟΡΕΙΑ XI



για τους λόγους που προαναφέραμε, δεν δίνει ικανοποιητικές πληροφορίες, δεν μπορεί να αποδειχθεί άμεσα. Σαν ενδείξεις μπορούμε να πάρουμε τα εξής: α) Το H<sub>6</sub> δέχεται δύο συζεύξεις (εκτός από αυτήν με το -OH) μεγαλύτερες από 1,5Hz, που είναι οι J<sub>6,7a</sub> και J<sub>6,7e</sub> και επομένως πρέπει να έχει αξονική θέση. β) Η ισημερινή θέση του υδροξυλίου ευνοείται θερμοδυναμικά. γ) Η προσβολή του H<sup>-</sup> από την θέση cis παρεμποδίζεται από τους αξονικούς υποκαταστάτες. Τα παραπάνω συνηγορούν στην διαμόρφωση που έχουν τα προϊόντα O-8 στο Σχ.38.

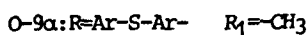
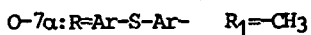
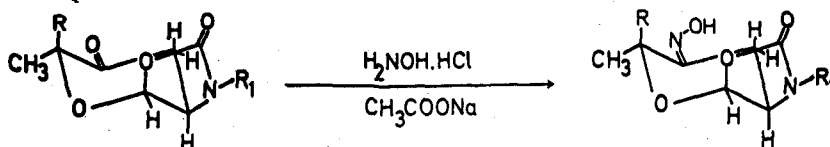
Περίσσεια LiAlH<sub>4</sub> έδωσε μίγμα προϊόντων, τα οποία δεν εμφάνισαν την απορρόφηση του καρβονύλιου και της ουρεθάνης, αλλά απορροφούσαν ισχυρά στα 1670cm<sup>-1</sup>. Το θέμα αυτό θα αποτελέσει αντικείμενο μελλοντικών εργασιών.

#### 8.3 ΣΥΝΘΕΣΗ 6-ΟΞΙΜΟ-5Η-ΠΥΡΑΝ-(3,2-d)-ΟΞΑΖΟΛ-2-ΟΝΩΝ

Από το O-7 με H<sub>2</sub>NOH.HCl και H<sub>3</sub>COONa παρασκευάσαμε την διυδρο-{1H,7H}-1,5-διμεθυλο-6-οξίμο-5-{4-(φαινυλθειο)φαινυλ}-5Η-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ-2-όνη, O-9α (Σχ.39, Πορεία XII).

### Σχήμα 39

ΠΟΡΕΙΑ XII



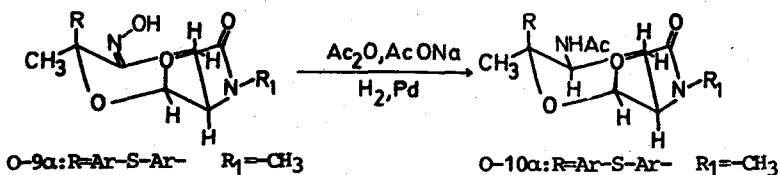
Η πιστοποίηση του O-9α έγινε με  $^1\text{H NMR}$ , IR και στοιχειακή ανάλυση. Η στερεοχημεία του O-9α, από το φάσμα του NMR, φαίνεται να είναι ίδια με αυτή των προϊόντων O-7. Η ισημερινή θέση του 5-μεθύλιου αποκλείει την Z-διαμόρφωση του -OH της οξείμης<sup>167</sup>, άρα το O-9α είναι E-οξίμη (Σχ. 39).

8.4. ΣΥΝΘΕΣΗ 6-ΑΚΕΤΥΛΑΜΙΝΟ-5Η-ΠΥΡΑΝ-{3,2-d}-ΟΞΑΖΟΛ-2-ΟΝΩΝ

Αναγωγή του O-9α με υδρογόνο και Pd/C σε διάλυμα  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$  έδωσε την τετραυδρο-1,5-διμεθυλο-5-{4-(φαινυλθειο)φαινυλ}-6-ακετυλαμινο-5Η-πυραν-{3,2-d}-οξαζολ-2-όνη, O-10α (Σχ.40, Πορεία XIII).

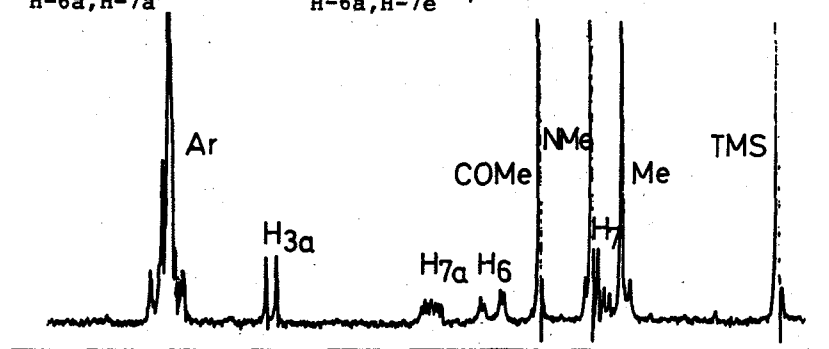
ΠΟΡΕΙΑ XIII

Σχήμα 40



Η πιστοποίηση του O-10α έγινε με φάσματα  $^1\text{H NMR}$ , IR, MS και στοιχειακή ανάλυση. Η αντίδραση έδωσε ένα ισομερές. Η λιγότερο παρεμποδιζόμενη στερεοχημικά πλευρά του διπλού δεσμού της οξείμης είναι η trans ως προς το φαινύλιο και επομένως το υδρογόνο (H-6) πρέπει να είναι αξονικό και η -NHCOCH<sub>3</sub> ισημερινή (ενεργειακά χαμηλότερη θέση).

Το παραπάνω επιβεβαιώνεται από την μορφή του H-6 στο  $^1\text{H NMR}$  (Εικ. 12). Εμφανίζεται σαν ζεύγος διπλών γραμμών με σταθερές σύζευξης  $J_{\text{H-6a}, \text{H-7a}}=14\text{Hz}$  και  $J_{\text{H-6a}, \text{H-7e}}=3,0\text{Hz}$ .



Εικόνα 12: φάσμα  $^1\text{H NMR}$  του O-10α

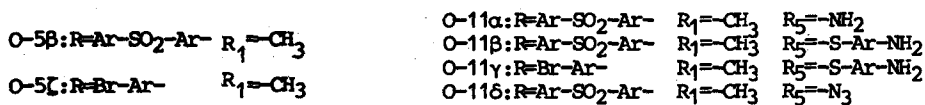
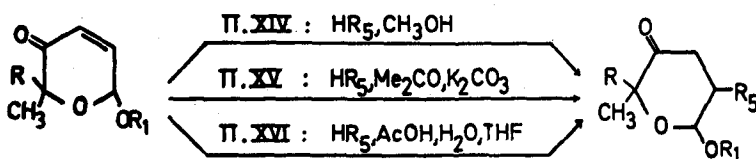
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

### ΠΡΟΣΘΗΚΕΣ ΤΥΠΟΥ Michael ΣΕ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)- ΟΝΕΣ ΚΑΙ ΕΝ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΑΝΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ

#### 9.1. ΠΡΟΣΘΗΚΕΣ ΤΥΠΟΥ MICHAEL ΣΕ 6-ΜΕΘΟΞΥ-2,2-ΔΙΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΕΣ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΕΣ

Έχοντας σαν συνθετικό στόχο τις ενώσεις 98 και 99 (Σχ.18) χρησιμοποίησαμε τα νουκλεόφιλα:  $\text{NaN}_3$ , αέριο  $\text{NH}_3$  και p-αμινοθειοφαινολικό κάλι και συνθέσαμε τις ενώσεις (Σχ.41): 5-αμινο-6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-(4-(φαινυλσουλφονυλ)φαινυλ)-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, O-11α (Πορεία XIV), 5-(4-αμινοθειοφαινυλ)6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-(4-(φαινυλσουλφονυλ)φαινυλ)-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, O-11β, και 5-(4-αμινοθειοφαινυλ)-6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-(4-βρωμοφαινυλ)-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, O-11γ, (Πορεία XV) και 5-αζιδο-6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-(4-(φαινυλσουλφονυλ)φαινυλ)-2Η-πυραν-3(6Η)-όνη, O-11δ, (Πορεία XVI).

Σχήμα 41

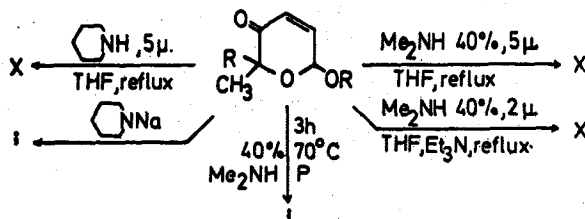


Μόνο τα O-11β και O-11γ ήταν σταθερά και πιστοποιήθηκε ο χημικός τους τύπος με στοιχειακή ανάλυση και MS. Τα O-11α και O-11δ ήταν ασταθή και πιστοποιήθηκαν μόνο φασματοσκοπικά και η ανάλυση του χημικού τους τύπου έγινε στο επόμενο στάδιο (σελ.100). Το O-11δ έδινε retro-Michael, ακόμα και κατά την διάρκεια της λήψης του φάσματος NMR σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$ . Η εμφάνιση της ισχυρής απορρόφησης της  $\text{-N}_3$  ( $\sim 2100 \text{ cm}^{-1}$ ), του καρβονύλιου ( $\sim 1710 \text{ cm}^{-1}$ ) και η εξαφάνιση της απορρόφησης του αλλυλικού καρβονύλιου ήταν οι κυριότερες ενδείξεις (IR). Η θέση του νουκλεόφιλου αντιδραστήριου και η διαμόρφωση του μορίου γενικότερα πιστοποιήθηκε με  $^1\text{H}$  NMR (Κεφ.9.1.1.).

Οι 2-αρυλσουλφονυλ-πυρανόνες δεν συμπεριφέρονται στις προσθήκες τύπου Michael, όπως οι πυρανόνες που αναφέρει ο Γεωργιάδης<sup>52</sup>. Προσπάθειες να επαναλάβουμε μερικές από τις αντιδράσεις αυτές δεν έδωσαν θετικά αποτελέσματα ακόμα και με δραστικότερες συνθήκες (Σχ.42, Πορεία XVΙα). Μόνο η περίπτωση της διμεθυλαμίνης, σε ψηλή πίεση, έδωσε θετικές ενδείξεις, αλλά η απόδοση ήταν πολύ μικρή και δεν ερευνήσαμε περισσότερο το θέμα αυτό. Η πιπεριδίνη αντιδρούσε μόνο σε μορφή αλατιού με νάτριο, αλλά έδινε ένα ασταθέστατο προϊόν, το οποίο δεν μπόρεσε να πιστοποιηθεί.

Σχήμα 42

ΠΟΡΕΙΑ XVΙα



9.1.1. Διαμόρφωση των προϊόντων Michael

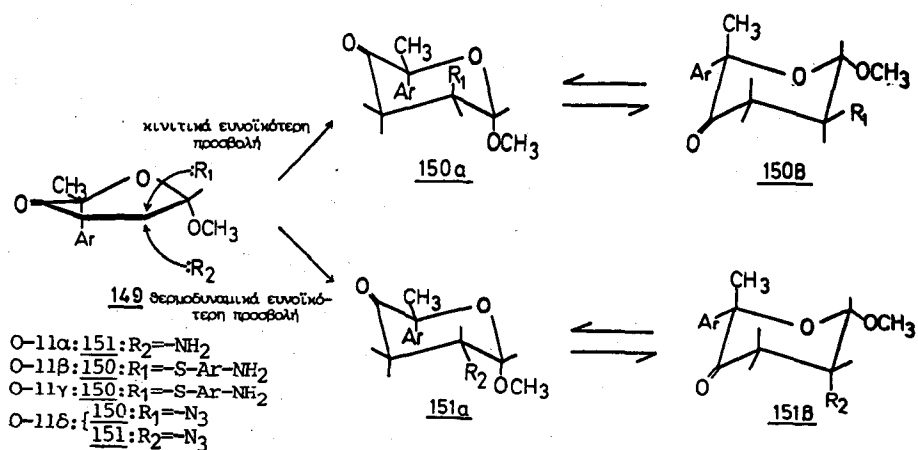
Η αστάθεια των προϊόντων και η μικρή διακριτικότητα του φάσματος NMR στα 60 MHz έκανε δύσκολη την απόδοση της διαμόρφωσής τους. Στη βιβλιογραφία<sup>52</sup> (στην περίπτωση των 2,2-διυποκατεστημένων πυρα-



νονών) αναφέρεται μόνο η ύπαρξη δύο ισομερών χωρίς να αποδίδεται η στερεοχημεία τους.

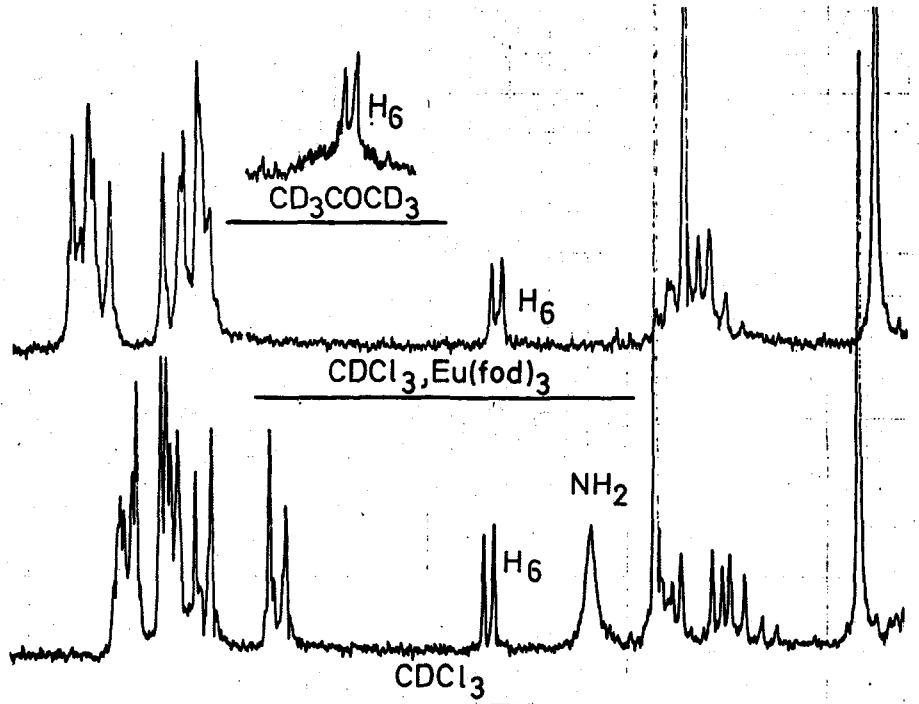
Στην προκειμένη περίπτωση έχουμε αποδείξει ότι το 149 βρίσκεται με το φαινύλιο και την μεθύλυ ομάδα σε θέσεις ψευδο-αξονικές. Είναι επομένως προφανής η ευκολία προσβολής του διπλού δεσμού από την αντίθετη πλευρά των αξονικών υποκαταστατών δηλ. *trans* ως προς το φαινύλιο και το 6-OCH<sub>3</sub> (κινητικά ευνοικώτερη θέση προσβολής - μικρότερη στερεοχημική παρεμπόδιση), (Σχ. 43, R<sub>1</sub>: νουκλεόφιλο αντιδραστήριο).

Σχήμα 43

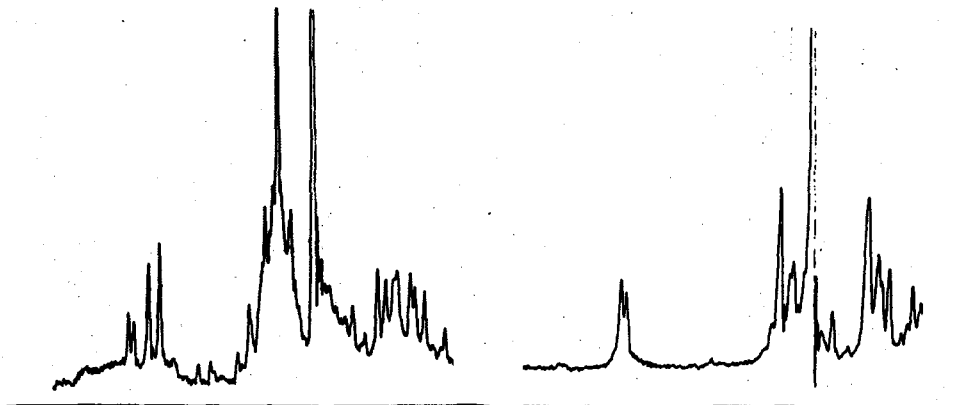


Οι ενώσεις O-11β και O-11γ δίνουν σταθερές σύζευξης σε CDCl<sub>3</sub>, J<sub>H5,6</sub> ≈ 5Hz και σε CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, J<sub>H5,6</sub> ≈ 8Hz (Εικ. 14). Οι σταθερές αυτές εξηγούνται μόνο με διαξωνική θέση των H<sub>5</sub> και H<sub>6</sub>, πράγμα το οποίο μπορεί να συμβεί μόνο αν η μερκαπτάνη προστίθεται στην κινητικά ευνοικώτερη θέση (R<sub>1</sub> στο 149) και η ισορροπία του προϊόντος είναι μετατοπισμένη προς το 150β (διότι έτσι αποφεύγεται η συναξωνική θέση των υποκαταστατών του 150α). Η ύπαρξη των ετεροατόμων στους άνθρακες C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> δικαιολογεί τις σχετικά μικρές τιμές της σταθεράς της σύζευξης <sup>168</sup>J<sub>H5,6</sub>.

Τό προϊόν O-11δ, είναι μίγμα δύο ισομερών (H<sub>6</sub> σε διαφορετικό χη-



Εικόνα 14: Ολόγραμμα  $^1\text{H}$  NMR του O-11 $\beta$  σε  $\text{CDCl}_3$ , σε  $\text{CDCl}_3+0,1\text{M}$   $\text{Eu}(\text{fod})_3$  και σε  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ .



Εικόνα 15: Τμήμα φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του O-11 $\delta$  όπου διακρίνονται δύο  $\text{H}_6$ .

Εικόνα 16: Τμήμα φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του O-11 $\alpha$ .

μικό περιβάλλον, πράγμα το οποίο διαπιστώνεται από τις δύο κορυφές που δείχνει το  $^1\text{H}$  NMR με χημικές μετατοπίσεις 5,0 και 4,8 ppm και σταθερές σύζευξης  $J_{\text{H6},\text{H5}}=2,4$  και 5,8 Hz αντίστοιχα (Εικ. 15). Η τιμή 2,4 Hz αντιστοιχεί σε "αξονική-ισημερινή" σύζευξη, ενώ η τιμή 5,8 Hz πλησιάζει την τιμή "1,2 διαξονικής" σύζευξης. Επομένως το εναισομερές έχει την δομή 151α και το άλλο βρίσκεται σε ισορροπία μεταξύ της 150α και 150β μορφής. Η ευνοϊκή θέση του 2-μεθύλιου (e), του αζιδίου (e) και της μεθοξυομάδας (a) στο 151α αποκλείουν την ισορροπία με την 151β μορφή. Έτσι στην περίπτωση του αζιδίου έχουμε προσβολή και από την θερμοδυναμικά ευνοούμενη πλευρά (δίνει το  $-\text{N}_3$  ισημερινό), ( $\text{R}_2$  στο Σχ.43). Η ολοκλήρωση των δύο  $\text{H}_\beta$  δίνει ότι τα δύο ισομερή 0-11δ, βρίσκονται σε σχέση -2:1.

Τέλος για το 0-11α παίρνουμε  $J_{\text{H5},\text{H6}}=2,6$  Hz (Εικ.16), δηλαδή έχουμε την δομή 151α. Η αμμωνία δηλαδή στις συγκεκριμένες συνθήκες της αντίδρασης δίνει μόνο το θερμοδυναμικά σταθερότερο προϊόν. Η διαφορά της θέσης που καταλαμβάνει η  $-\text{NH}_2$ , από αυτήν που καταλαμβάνει το  $-\text{N}_3$  έχει παρατηρηθεί και παλαιότερα<sup>108</sup> (σελ.46), αλλά σε πυρανικό δακτύλιο με διαφορετικούς υποκαταστάτες.

Ο κινητικός ή ο θερμοδυναμικός έλεγχος της αντίδρασης προσθήκης τύπου Michael στις 2-(4-φαινυλοσουλφονυλ)-υποκατεστημένες 2H-πυραν-3(6H)-όνες επηρεάζεται, όχι μόνο από τις συνθήκες της αντίδρασης αλλά και από την φύση των νουκλεόφιλων αντιδραστηρίων. Στην περίπτωση της ογκώδους αμινοφαινυλομερκαπτάνης η θερμοδυναμικά ευνοούμενη προσβολή είναι αδύνατη λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης των δύο αρυλίων. Όταν το νουκλεόφιλο είναι η ευθύγραμμη ρίζα του αζιδίου η παρεμπόδιση αυτή είναι πολύ μικρότερη και έχουμε προσθήκη και από τις δύο μεριές. Αντίθετα η αμμωνία προστίθεται στερεοεκλεκτικά από την μεριά που υπάρχει ο αξονικός αρυλ-υποκαταστάτης, δίνοντας το θερμοδυναμικά σταθερότερο προϊόν.

#### 9.1.2. Αντίδραση 2H-πυραν-3(6H)-ονών με Ακετυλ-CoASH

Η ευκολία με την οποία οι μερκαπτάνες προστέθηκαν στο διπλό δεσμό (0-11β, 0-11γ) των 2H-πυραν-3(6H)-ονών μας, οδήγησαν στην σκέψη ότι η βιολογική δράση των ενώσεων της κατηγορίας αυτής οφείλεται πράγματι στο κέντρο Michael, όπως αναφέρει ο Γεωργιάδης<sup>2</sup>. Οι ενώσεις δηλαδή αυτές μπλοκάρουν σουλφυδριλικές ομάδες που έχουν ε-

νώσεις μεγάλης βιολογικής σημασίας, όπως η κυστεΐνη και το ακετυλοσυνένζυμο Α (Ακετυλ CoASH), εμποδίζοντας έτσι τον μεταβολισμό των οργανισμών.

Χρησιμοποιώντας αλκαλικό διάλυμα (Et<sub>3</sub>N) ακετόνης-νερού και ακετυλο-CoASH, παρακολούθησαμε με <sup>1</sup>H NMR και TLC την αντίδρασή του με το O-5β. Στο TLC οι κηλίδες των αντιδρώντων εξαφανίζονταν μετά από 0,5h. Στο <sup>1</sup>H NMR εξαφανίζονταν σταδιακά οι απορροφήσεις των αλλυλικών υδρογόνων H<sub>4</sub> και H<sub>5</sub>.

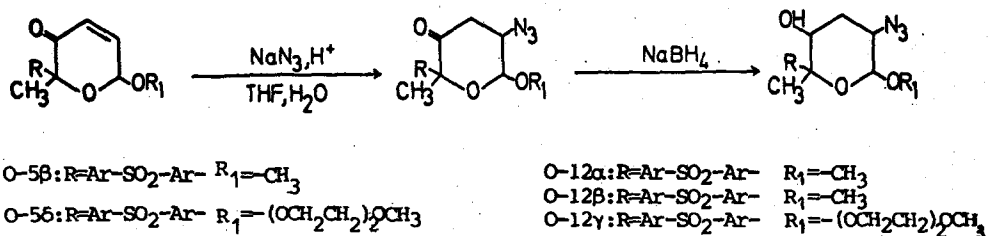
Η αντίδραση αυτή, ισχυροποιεί την υπόθεση, ότι το φαρμακοφόρο κέντρο των 2H-πυραν-3(6H)-ονών, είναι το κέντρο Michael.

9.1.3. Αναγωγή του καρβονύλιου in situ

Η απομόνωση των αζιδίων και η εν συνεχεία αναγωγή τους δίνει ικανοποιητικές αποδόσεις<sup>108</sup>. Χρησιμοποιώντας όμως NaBH<sub>4</sub> στο διάλυμα της αντίδρασης πήραμε πολύ καλύτερες αποδόσεις. Το NaBH<sub>4</sub> διασπάται με το H<sub>2</sub>O και το CH<sub>3</sub>COOH, αλλά στους 0°C η ταχύτητα της διάσπασής του είναι αργότερη από την ταχύτητα αναγωγής του καρβονύλιου, με αποτέλεσμα να ανάγεται η 3-κετονομάδα. Είναι προφανές ότι, η ποσότητα του NaBH<sub>4</sub> δεν μπορεί να υπολογιστεί (διότι γίνονται συγχρόως δύο αντιδράσεις) και η αντίδραση παρακολουθείται με TLC. Με τον τρόπο αυτό (Σχ.44, Πορεία XVII) παρασκευάσαμε τα δύο ισομερή του τετραυδρο-5-αζιδο-6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-(4-(φαινυλσουλφονυλ)φαινυλ)-3-υδροξυ-πυρανίου, O-12α και O-12β και το τετραυδρο-5-αζιδο-2-μεθυλο-6-(2-((2-μεθοξυ)αιθυλενοξυ)-αιθυλενοξυ)-2-(4-(φαινυλοσουλφονυλ)φαινυλ)-3-υδροξυ-πυράνιο, O-12γ.

Σχήμα 44

ΠΟΡΕΙΑ XVII



Η αναγωγή φαίνεται να είναι στερεοεκλεκτική. Κάθε ισομερές α-ζιδο έδωσε μία κηλίδα προϊόντος (τα O-12α και O-12β προέρχονται από τα δύο ισομερή του O-11δ, σελ.91,93). Η πιστοποίηση των ενώσεων έγινε με IR, NMR, MS και στοιχειακή ανάλυση. Οι σταθερές σύζευξης των  $H_6$  και  $H_5$  παρέμειναν ίδιες με αυτές των αρχικών προϊόντων. Η κακή όμως διακριτικότητα των φασμάτων NMR των 60 MHz δεν δίνει πληροφορίες για την θέση του  $H_3$ .

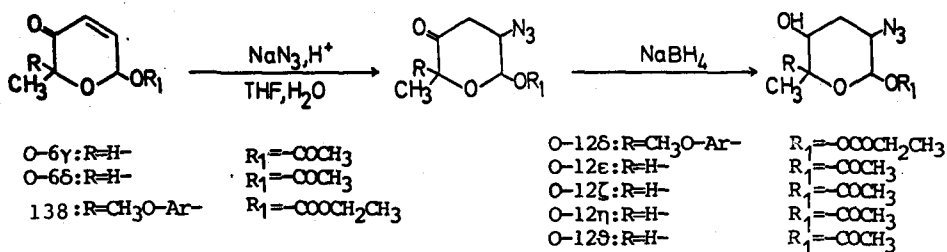
9.2. ΠΡΟΣΘΗΚΗ -N<sub>3</sub> ΣΕ 6-ΕΣΤΕΡΕΣ-2-MONO-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ-2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΩΝ

Ακολουθώντας σε γενικές γραμμές την πορεία του Κεφ.9.1. συνθέσαμε 4-αζιδοπαράγωγα δεξοξυ-σακχάρων προστατευμένα στην θέση 1 με ακετυλομάδα ή εστέρα του ανθρακικού οξέος. Για την ονοματολογία των ενώσεων αυτών θα ακολουθήσουμε τους κανόνες που ισχύουν για τα σάκχαρα και επομένως ο  $C_6$  του πυρανικού δακτύλιου τώρα θα είναι ο  $C_1$ . Χρησιμοποιώντας σαν πρώτες ύλες τα δύο ισομερή O-6γ και O-6δ και το trans ισομερές του 138, (Σχ. 45, Πορεία XVIII), συνθέσαμε τις ενώσεις: 2-αζιδο-1-0-καρβοξυαιθυλ-5-(4-μεθοξυφαινυλ)-2,3,6-τριδεξοξυ-DL-εξοπυρανόζη, O-12δ, 2-αζιδο-1-0-ακετυλ-2,3,6-τριδεξοξυ-α-DL-ριβο-εξοπυρανόζη, O-12ε, 2-αζιδο-1-0-ακετυλ-2,3,6-τριδεξοξυ-α-DL-ξυλο-εξοπυρανόζη, O-12ζ, 2-αζιδο-1-0-ακετυλ-2,3,6-τριδεξοξυ-β-DL-ριβο-εξοπυρανόζη, O-12η, 2-αζιδο-1-0-ακετυλ-2,3,6-τριδεξοξυ-β-DL-ξυλο-εξοπυρανόζη, O-12θ.

Τα ενδιάμεσα αζίδια ήσαν πολύ ασταθή και δεν μπορούσαμε να τα απομονώσουμε. Η προσθήκη του  $NaBH_4$  έγινε στους  $0^\circ C$  σε μικρές δόσεις

Σχήμα 45

ΠΟΡΕΙΑ XVIII



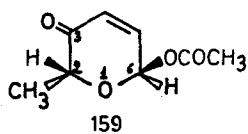
για να μην αναχθεί ο ανθρακικός εστέρας. Επίσης η δημιουργία ρυθμιστικού διαλύματος  $\text{CH}_3\text{COOH}-\text{CH}_3\text{COONa}$  διατηρεί το pH της αντίδρασης περίπου στο 5 και έτσι εμποδίζει την υδρόλυση των εστέρων. Κάθε ισομερές της αρχικής πυρανόνης έδωσε δύο τελικά προϊόντα.

Ο διαχωρισμός των ισομερών έγινε με χρωματογραφία στήλης. Το O-12δ (δύο κηλίδες στο TLC) κρυσταλλώθηκε και πιστοποιήθηκε (IR, NMR, MS και στοιχειακή ανάλυση) σαν μίγμα ισομερών, χρησιμοποιήθηκε δε έτσι στην επόμενη αντίδραση (Σχ. 51, σελ. 112). Η πιστοποίηση του χημικού τύπου των προϊόντων έγινε με στοιχειακή ανάλυση και MS. θετικές ενδείξεις ήσαν οι απορροφήσεις  $2102-5\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{N}_3$ ),  $1740-60$  και  $1225-70\text{cm}^{-1}$  (ακετυλ), καθώς και η πλατειά κορυφή του υδροξύλιου στα  $\sim 3500\text{cm}^{-1}$  στα φάσματα IR.

Η συνολική απόδοση των 4-αζιδο-σακχάρων από ακετυλοφουράνιο ήταν  $\sim 30\%$  (5 στάδια). Αναλυτικά  $8,1\%$  το O-12ε,  $7,5\%$  το O-12ζ,  $10,2\%$  το O-12η και  $2,9\%$  το O-12θ. Οι αντιδράσεις της προσθήκης του αζιδίου και η αναγωγή με  $\text{NaBH}_4$  είναι ποσοτικές (TLC μία κηλίδα). Εάν οι αντιδράσεις των 5 σταδίων γίνουν διαδοχικά, χωρίς απομόνωση των ενδιάμεσων προϊόντων, η συνολική απόδοση μπορεί να ανέβει πάνω από  $50\%$ .

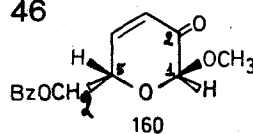
#### 9.2.1. Στερεοχημεία των 2-αζιδο-σακχάρων

Η αρχική μας πυρανόνη (159) διαφέρει από αυτήν που έχει μελετηθεί<sup>108</sup> ως προς την προσθήκη του αζιδίου και στη φύση και στη θέση των υποκαταστατών (160), μπορεί όμως αναλογικά, να χρησιμοποιηθεί σαν υπόδειγμα για τις μελέτες μας.



αρίθμηση σαν πυρανόνη

Σχήμα 46



αρίθμηση σαν σάκχαρο

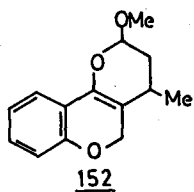
Τα συμπεράσματα των Petersen και Gregersen<sup>108</sup> για την προσθήκη του αζιδίου (σελ. 46) ήσαν γενικά ότι, στο trans ισομερές της πυρανόνης (160), (όπου ο υποκαταστάτης 5 έχει ισημερινή θέση και ο 1 αξονική) το αζίδιο ευνοείται θερμοδυναμικά να προστεθεί στη θέση 4, από την μεριά του αξονικού υποκαταστάτη 1, για να λάβει ισημερινή θέση (trans ως προς τον υποκαταστάτη 5), αλλά κινητικά ευνοείται

να προστεθεί από την άλλη μεριά του αξονικού υποκαταστάτη 1, οπότε θα λάβει αξονική θέση (cis ως προς τον υποκαταστάτη 5). Στην πρώτη περίπτωση η αναγωγή του καρβονύλιου γίνεται στερεοεκλεκτικά και μάλιστα το υδρίδιο προσβάλλει το καρβονύλιο από θέση trans, ως προς το αζίδιο, δίνοντας αξονικό υδροξύλιο (κινητικά ευνοικώτερη προσβολή). Αντίθετα στο cis ισομερές της πυρανόνης 160, ούτε η προσθήκη του αζιδίου είναι στερεοεκλεκτική, ούτε η αναγωγή του καρβονύλιου. Για παράδειγμα δουλεύοντας με 6-0-βενζουλο-3,4-διδεζοξυ-β-D-γλυκερο-εξ-3-ενοπυρανοζίδ-2-ουλόζη πήρε, μετά από προσθήκη  $-N_3$  και αναγωγή με  $NaBH_4$ , τρία προϊόντα σε αναλογία 33:33:8. Τα δύο πρώτα είχαν το  $-N_3$  ισημερινό και trans ως προς τον 1-υποκαταστάτη και το  $-OH$  αξονικό και ισημερινό αντίστοιχα.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί, ότι, όταν η κετόνη μιας 6-μεθοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης (ανάλογο δηλ. του 159) προσβάλλεται με  $LiAlH_4$ , δημιουργείται ισημερινό υδροξύλιο (δηλ. το  $LiAlH_4$  προσβάλλει την θερμοδυναμικά ευνοικώτερη θέση) ανεξάρτητα από την αξονική ή ισημερινή τοποθέτηση του 6-μεθοξυ-υποκαταστάτη<sup>37,65γ,67α,169</sup>. Το ίδιο έχει παρατηρηθεί και για προσβολή της κετόνης με  $MeLi$ <sup>170</sup>.

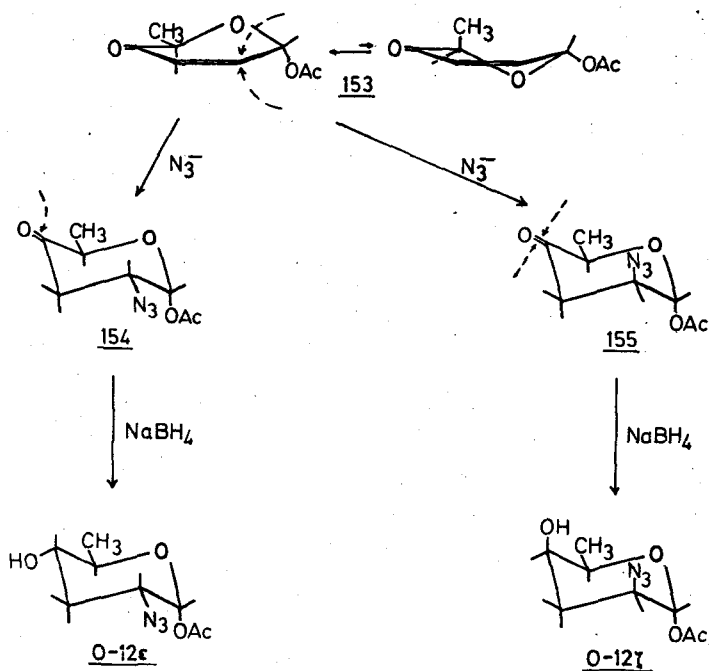
Η στερεοχημεία των 0-12ε και 0-12ζ, δίνεται στο διπλανό σχήμα (Σχ. 47). Για την διαμόρφωση όλων των παραπάνω ενώσεων λάβαμε υπόψη ότι το ανωμερές φαινόμενο είναι το επικρατούν και το αποφασιστικό για το ποιά διαμόρφωση θα είναι ενεργειακά προτιμώτερη<sup>171</sup>.

Έτσι υποθέσαμε ότι το trans ισομερές βρίσκεται στην διαμόρφωση 153 του σχήματος 47, ενώ το cis βρίσκεται σε ισορροπία των δύο διαμορφωμένων του, (Σχ.48). Η ίδια υπόθεση έχει επαληθευτεί με φασματοσκοπία  $^1H$  και  $^{13}C$  NMR για πολλές 2H-πυραν-3(6H)-όνες από τον Achmatowicz και τους συνεργάτες του<sup>63</sup>. Αλλά και σε παρόμοια μόρια, όπως στο 152, έχει δειχθεί με συνδυασμό φασματοσκοπικών και κρυσταλλογραφικών μετρήσεων, ότι στο trans ισομερές η ισορροπία είναι μετατοπισμένη προς την διαμόρφωση με το  $CH_3$ -ισημερινό, ενώ στο cis υπάρχει ισορροπία μεταξύ των δύο διαμορφώσεων<sup>172</sup>.



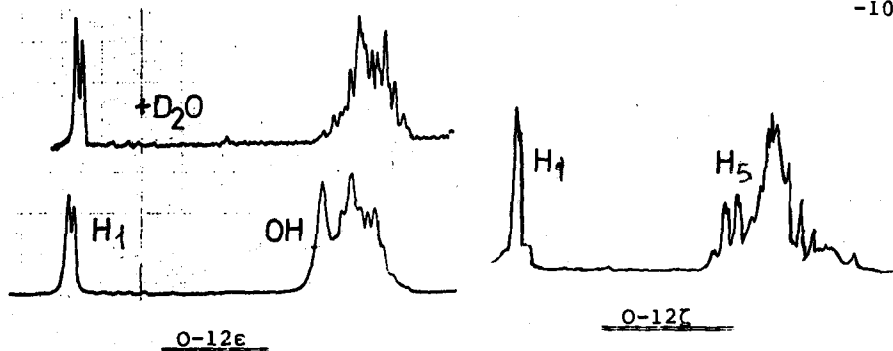
Σχήμα 47

ΠΡΟΣΘΗΚΗ  $-N_3$  ΚΑΙ ΑΝΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΚΕΤΟΝΗΣ ΣΤΟ *trans* ΙΣΟΜΕΡΕΣ ΤΗΣ 6-ΑΚΕΤΥΛ-2-ΜΕΘΥΛ-2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΗΣ, Ο-6γ.



Στα προϊόντα O-12 τα φάσματα NMR των 60 MHz δεν έδειχναν καθαρά όλα τα πρωτόνια. Ξεχώριζαν όμως τα H<sub>1</sub> και H<sub>2</sub> και οι συζεύξεις  $J_{H_1, H_2} = 3,2$  Hz για το O-12ε και  $J_{H_1, H_2} = 0,9$  Hz για το O-12ζ συμφωνούσαν αντίστοιχα με την διαμόρφωση των 154 και 155, δηλ. με την ισημερινή και αξονική θέση του  $-N_3$ , αντίστοιχα. Επομένως η προσβολή του διπλού δεσμού του 153 γίνεται και από τις δύο πλευρές. Πιστεύουμε ότι προσεκτικός έλεγχος των συνθηκών της αντίδρασης μπορεί να δώσει ποσοτικά μόνο το 154 ή μόνο το 155. Στο 154 η κινητικά και θερμοδυναμικά ευνοικώτερη θέση προσβολής του καρβονύλιου, από το NaBH<sub>4</sub> είναι αυτή που δίνει το -OH ισημερινό (O-12ε). Οι χημικές μετατοπίσεις όμως στο NMR των 60 MHz, των H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub> και H<sub>5</sub>, είναι πολύ κοντά και των H<sub>3</sub> στην ίδια περιοχή με το -OCOCH<sub>3</sub> και δεν μπορούσαμε να αποδείξουμε αυτήν την υπόθεση.





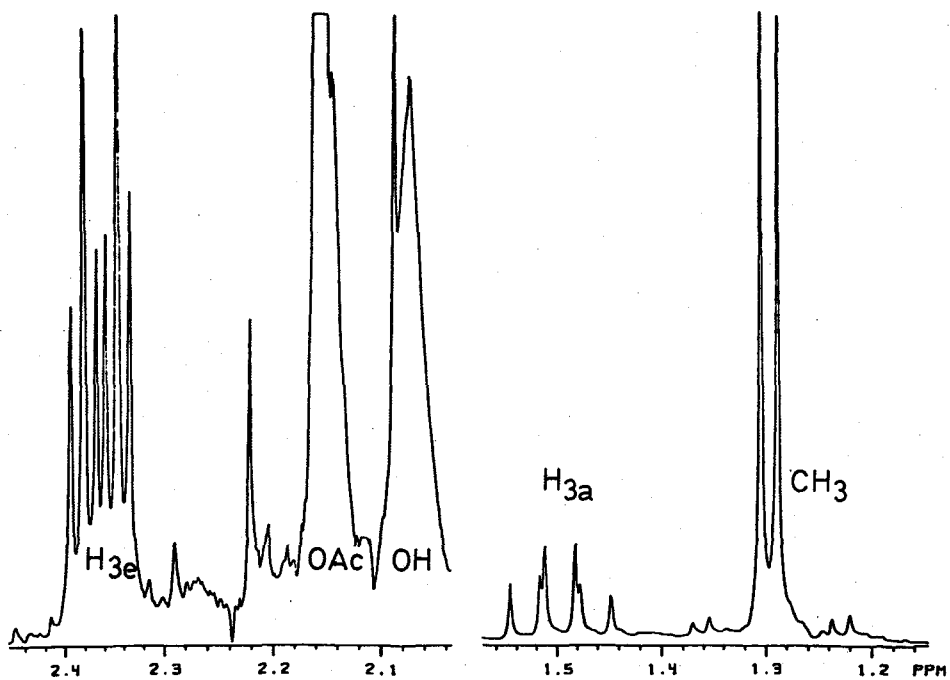
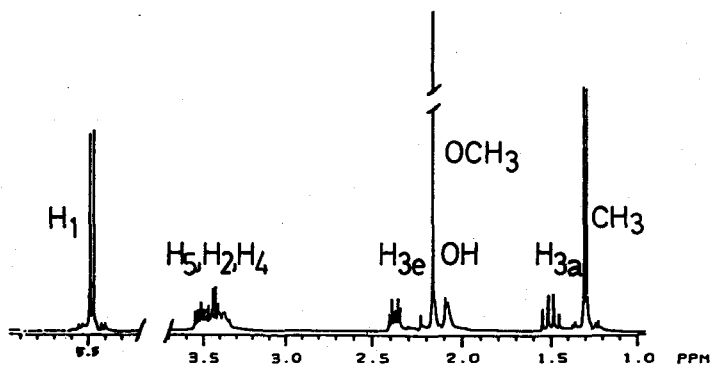
Εικόνα 17: Φάσματα  $^1\text{H}$  NMR των ενώσεων O-12ε και O-12ζ.

Αντίθετα το προϊόν αναγωγής (O-12ζ) του άλλου ισομερούς αζίδιου (155) πρέπει να έχει το -OH αξονικό. Στο NMR το  $\text{H}_5$  εμφανίζεται με την μορφή δύο τετραπλών κορυφών με σταθερές σύζευξης 6,2 Hz ( $J_{\text{H}_5, \text{CH}_3}$ ) και 0,8 Hz (Εικ. 17). Η δεύτερη σταθερά σύζευξης δεν μπορεί να αποδοθεί με βεβαιότητα στα  $\text{H}_{5a}-\text{H}_{4e}$  ή σε 1-3 σύζευξη  $\text{H}_{5a}-\text{H}_{3a}$ , αλλά μπορούμε να αποκλείσουμε την σύζευξη  $\text{H}_{5a}-\text{H}_{4a}$  που θα είχαμε, εάν το -OH ήταν ισημερινό και η οποία θα έπρεπε να ήταν μεγαλύτερη από 8ppm. Η προσβολή επομένως του 155 γίνεται εκλεκτικά, μόνο στην κινητικά ευνοικώτερη θέση, δίνοντας το -OH αξονικό. Φαίνεται ότι το αξονικό αζίδιο παράγον που δεν θεωρείται "ογκώδης" υποκαταστάτης, εμποδίζει τον σχηματισμό του ενδιάμεσου συμπλόκου του  $\text{LiAlH}_4$  από συναξονική θέση.

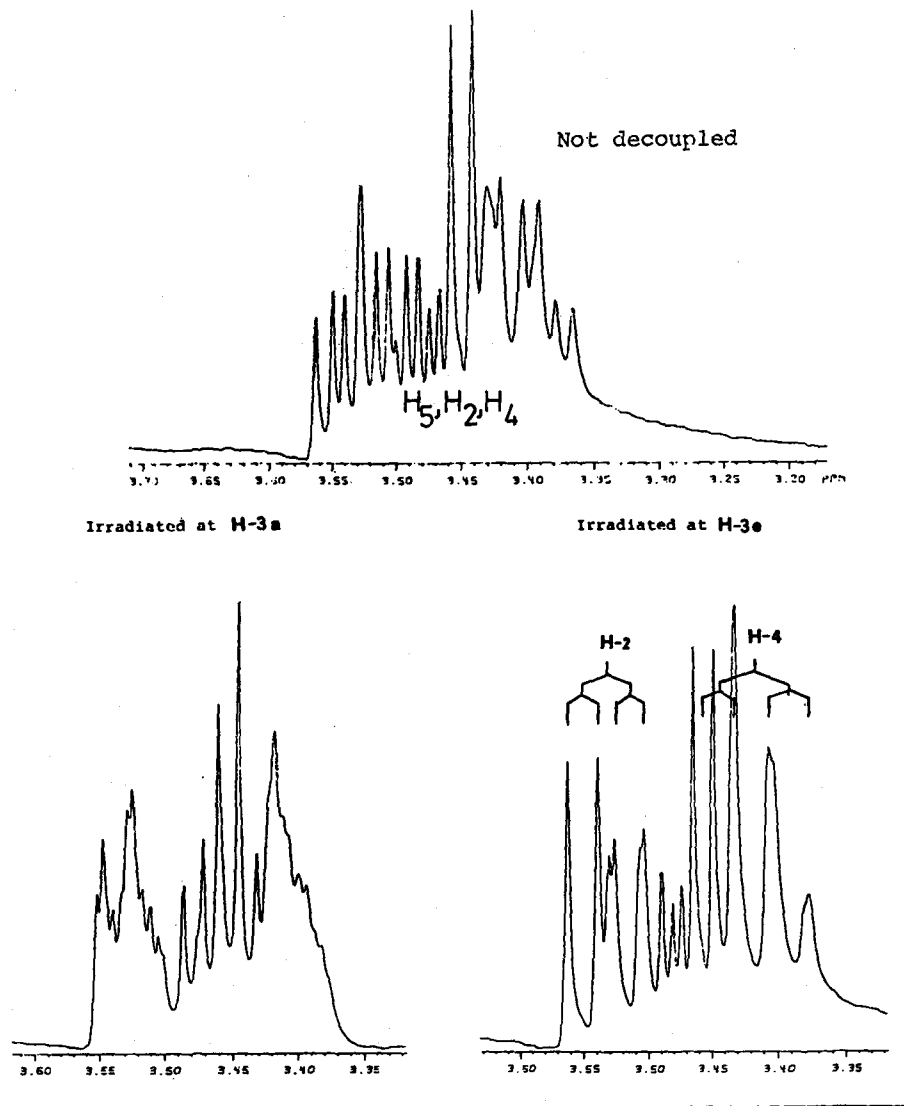
Το άλλο ισομερές της αρχικής πυρανόνης έδωσε επίσης δύο τελικά προϊόντα, O-12η και O-12θ. Η στερεοχημεία τους δίνεται στο Σχήμα 48.

Το *cis* ισομερές βρίσκεται σε ισορροπία μεταξύ των δύο μορφών 156α και 156β. Η προσβολή του  $-\text{N}_3$  στο 156β μπορεί να γίνει μόνο σε θέση *trans*, ως προς τους 1 και 5 υποκαταστάτες, διότι ευνοείται κινητικά και θερμοδυναμικά. Στη μορφή 156α η θερμοδυναμικά ευνοούμενη θέση δεν έχει καμμία στερεοχημική παρεμπόδιση, αλλά και κινητικά οι δύο θέσεις πυρηνόφιλης προσβολής μοιάζουν.

Επομένως θα επικρατήσει και στην 156α μορφή η *trans* προσβολή του  $-\text{N}_3$  και το κυρίως προϊόν θα είναι το 157. Το καρβονύλιο του 157 είναι στερεοχημικά ελεύθερο και από τις δύο πλευρές, δίνοντας έτσι δύο προϊόντα αναγωγής, το O-12η και το O-12θ. Σε μεγαλύτερη αναλογία είναι το θερμοδυναμικά σταθερότερο, O-12η, που έχει το



Εικόνα 18: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR, 360MHz του 0-12η σε  $\text{CDCl}_3$ .

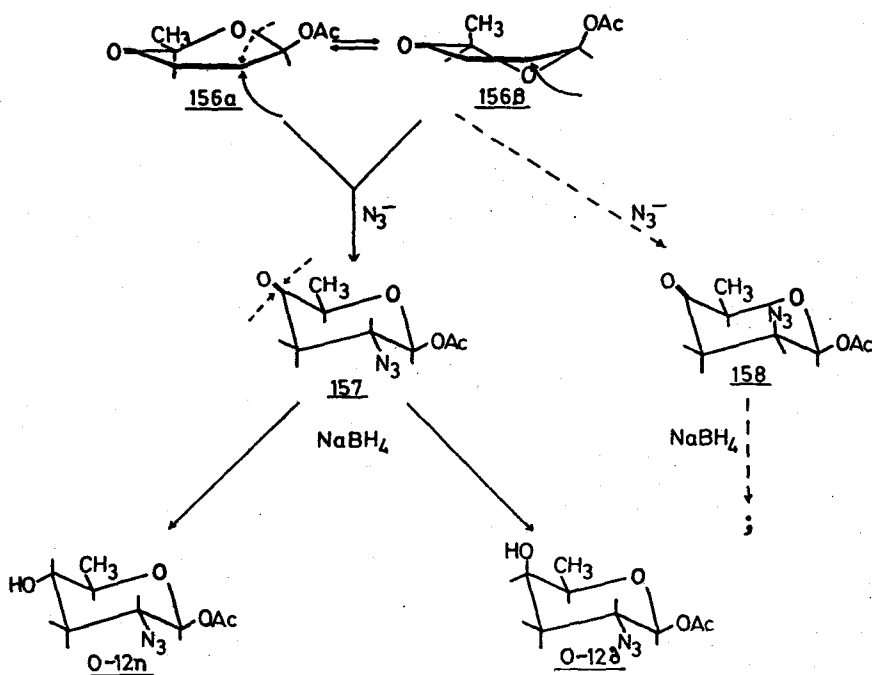


Εικόνα 19: Φάσμα των H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> και H<sub>4</sub> του O-12η σε <sup>1</sup>H NMR, 360MHz, decoupled στα H<sub>3a</sub> και H<sub>3e</sub>.

Τα φάσματα των Εικ.18 και 19 ελήφθησαν στο Πανεπιστήμιο της Ουρμκίνα (ΗΠΑ), από τον Καθ.Μ.Γεωργιάδη και εμπνεύστηκαν από τον <sup>195</sup>ύδιο.

Σχήμα 48

ΠΡΟΣΘΗΚΗ -N<sub>3</sub> ΚΑΙ ΑΝΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΚΕΤΟΝΗΣ ΣΤΟ cis ΙΣΟΜΕΡΕΣ ΤΗΣ 6-ΑΚΕΤΥΛ-2-ΜΕΘΥΛ-2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΗΣ, Ο-6δ.



-OH ισημερινό.

Η διαμόρφωση του O-12η, έχει πιστοποιηθεί με <sup>1</sup>H NMR, 360 MHz, (Εικ.18). Με την μέθοδο της ακτινοβολήσης ενός πρωτονίου (Εικ.19) που έχει σαν αποτέλεσμα την αποσύζευξη των συζευγμένων με αυτό πρωτονίων (decoupling), χαρακτηρίστηκαν όλα τα πρωτόνια του O-12η και υπολογίστηκαν όλες οι σταθερές σύζευξης των (Πιν. 4). Οι σταθερές σύζευξης δικαιολογούν την ισημερινή θέση όλων των υποκαταστατών του O-12η.

Το άλλο ισομερές, O-12θ, έδωσε  $J_{1,2}=8,6$  Hz (σε NMR, 60 MHz), το οποίο συμφωνεί με την ισημερινή θέση του -N<sub>3</sub>, επομένως το -OH πρέπει να είναι αξονικό. Στο ίδιο φάσμα εμφανίζεται σε πολύ μικρότερη αναλογία (<10%), μία κορυφή στα 5,5ppm με σταθερά σύζευξης  $J_{1,2}=1,5$  Hz, η οποία πρέπει να αντιστοιχεί στο προϊόν αναγωγής του 158. Οι δύο αυτές ενώσεις έχουν τα ίδια ακριβώς R<sub>f</sub> και συνκρυσταλ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 : Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR (360MHz) του O-12η.

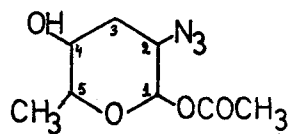
ΠΡΩΤΟΝΙΟ	Χ. ΜΕΤ. (ppm)	ΜΟΡΦΗ	ΣΤΑΘΕΡΕΣ ΣΥΖΕΥΞΗΣ (Hertz)
H <sub>1</sub>	5,47	d	$J_{1,2}=8,3$
H <sub>2</sub>	3,53	ddd	$J_{1,2}=8,3$ , $J_{2,3a}=11,3$ , $J_{2,3e}=4,9$
H <sub>3a</sub>	1,47	ddd	$J_{3a,2}=11,3$ , $J_{3a,4}=10,2$ , $J_{3a,3e}=12,4$
H <sub>3e</sub>	2,36	ddd	$J_{3e,4}=4,5$ , $J_{3e,2}=4,5$ , $J_{3a,3e}=12,4$
H <sub>4</sub>	3,41	ddd	$J_{4,5}=9,1$ , $J_{4,3e}=4,5$
H <sub>5</sub>	3,46	dq	$J_{5,4}=9$ , $J_{\text{CH}_3,\text{H}}=5,8$
CH <sub>3</sub>	1,29	d	$J_{\text{CH}_3,\text{H}}=5,8$
COCH <sub>3</sub>	2,15	s	
OH	2,08	d	$J=5,0$

λώνουν και για το λόγο αυτό δεν μπορέσαμε να τις διαχωρίσουμε. Διαδοχικές ανακρυσταλλώσεις έδωσαν τελικά καθαρό το O-126, αλλά σε πολύ μικρή απόδοση.

### 9.2.2. Διερεύνηση της στερεοχημείας των αζιδο-δεξόξυ σακχάρων με $^{13}\text{C}$ NMR

Είναι γνωστό ότι η χρήση των φασμάτων  $^{13}\text{C}$ , για την εύρεση της διαμόρφωσης όλων των C ενός αγνώστου σάκχαρου, δεν είναι πάντοτε αποτελεσματική<sup>173</sup>.

Μπορούν όμως να χρησιμοποιηθούν με κάποια ανοχή για την αποτίμηση της ανωμέρειας ενός πυρανοζίτη<sup>174</sup>. Στην περίπτωση όμως (όπως στά μόρια που έχουμε συνθέσει) των ακετυλιωμένων ανωμερών η διαφορά στην χημική μετατόπιση των α και β ανωμερών C<sub>1</sub> είναι μικρή<sup>175</sup>. Η σύγκριση που κάνουμε παρακάτω γίνεται κατά δεύτερο λόγο. Για τους θεωρητικούς υπολογισμούς πήραμε τις τιμές που δίνονται για την χημική μετατόπιση των ανθράκων του πυρανικού δακτύλιου<sup>176</sup> και για τον υπολογισμό της α-, β-, γ- και δ-, επίδρασης των υποκαταστατών, τις τιμές που δίνονται για το κυκλοεξάνιο<sup>177</sup>. Οι τιμές αυτές, για την 1-ακετυλομάδα ελαττώθηκαν σύμφωνα με την θεωρία του κορεσμού της ικανότητας για πόλωση του C<sub>1</sub>, επειδή υπάρχει ήδη το οξυγόνο του δακτύλιου<sup>178</sup>. Οι τιμές για την ομάδα του -N<sub>3</sub> υπολογίστηκαν κατ'επίμηση, αφού στην βιβλιογραφία οι αναφορές που υπάρχουν<sup>179</sup> αφορούν μόνο την υποκατάσταση σε θέση 1. Τέλος ελήφθη υπόψη ότι οι επιδράσεις α, β, γ και δ, δεν είναι ομοιόμορφες σε ένα δακτύλιο με πολλούς υποκαταστάτες<sup>180</sup>.



O-12

ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Εμπειρικές παράμετροι για την διόρθωση των χημ. μετ. των ανθράκων του τετραυδροπιρανόλι στις ενώσεις O-12 (ppm).

	THP <sup>α</sup>	R <sub>5</sub>		R <sub>4</sub>		R <sub>1</sub>		R <sub>2</sub>	
		CH <sub>3</sub> (εγ)		OH (εγ)	ax)	OAc (εγ)	ax)	N <sub>3</sub> (εγ)	ax)
C <sub>5</sub>	68,8	+3		+7	+5	-1	-5	-1	-2
C <sub>4</sub>	26,9	+5		+42	+38	-1	-	-2	-4
C <sub>3</sub>	23,8	-		+8	+4	-2	-4	+7	+5
C <sub>2</sub>	26,9	-		-3	-4	+4	+4	+30	+28
C <sub>1</sub>	68,8	-		-2	-2	+23	+19	+5	+5

α) χημ. μετ. των ανθράκων του τετραυδροπιρανόλι

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Θεωρητικές (θθ) και πειραματικές (δπ) χημ. μετ. των ενώσεων O-12 σε οάσματα <sup>13</sup>C NMR σε ppm.

	O-12ε			O-12ζ			O-12η			O-12θ		
	θθ	δπ	Δδ	θθ	δπ	Δδ	θθ	δπ	Δδ	θθ	δπ	Δδ
C <sub>5</sub>	71,8	71,0	0,8	69,8	69,4	0,4	76,8	76,8	-	74,8	76,5	-1,7
C <sub>4</sub>	69,9	70,1	-0,2	65,9	66,2	-0,3	70,9	70,1	0,8	66,9	66,2	0,7
C <sub>3</sub>	32,8	31,8	1,0	28,8	29,4	-0,6	36,8	36,8	-	32,8	33,7	-0,9
C <sub>2</sub>	55,9	56,2	-0,3	54,9	55,7	-0,8	57,9	58,5	-0,6	56,9	56,8	0,1
C <sub>1</sub>	90,8	90,2	0,6	90,8	91,5	-0,7	94,8	94,8	-	94,8	94,3	0,5
OCO	-	169,8	-	-	169,0	-	-	169,2	-	-	168,7	-
CH <sub>3</sub>	-	17,4	-	-	16,6	-	-	17,5	-	-	16,7	-
OCH <sub>3</sub>	-	21,1	-	-	20,9	-	-	21,0	-	-	20,8	-

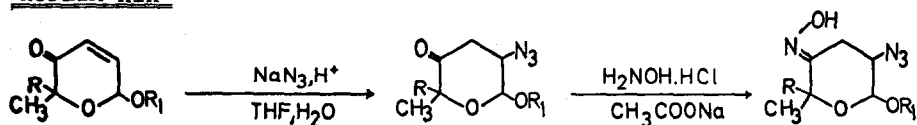
Με βάση τα παραπάνω, υπολογίσαμε τις εμπειρικές παραμέτρους (ανάλογα με την φύση και την θέση του υποκαταστάτη) που πρέπει να προσθέσουμε στις τιμές των χημικών μετατοπίσεων των ανθράκων του τετραυδροπυρανίου, για να υπολογίσουμε θεωρητικά τις χημικές μετατοπίσεις των ανθράκων των ενώσεων O-12 (Πιν.5). Οι τιμές αυτές, συμφωνούν με τις πειραματικές μας τιμές, (Πιν. 6), επομένως και με την διαμόρφωση που αποδώσαμε στα ισομερή αζίδια O-12.

9.3. ΣΥΝΘΕΣΗ 6-ΑΚΕΤΥΛΟ-5-ΑΖΙΔΟ-3-ΟΞΙΜΟ-2-ΜΕΘΥΛ-ΤΕΤΡΑΥΔΡΟ-ΠΥΡΑΝΙΩΝ

Ένας άλλος τρόπος για να σταθεροποιηθεί το προϊόν προσθήκης Michael ήταν να μετατρέψουμε το καρβονύλιο σε οξίμη. Για να πετύχουμε μεγάλες αποδόσεις παρασκευάσαμε την οξίμη κατευθείαν ( *in situ* ), στο διάλυμα της αντίδρασης για την προσθήκη του αζιδίου. Προσθέτοντας  $H_2NOH.HCl$  και διπλάσια ποσότητα  $CH_3COONa$  σχηματίζουμε ρυθμιστικό διάλυμα με pH 4-5. Με τον τρόπο αυτό συνθέσαμε τις τρεις ισομερείς οξίμες O-13α, O-13β και O-13γ, (Σχ.49, Πορεία XIX).

Σχήμα 49

ΠΟΡΕΙΑ XIX



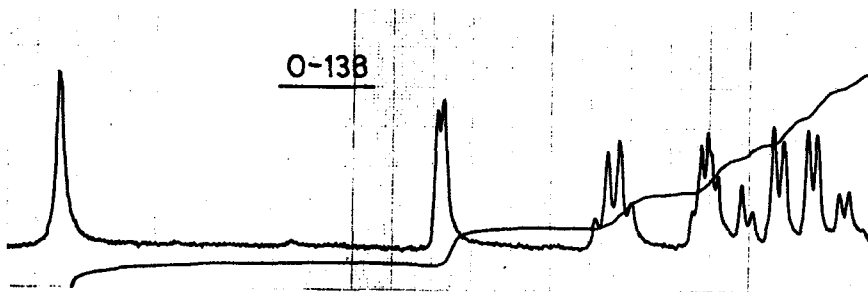
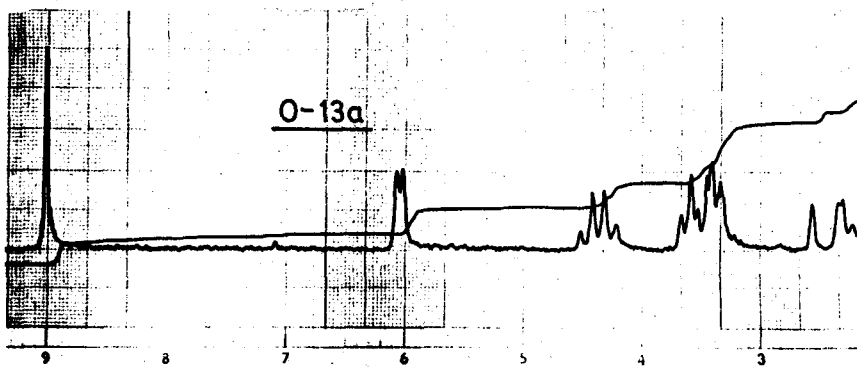
O-6γ:R=H- R1=-COCH3  
O-6δ:R=H- R1=-COCH3

O-13α:R=H-  
O-13β:R=H-  
O-13γ:R=H-

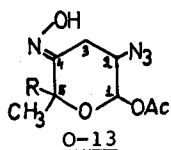
R1=-COCH3  
R1=-COCH3  
R1=-COCH3

Η πιστοποίηση των οξιμών έγινε με στοιχειακή ανάλυση και MS. θετικές ενδείξεις ήσαν οι απορροφήσεις 3200-3450, 1260-70 και 940-970  $cm^{-1}$  της ομάδας  $>C=N-OH$  στο IR. Η απόδοση της διαμόρφωσης έγινε ανάλογα με την περίπτωση του κεφ. 9.2.1. Οι σταθερές της σύζευξης των πρωτονίων  $H_6, H_5$  συμφωνούν με τις διαμορφώσεις των αναλόγων ενώσεων 154, 155 και 157 των σχημάτων 47 και 48, δηλαδή O-13α:  $J_{H_5, H_6} = 3,2$  Hz, O-13β:  $J_{H_5, H_6} = 2,2$  Hz και O-13γ:  $J_{H_5, H_6} = 7,6$  Hz (Εικ. 20). Τα συμπεράσματα αυτά επιβεβαιώνονται και από τα φάσματα  $^{13}C$  NMR (Πιν. 7).

Εικόνα 20: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR των ενώσεων O-13α, O-13β και O-13γ.







ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Χημ. μετ. των ανθράκων των ενώσεων O-13 σε  $^{13}\text{C}$  NMR σε ppm.

	C <sub>5</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	OCO	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
O-13α	67,3	153,9	23,1	56,5	90,6	169,4	20,9	15,9
O-13β	68,1	154,0	23,6	57,3	92,3	169,2	20,9	16,2
O-13γ	72,6	153,6	25,9	58,4	94,4	169,2	20,9	16,6

Η διαφορά στις χημικές μετατοπίσεις των ανθράκων του O-13β, από αυτές των ανθράκων του O-13α, δικαιολογείται με την διαφορετική θέση του  $-\text{N}_3$ . Το ακετύλιο στο O-13γ είναι ισημερινό και μεταξύ των O-13β και O-13γ έχουμε διαφορά +2ppm στην χημική μετατόπιση του C<sub>5</sub> (α-επίδραση), +1,2ppm στον C<sub>4</sub> (β-επίδραση) και +4,5ppm στο C<sub>1</sub> (γ-επίδραση), (βλ. α,β,γ και δ επίδραση  $-\text{N}_3$  και  $-\text{OCOCH}_3$  στον Πίνακα 5).

Τέλος το  $-\text{OH}$  της οξείμης πρέπει να είναι σε θέση αντι (δηλαδή έχουμε E-οξείμη<sup>181</sup>), διότι είναι γνωστό<sup>82</sup> ότι η ισημερινή τοποθέτηση του  $-\text{CH}_3$  δεν επιτρέπει την συνηθισμένη τοποθέτηση του  $-\text{OH}$  σε πυρανικό δακτύλιο.

Σαν παρατήρηση αναφέρουμε ότι κατά την σύνθεση του O-13γ, στο TLC, εκτός από το προϊόν O-13γ, πήραμε και μία άλλη κηλίδα χαμηλότερα, η οποία όμως κατά την διάρκεια της χρωματογραφίας διασπάστηκε, τα δε προϊόντα που απομονώθηκαν (σε ποσότητες λίγων mgr) ήσαν αρνητικά σε  $-\text{N}_3$  στο IR. Οι τρεις ισομερείς οξείμες συντέθηκαν από το ακετυλοουράνιο σε συνολική απόδοση ~35% (5 στάδια). Αναλυτικά O-13α 13,6%, O-13β 8,0%, O-13γ 13,2%.

#### 9.4. ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕΣΥΛ-ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΩΝ ΑΖΙΔΟ-ΔΕΖΟΕΥΣΑΚΧΑΡΩΝ

Οι ενώσεις O-12 με μπλόκφρισμα του υδροφύλιου γίνονται ιδανικά υποστρώματα για σύνθεση δισακχαριτών. Καταλληλότερη ομάδα κρίναμε ότι είναι η μεσυλ-ομάδα ( $\text{CH}_3\text{SO}_2-$ ), γιατί δίνει κρυσταλλικά προϊόντα σε μεγάλη απόδοση και μπορεί να απομακρυνθεί εύκολα με υδρογόνωση (δίνοντας αμινοσάκχαρα) ή με αντικατάσταση με αζίδιο (δίνοντας διαμυνοσάκχαρα). Έτσι συνθέσαμε την 2-αζιδο-1-0-ακετυλ-4-0-μεσυλ-5-

μεθυλ-2,3,6-τριδεξοξυ-α-DL-λυξο-εξοπιρανόζη, O-14α, (Πίνακας 0, Πορ. XX). Τα φάσματα IR, NMR και MS επιβεβαίωσαν τον χημικό τύπο και οι σταθερές σύζευξης στο NMR έδειξαν ότι η δομή της αρχικής ύλης έχει διατηρηθεί.

Η συνολική απόδοση από το ακετυλοφουράνιο μέχρι το O-14α ήταν 6,5 % (6 στάδια).

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

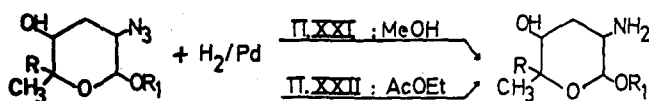
## ΣΥΝΘΕΣΗ 1-Ο-ΑΚΕΤΥΛΟ ΚΑΙ 1-Ο-ΜΕΘΥΛΟ

### ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΩΝ

Η αναγωγή του αζιδίου των προηγούμενων παρασκευασμάτων οδηγεί στην σύνθεση αμινοσακχάρων. Ανάλογα με το είδος της προστατευτικής ομάδας του ημιακεταλικού υδροξυλίου, ρυθμίζονται και οι συνθήκες αναγωγής. Τα προϊόντα O-12α, O-12β και O-12γ, έδωσαν με καταλυτική υδρογόνωση με Pd/C σε μεθανόλη τις αμίνες: 2-αμινο-2,3,6-τριδεξοξυ-1-0-μεθυλ-5-μεθυλ-5-(4-(φαινυλσουλφονυλ)φαινυλ)-εξοπυρανοζίτη, O-15α, O-15β και 2-αμινο-2,3,6-τριδεξοξυ-1-0-(2-((2-μεθοξυ)αιθυλενοξυ)-αιθυλενοξυ)-5-μεθυλ-5-(4-(φαινυλσουλφονυλ)φαινυλ)-εξοπυρανοζίτη, O-15γ, (Σχ. 50, Παρ. XXI).

Οι αμίνες κρυσταλλώθηκαν ελεύθερες ή σαν αλάτια με φουματικό οξύ και πιστοποιήθηκαν με στοιχειακή ανάλυση ή MS. Τα φάσματα NMR 60 MHz ήσαν πολύ συγκεχυμένα γιὰ να ερμηνευθούν, υπήρχε όμως σαφώς η παρουσία της  $-NH_2$  και το πρωτόνιο  $H_1$  με σταθερές σύζευξης  $J_{H_1, H_2}$  ίδιες με αυτές της πρώτης ύλης.

Σχήμα 50



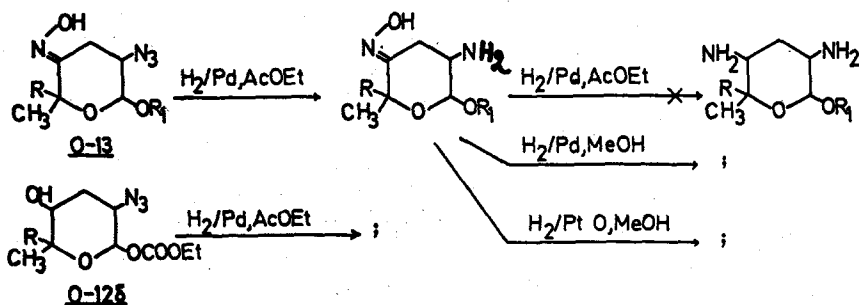
O-12α: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-12β: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>1</sub>=(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>  
 O-12γ: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>1</sub>=(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>  
 O-12ε: R=H- R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-12ζ: R=H- R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>

O-15α: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-15β: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>  
 O-15γ: R=Ar-SO<sub>2</sub>-Ar- R<sub>1</sub>=(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>  
 O-15δ: R=H- R<sub>1</sub>=COCH<sub>3</sub>  
 O-15ε: R=H- R<sub>1</sub>=COCH<sub>3</sub>  
 O-15ζ: R=H- R<sub>1</sub>=COCH<sub>3</sub>

Στην περίπτωση των 1-ακετυλο-υποκατεστημένων εξοπιρανοζών, η χρήση μεθανόλης έδινε με όλες τις συνθήκες προϊόντα διάσπασης και μεθανόλυσης και κανένα από αυτά που απομονώθηκαν δεν έδινε στο IR απορρόφηση ακετυλομάδας. Η χρήση οξικού αιθυλεστέρα σαν διαλύτη επιβράδυνε την υδρογόνωση της ακετυλομάδας και έδωσε έτσι σε καλές αποδόσεις τα αμινοσάκχαρα 2-αμινο-1-0-ακετυλο-2,3,6-τριδεζοξυ-α-DL-ριβο-πυρανόζη, O-15δ, 2-αμινο-1-0-ακετυλ-2,3,6-τριδεζοξυ-α-DL-ξυλο-πυρανόζη, O-15ε και 2-αμινο-1-0-ακετυλ-2,3,6-τριδεζοξυ-β-DL-ριβο-πυρανόζη, O-15ζ (Σχ. 50, Πορ. XXII).

Προσπάθειες να αναγάγουμε το -N<sub>3</sub> του O-12δ, χωρίς να υδρογονολυθεί ο ανθρακικός εστέρας, δεν καρποφόρησαν. Από όλα τα προϊόντα της υδρογόνωσης απουσίαζε η απορρόφηση της -OCOOR ομάδας στο IR. Παρόμοια ήσαν τα προβλήματα με τις οξείμες, οι οποίες χρειάζονται ισχυρότερες συνθήκες υδρογόνωσης από τα -N<sub>3</sub> και έτσι δεν μπορούσαμε να αποφύγουμε την υδρογόνωση της ακετυλομάδας (Σχ. 51).

Σχήμα 51



Η ευκολία με την οποία υδρογονολύονται τα προϊόντα O-13, βρίσκει εφαρμογή στην σύνθεση 1,3 διααμινο-υποκατεστημένων πολυολών. Η νέα αυτή μέθοδος χρησιμοποιείται ήδη στο εργαστήριο Γενικής Χημείας της ΑΓΣΑ για την σύνθεση συμπλόκων των 1,3 διααμινο-υποκατεστημένων πολυολών με Pt, με σκοπό την σύνθεση ενώσεων με πιθανές αντικαρκινικές ιδιότητες.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

### ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΟΚΚΙΔΙΑΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

Συμπληρωματικά αναφέρουμε ορισμένες δοκιμασίες που έγιναν, για μία πρώτη εκτίμηση της βιολογικής δράσης των νέων ενώσεων.

#### 11.1. ΑΝΤΙΚΟΚΚΙΔΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

Η εκτίμηση της αντικοκκιδιακής δράσης ήταν δυστυχώς αδύνατο να γίνει στην Ελλάδα. Έτσι δοκιμάστηκαν μόνο οι ενώσεις O-4β, O-4ε και O-8α από την φαρμακευτική Εταιρεία Elli-Lilly στις ΗΠΑ.

Κατά τις πληροφορίες που μας δόθηκαν για την *in vitro* δοκιμή οι ενώσεις O-4β και O-4ε έδειξαν δραστηριότητα σε συγκέντρωση 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ενώ η O-8α ήταν τελείως αδρανής. Η *in vivo* δοκιμή έγινε μόνο στην συγκέντρωση των 200ppm για τις ενώσεις O-4β και O-4ε, αλλά τα αποτελέσματα παρά τις ενδείξεις δεν μπορούν να οδηγήσουν σε κατηγορηματικό συμπέρασμα για την αντικοκκιδιακή τους δράση. Πάντως η δραστηριότητά τους φαίνεται ότι είναι καλύτερη των μέχρι σήμερα γνωστών 2H-πυραν-3(6H)-ονών, οι οποίες είχαν δοκιμαστεί στα 500ppm<sup>156</sup>.

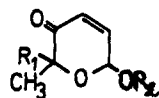
#### 11.2. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

##### 11.2.1. Μικρόβια θετικά κατά Gram

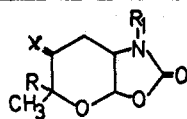
Στον Πίνακα 8 φαίνεται η δράση των ενώσεων εκφρασμένη σε mm της διαμέτρου αναστολής της ανάπτυξης καλλιέργειας σταφυλόκοκκου. Στις δραστικότερες ενώσεις έχει γίνει μέτρηση της ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας (MIC) και της ελάχιστης μικροβιοκτόνου πυκνότητας (MBC) (Πίνακας 9) (Πειραματικές συνθήκες βλ. σελ. 122)

Τα πρώτα αποτελέσματα από τις 2H-πυραν-3(6H)-όνες, έδειξαν ότι ο δραστικότερος υποκαταστάτης για την θέση 1 είναι η διφαινυλθειο-ομάδα και ακολουθούν η διφαινυλσουλφονύλ και η p-βρωμοφαινυλ-ομάδα. Για την θέση 6 μεγάλη δραστηριότητα έδωσε η ομάδα  $-\text{CO}-\text{Ar}-\text{NO}_2$  και οι αλκόξυ υποκαταστάτες και λιγότερο οι καρβαμιδικοί εστέρες.

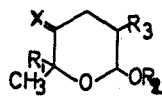
Πίνακας 8: Διάμετρος αναστολής (σε mm) της ανάπτυξης σταφυλόκοκκου.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	μg/δίσκο		
			1	10	100
O-4β	Ar-S-Ar-	-CONH <sub>2</sub>	7	12	11
O-4α	Ar-S-Ar-	-CONHMe	6 <sup>α,β</sup>	11	14
O-5α	Ar-S-Ar-	-Me, cis	15	18	18
O-4ζ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-CONH <sub>2</sub>	6	7	15
O-4ε	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-CONHMe	6	6	10
O-5β	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-Me, cis	7	19	21
O-2α	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-H	6	8	16
O-5δ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , trans	6	12	19
O-5ε	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	, cis	7	11	20
O-6α	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-CO-Ar-NO <sub>2</sub>	9	9	10
O-4η	Br-Ar-	-CONHMe	6	6	9
O-5ξ	Br-Ar-	-Me	6	6	8
O-2β	AcNH-Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-H	6	6	3
O-6γ	H-	-COCH <sub>3</sub>	6	7	13



	R	R <sub>1</sub>	X	μg/δίσκο		
				1	10	100
O-7β	Ar-S-Ar-	-Et	=O	6	6	6
O-8α	Ar-S-Ar-	-Et	-OH	6	6	8
O-9α	Ar-S-Ar-	-Me	=NOH	6	7	10
O-10α	Ar-S-Ar-	-Me	-NHAc	6	8	9
O-7ε	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-Me	=O	6	6	6
O-7η	MeCO-Ar-	-Me	=O	6	6	6
O-8γ	MeCO-Ar-	-Me	-OH	6	6	6



	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	μg/δίσκο		
					1	10	100
O-15α	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-OH	-(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> Me	-NH <sub>2</sub>	6	6	7
O-15β	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar-	-OH	-Me	-NH <sub>2</sub>	6	6	7
O-11γ	Br-Ar-	=O	-Me	-SA <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	7	19	22
O-13α	H-	=NOH	-COCH <sub>3</sub>	-N <sub>3</sub>	6	6	6
O-12ε	H-	-OH	-COCH <sub>3</sub>	-N <sub>3</sub>	6	6	6

α) Διάμετρος δίσκου εμπότισης: 6mm.

β) Διάμετρος τυφλού δείγματος (DMSO): 6mm.

**Πίνακας 9:** Ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (MIC) και ελάχιστη μικροβιοκτόνος πυκνότητα (MBC), σε καλλιέργεια σταφυλόκοκκου.

	MIC (μg/ml)	MBC (μg/ml)
O-5α	1,56	>50
O-5ζ	3,12	>100
O-5β	6,25	>200

Οι 5H-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ-2-όνες δεν έδειξαν καμία δραστηριότητα, όταν η θέση 6 είχε καρβονύλιο ή υδροξύλιο. Υποκατάσταση όμως με αζωτούχο υποκαταστάτη έδωσε κάποια δραστηριότητα.

Τέλος τα 4-υποκατεστημένα παράγωγα, όταν η 2-κετονομάδα είναι ανηγμένη, χάνουν κάθε αντιμικροβιακή δραστηριότητα.

11.2.2. Μικρόβια αρνητικά κατά Gram

Γενικά οι ενώσεις που συνθέσαμε δεν επηρεάζουν την ανάπτυξη των αρνητικών κατά Gram μικροβίων, (Ψευδομονάδες, Κολοβακτηρίδια). Στον Πίνακα 10 φαίνονται οι διάμετροι ανάσχεσης των ενώσεων που έδειξαν κάποια δραστηριότητα. Μόνο η ένωση O-6γ, έδειξε ικανοποιητικά αποτελέσματα.

**Πίνακας 10:** Διάμετρος αναστολής (σε mm) της ανάπτυξης κολοβακτηριδίων (E.coli) και ψευδομονάδων (Ps.aeruginosa)

		μg/δίσκο		
		1	10	100
O-6γ	E.coli	6 <sup>α,β</sup>	6	8
O-6α	E.coli	6	6	7
O-5ε	E.coli	6	6	7
O-6γ	Ps.aeruginosa	6	6	11
O-6α	Ps.aeruginosa	6	6	6
O-6ε	Ps.aeruginosa	6	6	8

α) Διάμετρος δίσκου εμπότισης: 6 mm.

β) Διάμετρος τυγλού δείγματος (DMSO): 6 mm.





# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- 1) Αποσαφηνίστηκε η στερεοχημεία των 2-αρυλ-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-ονών και εκτιμήθηκε η αξία της χρήσης των εξισώσεων τύπου Karplus για τις παραπάνω ενώσεις. Βάσει αυτών, προτείνεται μία απλή μέθοδος για την αποτίμηση της στερεοχημείας των ενώσεων αυτών, από τον λόγο των σταθερών της σύζευξης των πρωτονίων, στο φάσμα NMR. Η γνώση της διαμόρφωσης των ενώσεων της κατηγορίας αυτής, είναι απαραίτητη για περαιτέρω συνθέσεις και για βιολογικές μελέτες.
- 2) Σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν ποικίλα παράγωγα των 2H-πυραν-3(6H)-ονών με παραλλαγή γνωστών μεθόδων σύνθεσης ή με επινδωση κινιδιακής δράσης και αφετέρου την μελέτη του μηχανισμού δράσης του μορίου γενικότερα.
  - 2α) Ωρισμένες από τις νέες ενώσεις, έδειξαν σε μία πρώτη εξέταση τους, ικανοποιητική δραστηριότητα σε  $G^+$  μικρόβια. Η δράση τους φαίνεται ότι είναι κυρίως μικροβιοστατική και έτσι δεν πρέπει να εστιάσουμε τον μηχανισμό δράσης των οργανισμών. Θα ήταν σκόπιμη τραπεζιακή εξέταση της δράσης των, σε μικρόβια που προκαλούν αρρώστιες με μεγάλη οικονομική σημασία για τη χώρα μας.
  - 2β) Η μικρή κλίμακα και για τρεις μόνο ενώσεις, από τις οποίες δύο έδωσαν ευοίωνες ενδείξεις, χωρίς όμως να μπορεί να εκτιμηθεί η απόδοση των ενώσεων που συνθέσαμε θα αποδείξει αν οι μελέτες έχουν ανάλογο δράση ή χρειάζονται μικρή ποσότητα (π.χ. αύξηση της υδατοδιαλυτότητας) για να την αποκτήσουν. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε\* η χρήση της διαφαι

ομάδας, για την αύξηση (κατά 8000 φορές), της αντικαρκινιακής δράσης παραγώγων της 6-αζαουρακίλης.

2ν) Συντέθηκαν 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες με νέο οικονομικό τρόπο, ο οποίος δίνει την δυνατότητα της εκλεκτικής οφείδωσης του ουρανίου δακτύλιου, παρουσία αρωματικών θειαιθέρων.

3) Για πρώτη φορά συντίθενται αμινοσάκχαρα από ουρανίο σε 6 στάδια, με συνολική απόδοση μεγαλύτερη από 25% και με τρόπο που δίνει πολλές δυνατότητες παραλλαγής των υποκαταστατών. Ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης, μπορούμε να παραλάβουμε το επιθυμητό στερεοϊσομερές. Η παραπάνω μέθοδος είναι μία νέα γενική συνθετική πορεία, για την σύνθεση πλειάδας, φυσικών ή μη, αμινοσάκχάρων.

4) Για πρώτη φορά γίνεται ολική σύνθεση αναλόγων αμινοσάκχάρων με εστεροποιημένη την ημιακεταλική έναν νέο συνθετικό δρόμο για την Έτσι η παραπάνω μέθοδος αποτελεί έναν νέο συνθετικό δρόμο για την σύνθεση δισακχαριτών και αναλόγων αντιβιοτικών της κατηγορίας των αμινοκυκλιτολών. Οι παραπάνω ενώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον τομέα της βιοτεχνολογίας σαν υποστρώματα για την μουτασύνθεση νέων αντιβιοτικών.

5) Η αύξηση της δραστηριότητας των οξαζολιδινικού τύπου παραγώγων με εισαγωγή αμινομάδων στη θέση 6 ανοίγει επίσης έναν άλλο τομέα για έρευνα. Ήδη οι ενώσεις αυτές δοκιμάζονται από διεθνές ερευνητικό κέντρο σαν αντικαρκινικές, λόγω της ομοιότητάς τους με τις βάσεις DNA.

Πολλά άλλα θέματα θεωρητικής ή εφαρμοσμένης έρευνας θίγονται με αυτή και προτείνονται για περαιτέρω μελέτη. Μερικά μακρομόρων κέντρων των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών και της των φουρουλαλκοολών με PPA.

Η οφείδωσης των θειαιθέρων με NBS σε υ-

των προσθηκών τύπου Michael σε 2Η- των Karplus στις ενώσεις που

σιμοποιήσαμε για περαιτέρω μικροβιακών ιδιοτήτων

πν  
υλο-

ΜΕΡΟΣ Γ'



## ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Όλες οι αντιδράσεις έγιναν στο εργαστήριο Γενικής Χημείας της Ανωτάτης Γεωπονικής Σχολής της Αθήνας. Τα μικροβιολογικά πειράματα έγιναν στο εργαστήριο της Φαρμακευτικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής της Αθήνας με την καθοδήγηση του Ε.Καθ. Ντεληθέου. Τα σημεία τήξεως ελήφθησαν σε συσκευή Büchi και είναι αδιόρθωτα. Τα φάσματα υπεριώδους (IR) ελήφθησαν σε φασματοφωτόμετρο Perkin-Elmer, Model 283B, σε πλάκες NaCl ή καστίλλιες KBr. Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού του πρωτονίου ( $^1\text{H}$  NMR) των 60 MHz, ελήφθησαν σε Varian 60 MHz Model 360EM, με  $\text{Me}_4\text{Si}$  σαν δείγμα αναφοράς ( $\delta$  0,00). Τα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR σε θερμοκρασίες  $45^\circ$  και  $-35^\circ\text{C}$  ελήφθησαν από την Δρ. Στασινοπούλου στο Κ.Π.Ε. Δημόκριτος σε Varian 60 MHz, Model A-60 και τα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR 360 MHz από τον Καθ. Μ.Π. Γεωργιάδη στο Πανεπιστήμιο της Ουρμπάνα (ΗΠΑ). Τα φάσματα  $^{13}\text{C}$  NMR ελήφθησαν από τον κ. Κ. Σακελλάρη στο Ε.Ι.Ε. σε μοντέλο Perkin-Elmer 80 MHz.

Τα φάσματα μάζας ελήφθησαν στα εργαστήρια Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου της Θεσσαλονίκης και στα εργαστήρια της L.I.Lilly στις ΗΠΑ.

Η στοιχειακή ανάλυση έγινε από τον κ. Μάντζο στο Ε.Ι.Ε., στο εργαστήριο της Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, στα εργαστήρια της L.I.Lilly και στο Πανεπιστήμιο Ουρμπάνα (ΗΠΑ), από τον Καθ. Μ.Π. Γεωργιάδη.

Ο άνυδρος αιθέρας και το n-βουτυλολίθιο 15% w/v του εμπορίου, χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμούς. Το THF αποστάχθηκε από  $\text{LiAlH}_4$ , το βενζόλιο αποστάχθηκε από Na, το φουράνιο και οι υπόλοιποι διαλύτες καθαρίστηκαν με απόσταξη. Αέριος αμμωνία και  $\text{N}_2$  χρησιμοποιήθηκαν από οβίδα του εμπορίου (Air Liquide). Το NBS και το m-CPBA χρησιμοποιήθηκαν, όπως πωλούνται (Merk και Aldrich αντίστοιχα). Το m-CBA αναγεννήθηκε με την γνωστή μέθοδο<sup>150</sup>. Το  $\text{n-Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$  παραχωρήθηκε από τον Δρ. Σκρέτα. Τα 137 και 138 παραχωρήθηκαν από τον Καθ. Μ.Π. Γεωργιάδη. Το 125 παραχωρήθηκε από τον Δρ. Μ.Γολυσί-

ου. Επίσης από τον ίδιο παραχωρήθηκε δείγμα του 126 και μίγματος των 0-6γ και 0-6δ.

Οι καταλυτικές υδρογονώσεις έγιναν σε ατμοσφαιρική πίεση.

Χρωματογραφία στήλης έγινε με Silica Gel. Στους χρωματογραφικούς διαχωρισμούς των προϊόντων 0-6γ, 0-6δ και 0-12 ενεργοποιήθηκε στους 100°C, σε κενό, για 6h.

Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας έγινε σε προεπιστρωμένες πλάκες με Silica Gel και φορορίζον υλικό (Merk Art.4755). Στους πίνακες του πειραματικού μέρους στη στήλη της χρωματογραφίας της λεπτής στοιβάδας (TLC) αναφέρονται τέσσερα συστήματα διαλυτών ανάπτυξης: Α: Βενζόλιο: THF:αιθέρας:εξάνιο 40:40:20:20 / Β:Αιθέρας / Γ: CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH 95:5, 1στγ. NH<sub>4</sub>OH / Δ: Αιθέρας:εξάνιο 30:70. Οι μετρήσεις του Rf έχουν γίνει σε ανάπτυξη σε θάλαμο χρωματογραφίας κορεσμένο στους ατμούς του διαλύτη, για συνολική διαδρομή του διαλύτη 10cm, και σε θερμοκρασία 25°C. Το χρώμα που αναγράφεται αντιστοιχεί σε εμφάνιση του προϊόντος με διάλυμα H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH 4:1 και θέρμανση. Το σύμβολο X2 σημαίνει δύο φορές ανάπτυξη.

Στήν στήλη του MS αναγράφεται μόνο το μοριακό ιόν. Η πλήρης εξήγηση του φάσματος γίνεται στο τέλος του Γ' ΜΕΡΟΥΣ.

Τα μικροβιολογικά πειράματα έγιναν στο εργαστήριο Φαρμακολογίας του Ιατρικού Τμήματος της Αθήνας σε συνεργασία με τον Ε.Καθ. κ. Ντεληθέο και με την καθοδήγησή του. Για την εκτίμηση της αντιμικροβιακής δράσης των νέων ενώσεων χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω στελέχη: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922) και *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853). Για την μέθοδο της διάχυσης των δίσκων χρησιμοποιήθηκαν τρυβλία Petri (90mm σε διάμετρο) που περιείχαν 15ml Müller-Hinton άγαρ (Difco). Οι δίσκοι ήσαν από χαρτί Whatman No 3 (6 mm σε διάμετρο) διαποτισμένοι με 0,01ml από τα διαλύματα των νέων ενώσεων και τοποθετούντο στην επιφάνεια του άγαρ που ήταν εμποτισμένο με αιώρημα του βακτηρίου (5x10<sup>6</sup> κύτταρα). Μετά από επώαση των τρυβλίων στους 37°C για 24h γινόταν η μέτρηση της διαμέτρου αναστολής.

Σαν διαλύτης χρησιμοποιήθηκε το DMSO του οποίου η διάμετρος αναστολής, σε τυφλό πείραμα, ήταν αμελητέα (<6,5 mm).

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ

Διφαινυλοσουλφίδιο, 113: Παρασκευάστηκε σαν κίτρινο λάδι με απόδοση 90,3%, σ.ζ. 125-30°C, 4mmHg (Βιβλ.<sup>144</sup> απόδ. 85%, άχρωμο, σ.ζ. 162-3°C/18mmHg).

p-Ακετυλοδιφαινυλοσουλφίδιο, 108: Παρασκευάστηκε σαν λευκό στερεό με απόδοση 76,3%, σ.τ. 67-8°C (Βιβλ.<sup>143</sup>, απόδ. 80%, σ.τ. 67-8°C).

p-Ακετυλοδιφαινυλοσουλφοξείδιο, 109: Παρασκευάστηκε σαν λευκό στερεό με απόδοση 76,4%, σ.τ. 100-1°C. (Βιβλ.<sup>143</sup> απόδ. 79%, σ.τ. 100-1°C).

p-Ακετυλοδιφαινυλοσουλφόνη, 110: Παρασκευάστηκε σαν λευκό στερεό με απόδοση 92,7%, σ.τ. 137-8°C. (Βιβλ.<sup>143</sup>, σ.τ. 139°C).

2-Ακετυλοφουράνιο, 118: Παρασκευάστηκε σύμφωνα με την βιβλιογραφία <sup>148</sup>. Απόδοση 60%, σ.ζ. 173°C/760mmHg.

p-Αμινοθειοφαινόλη, 115: Παρασκευάστηκε με τροποποίηση της μεθόδου της βιβλιογραφίας <sup>145</sup>. Στο τέλος της αντίδρασης οξινίζουμε με 4N HCl και παραλαμβάνουμε το 115 με εκχύλιση. Απόδοση 45% σε υποκίτρινο λάδι.

p-(p-αμινοβενζενεθείο)-ακετοφαινόνη, 116: Παρασκευάστηκε με τροποποίηση της μεθόδου της βιβλιογραφίας <sup>183</sup>. Χρησιμοποιήθηκαν τα 114 και 115 σαν αντιδραστήρια και για καταλύτης  $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$  αντί για  $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{P}^+\text{Br}^-$ . Η εκχύλιση έγινε με  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  και η κρυστάλλωση με AcOEt. Απόδοση 41%, σ.τ. 156-8°C (Βιβλ. <sup>184</sup> 158-9°C).

p-(p-ακετυλαμινοβενζενεθείο)-ακετοφαινόνη, 117: Παρασκευάστηκε με την κλασική πορεία <sup>196</sup> με AcOH, Ac<sub>2</sub>O και Zn. Κρυσταλλώθηκε από ακετόνη δίνοντας ένα λευκό στερεό με απόδοση 93%. Σ.τ. 154-6°C. (Βιβλ. <sup>194</sup> 156-7°C).

p-(p-ακετυλαμινοβενζενεσουλφονυλ)-ακετοφαινόνη, 111: Παρασκευάστηκε με οξείδωση του 117 με m-CPBA σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , με απόδοση 90%. Σ.τ. 198-9°C. (Βιβλ. <sup>184</sup> 198-9°C).

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΕΣ ΦΥΣΙΚΩΝ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

ΠΟΡΕΙΑ Ι

Παράσκευή των ενώσεων : α-μεθυλ-α-(p-(βενζενεθειο)φαινυλ)-φουρφοουρυλαλκοόλη, O-1α, α-μεθυλ-α-(p-(βενζενεσουλφοξυ)φαινυλ)-φουρφοουρυλαλκοόλη, O-1β, α-μεθυλ-α-(p-(βενζενεσουλφονυλ)φαινυλ)-φουρφοουρυλαλκοόλη, O-1γ, α-μεθυλ-α-(p-(p-ακετυλαμινοβενζενεσουλφονυλ)φαινυλ)-φουρφοουρυλαλκοόλη, O-1δ, και α-μεθυλ-α-(p-βρωμοφαινυλ)-φουρφοουρυλαλκοόλη, O-1ε. (Βλ. Πίνακα 11). Τρίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα ψύχεται με λουτρό μεθανόλης-πάγου, σε ατμόσφαιρα αζώτου. Προσθέτουμε το διάλυμα του φουρανίου σε διπλάσιο όγκο αιθέρα ή THF και σταγόνα-σταγόνα το διάλυμα του n-BuLi 15%w/v σε εξάνιο, έτσι ώστε η θερμοκρασία να παραμένει κάτω από -5°C. Μετά την προσθήκη όλου του n-BuLi, αφαιρείται το παγόλουτρο και συνεχίζεται η ήπια ανάδευση για 2h. Εάν ο διαλύτης είναι αιθέρας εμφανίζεται ένα λευκό ίζημα μέσα σε ένα υποκίτρινο διαλύτη· εάν είναι THF, δεν εμφανίζεται ίζημα, αλλά το διάλυμα παίρνει πορτοκαλί χρώμα.

Η φιάλη της αντίδρασης ψύχεται πάλι στους 0°C και προστίθεται σταγόνα-σταγόνα το διάλυμα της κετόνης σε αιθέρα ή THF, έτσι ώστε η θερμοκρασία να διατηρείται κάτω από τους 0°C. Μετά την προσθήκη της κετόνης αφαιρείται το παγόλουτρο, συνεχίζεται η ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου και η αντίδραση παρακολουθείται με TLC. Οι περισσότερες ευδιάλυτες κετόνες απαιτούν 3-6h ανάδευση, ενώ οι δυσδιαλυτότερες μέχρι και 24h. Στις περιπτώσεις που παρατείνεται η αντίδραση πάνω από 10h, καλύτερα είναι να μην αναδεύεται το διάλυμα, για να αποφεύγεται ο σχηματισμός παραπροϊόντων. Μετά το τέλος της αντίδρασης (TLC), γίνεται υδρόλυση με ίσο όγκο κεκ. διαλύματος NH<sub>4</sub>Cl και το διάλυμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι οργανικές στιβάδες πλένονται μέχρι ουδέτερου pH, εξαλατώνονται με διάλυμα NaCl, ξηραίνονται με MgSO<sub>4</sub>, διηθούνται και συμπυκνώνονται κάτω από κενό, σε θερμοκρασία 20-30°C. Λαμβάνεται ένα λάδι με χρώμα από κίτρινο έως καφεκόκκινο.



(IR: Πιν. 26, NMR: Πιν. 32)

Παρατήρηση: Στις περιπτώσεις που οι κετόνες είναι πολύ δυσδιάλυτες, η αντίδραση ακόμη και μετά από 24h και με πολλαπλάσια ποσότητα φουρυλ-λιθίου, δεν τελειώνει. Είναι προτιμώτερο όμως να σταματήσει στο σημείο αυτό, γιατί παραπέρα παράταση του χρόνου της αντίδρασης ή μεγαλύτερη περίσσεια φουρυλ-λιθίου, αυξάνει τα παραπροϊόντα σε βάρος της συνολικής απόδοσης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 11 . ΠΟΡΕΙΑ Ι

Συνθήκες παρασκευής και φυσικές σταθερές των φουρφοουραλκοολών O-1.

ΠΡΟΪΟΝ	ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ				THF	h <sup>α</sup>	ΑΠΟΔΟΣΗ	ΜΤ	ΜΒ	TLC
	ΑΡΧΙΚΗ ΠΟΣΟΤΗΤΑ	ΦΟΥΡΑ-ΝΙΟ	n-BuLi 15%w/v	ΑΙΘΕΡΑΣ						
O-1α	<u>108</u> 45,6gr 0,2m	70ml 1m	150ml 0,5m	350ml	100ml	12h	84,3% 50gr	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> S	296,4	A:0,63 B:0,95 μωβ
O-1β	<u>109</u> 10gr 0,04m	35ml 0,5m	30ml 0,11m	—	125ml	6h	86% 11gr	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> S	312,4	A:0,19 B:0,63 μωβ
O-1γ	<u>110</u> 29,9gr 0,115m	70ml 1m	100ml 0,33m	—	1050ml	18h	79,4% 30gr <sup>β</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> S	328,4	A:0,40 B:0,78 μωβ
O-1δ	<u>111</u> 10gr	35ml 0,5m	50ml 0,16m	—	500ml	24h	61,8% 7,5gr <sup>γ</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> S	385,4	
O-1ε	<u>112</u> 25gr 0,125m	35ml 0,5m	70ml 0,25m	250ml	50ml	3h	74,5% 25gr	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>2</sub>	267,1	A:0,72 B:1,00 μωβ

α) Χρόνος από την προσθήκη της κετόνης και μετά.

β) Και 2gr αρχικού προϊόντος 110.

γ) Και 3,5gr αρχικού προϊόντος 111.

ΠΟΡΕΙΑ II

Παρασκευή της α-μεθυλο-φουρφυραλκοόλης, 0-1ζ. Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη του 1 λίτρου, που είναι εφοδιασμένη με θερμόμετρο, κάθετο ψυκτήρα και φίλτρο  $\text{CaCl}_2$ , τοποθετούνται 42gr (0,38 moles) του 118, διαλυμένα σε 400 ml άνυδρου αιθέρα και αναδεύονται με μηχανικό αναδευτήρα. Το διάλυμα ψύχεται με παγόλουτρο σε θερμοκρασία  $10^\circ\text{C}$  και προστίθενται σε δόσεις 4,5gr (0,12 moles, 0,48gr-εφ)  $\text{LiAlH}_4$ . Κάθε νέα προσθήκη  $\text{LiAlH}_4$  γίνεται, αφού η θερμοκρασία έχει αποκατασταθεί στους  $10^\circ\text{C}$  και έχει παύσει ο έντονος αφρισμός. Μετά την προσθήκη όλου του  $\text{LiAlH}_4$ , αφαιρείται το παγόλουτρο και η ανάδευση συνεχίζεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3,5h. Το τέλος της αντίδρασης επαληθεύεται με TLC. Το προϊόν υδρολύεται με προσθήκη σε σταγόνες στο διάλυμα της αντίδρασης, στοιχειομετρικής ποσότητας διαλύματος κεκ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , διηθείται, πλένεται το στερεό δύο φορές με αιθέρα, ξηραίνεται το αιθερικό διάλυμα με  $\text{MgSO}_4$ , διηθείται και συμπυκνώνεται κάτω από κενό σε θερμοκρασία μικρότερη των  $30^\circ\text{C}$ .

Παραλαμβάνονται 35gr προϊόντος. Απόδοση 82%. Μοριακός τύπος  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$ . Μοριακό βάρος προϊόντος 112,1. Rf στο διαλύτη A: 0,79, χρώμα σε εμφάνιση με  $\text{H}_2\text{SO}_4$  μώβ που γίνεται μαύρο με θέρμανση. Πιστοποίηση προϊόντος με φάσματα IR (Πιν. 26) και NMR (Πιν. 32)

Παρατήρηση: Η υδρόλυση μπορεί να γίνει με προσθήκη όλου του διαλύματος της αντίδρασης σε διάλυμα κεκ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , αλλά λόγω μεγάλης διαλυτότητας του 0-1ζ στο νερό η απόδοση ελαττώνεται κατά πολύ.

ΠΟΡΕΙΑ III

Παρασκευή των ενώσεων : 6-OH-2-{η-(βενζενεσουλφονυλ)φαινυλ-φαινυλ}-2-μεθυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνη, 0-2α, 6-OH-2-{η-(ακετυλαμινοβενζενεσουλφονυλ)φαινυλ}-2-μεθυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνη, 0-2β, 6-OH-2-{η-(p-βρωμοφαινυλ)-2-μεθυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνη, 0-2γ, και 6-OH-2-μεθυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνη, 0-2δ, (βλ. Πιν. 12). Σε ποτηρι ζέσεως τοποθετείται το διάλυμα της φουρφυραλκοόλης σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Ψύχεται με παγόλουτρο στους  $10^\circ\text{C}$  και προστίθεται σε δόσεις στερεό m-CPBA, ενώ παρακολουθείται η θερμοκρασία να είναι μεταξύ  $10-15^\circ\text{C}$ . Για 1mole φουρφυραλκοόλης προστίθενται 1,5-2 moles m-CPBA. Μετά την προσθήκη όλου του οξειδωτικού συνεχίζεται η ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για

ΠΙΝΑΚΑΣ 12 . ΠΟΡΕΙΑ ΙΙΙ

Συνδήςες παρασκευής και φυσικές σταθερές των 6-OH-2H-πυραν-3 (6H) -ονών O-2.

ΠΡΟΪΟΝ	ΑΡΧΙΚΗ Π-CPBA		ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΔΙΑΛΥΤΗΣ		Σ.Τ.	ΜΒ	ΜΤ	ΜS	ΑΙΟΛΟΣΗ	TLC	ΑΝΑΛΥΣΗ
	ΥΛΗ	80%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ΣΤΗΛΗΣ ΚΡΥΣΤ.							
O-2α	O-1α 27gr 0,082m	40gr 0,28m	150ml	αιθέρας: εξάνιο 80:20	130-1°C	344,4	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> S	(344)	52,4% <sup>β</sup> 19gr	A : 0,12 Ax2: 0,21 B : 0,38 καφέ	C H S θ: 62,78% 4,68% 9,31% Π: 62,83% 4,80% - <sup>α</sup>
O-2α	O-1γ 30gr 0,091m	20gr 0,14m	100ml	"	"	"	"	(344)	50,5% <sup>β</sup> 20gr	"	C H S θ: 62,78% 4,68% 9,31% Π: 62,70% 4,78% - <sup>α</sup>
O-2β	O-1δ 5gr 0,013m	6gr 0,04m	20ml	αιθέρας: AcOEt: εξάνιο: 30:30:40	137-8°C	401,4	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub> S	(401)	67,2% <sup>β</sup> 3,5gr	A : 0,05 Ax2: 0,09 καφέ	- <sup>α</sup>
O-2γ	O-1ε 30gr 0,112m	20gr 0,14m	90ml	αιθέρας: εξάνιο 30:70	λδδλ	283,1	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>3</sub>	-	65% <sup>β</sup> 23,1gr	A : 0,42 B : 0,90 καφέ	- <sup>α</sup>
O-2δ	O-1ζ 10gr 0,089m	15gr 0,1m	50ml	αιθέρας: εξάνιο 70:30	λδδλ	128,1	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	-	50,1% <sup>β</sup> 7gr	A : 0,70 καφέ	- <sup>α</sup>

α) Δεν υπολογίστηκε. β) Συνολική απόδοση δύο σταδίων.

4-6h, και η αντίδραση παρακολουθείται με TLC. Εξαφάνιση της μωβ κηλίδας της φουρυλαλκοόλης (εμφάνιση με  $H_2SO_4$ ), δείχνει το τέλος της αντίδρασης.

Το διάλυμα ψύχεται στους  $-20^{\circ}C$  και διηθείται το m-CBA, το οποίο έχει καταβυθιστεί, ξεπλένεται το ίζημα 2-3 φορές με κρύο  $CH_2Cl_2$  και οι οργανικές στοιβάδες μεταφέρονται σε εκχυλιστική χοάνη. Προστίθεται διάλυμα KI 10% (μετατροπές: m-CPBA + m-CBA και  $I^- + I_2$ ). Προστίθεται διάλυμα  $Na_2S_2O_3$  15%, όποτε το  $I_2$  μετατρέπεται σε άχρωμο, υδατοδιαλυτό  $I_3^-$ . Παραλαμβάνεται η οργανική στοιβάδα και ξεπλένεται 1-2 φορές με κεκ. διάλυμα  $NaHCO_3$  και 1-2 φορές με νερό ώστε να απομακρυνθεί όλο το m-CBA με την μορφή άλατος με νάτριο. Τέλος η οργανική στοιβάδα εκχυλίζεται με κεκ. διάλυμα  $NaCl$ , ξεραίνεται με άνυδρο  $MgSO_4$ , διηθείται και συμπυκνώνεται σε θερμοκρασία μικρότερη των  $30^{\circ}C$ . Το λάδι που παραλαμβάνεται χρωματογραφείται σε στήλη  $SiO_2$  (αναλογία προϊόντος:  $SiO_2$  1:50). Εάν η συμπύκνωση των κλασμάτων του προϊόντος δώσει στερεό, αυτό ανακρυσταλλώνεται από τον κατάλληλο διαλύτη (βλ. πίνακα). Εάν δώσει λάδι (μία κηλίδα) πιστοποιείται το προϊόν με φάσματα IR, NMR (Πιν. 29, Πιν. 33, MS: Πιν. 38)

Παρατήρηση: Κατά την παρασκευή του προϊόντος O-26 παρακάμπτονται όλες οι εκχυλίσεις λόγω της μεγάλης του υδατοδιαλυτότητας. Το μεγαλύτερο μέρος του m-CPBA και του m-CBA απομακρύνεται με ψύξη και διήθηση και οι οργανικές στοιβάδες συμπυκνώνονται στο μικρότερο δυνατό όγκο σε χαμηλή θερμοκρασία ( $10-15^{\circ}C$ ) και αμέσως χρωματογραφούνται.

#### ΠΟΡΕΙΑ IIIα

Διερεύνηση της οξείδωσης της α-μεθυλ-α-(p-(βενζενεδειο)φαινυλ)-φουρφυουραλκοόλης, O-1α, με m-χλωρο-υπερβενζοϊκό οξύ. Σε 10ml  $CH_2Cl_2$  προστίθενται 0,3gr (0,001 moles) της φουρυλαλκοόλης O-1α. Το διάλυμα ψύχεται στους  $10^{\circ}C$  και προστίθενται 0,2gr m-CPBA 80% (0,00093 moles). Σε TLC μετά 10 λεπτά φαίνεται μοναδικό προϊόν της αντίδρασης το O-1β. Συνεχίζεται η ανάδευση στους  $10^{\circ}C$  και προστίθενται άλλα 0,2 gr m-CPBA 80%. Το TLC τώρα δείχνει εξαφάνιση του O-1α, ενώ εμφανίζονται μόνο τα O-1β και O-1γ. Με προσθήκη επί πλέον 0,2gr m-CPBA 80% εμφανίζεται στο TLC και η κηλίδα του O-2α μαζί με αυτές των O-1β και O-1γ. Παρόταση της ανάδευσης για 4h, σε θερμοκρασία δωματίου, δίνει τελικά μόνο το προϊόν O-2α. Σε κανένα στάδιο δεν εμφανίζονται οι κηλίδες των πυρανωνών O-2ε και O-2ζ.

ΠΟΡΕΙΑ IV

Παρασκευή των ενώσεων 6-OH-2-{p-(βενζενεθειο)φαινυλ}-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-2ε, και 6-OH-2-{p-(βενζενεσουλφοξύ)φαινυλ}-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-2ζ, (Πιν.13). Σε ποτήρι διαλύεται η φουρουλαλοκόλη σε μίγμα THF:H<sub>2</sub>O, 4:1, ψύχεται στους 0°C και προστίθεται στοιχειομετρική ποσότητα NBS σε μικρές δόσεις. Κάθε νέα προσθήκη NBS πρέπει να γίνεται, αφού πρώτα έχει εξαφανιστεί το χρώμα του ελεύθερου Br<sub>2</sub>. Το τέλος της αντίδρασης μπορεί να διαπιστωθεί με TLC ή όταν το χρώμα του Br<sub>2</sub> δεν εξαφανίζεται. Όταν η αντίδραση τελειώσει προστίθεται εν ψυχρώ διάλυμα 10% KJ και διάλυμα 15% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> και το διάλυμα εκχυλίζεται τρεις φορές με αιθέρα. Πλένονται οι οργανικές στοιβάδες με διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> και με νερό μέχρι pH=6, εξαλατώνονται με κεκ. διάλυμα NaCl, ξηραίνονται με λίγο άνυδρο MgSO<sub>4</sub>, διηθούνται και συμπυκνώνονται σε θερμοκρασία μικρότερη από 30°C. Ακολουθεί καθαρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης SiO<sub>2</sub> (1:80) και παραλαβή του καθαρού προϊόντος. Τα O-2ε και O-2ζ είναι λάδια και η πιεστοποίηση του τύπου τους γίνεται με φάσματα (Πιν. 29) και NMR (Πιν. 33)

ΠΙΝΑΚΑΣ 13 . ΠΟΡΕΙΑ IV

Συνθήκες παρασκευής και φυσικές σταθερές των 6-OH-2H-πυραν-3(6H)-ονών

ΠΡΟΙΟΝ	ΑΡΧΙΚΗ ΥΛΗ	ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ			ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΣΤΗΛΗΣ	ΜΒ	ΜΓ	TLC	ΑΠΟΔΟΣΗ
		NBS	THF	H <sub>2</sub> O					
O-2ε	O-1α				αιθέρας: εξάνιο 40:60	312,4	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> S	A :0,40	57% <sup>α</sup> 11gr
	14gr	10gr	80ml	20ml				B :0,88	
	0,043m	0,056m						κίτρινο	
O-2ζ	O-1β				αιθέρας: AcOEt 90:10	328,4	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> S	A :0,32	50% <sup>α</sup> 4gr
	6gr	4gr	40ml	10ml				Ax2:0,50	
	0,017m	0,02m						B :0,25 Bx2:0,46 καφέ	
O-2ζ	O-1α				_β	_β	_β	_β	44% <sup>α</sup> 1,7gr
	3,5gr	5,5gr	50ml	12ml					
	0,011m	0,03m							

α)Συνολική απόδοση δύο σταδίων(με βάση το 109 και το 110 αντίστοιχα).  
β)Ταυτόσημες ιδιότητες με το O-2ε

ΠΟΡΕΙΑ IVα

Παρασκευή της 6-υδροξυ-2,2-διμεθυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνης, 126.  
Σε σφαιρική φιάλη προσθέτουμε 17,5gr (1/6 mole) της φουρφοουραλαλκοόλης, 125, και 90gr PPA (1/2 mole) διαλυμένα σε 1 Lt αιθέρα. Αφήνουμε το διάλυμα σε ηρεμία 2 μέρες στους 6-8°C. Συμπυκνώνουμε σε όγκο 50-100ml σε χαμηλή θερμοκρασία (20°C) και χρωματογραφούμε σε στήλη SiO<sub>2</sub> (1:130) με εξάνιο και ακολούθως με μίγμα αιθέρα: εξανίου 80:20. Τα κλάσματα με την κηλίδα του προϊόντος συμπυκνώνονται και δίνουν ένα διαυγές λάδι, 10,3 gr. Απόδοση 57%. Ο χαρακτηρισμός του προϊόντος γίνεται με IR, NMR και σύγκρισή του με δείγμα που προέρχεται από οξείδωση με m-CPBA.

Οξείδωση της α-μεθυλο-φουρφοουραλαλκοόλης, O-1ζ: α) 5gr της O-1ζ αφήνονται στους 6-8°C για 2 μέρες με 300ml αιθέρα και 30gr PPA. Καμμία αντίδραση δεν παρατηρείται. β) Το παραπάνω δείγμα μετά από παραμονή 5-6 ημερών σε θερμοκρασία περιβάλλοντος έδωσε μία κυρίως νέα κηλίδα στο ύψος τους ακετυλοφουρανίου, 118. Μετά από εξουδετέρωση του διαλύματος, συμπύκνωση και απόσταξη, λάβαμε 2gr ακετυλοφουρανίου, 118.

ΠΟΡΕΙΑ V

Παρασκευή των trans ισομερών των ενώσεων : 6-μεθοξυ-2-{p-(βενζενεθειο)φαινυλ}-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-3α, 6-μεθοξυ-2-{p-(βενζενεσουλφοξυ)φαινυλ}-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-3β, και 6-μεθοξυ-2-{p-(βενζενεσουλφονυλ)φαινυλ}-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, O-3γ (βλ. Πίνακα 14). Μέσα σε σφαιρική φιάλη (σε σκοτεινό μέρος) καλυμμένη με μαύρο χαρτί και εφοδιασμένη με φίλτρο CaCl<sub>2</sub> τοποθετούνται: η πυρανόνη (O-2α, O-2ε ή O-2ζ) διαλυμένη σε ακετόνη, το Ag<sub>2</sub>O και το CH<sub>3</sub>I και αναδεύονται βίαια για 24h. Το τέλος της αντίδρασης πιστοποιείται με TLC. Το διάλυμα της αντίδρασης διηθείται από CELITE, αποχρωματίζεται με ζωικό άνθρακα και συμπυκνώνεται υπό κενό δίνοντας ένα κιτρινοπορτοκαλί λάδι. Τα O-3α, O-3β και O-3γ (trans ισομερή) διαχωρίζονται από τα cis ισομερή (βλ. Πορεία VII) με χρωματογραφία στήλης SiO<sub>2</sub> (~1:120) και είναι λάδια. Η πιστοποίηση των χημικών τύπων τους γίνεται με φάσματα IR (Πιν. 29) και NMR (Πιν. 33)

## ΠΙΝΑΚΑΣ 14 . ΠΟΡΕΙΑ V

Συνθήκες παρασκευής και φυσικές σταθερές των cis 6-μεθοξυ-2H-πυραν-3(6H)-ονών

ΠΡΟΙΟΝ	ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ				ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΣΤΗΛΗΣ	MB	MT	TLC	ΑΠΟΔΟΣΗ	
	ΑΡΧΙΚΗ ΥΛΗ	Ag <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> I	Me <sub>2</sub> CO					0-3α	0-5α
0-3α	0-2ε 0,9gr 0,003m	3,5gr 0,015m	4,5gr (2ml) 0,014m	60ml	αιθέρας: εξάνιο 80:20	326,4	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> S	A :0,46 Ax2:0,68 B :0,57 Bx2:0,81 κύτρινο	0-3α 80%	0-5α 10% 0,75g 0,09g trans cis
0-3β	0-2ζ 2gr 0,006m	4gr 0,017m	6,8gr (3ml) 0,021m	100ml	αιθέρας	342,4	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> S	A :0,33 Ax2:0,56 B :0,33 Bx2:0,57 καφέ	0-3β 72%	0-5β 8% 1,5g 0,17g trans cis
0-3γ	0-2α 0,095gr 0,0028m	2,7gr 0,012m	4,5gr (2ml) 0,014m	20ml	αιθέρας: εξάνιο 40:60	358,4	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> S	A :0,39 B :0,78 καφέ	0-3γ 81%	0-5 13% 0,8g 0,13g trans cis

## ΠΟΡΕΙΑ VI

Παρασκευή 2-παραγώγων της 2-μεθυλ-6-((μεθυλαμινο)καρβονυλοξυ)-2H-πυραν-3(6H)-όνης : 2-(p-(βενζενεθειοφαινυλ)-, 0-4α, 2-(p-(βενζενεσουλφοξυ)φαινυλ)-, 0-4γ, 2-(p-(βενζενεσουλφονυλ)φαινυλ)-, 0-4ε, και 2-(p-βρωμοφαινυλ)-, 0-4η. Παρασκευή 2-παραγώγων της 2-μεθυλ-6-((αιθυλαμινο)καρβονυλοξυ)-2H-πυραν-3(6H)-όνης : 2-(p-(βενζενεθειο)φαινυλ)-, 0-4β, 2-(p-(βενζενεσουλφοξυ)φαινυλ)-, 0-4δ, και 2-(p-(βενζενεσουλφονυλ)φαινυλ)-, 0-4ζ. (βλ. Πίνακα 15). Όλες οι πειραματικές διαδικασίες γίνονται σε απαγωγό, διότι τα RNCO είναι ισχυρά δακρυγόνα. Το διάλυμα της πυρανόνης σε αιθέρα με 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ή σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ψύχεται (5-10°C) μέσα σε σφαιρική φιάλη με φίλτρο CaCl<sub>2</sub>. Προστίθεται πρώτα το RNCO και μετά σε δόσεις η Et<sub>3</sub>N, οπότε παρατηρείται αλλαγή του χρώματος της αντίδρασης προς το κόκκινο και αύξηση της θερμοκρασίας. Αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 3h, οπότε πι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 15 . ΠΟΡΕΙΑ VI

Συνθήκες παρασκευής και φυσικές σταθερές των 6-καρβαμιδικών εστέρων των 2Η-πυραν-3 (6Η)-ονών Ο-4.  
 ΠΡΟΙΟΝ ΑΡΧΙΚΗ ΡΜCΟ ΕΞ3Ν ΔΙΑΔ. ΔΥΑΔ. ΔΥΑΔ. Σ.Τ. ΑΙΟΔ. ΜΒ ΜΤ MS TLC ANΑΛΥΣΗ

ΑΝΤ. ΣΤΗΛΗΣ ΚΡΥΣΤ. ΥΑΗ

Ο-2ε	5ml 0,11m	4ml 0,4m	αιθέρας 150ml	αιθέρας: εξάνθο 60:40	αιθέρας/ εξάνθο	134-50°	90% 11,8g	369,5	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S	369	A : 0,3 B : 0,8 καφέ	C H N S θ: 65,02% 5,18% 3,79% 8,66% Π: 64,74% 5,08% 3,46% —
Ο-4β	9ml 0,13m	4ml 0,4m	αιθέρας 150ml	αιθέρας: εξάνθο 50:50	αιθέρας	123°C	77,4% 9,5g	383,5	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> S	—	A : 0,35 Ακ2: 0,53 B : 0,7 κίτρινο	C H N S θ: 65,78% 5,52% 3,65% 8,36% Π: 65,49% 5,27% 3,42% —
Ο-4γ	8ml 0,14m	5ml 0,5m	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 200ml	αιθέρας: AcOEt 70:30	αιθέρας	124-50°C	29% 5,3g	385,5	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> S	—	A : 0,15 καφέ	C H N S θ: 62,32% 4,97% 3,63% 8,32% Π: 62,62% 4,91% 3,37% 8,49%
Ο-4δ	7ml 0,1m	3ml 0,3m	αιθέρας 300ml	αιθέρας: AcOEt 90:10	AcOEt/ εξάνθο	155°C	90,2% 7,5g	415,5	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub> S	415	A : 0,17 Ακ2: 0,27 B : 0,45 καφέ	C H N S θ: 60,71% 5,09% 3,37% 7,72% Π: 60,88% 5,19% 3,41% —
Ο-4ε	8ml 0,14m	5ml 0,5m	αιθέρας 450ml	αιθέρας: AcOEt 80:20	αιετόνη εξάνθο	147-9°C	85,5% 15g	401,5	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub> S	401	A : 0,23 Ακ2: 0,40 B : 0,32 καφέ	C H N S θ: 59,83% 4,77% 3,49% 7,99% Π: 59,59% 4,65% 3,24% —
Ο-4ζ	9ml 0,13m	4ml 0,4m	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 200ml	—γ	—	—	90% 11g	399,5	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> S	—	—	—
Ο-4η	5ml 0,11m	4ml 0,4m	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 110ml	αιθέρας: εξάνθο 50:50	αιθέρας/ εξάνθο	134-50°C	83,2% 10g	340,2	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>4</sub>	340	A : 0,64 B : 1,0 καφέ	C H N Br θ: 49,43% 4,15% 4,12% 23,49% Π: 51,03% 4,10% —

α) Δεν υκολογώθηκε β) Ο υκολογισμός έγινε βάσει του 0-2ε και ήταν το ακάθαρτο προϊόν της προηγούμενης αντίδρασης  
 γ) Το προϊόν χρησιμοποιήθηκε χωρίς να καθαριστή στην επόμενη πορεία X δ) Σε ανάθαρτο προϊόν.



στοιχειοειτά το τέλος της αντίδρασης με TLC. Μεταφέρεται το διάλυμα της αντίδρασης σε εκχυλιστική χοάνη και προστίθεται κεκ. διάλυμα  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , πλένεται διαδοχικά με διάλυμα  $\text{NH}_4\text{Cl}$  και νερό μέχρι  $\text{pH} \approx 6$ , εξαλατώνεται με κεκ. διάλυμα  $\text{NaCl}$ , ξηραίνεται με  $\text{MgSO}_4$ , διηθείται και συμπυκνώνεται σε χαμηλή θερμοκρασία ( $20^\circ\text{C}$ ). Όλοι οι καρβαμιδικοί εστέρες είναι λευκά στερεά, αλλά για να διαχωρισθούν από το οξαζολιδινικό τύπου παραπροϊόν, χρωματογραφούνται σε στήλη  $\text{SiO}_2$  σε αναλογία 1:25 και κατόπιν ανακρυσταλλώνονται (βλ. Πίνακα 15).

Παρατήρηση: Στις περιπτώσεις των αρχικών ενώσεων 0-2α και 0-2β η αντίδραση παρατείνεται για 15h στους  $10^\circ\text{C}$ . (IR: Πιν. 29, NMR: Πιν. 33, MS: Πιν. 38)

### ΠΟΡΕΙΑ VII

Παρασκευή των ενώσεων : 6-μεθοξυ-2-*ip*-(βενζενεθειο)φαινυλ]-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, cis, 0-5α, 6-μεθοξυ-2-*ip*-(βενζενεσουλφονυλ)-φαινυλ]-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, cis, 0-5β, 6-((2-μεθοξυ)αιθυλενοξυ)-2-*ip*-(βενζενεσουλφονυλ)φαινυλ]-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, cis, 0-5γ, 6-((2-μεθοξυ)αιθυλενοξυ καιθυλενοξυ)-2-*ip*-(βενζενεσουλφονυλ)-φαινυλ]-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, cis-0-5δ, trans-0-5ε, 6-μεθοξυ-2-(*p*-βρωμοφαινυλ)-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, cis, 0-5ζ. Σε σφαιρική φιάλη με φίλτρο  $\text{CaCl}_2$  προστίθεται ο καρβαμιδικός εστέρας σε πολλαπλάσια ποσότητα αλκοόλης δίνοντας ένα αιώρημα. Προστίθεται  $\text{HClO}_4$  70% σε 2-3 δόσεις, οπότε παρατηρείται κάποια αύξηση της θερμοκρασίας. Μετά 20-30' το διάλυμα γίνεται διαυγές. Στις περιπτώσεις των προϊόντων 0-5β και 0-5ζ μετά 1h, το μεγαλύτερο ποσό του προϊόντος καταβυθίζεται σαν ίζημα (μόνο το cis ισομερές). Το διάλυμα της αντίδρασης ψύχεται και διηθείται. Το ίζημα πλένεται με νερό για να φύγει το  $\text{HClO}_4$  το δε διήθημα εκχυλίζεται με  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , πλένονται οι οργανικές στοιβάδες μέχρι ουδετέρου pH, ξηραίνονται με  $\text{MgSO}_4$  διηθούνται και συμπυκνώνονται. Ακολουθεί διαχωρισμός των ισομερών με χρωματογραφία στήλης και ανακρυστάλλωση του cis ισομερούς. Στις περιπτώσεις των προϊόντων 0-5α, 0-5γ και 0-5δ δεν έχουμε καταβύθιση ιζήματος και ακολουθεί η διαδικασία της εκχύλισης και χρωματογράφησης. Στα προϊόντα 0-5α και 0-5ζ μετά την συμπύκνωση των οργανικών φάσεων παίρνουμε με ανακρυστάλλωση κατευθείαν στερεό το cis ισομερές και δεν απομονώνουμε το trans. (IR: Πιν. 29, NMR: Πιν. 33, MS: Πιν. 38)

ΠΙΝΑΚΑΣ 16 . ΠΟΡΕΙΑ VII

Συνθήκες παρασκευής και φυσικές σταθερές των trans 6-αλκοϋ-2H-πυραν-3(6H)-ονών O-5.

ΠΡΟΪΟΝ	ΑΡΧΙΚΗ ΥΛΗ	R <sub>2</sub> OH	HClO <sub>4</sub>	ΔΙΑΛΥΤΗΡΑΙΑΝΤΗΣ	Σ.Τ.	ΜΒ	ΜΤ	ΑΠΟΔΟΣΗ	MS	TLC	ΑΠΟΔΟΣΗ	
			70%	ΣΤΗΛΗΣ ΚΡΥΣΤ.								
O-5α	O-4α 1gr 0,0026m	20ml	0,4ml	—	αυθέρως	86-7°C	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> S	80% cis	0,7g	A : 0,59 B : 0,90 κέρυλλο	θ: 69,91% π: 69,59%	C H S
O-5β	O-4ε 4,4gr 0,011m	120ml	2,5ml	αυθέρως	ακετόνη	144-5°C	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> S	86,6% 3,25g cis trans	0-5β 0-3γ (327)	A : 0,23 Ακ2:0,37 B : 0,50 καφέ	θ: 63,67% π: 63,57%	C H S α
O-5γ	O-4ε 1,5gr 0,0037m	10ml	0,5ml	αυθέρως	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / αυθέρως	93-4°C	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub> S	7% 0,7g cis trans	14% 0,1g cis trans	A : 0,26 Ακ2:0,45 B : 0,29 Βκ2:0,51 καφέ	θ: 62,67% π: 62,72%	C H S α
O-5δ	O-4ε 5gr 0,012m	20ml	3,5ml	αυθέρως εξάνιο 90:10	—	λδδλ	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> O <sub>7</sub> S	45% 0-5δ 12,5% 0-5ε	2,5g cis trans	A : 0,16 Ακ2:0,29 B : 0,28 κέρυλλο	θ: 61,87% π: 62,07%	C H S α
O-5ε	O-4η 6gr 0,018m	50ml	2,3ml	—	ακετόνη	113-4°C	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> BrO <sub>3</sub>	72,5% cis	3,8g	A : 0,35 B : 0,80 καφέ	θ: 52,54% π: 52,22%	C H Br α

α) Δεν υπολογίστηκε.

**ΠΟΡΕΙΑ VIII**

**Παρασκευή των ενώσεων :** 6- [(p-νιτροφαινυλ) καρβονυλοξυ] 2- [(p-βενζενεσουλφονυλ) φαινυλ] 2-μεθυλ-2H-πυραν-3 (6H) -όνη, O-6α, και 6- [(3,4-δινιτροφαινυλ) καρβονυλοξυ] 2- [(p-βενζενεσουλφονυλ) φαινυλ] 2-μεθυλ-2H-πυραν-3 (6H) -όνη, O-6β, (Πιν.17) Μικρή περίσσεια (0,6 gr (0,0032 moles) του NO<sub>2</sub>-Ar-COCl και 1,35gr (0,0058 moles) του 1,4-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Ar-COCl} και η πυρανόνη O-2α {0,9gr (0.0026 moles) και 1,55 gr (0,0045 moles) αντίστοιχα} διαλύονται σε σφαιρική φιάλη με φίλτρο CaCl<sub>2</sub>, σε 25ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> και ψύχονται στους 0°C. Προστίθενται σε σταγόνες με ανάδευση 0,7ml Et<sub>3</sub>N. Η αντίδραση σε 20' τελειώνει (TLC). Το διάλυμα της αντίδρασης πλένεται με κεκ. διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl, νερό, κεκ. διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με MgSO<sub>4</sub>, διηθείται και συμπυκνώνεται υπό κενό. Το προϊόν O-6β παραλαμβάνεται κατευθείαν με ανακρυστάλλωση, ενώ το O-6α χρωματογραφείται σε στήλη SiO<sub>2</sub> (1:100) με διαλύτη έκλουσης αιθέρα και μετά κρυσταλλώνεται (IR: Πιν. 29, NMR: Πιν. 33, MS: Πιν. 38)

**ΠΙΝΑΚΑΣ 17 . ΠΟΡΕΙΑ VIII**

Φυσικές σταθερές των 6-νιτροφαινυλ-παραγώγων των 2H-πυραν-3 (6H) -ονών

ΠΡΟΙΟΝ	ΑΡΧΙΚΗ ΥΛΗ	ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΚΡΥΣΤ.	Σ.Τ.	ΑΠΟΔΟΣΗ	ΜΒ	ΜΤ	ΜS	TLC
O-6α	O-2α 0,9gr 0,0026m	ακετόνη/ εξάνιλο	150-2°C (120°C <sup>β</sup> )	77,5% 1gr	493,5	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>8</sub> S	(493)	A: 0,88 B: 0,40 καφέ
O-6β	O-2α 1,55gr 0,0045m	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / AcOEt	204-5°C (186-9°C <sup>β</sup> )	70,1% 1,7gr	538,5	C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> S	-	A: 0,84 B: 0,34 καφέ

α) Διασπάται και μαυρίζει. β) Δεν υπολογίστηκε.

O-6α	C	H	N	S
	θ: 60,85%	3,88%	2,84%	6,50%
O-6β	C	H	N	S
	θ: 55,76%	3,39%	5,20%	5,95%
	π: 55,56%	3,19%	5,15%	- <sup>β</sup>

ΠΟΡΕΙΑ IX

Παρασκευή των ενώσεων : 6-(μεθυλοκαρβονυλοξυ)-2-μεθυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη, cis O-6γ και trans O-6δ, (Πίνακας 18). Διαλύονται 10gr της 6-υδροξυ-2-μεθυλο-2H-πυραν-3(6H)-όνης, O-2δ, σε 200 ml αιθέρο βενζόλιο, προστίθενται 7gr λειοτριβημένου άνυδρου  $\text{CH}_3\text{COONa}$  και 50ml αποσταγμένου  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$  και θερμαίνονται στους  $60^\circ\text{C}$  για 1h. Το τέλος της αντίδρασης φαίνεται στο TLC. Το διάλυμα της αντίδρασης ψύχεται και προστίθεται προσεκτικά και σε μικρές δόσεις σε κεκ. διάλυμα  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Εκχυλίζεται με αιθέρα, πλένονται οι οργανικές στοιβάδες μέχρι  $\text{pH}=7$ , εξαλατώνονται με κεκ. διάλυμα  $\text{NaCl}$ , ξηραίνονται με  $\text{MgSO}_4$ , διηθούνται, συμπυκνώνονται σε κενό και χρωματογραφούνται σε στήλη 1m που περιέχει 800gr  $\text{SiO}_2$  και διαλύτη έκλουσης αιθέρα: εξάνιο 30:70. Η ροή ρυθμίζεται να είναι αργή. Μετά 17h και  $\approx 10\text{lt}$  διαλύτη παραλαμβάνονται: ένα κλάσμα με 6gr καθαρό trans ισομερές (O-6γ), ένα κλάσμα 0,2gr με μίγμα cis και trans ισομερές και ένα κλάσμα 5gr καθαρό cis ισομερές (O-6γ). Τα δύο προϊόντα κρυσταλλώνουν μετά παραμονή πολλών ημερών στους  $-5^\circ\text{C}$ .

Παρατήρηση: Μπορεί να χρησιμοποιηθεί το αρχικό προϊόν O-2δ κατευθείαν από την αντίδραση της Πορείας III και το m-CBA που έχει παραμείνει (~10%), αποχωρίζεται σαν πρώτο κλάσμα στον χρωματογραφικό διαχωρισμό (IR:Πιν. 29, NMR:Πιν. 33, MS:Πιν. 38)

ΠΙΝΑΚΑΣ 18 . ΠΟΡΕΙΑ IX

Φυσικές σταθερές των 6-ακετυλο-2H-πυραν-3(6H)-ονών O-6.

ΠΡΟΙΟΝ	ΑΡΧΙΚΗ	Σ.Τ.	ΜΒ	ΜΓ	ΑΠΟΔΟΣΗ	TLC	MS	ΑΝΑΛΥΣΗ	
	ΥΛΗ							C	H
O-6γ	αιθέρας/ εξάνιο	36-7°C	170,2	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$	cis 45,2% 6gr	A:0,65 κόκκινο	(126)	θ: 56,47% π: 56,78%	5,92% 6,10%
O-6δ	αιθέρας/ εξάνιο	26-8°C	170,2	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$	trans 37,6% 5gr	A:0,65 κόκκινο	(126)	-	-

ΠΟΡΕΙΑ X

Παρασκευή των διυδρο-{1H,7H}-5-μεθυλο-5H-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ-2,6-διονών:0-7α,0-7β,0-7γ,0-7δ,0-7ε,0-7ζ,0-7η. (Βλ. Πίνακα 19).  
Ο καρβαμιδικός εστέρας διαλύεται σε άνυδρη ακετόνη, προστίθεται μισός όγκος κεκ. διαλύματος  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  και το διάλυμα αναδεύεται βίαια, οπότε σε 0,5h η αντίδραση τελειώνει (TLC). Το διάλυμα της αντίδρασης ρίχνεται σε κεκ. διάλυμα  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , εκχυλίζεται με  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , οι οργανικές στοιβάδες πλένονται με νερό, με κεκ. διάλυμα  $\text{NaCl}$ , Ξηραίνονται με  $\text{MgSO}_4$ , διηθούνται και συμπυκνώνονται δίνοντας ένα υποκαφέ στερεό, το οποίο συνήθως, με μία ανακρυστάλλωση, δίνει λευκό, στερεό, αναλυτικώς καθαρό προϊόν (IR: Πιν. 28, NMR: Πιν. 34, MS: Πιν. 39)

Παρατήρηση: Στην περίπτωση του 0-7α η αντίδραση πρέπει να γίνεται με ψύξη και με λιγότερο διάλυμα  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , διότι αλλιώς το προϊόν χρωματίζεται καφεκόκκινο.

ΠΟΡΕΙΑ Xα

Παρασκευή της διυδρο-{1H,7H}-1-αιθυλο-5-μεθυλο-5-{4-(φαινυλσουλφοξυ)φαινυλ}-5H-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ-2,6-διόνη,0-7δ.

Σε 10ml άνυδρης ακετόνης διαλύονται 0,1gr του 0-7β και προστίθεται στοιχειομετρική ποσότητα NBS. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC. Όταν τελειώσει (1h) προστίθενται 10ml  $\text{H}_2\text{O}$  και εκχυλίζεται με  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Οι οργανικές στοιβάδες πλένονται διαδοχικά με διάλυμα  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , κεκ. διάλυμα  $\text{NaCl}$ , Ξηραίνονται με  $\text{MgSO}_4$ , διηθούνται και συμπυκνώνονται. Κρυστάλλωση του στερεού προϊόντος από ακετόνη-εξάνιο δίνει 0,95gr ( απόδοση 95%) κρυσταλλικού προϊόντος με ίδια χαρακτηριστικά (IR, NMR, MS) με το 0-7δ της Πορείας X.

ΠΙΝΑΚΑΣ 19 . ΠΟΡΕΙΑ X  
 Συνθήκες παρασκευής και φυσικές σταθερές των 5H-πυρανο-{3,2-d}-οφαζολιδινονών O-7.

ΠΡΟΙΟΝ	ΑΡΧΙΚΗ ΥΛΗ	Με <sub>2</sub> CO	ΔΙΑΛΥΤΗΣ	Σ.Τ.	ΜΒ	ΜΤ	ΑΠΟΔΟΣΗ	MS	TLC	ΑΝΑΛΥΣΗ			
										C	H	N	S
O-7α	O-4α 4,3gr 0,017m	50ml	ακετόνη/ εξάνυλο	111-2°C	369,5	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	86% 3,7g	(369)	A : 0,23 Ακ2:0,37 καφε	θ: 65,02% Π: 64,75%	5,18% 4,92%	3,79% 3,92%	8,68% 8,65%
O-7β	O-4β 3,5gr 0,009m	100ml	CHCl <sub>3</sub> / εξάνυλο	153-4°C	383,5	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	97,1% 3,4g	(383)	A : 0,31 B : 0,13 καφε	θ: 65,78% Π: 66,01%	5,52% 5,55%	3,65% 3,46%	7,23% α
O-7γ	O-4γ 5gr 0,013m	100ml	AcOEt	185-7°C	385,5	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	90% 4,5g	(385)	A : 0,04 λαδί	θ: 62,32% Π: 62,40%	4,91% 4,91%	3,63% 3,54%	8,32% α
O-7δ	O-4δ 11gr 0,027m	100ml	ακετόνη/ εξάνυλο	156-7°C	399,5	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	81,8% 9g	(399)	Ακ2:0,06 Βκ2:0,09 καφε	θ: 63,14% Π: 62,95%	5,32% 5,21%	3,51% 3,34%	8,03% α
O-7ε	O-4ε 1gr 0,0025m	30ml	ακετόνη/ εξάνυλο	173-4°C	401,5	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	95% 0,95g	-	Ακ2:0,07 Βκ2:0,05 κόκκυλο	θ: 59,83% Π: 59,82%	4,77% 4,47%	3,49% 3,52%	7,99% α
O-7ζ	O-4η 2gr 0,059m	50ml	ακετόνη/ εξάνυλο/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	52-4°C	340,2	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	95% 1,9g	-	A : 0,25 Ακ2:0,38 B : 0,20 κόκκυλο	θ: 49,42% Π: 49,47%	4,15% 3,83%	4,18% 4,05%	23,49% 23,85%
O-7η	15gr 0,05m	250ml	AcOEt/ εξάνυλο	141-2°C	291,3	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	94,7% 14,2g	(291)	A : 0,10 Ακ2:0,23 κόκκυλο	α			

α) Δεν υπολογίστηκε. β) Υπολογίστηκε με βάση το O-4δ το οποίο δεν είναι καθαρό (βλ. Πορ. IV).

ΠΟΡΕΙΑ ΧΙ

Παρασκευή των ενώσεων : τετραυδρο-1-αιθυλο-5-μεθυλο-5-(4-(φαι-  
νυλθειο)φαινυλ)--6-ΟΗ-5Η-πυρανο-(3,2-d)-οξαζολ-2-όνη, Ο-8α, τετρα-  
υδρο-1,5-διμεθυλο-5-(4-(φαινυλσουλφοξυ)φαινυλ)-6-ΟΗ-5Η-πυρανο-(3,2-d)-  
οξαζολ-2-όνη, Ο-8β, τετραυδρο-1,5-διμεθυλο--5-(4-μεθυλοξυφαινυλο)-  
6-ΟΗ-5Η-πυρανο-(3,2-d)-οξαζολ-2-όνη, Ο-8γ Η οξαζολιδινόνη διαλύεται σε ά-  
νυδρο αποσταγμένο THF και προστίθεται σε δόσεις LiAlH<sub>4</sub> (1,5 γραμ-  
μοισοδύναμο LiAlH<sub>4</sub> για 1 γραμμοισοδύναμο οξαζολιδινόνης). Η αντί-  
δραση παρακολουθείται με TLC (3-4h). Όταν τελειώσει, προστίθεται  
στοιχειομετρική ποσότητα κεκ. διαλύματος NH<sub>4</sub>Cl, το διάλυμα διηθεί-  
ται, πλένεται το ίζημα με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2-3 φορές, Ξηραίνονται οι οργανι-  
κές στοιβάδες με MgSO<sub>4</sub>, διηθούνται και συμπυκνώνονται σε κενό,δί-  
νοντας ένα υποκίτρινο ίζημα. Μία ανακρυστάλλωση δίνει λευκό, στε-  
ρεό, αναλυτικά καθαρό, προϊόν (IR:Πιν. 27, NMR:Πιν. 35, MS:Πιν. 39)

ΠΙΝΑΚΑΣ 20 . ΠΟΡΕΙΑ ΧΙ

Συνθήκες παρασκευής και φυσικές σταθερές των 6-ΟΗ-5Η-πυρανο-{3,2-d}-  
οξαζολινονών Ο-8.

ΠΡΟΪΟΝ	ΑΡΧΙΚΗ ΥΛΗ	LiAlH <sub>4</sub>	ΔΙΑΛΥΤΗΣ		ΜΒ	ΜΤ	ΑΠΟΔΟΣΗ	MS	TLC
			ΚΡΥΣΤ.	Σ.Τ.					
<u>Ο-8α</u>	Ο-7β 2,2gr 0,006m	0,1gr 0,01m	AcOEt	137-8°C	385,5	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S	90,4% 2gr	(385)	A:0,04 B:0,21 καφέ
<u>Ο-8β</u>	Ο-7γ 0,2gr 0,0005m	0,02gr 0,002m	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / εξάνιο	210-2°C	387,5	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> S	74,6% 0,15gr	(387)	A:0,01 A2:0,05 γκρι
<u>Ο-8γ</u>	Ο-7η 5gr 0,017m	0,3gr 0,03m	AcOEt	145-6°C	293,3	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	84% 4,2gr	(293)	A:0,1 καφέ

ΑΝΑΛΥΣΗ

	C	H	N
<u>Ο-8α</u>	θ: 65,43%	5,96%	3,63%
	π: 65,38%	6,05%	3,70%

ΠΟΡΕΙΑ XII

Παρασκευή της διυδρο-(1H,7H)-1,5-διμεθυλο-6-οξιμο-5- $\beta$ -4-(φαι-  
νυλθειο)φαινυλ)-5H-πυρανο-(3,2-d)-οξαζολ-2-όνη, O-9a (IR:Πίνακας 28  
NMR:Πίνακας 34): Σε 100ml μεθανόλης προστίθενται 1,5gr

(0,004 moles) του O-7a και μικρή περίσσεια μίγματος ίσων ποσοτή-  
των  $H_2NOH.HCl$  και  $CH_3COONa$  διαλυμένα σε λίγο νερό (pH=4,5). Το  
μίγμα αναδεύεται για 24h στους  $50^\circ C$ , οπότε η αντίδραση τελειώνει,  
(TLC). Διηθείται το προϊόν, το οποίο έχει κρυσταλλώσει και το δι-  
ήθημα αφήνεται να εξηλασθεί σιγά-σιγά, οπότε παραλαμβάνεται και  
το υπόλοιπο προϊόν. Προσεκτική ανακρυστάλλωση από αιθέρα: εξάνιο  
δίνει 1,4gr καθαρού κρυσταλλικού O-9a.

Απόδοση: 90%, MB: 384,5, MT:  $C_{20}H_{20}N_2O_4S$ , ΣΤ:  $157-8^\circ C$ , ΤΛΕ: A: 0,50,  
AX2: 0,73,  $H_2SO_4$  + θ: κοκκινοκαφέ.

Ανάλυση:           C           H           N           S  
Θ: 62,46% 5,24% 7,28% 8,34%  
Π: 62,07% 5,27% 7,00% 8,46%

ΠΟΡΕΙΑ XIII

Παρασκευή της τετραυδρο-1,5-διμεθυλο-5-{4-(φαινυλθειο)φαινυλ}-  
6-ακετυλαμινο-5H-πυρανο-(3,2-d)-οξαζολ-2-όνης, O-10a (IR:Πίνακας 27  
NMR : Πίνακας 34 ) : Τοποθετούνται σε ατμόσφαιρα  $H_2$ , μέσα σε

σφαιρική φιάλη, 0,55gr (0.0014 moles) της οξείμης O-9a, 12ml παγό-  
μοργου  $CH_3COOH$ , 40ml αποσταγμένου  $(CH_3CO)_2O$  και 80mgr 10% Pd/C.  
Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου, οπότε μετά 2h η αντί-  
δραση τελειώνει (TLC:αιθέρας:AcOEt 1:1). Το διάλυμα της αντίδρα-  
σης εξουδετερώνεται με κεκ, διάλυμα  $Na_2CO_3$ , εκχυλίζεται με αιθέρα,  
πλένονται οι οργανικές στοιβάδες μέχρις ουδετέρας αντίδρασης, εξα-  
λατώνονται με κεκ. διάλυμα NaCl, Ξηραίνονται με  $MgSO_4$ , διηθούνται  
και συμπυκνώνονται σε κενό. Ανακρυστάλλωση από ακετόνη δίνει 500  
mgr λευκού, στερεού, αναλυτικά καθαρού, προϊόντος O-10a.

Απόδοση: 85%, MB: 412,5, MT:  $C_{22}H_{24}N_2O_4S$ , ΣΤ:  $160-1^\circ C$ ,  
TLC: A: 0.12 AX2: 0,20, χρώμα: κοκκινοκαφέ

Ανάλυση:           C           H           N           S  
Θ: 61,67% 5,60% 6,53% 7,48%  
Π: 61,73% 5,25% 6,38% 7,50%



ΠΟΡΕΙΑ XIV

Παρασκευή της 5-αμινο-6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-{4-(οαινυλσουλφονυλ)οαινυλ}-2H-πυραν-3(6H)-όνης, O-11α. Σε φιάλη που περιέχει 0,4gr του O-5β διαλυμένα σε 15ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> και 30ml CH<sub>3</sub>OH διαβιβάζεται αέριος NH<sub>3</sub> επί 6h. TLC δείχνει πρακτικά το τέλος της αντίδρασης. Το διάλυμα συμπυκνώνεται σε κενό δίνοντας ένα μαστιχώδες υποκίτρινο προϊόν, O-11α, βάρους 0,3gr. Περαιτέρω διαδικασίες καθαρισμού δίνουν retro Michael. Διάλυση εν ψυχρώ σε ακετόνη δίνει το φουμαρικό αλάτι του O-11α σε πολύ μικρή απόδοση (0.05gr). Η πιστοποίηση του O-11α, έγινε με φάσματα IR: Πιν. 30, NMR: Πιν. 36.  
Απόδοση: 71,6% σε ακάθαρτο προϊόν, MB: 375,4, MT: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S, TLC: R: 0,6, νιυδρίνη + θ: μώβ

ΠΟΡΕΙΑ XV

Παρασκευή της 5-(4-αμινοθειοοαινυλ)-6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-{4-(οαινυλσουλφονυλ)οαινυλ}-2H-πυραν-3(6H)-όνης, O-11β, και της 5-(4-αμινοθειοοαινυλ)-6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-(4-βρωμοοαινυλ)-2H-πυραν-3(6H)-όνης, O-11β, (βλ. Πίνακα 21) : Διπλάσια γραμμοισοδόναμα p-αμινοθειοοαινιόλης διαλύονται σε ακετόνη κορεσμένη με K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Προστίθεται η πυρανόνη και το μίγμα αναδεύεται βίαια. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC (-2h). Προστίθεται νερό και το διάλυμα εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Πλένονται οι οργανικές στοιβάδες με νερό, κεκ. διάλυμα NaCl, ξεραίνονται με MgSO<sub>4</sub>, διηθούνται και συμπυκνώνονται σε κενό δίνοντας ένα καφεκίτρινο λάδι. Το λάδι χρωματογραφείται σε στήλη SiO<sub>2</sub> (αγαλογία 1:100) και με ανακρυστάλλωση παραλαμβάνεται το προϊόν σαν λευκό, στερεό, αναλυτικά καθαρό (IR: Πιν. 30, NMR: Πιν. 36, MS: Πιν. 43)

ΠΙΝΑΚΑΣ 21 . ΠΟΡΕΙΑ XV

Συνθήκες παρασκευής και φυσικές σταθερές των 5-μερκαπτο-2H-πυραν-3(6H)-ονών O-11.

ΠΡΟΙΟΝ	ΑΡΧΙΚΗ			ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΔΙΑΛΥΤΗΣ		Σ.Τ.	MB	MT	ΑΠΟΔ.	MS	TLC
	ΥΛΗ	ArSH	ΑΚΕΤ.	ΧΡΩΜ./ΦΙΑΣ	ΚΡΥΣΤ.						
<u>O-11β</u>	0-5β 3gr 0,084m	2,5gr 0,02m	50ml	αιθέρας: εξάνιο 50:50	ακετόνη/ εξάνιο/ αιθέρας <sup>α</sup>	120-1°C	483,6	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	79% 3,2g	(483)	A : 0,25 Ax2: 0,45 B : 0,61 γκρι
<u>O-11γ</u>	0-5ζ 3gr 0,01m	2,5gr 0,02m	50ml	αιθέρας: εξάνιο 50:50	εξάνιο	111-2°C	422,4	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> BrNQS <sub>3</sub>	82% 3,5g	(423)	A : 0,42 Ax2: 0,66 B : 0,90 μαύρο

α) Ή αιθανόλη 95°

## ΑΝΑΛΥΣΗ

		C	H	N	S	Br
O-11β	θ:	62,09%	5,21%	2,90%	13,26%	—
	Π:	61,84%	5,18%	2,92%	13,40%	—
O-11γ	θ:	54,03%	4,77%	3,32%	7,59%	18,92%
	Π:	54,02%	4,64%	3,38%	7,53%	18,88%

ΠΟΡΕΙΑ XVI

Παρασκευή της 5-αζιδο-6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-(4-(φαινυλσουλφονυλ)-φαινυλ)-2H-πυραν-3(6H)-όνης, O-11δ. Σε μίγμα  $\text{CH}_3\text{COOH}:\text{THF}$ , 5:15, προστίθενται 0,7gr (0,0019 moles) του O-5α και 0,9gr (0,016 moles)  $\text{NaN}_3$  διαλυμένα σε 2,5ml νερό. Το μίγμα αναδεύεται ήπια για 3h, οπότε στο TLC εξαφανίζεται η κηλίδα της αρχικής ένωσης και εμφανίζεται μία καινούργια. Το διάλυμα ψύχεται στους  $5^\circ\text{C}$  και εκχυλίζεται με  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Οι οργανικές στοιβάδες πλένονται με διάλυμα  $\text{NaHCO}_3$  και νερό μέχρις ουδετέρας αντίδρασης, (πάντα σε χαμηλή θερμοκρασία), ξεραίνονται με  $\text{MgSO}_4$ , διηθούνται και συμπυκνώνονται σε κενό σε θερμοκρασία  $10-20^\circ\text{C}$ . Παραλαμβάνονται 0,7gr από ένα κιτρινοπορτοκαλί λάδι (μία κηλίδα). Απόδοση σε μη καθαρό προϊόν  $\approx 90\%$ . MB:401,5. MT:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ . TLC: A:0,52  $\text{H}_2\text{SO}_4$  + θ:ανοικτό καφέ. Η πιστοποίηση του χημικού τύπου έγινε φασμάτοσκοπικά (IR:πλν. 30, NMR:πλν. 36)

ΠΟΡΕΙΑ XVIIα

Αντίδραση O-5β με διμεθυλαμίνη: α) Θερμαίνουμε με κάθετο ψυκτήρα 0,1gr του O-5β με 1ml THF και 3ml  $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$  40% (1ml  $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$  προστίθεται στην αντίδραση κάθε 12 ώρες). Κανένα προϊόν δεν εμφανίζεται μετά από 5 ημέρες (TLC).

β) Επαναλαμβάνουμε την ίδια διαδικασία προσθέτοντας επί πλέον 0,5 ml  $\text{Et}_3\text{N}$ . Καμμία πρόοδος της αντίδρασης δεν παρατηρείται μετά από 5 ημέρες (TLC).

γ) Τοποθετούμε σε αυτόκλειστο 1gr του O-5β, 5ml THF και 30ml  $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$  40% και θερμαίνουμε στους  $50-60^\circ\text{C}$  για 3h. Το αρχικό προϊόν O-5β έχει εξαφανιστεί, ενώ παρουσιάζονται δύο νέες κηλίδες ( $R_f=0,50$  και  $0,45$ ) που δίνουν μαύρο χρώμα σε εμφάνιση του χρωματογραφήματος με  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Εκχυλίζουμε το μίγμα της αντίδρασης με  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , εξαλατώνου-

με και συμπυκνώνουμε. Κάνουμε χρωματογραφία στήλης με διαλύτη εξάνιο-βενζόλιο-THF-αιθέρα 30:30:20:20 (300ml) και κατόπιν εξάνιο:αιθέρα:οξείκο αιθυλεστέρα 25:50:25 απομονώνοντας την πρώτη κηλίδα ( $R_f=0,5$ ) σαν υποκίτρινο λάδι (0,10gr). Στο IR έδειχνε ισχυρή απορρόφηση στα 1720, ενώ στο  $^1H$  NMR εμφανίζονταν φαινολικά πρωτόνια και εξαφανίζονταν οι απορροφήσεις των  $H_4$ ,  $H_5$  και  $H_6$  του O-5β.

Αντίδραση O-5β με πιπεριδίνη: α) θερμαίνουμε με κάθετο ψυκτήρα 0,1gr του O-5β, με 3ml πιπεριδίνη και 5ml THF. Καμμία αντίδραση δεν παρατηρείται μετά από 5 ημέρες (TLC).

β) Σε διάλυμα 1,5ml πιπεριδίνης σε 3ml THF προσθέτουμε σε δόσεις 0,08gr αιωρήματος NaH 50% σε λάδι και αναδεύουμε για 1h. Ψύχουμε το διάλυμα και προσθέτουμε σε δόσεις 0,2gr O-5β σαν αιώρημα σε 1,5ml THF. Αναδεύουμε επί 1h (το διάλυμα γίνεται κοκκινόμαυρο). TLC (αιθέρας) δείχνει εξαφάνιση του O-5β και εμφάνιση μίας νέας κηλίδας ( $R_f=0,35$ ) μαύρης σε εμφάνιση με  $H_2SO_4$ . Προσπάθεια απομόνωσης του προϊόντος σαν αλάτι με HCl οδήγησε σε διάφορα προϊόντα διάσπασης και στο O-5β.

#### ΠΟΡΕΙΑ XVII ΚΑΙ XVIII

Παρασκευή των 2-αζιδο-2,3,6-τριδεζόξυ-εξοπυρανοζιτών :O-12α , O-12β , O-12γ , O-12δ , O-12ε , O-12ζ , O-12η , και O-12θ :  
O-12θ: Σε σφαιρική φιάλη αναδεύονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος η αρχική, διαλυμένη σε THF, πυρανόνη, οξείκο οξύ και  $NaN_3$  διαλυμένο σε λίγο νερό. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC. Μετά το τέλος της η φιάλη ψύχεται στους  $0^\circ C$  και προστίθεται κατά διαστήματα  $NaBH_4$  προσέχοντας η θερμοκρασία να παραμένει στους  $0^\circ C$  και το  $pH=4$ . Όταν η κηλίδα του προηγούμενου προϊόντος εξαφανιστεί στο TLC, το διάλυμα της αντίδρασης προτίθεται σε κεκ. διάλυμα  $NaHCO_3$  και εκχυλίζεται με  $CH_2Cl_2$ . Πλένονται οι οργανικές στοιβάδες μέχρι ουδετέρας αντίδρασης με  $H_2O$ , κατόπιν με κεκ. διάλυμα  $NaCl$ , Ξηραίνονται με  $MgSO_4$ , διηθούνται και συμπυκνώνονται σε κενό δίνοντας ένα ανοικτό κίτρινο λάδι. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης με  $SiO_2$  (1:100), διαχωρισμός των ισομερών, κρυστάλλωσή τους και πιστοποίηση του χημικού τους τύπου με ανάλυση ή φάσμα μάζας (IR: Πιν. 31, NMR: Πιν. 37, MS: Πιν. 40 και 41).

ΠΙΝΑΚΑΣ 22 . ΠΟΡΕΙΑ XVII ΚΑΙ XVIII

Συνθήκες παρασκευής και φυσικές σταθερές των 5-αζιλο-3-ΟΗ-2Η-πυρανών

ΠΡΟΪΟΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΤΕΡ	ΑΟΟΗ	NaN <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	ΧΡΩΜ/ΦΙΑΣ	ΚΡΥΣΤ.	ΔΙΑΛΥΤΗ	Σ.Τ.	ΜΒ	ΜΤ	ΑΙΩΣΟΣΗ	TLC	MS	ΑΝΑΛΥΣΗ
O-12b	O-5B 4,5gr 0,0125m	120ml	30ml	4gr	15ml	αυθέρπας: εξάνυλο	90:10	αμετόνη/ εξάνυλο	143-4°C	403,5	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	69% 3,5g Bx2:0,78 ΥΜΟΛα	A : 0,41 Ax2:0,64 B : 0,54 Bx2:0,78 ΥΜΟΛα 98,7%	(115)	C : 56,66% H : 5,25% N : 10,41% S : 7,95% II: 56,46% 5,17% 10,56% 7,99%
O-12γ	O-5B 1gr 0,0022m	30ml	7ml	1,2gr	3ml	αυθέρπας: εξάνυλο	90:10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / εξάνυλο	167-8°C	403,5	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	29,5% 1,5g Bx2:0,37 ΥΜΟΛα	A : 0,15 Ax2:0,22 B : 0,20 Bx2:0,37 ΥΜΟΛα	(974)	C : 56,66% H : 5,25% N : 10,41% S : 7,95% II: 56,61% 5,03% 10,27% 7,69%
O-12α	O-5B 4gr 0,013m	100ml	35ml	4,5gr	20ml	αυθέρπας/ εξάνυλο	—	—	λδδλβ	490,5	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	91% 1g	A : 0,28 Ax2:0,49 B : 0,56 κδδδλυλο	β	C : 54,70% H : 5,99% N : 11,96% II: 54,54% 6,11% 12,01%
O-12ε	O-6γ 5,5gr 0,032m	250ml	30ml	6gr	35ml	αυθέρπας: εξάνυλο	70:30	αυθέρπας/ εξάνυλο	92-3°C	351,3	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	76,3% 3,5g	A : 1,0 κδδδλυλο	—	C : 54,70% H : 5,99% N : 11,96% II: 54,54% 6,11% 12,01%
O-12ζ	O-6γ 2,25gr 0,013m	100ml	12ml	2,7gr	14ml	αυθέρπας: εξάνυλο	80:20	αυθέρπας/ εξάνυλο	λδδλ	215,2	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	36% 2,5g	A : 0,5 κδδδλυλο 78,4%	(144)	C : 44,65% H : 6,09% N : 19,53% II: 44,40% 6,22% 19,47%
O-12η	O-6δ 2,25gr 0,013m	100ml	12ml	2,7gr	14ml	αυθέρπας: εξάνυλο	80:20	αυθέρπας/ εξάνυλο	68-9°C	215,2	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	54,4% 1,56% κδδδλυλο	A : 0,52 κδδδλυλο	—	C : 44,65% H : 6,09% N : 19,53% II: 44,55% 6,16% 19,26%
O-12θ	O-6δ 2,25gr 0,013m	100ml	12ml	2,7gr	14ml	αυθέρπας: εξάνυλο	80:20	αυθέρπας/ εξάνυλο	15-7°C	215,2	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	74,3% 15,7% A : 0,45 0,45g κδδδλυλο	A : 0,45 κδδδλυλο	(156)	C : 44,65% H : 6,09% N : 19,58% II: 44,30% 6,04% 19,45%

α)Μαλέ με H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> που με θέρμανση γίνεται γκρ.β)Πιστοποιήθηκε φασματοσκοπικά.γ)Σε κενό κρούον.δ)Συνολική απόδοση για τα δύο ισομερή.ε)Ροφ με H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> που γίνεται με θέρμανση κδδδλυλο.

ΠΟΡΕΙΑ XIX

Παρασκευή των ισομερών της 4-οξέλης της 2-αζιδο-2,3,6-τριδεζό-ξυ-1-ακετυλο-εξοπυρανόλης, O-13α, O-13β, O-13γ: Ακολουθείται η Π.ΧVII μέχρι το στάδιο της ψύξης. Εν συνεχεία προστίθεται περίσσεια μίγματος  $H_2NOH.HCl$  και  $CH_3COONa$  1:1 διαλυμένη σε λίγο νερό και το μίγμα αναδεύεται για 0,5-1h. Το τέλος της αντίδρασης πιστοποιείται με TLC. Εξουδετερώνεται με διάλυμα  $NaHCO_3$ , εκχυλίζεται με αιθέρα, οι οργανικές στοιβάδες πλένονται μέχρις ουδετέρας αντίδρασης, με  $H_2O$ , Ξηραίνονται με  $MgSO_4$ , διηθούνται και συμπυκνώνονται σε κενό. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης με  $SiO_2$  (αναλογία 1:100) όπου στην περίπτωση που η αρχική ύλη είναι το O-6γ παίρνουμε δύο ισομερή O-13α και O-13β, ενώ στην περίπτωση του O-6δ παίρνουμε το σταθερό ισομερές O-13γ και διάφορα προϊόντα διασπάσεως σε μικροποσότητες, όπου όλα είναι αρνητικά σε ενδείξεις οξέλης (IR)(IR:Πιν. 30, NMR:Πιν. 36, MS:Πιν. 42)

ΠΙΝΑΚΑΣ 23 . ΠΟΡΕΙΑ XIX

Συνθήκες παρασκευής και φυσικές σταθερές των 5-αζιδο-3-οξίμο-2H-πυρανίων O-13.

ΠΡΟΙΟΝ	ΑΡΧΙΚΗ ΥΛΗ	$H_2NOH.$ $HCl$	$AcONa$	ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΧΡΩΜ/ΦΙΑΣ	ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΚΡΥΣΤ.	Σ.Τ.	MB	MT	ΑΠΟΔ.	MS	TLC
O-13α	O-6γ 2,25gr 0,011m	4gr 0,058m	6gr 0,073m	αιθέρας: εξάνιο 30:70	αιθέρας/ εξάνιο	70-1°C	228,2	$C_8H_{12}N_4O_4$	60,2% 1,45gr (95,5%)	(185)	Δ:0,25 καφέ
O-13β					αιθέρας/ εξάνιο	74-5°C	228,2	$C_8H_{12}N_4O_4$	35,3% 0,85gr	(185)	Δ:0,18 καφέ
O-13γ	O-6δ 0,8gr 0,004m	1gr 0,014m	1,5gr 0,018m	αιθέρας: εξάνιο 30:70	αιθέρας/ εξάνιο	82-3°C	228,2	$C_8H_{12}N_4O_4$	70,1% 0,6gr	(185)	Δ:0,22 καφέ

α) Συνολική απόδοση των δύο ισομερών.

ΠΟΡΕΙΑ XX

Παρασκευή της 2-αζιδο-1-Ο-ακετυλο-4-Ο-μεσυλ-5-μεθυλο-2,3,6-τρι-δεξοξυ-α-DL-λυξο-εξοπιρανόζης, Ο-14α: Το Ο-12ζ, (0,65gr, 0,003moles) διαλύεται σε 25ml άνυδρου αιθέρα και ψύχεται στους 5°C. Προστίθεται 1ml CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (0,009 moles) και 2ml (0,02 moles) Et<sub>3</sub>N και το μίγμα αναδεύεται για 1h στους 5°C. Το τέλος της αντίδρασης πιστοποιείται με TLC σε διαλύτη ανάπτυξης αιθέρα:εξάνιο 7:3. Προστίθενται στο διάλυμα της αντίδρασης 20ml νερό και όλο το μίγμα εκχυλίζεται 3 φορές με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Οι οργανικές στοιβάδες πλένονται με διάλυμα κεκ. NaHCO<sub>3</sub>, με νερό μέχρις ουδέτερης αντίδρασης, με διάλυμα κεκ. NaCl, ξεραίνονται με MgSO<sub>4</sub>, διηθούνται και συμπυκνώνονται σε κενό. Παραλαμβάνεται ένα λάδι, το οποίο με λίγο αιθέρα και AcOEt και ψύξη, κρυσταλλώνει (0,72gr). Απόδοση: 81,3%. MB: 293,3. MT: C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>6</sub>. MS:(293). ΣΤ: (124μαυρίζει), 129-30°C. TLC:A:1. IR:Πιν. 31

ΠΟΡΕΙΑ XXI

Παρασκευή των 2-αμινο-2,3,6-τριδεξοξυ-5-μεθυλ-5-{4-(φαινυλ-σουλφονυλ)φαινυλ}-εξοπιρανοζιτών, Ο-15α, Ο-15β, Ο-15γ. Σε απ. CH<sub>3</sub>OH διαλύεται το αζίδιο, προστίθεται ο καταλύτης Pd 10%/C και υδρογονώνεται για 3h με ισχυρή ανάδευση. Το διάλυμα της αντίδρασης διηθείται από CELITE και συμπυκνώνεται σε κενό δίνοντας ένα λάδι. Τα προϊόντα Ο-15β και Ο-15γ κρυσταλλώνονται (βλ.πίνακα), ενώ το Ο-15α πιστοποιείται σαν φουμαρικό αλάτι (IR:Πιν.31, NMR:Πιν.37, MS:Πιν. 44)

ΠΟΡΕΙΑ XXII

Παρασκευή των 2-αμινο-1-Ο-ακετυλο-2,3,6-τριδεξοξυ-α-DL-πυρανοζών, Ο-15δ, Ο-15ε και Ο-15ζ, (Πίνακας 25): Σε AcOEt εμπορίου διαλύεται το αζίδιο και ο καταλύτης Pd/C 10% και υδρογονώνουμε με ισχυρή ανάδευση για 3h, οπότε η αντίδραση τελειώνει (TLC). Το μίγμα της αντίδρασης διηθείται από CELITE και συμπυκνώνεται σε κενό. Εάν δεν κρυσταλλώνει το παραλαμβάνουμε σαν φουμαρικό αλάτι. (IR:Πιν. 31, NMR:Πιν. 37, MS:Πιν. 44)

Συνθήκες παρασκευής και φυσικές σταθερές των  
2-αμινο-2,3,6-τριδεξόφυ-αμινοσακχάρων O-15.

ΠΙΝΑΚΑΣ 24 . ΠΟΡΕΙΑ XXI

ΠΡΟΙΟΝ	ΑΡΧΙΚΗ ΥΛΗ	CH <sub>3</sub> OH	Pd 10%/C	ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΚΡΥΣΤ.	Σ.Τ.	MB	ΜΓ	ΑΠΟΔΟΣΗ	MS	TLC
O-15α	O-12α 1gr	50ml	0,1gr	ακετόνη/ αιθέρας ή CH <sub>3</sub> OH	186-7°C	465,6	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>7</sub> S	74% 0,7g	(466)	Γ : 0,24 Γx2: 0,34 κόκκινο <sup>γ</sup>
O-15β	O-12β 1gr	150ml	0,1gr	-	180-1°C <sup>α</sup> (175°C <sup>dec</sup> )	377,5	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> S	64,2% <sup>α</sup>	(346) <sup>β</sup>	Γ : 0,12 Γx2: 0,26 κόκκινο <sup>γ</sup>
O-15γ	O-12γ 0,2gr	50ml	0,07gr	AcOEt	178-9°C (197-8°C) <sup>β</sup>	377,5	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> S	80,2% 0,15g	(377) <sup>β</sup>	Γ : 0,08 Γx2: 0,15 κόκκινο <sup>γ</sup>

α) Αντιστοιχεί στο φουμαρικό αλάτι του O-15β. β) Αντιστοιχεί στο φουμαρικό αλάτι του O-15γ. γ) Εμφ. με νιυδρίνη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 25 . ΠΟΡΕΙΑ XXII

ΠΡΟΙΟΝ	ΑΡΧΙΚΗ ΥΛΗ	AcOEt	Pd/C 10%	ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΚΡΥΣΤ.	Σ.Τ.	MB	ΜΓ	ΑΠΟΔΟΣΗ	MS
O-15δ	O-12ε 0,18gr 0,0008m	25ml	0,02gr	CHCl <sub>3</sub> / αιθέρας	154-5°C	189,2	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	88,5% 0,14g	(189)
O-15ε	O-12ζ 0,27gr 0,0013m	30ml	0,03gr	-	151-2°C <sup>α</sup> (145°C) <sup>β</sup>	189,2	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	77,5% <sup>α</sup>	(189) <sup>β</sup>
O-15ζ	O-12η 0,20gr 0,0008m	25ml	0,02gr	-	161-3°C <sup>α</sup> (140°C) <sup>β</sup>	189,2	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	61 % <sup>α</sup>	(189) <sup>β</sup>

α) Αναφέρονται στο φουμαρικό αλάτι β) Διασπάται.

	C	H	N	S
O-15δ	θ: 55,97%	5,51%	2,84%	6,50%
	π: 55,78%	5,46%	2,68%	-
O-15ζ	θ: 55,97%	5,51%	2,84%	6,50%
	π: 55,69%	5,50%	2,57%	6,70%

ΑΝΑΛΥΣΗ

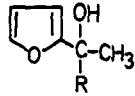
	C	H	N
O-15δ	θ : 50,7%	7,93%	7,40%
	π : 48,9%	7,53%	6,88%





**ΠΙΝΑΚΕΣ ΙΒ**

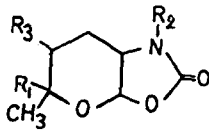




Πίνακας 26. Χαρακτηριστικές απορροφήσεις (σε  $\text{cm}^{-1}$ ) των ενώσεων O-1.

No	R		OH	φουράνιο	CH <sub>3</sub>
O-1α	ArSAr	Ar- :3030,1585,1960,805,690 C-S :750	3410	1020,885 <sup>¶</sup> ,740	2990
O-1β	ArSOAr	Ar- :3060,1590,1965 SO <sub>2</sub> - :1045	3360	1015,885 <sup>¶</sup> ,740	2990,2940
O-1γ	ArSO <sub>2</sub> Ar	Ar- :3060,1940 SO <sub>2</sub> - :1325,1112	3407	1040,882 <sup>¶</sup> ,740	2985
O-1δ	CH <sub>3</sub> CONHArSO <sub>2</sub> Ar	Ar- :3070,1940,1820,750 SO <sub>2</sub> - :1320,1155 CONH:3400,1590,1260	3950	1040,885 <sup>¶</sup> ,740	2950
O-1ε	BrAr	Ar- :3050,1955,1580	3380	1025,880 <sup>¶</sup> ,730	2990,2940
O-1ζ	H	-	3400	3120,1015 882 <sup>¶</sup> ,740	2995,2940

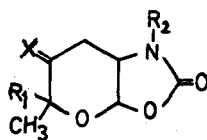
¶) Πολύ οξεύα.



Πίνακας 27. Χαρακτηριστικές απορροφήσεις (σε  $\text{cm}^{-1}$ ) των ενώσεων O-8 και O-10.

No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C-N} \end{matrix}$	C-O-C	-CH <sub>2</sub> -, -CH <sub>3</sub>
O-8α	Ar-S-Ar- Ar- :3080,1580,820,740 C-S- :745	-Et 2900 2850	-OH 3490	1765,1517 1270	1195,1030	2990,2950
O-8γ	CH <sub>3</sub> O-Ar- Ar- :3060,1580,660,750 CH <sub>3</sub> O- :2950	-CH <sub>3</sub> 2820	-OH 3490	1765,1512 1255	1180,1030	3005,2995
O-10α	Ar-S-Ar- Ar- :3060,1490,760 C-S- :750	-CH <sub>3</sub> 2860	-NHCOCH <sub>3</sub> 3330 <sup>¶</sup> 1645 <sup>¶</sup>	1770,1250	1205,1015	3000,2970
O-8β	Ar-SO-Ar- Ar- :3060,1445,745 -SO- :1045	-CH <sub>3</sub> 2860	-OH 3480	1772,1280	1190,1030	3010,2980 2940

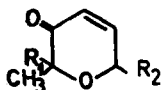
¶) Ασθενής.



Πίνακας 28. Χαρακτηριστικές απορροφήσεις (σε  $\text{cm}^{-1}$ ) των ενώσεων O-7 και O-9.

No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	-X	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C-N} \end{matrix}$	C-O-C	-CH <sub>2</sub> -, -CH <sub>3</sub>
O-7α	Ar-S-Ar- Ar- :3080,1590,1480,750 C-S- :760	-CH <sub>3</sub> 2800	=O +	1738,1520 1250	1190,1010	3000,2930
O-7β	Ar-S-Ar- Ar- :3070,1580,1955,690 C-S- :745	-Et 2820	=O 1715 <sup>†</sup>	1735,1528 1280	1180,1015	2990,2950
O-7γ	Ar-SO-Ar- Ar- :3060,1480,685,755 -SO- :1045	-CH <sub>3</sub> 2810	=O 1710 <sup>†</sup>	1735,1520 1270	1080,1010	2995,2920
O-7δ	Ar-SO-Ar- Ar- :3060,1590,760 -SO- :1045	-Et 2820	=O 1710 <sup>†</sup>	1740,1525 1260	1180,1010	2990,2950
O-7ε	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- Ar- :3080,1585,1940,750 -SO <sub>2</sub> - :1300,1150	-CH <sub>3</sub> 2820	=O 1720	1740,1520 1250	1180,1010	3000
O-7ζ	Br-Ar- Ar- :3060,1490,710 C-Br :555	-CH <sub>3</sub> 2800	=O 1730 <sup>†</sup>	1750,1250	1180,995 <sup>¶</sup>	3005,2950
O-7η	CH <sub>3</sub> O-Ar- Ar- :3080,1580,755 CH <sub>3</sub> O- :2950	-CH <sub>3</sub> 2890	=O 1730	1510,1265 1775 <sup>¶</sup>	1100,990	3000,2940
O-9α	Ar-S-Ar- Ar- :3050,1580,820,740 C-S- :750	-CH <sub>3</sub> 2825	=NOH 3350 <sup>¶</sup> 1270 <sup>¶</sup> 1650 <sup>¶</sup> 940	1735,1300	1190 <sup>¶</sup> ,1015 <sup>¶</sup>	3005,2995 2935

†) Καλύπτεται από την απορρόφηση της ουρεθάνης. ¶) Ωμος. ▯) Διπλή κορυφή.



Πίνακας 29. Χαρακτηριστικές απορροφήσεις (σε  $\text{cm}^{-1}$ ) των 0-2, 0-3, 0-4, 0-5 και 0-6.

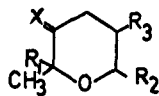
No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	C=O	C-O-C	-CH <sub>3</sub>
0-2ε	ArSAr- Ar C-S :3060,1960,820,745 :750	-OH 3430 <sup>ff</sup>	1690	1220,1040	2940
0-2ζ	ArSOAr- Ar- -SO- :3060,1590,1970,750 :1040	-OH 3350 <sup>ff</sup>	1690	1250,1010	2995,2940
0-2α	ArSO <sub>2</sub> Ar- Ar- SO <sub>2</sub> - :3060,1590,820,750 :1310,1110	-OH 3460,3360	1685	1000	2940
0-2β	CH <sub>3</sub> CONHArSO <sub>2</sub> Ar- CH <sub>3</sub> CONH- Ar- SO <sub>2</sub> :3400,1590,1260 :3050,1970,750 :1320,1155	-OH 3400-3300 <sup>ff</sup>	1690	1105,1010	3000,2930
0-2γ	BrAr- Ar- :3060,1480,1910,820	-OH 3420 <sup>ff</sup>	1690	1220,1010	2995,2940
0-2δ	H- :	-OH 3390 <sup>ff</sup>	1700	1000,1090	2990,2930
0-3α	ArSAr- Ar- :3070,1590,1940,690	-OMe 2840	1690	1210,1110	2995,2960
0-3β	ArSOAr- Ar- SO- :3060,1590,820,750 :1045	-OMe 2840	1690	1220,1015	2980,2940
0-3γ	ArSO Ar- Ar- 2 SO <sub>2</sub> - :3050,1585,820 :1315,1160	-OMe 2840	1693	1100	2940
0-4α	ArSAr- Ar- C-S- :3080,1970,1580,690 :745	-OCONHMe 3480,1720 1530,1250	1690	1215,1010	3000,2940
0-4β	ArSAr- Ar- C-S- :3060,1960,1590,820 :750	-OCONHEt 3380,1725 1530,1250	1685	1215,1010	2990,2940
0-4γ	ArSOAr- Ar- SO- :3070,1490,820,690 :1040	-OCONHMe 3295,1735 1555,1255	1690	1220,1015	2995,2940
0-4ε	ArSO <sub>2</sub> Ar- Ar- SO <sub>2</sub> - :3090,1950,1590,680 :1320,1160	-OCONHMe 3490,1740 1550,1250	1690	1210,1015	2995,2940

συνεχίζεται

Πίνακας 29. Συνέχεια.

No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	C=O	C-O-C	-CH <sub>3</sub>
O-4ζ	ArSO <sub>2</sub> Ar- Ar- SO <sub>2</sub> - :3060,1950,820,680 :1300,1160	-OCONHET 3440,1765 1695	1690	1210,1010	2990,2940
O-4η	BrAr- Ar- C-Br :3090,1490,820,690 :525	-OCONHMe 3400,1715 1535,1255	1690	1215,1000	3000,2950
O-5α	ArSAr- Ar- C-S- :3080,3060,1585,790 :740	-OMe 2835	1680	1210,1010	2995,2940
O-5β	ArSO <sub>2</sub> Ar- Ar- SO <sub>2</sub> - :3040,1945,1590,690 :1310,1160	-OMe 2840	1685	1100	2990
O-5γ	ArSO <sub>2</sub> Ar- Ar- SO <sub>2</sub> - :3080,1950,1580,690 :1315,1160	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe 2900,2810	1690	1110,1090	2980
O-5δ	ArSO <sub>2</sub> Ar- Ar- SO <sub>2</sub> - :3040,1585,690 :1320,1160	(-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe 2820,2850 2800	1680	1205,1000	2950
O-5ε	ArSO <sub>2</sub> Ar- Ar- SO <sub>2</sub> - :3050,3030,1580,690 :1310	(-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe 2860,2850 2800	1680	1200,1000	2990,2950
O-5ζ	BrAr- Ar- C-Br :3090,1940,1490,820 :555	-OMe 2840	1685	1215,1110	2990,2970
O-6α	ArSO <sub>2</sub> Ar- Ar- SO <sub>2</sub> - :3050,1960,1580,820 :1315,1160	-OOCArNO <sub>2</sub> 1530,1345 1740,1695 1260	¶¶	1100	2940
O-6β	ArSO <sub>2</sub> Ar- Ar- SO <sub>2</sub> - :3080,1945,1590,820 :1315,1160	-OOCAr(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 1550,1345 1735,1698 1270	¶¶	1210,1010	2980
O-6γ	H- -	-OCOMe 2880 1755 1220,1170	1700 1580	1100,1000	2995,2945
O-6δ	H- -	-OCOMe 2880 1755 1220,1120	1700 1590	1050,1000	2995,2945

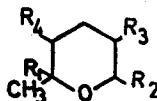
¶ ) Πλατειά κορυφή  
¶¶ ) Καλύπτεται από το καρβονύλιο του εστέρα



Πίνακας 30. Χαρακτηριστικές απορροφήσεις (σε  $\text{cm}^{-1}$ ) των ενώσεων O-11 και O-13.

No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	=X	C-O-C	-CH <sub>2</sub> -, -CH <sub>3</sub>
O-11α	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- Ar- :3060,1480,690 -SO <sub>2</sub> - :1305,1100	-OCH <sub>3</sub> 2840	-NH <sub>2</sub> ¶ 3440,1590 ¶ 840	=O 1725	1050	2990,2940
O-11β	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- Ar- :3080,1459,685 -SO <sub>2</sub> - :1305,1100	-OCH <sub>3</sub> 2810	-S-Ar-NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> :3470,3380 1600,1290 830 C-S-:740	=O 1710	1180 1010	2990,2940
O-11γ	Br-Ar- Ar- :3080,1490,810 C-Br- :540	-OCH <sub>3</sub> ¶ 2850	-S-Ar-NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> :3490,3400 1600,1300 815 C-S-:745	=O 1720	1110 1055	3000,2990
O-11δ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- Ar- :3080,1490,690 -SO <sub>2</sub> - :1310,1160	-OCH <sub>3</sub> 2865	-N <sub>3</sub> 2105	=O 1725	1100	2965,2940
O-13α	H-	-OCOCH <sub>3</sub> 1755,1250	-N <sub>3</sub> 2100	-NOH 3440,940 1260	1110 1010	2950
O-13β	H-	-OCOCH <sub>3</sub> 1770,1240 1215	-N <sub>3</sub> 2112	-NOH 3250,970 1270 ¶	1110 1005	2950
O-13γ	H-	-OCOCH <sub>3</sub> ¶ 1760,1220	-N <sub>3</sub> 2107	-NOH 3300,960 1270 ¶	1110 1060	2960,2920 2890

¶) Διπλή κορυφή. ¶) Αδύνατη κορυφή.



**Πίνακας 31.** Χαρακτηριστικές απορροφήσεις (σε  $\text{cm}^{-1}$ ) των ενώσεων O-12, O-14 και O-15.

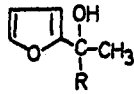
No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	C-O-C	-CH <sub>2</sub> -, -CH <sub>3</sub>
O-12β	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- Ar- :3060,1590,1450 -SO <sub>2</sub> - :1310,1150	-OCH <sub>3</sub> 2850	-N <sub>3</sub> 2095	-OH 3550	1100,1045	2950,2900
O-12γ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- Ar- :3060,1585,1445 -SO <sub>2</sub> - :1305,1150	-OCH <sub>3</sub> 2865 2840	-N <sub>3</sub> 2107	-OH 3515	1100,1060	2970,2920
O-12α	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- Ar- :3070,1595,1450 -SO <sub>2</sub> - :1310,1150	-(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> 2900 <sup>†</sup> 2880,2820	-N <sub>3</sub> 2105	-OH 3450 <sup>¶</sup>	1200,1100 <sup>¶</sup>	2990,2960 2940
O-12δ	CH <sub>3</sub> O-Ar- Ar- :3060,1590,1465 CH <sub>3</sub> O- :2950	-COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> 1747 <sup>†</sup> 1250	-N <sub>3</sub> 2102	-OH 3490	1105,1020	3000,2990
O-12ε	H-	-OCOCH <sub>3</sub> 1750,1230	-N <sub>3</sub> 2103	-OH 3450 <sup>¶</sup>	1100	2980,2940 2910,1378
O-12ζ	H-	-OCOCH <sub>3</sub> 1740,1225	-N <sub>3</sub> 2100	-OH 3500 <sup>¶</sup>	1105	2980,2930 1370
O-12η	H-	-OCOCH <sub>3</sub> 1760,1250	-N <sub>3</sub> 2104	-OH 3450 <sup>¶</sup>	1220,1060	2990,2940 1370
O-12θ	H-	-OCOCH <sub>3</sub> 1760,1270	-N <sub>3</sub> 2110	-OH 3550 <sup>¶</sup>	1230,1050	2990,2940 1375
O-15β	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- Ar- :3050,1440,685 -SO <sub>2</sub> - :1310,1160	-OCH <sub>3</sub> 2840	-NH <sub>2</sub> 3330 1590	-OH 3400 <sup>¶</sup>	1205,1100	2970 <sup>¶¶</sup>
O-15γ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- Ar- :3050,1445,685 -SO <sub>2</sub> - :1305,1160	-OCH <sub>3</sub> 2850	-NH <sub>2</sub> 3360 1590	-OH 3400 <sup>¶</sup>	1110,1005	2970 <sup>¶¶</sup>
O-15α	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- Ar- :3080,3020,1595 -SO <sub>2</sub> - :1305,1150	-(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> 2920-2840	-NH <sub>2</sub> 3350	-OH 3350 <sup>¶</sup>	1195,1100 <sup>¶</sup>	3000-2940
O-15δ	H-	-OCOCH <sub>3</sub> 1740,1240	-NH <sub>2</sub> 3100 1570	-OH 3350	1230,1110	2920 <sup>¶¶</sup>
O-15ε	H-	-OCOCH <sub>3</sub> 1738,1250	-NH <sub>2</sub> 3080	-OH 3335	1225,1140	2900 <sup>¶¶</sup>
O-15ζ	H-	-OCOCH <sub>3</sub> 1750,1230	-NH <sub>2</sub> 3350 1560	-OH 3350 <sup>¶</sup>	1110	2980,2940
O-14α	H-	-OCOCH <sub>3</sub> 1756,1220	-N <sub>3</sub> 2107	-OMs 1325 <sup>+</sup> 1172 <sup>+</sup> 940 <sup>††</sup> 2880 <sup>§</sup>	1110,1060	2990,2940 2910

¶) Πλατειά κορυφή. ¶¶) Διάφορες κορυφές. †) Stretching vibrations (sym.; asym.) του -OSO<sub>2</sub>-. ††) Bending vibr. του -C-O-. §) Stretching Vibr. του -OCH<sub>3</sub>.



ΠΙΝΑΚΕΣ NMR

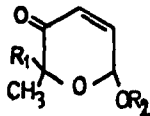




**Πίνακας 32.** Χημικές μετατοπίσεις ( $\delta$ , ppm) και σταθερές σύζευξης (J, Hertz) στο μόριο  $^1\text{H NMR}$ , 60MHz, των ενώσεων O-1.

No	R $\delta$	OH $\delta$	H <sub>A</sub> $\delta$	H <sub>B</sub> $\delta$	H <sub>Γ</sub> $\delta$	-CH <sub>3</sub> $\delta$
O-1α	Ar-S-Ar- 7,1s	3,2 <sup>¶</sup>	7,1m <sup>†</sup>	6,0m	6,0m	1,7s
O-1β	Ar-SO-Ar- 7,3m	3,7 <sup>¶</sup>	7,1dd	6,0m	6,0m	1,7
O-1γ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,7m,7,3m	3,0 <sup>¶</sup>	7,1dd J=0,9	6,1dd	6,1dd	1,8s
O-1ε	Br-Ar- 7,5dq, J=6,5	4,9s	6,1dd	7,3m	7,3m	1,6s
O-1ζ	-H 4,4q, J=6,2	4,2s	6,9d J=1,1	5,8m	5,8m	1,2d

¶) Πλατειά κορυφή. †) Το H<sub>A</sub> καλύπτεται από τα φαινύλια και τα H<sub>B</sub> και H<sub>Γ</sub> αλληλοκαλύπτονται και οι σταθερές σύζευξης δεν διακρίνονται.



**Πίνακας 33.** Χημικές μετατοπίσεις ( $\delta$ , ppm) και σταθερές σύζευξης (J, Hertz) στο μόριο  $^1\text{H NMR}$ , 60MHz, των ενώσεων O-2, O-3, O-4, O-5 και O-6.

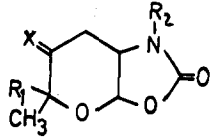
No	R <sub>1</sub> $\delta$	R <sub>2</sub> $\delta$	$\delta$ H <sub>4</sub> J <sub>4,5</sub>	$\delta$ H <sub>5</sub> J <sub>5,6</sub>	$\delta$ H <sub>6</sub> J <sub>4,6</sub>	-CH <sub>3</sub>
O-2ε	Ar-S-Ar- 7,1 <sup>¶</sup>	-OH 4,6 <sup>¶</sup>	5,9dd 10,0	6,6dd 1,7	5,3 1,4 <sup>¶</sup>	1,6s
O-2ζ	Ar-SO-Ar- 7,1m	-OH <sup>¶</sup> 3,1 <sup>¶</sup>	6,0dd 10,0	6,9dd 1,2	5,1t 1,2	1,7s
O-2α	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,7m,7,3m	-OH 3,6d, J=7,5	6,0dd 10,0	6,6dd 1,6	3,6dt 1,6	1,7s
O-2β	AcNH-Ar-SO <sub>2</sub> -Ar 7,8m/3,1s	-OH 5,4m	6,2dd 10,0	6,9dd 1,2	5,9dd 1,2	1,7s
O-2γ	Br-Ar- 7,0dq(AB), J=7,0	-OH 4,7s	5,9dd 10,0	6,6dd 1,4	5,2t 1,4	1,3s
O-2δ	-H 4,6q, J=6,8	-OH <sup>¶</sup> 6,5 <sup>¶</sup>	6,2d 10,0	6,9dd 3,5	6,4d 0,0	1,3d

συνεχίζεται

Πίνακας 33. Συνέχεια.

No	R <sub>1</sub> δ	R <sub>2</sub> δ	δ H <sub>4</sub> J <sub>4,5</sub>	δ H <sub>5</sub> J <sub>5,6</sub>	δ H <sub>6</sub> J <sub>4,6</sub>	-CH <sub>3</sub> δ
O-3α	Ar-S-Ar- 7,5s	-OMe 3,3s	5,7dd 10,0	6,4dd 1,5	4,8t 1,0	1,5s
O-3β	Ar-SO-Ar- 7,4m	-OMe 3,4s	6,0dd 10,0	6,6dd 1,8	5,0t 1,5	1,7s
O-3γ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,7m,7,4m	-OMe 3,5s	6,0dd 10,0	6,7dd 2,0	5,0t 1,4	1,7s
O-4α	Ar-S-Ar- 7,2s	-OCONHMe Me:2,8d J=5,0 NH:4,8d	6,0dd 10,0	6,6dd 1,6	6,2t 1,5	1,6s
O-4β	Ar-S-Ar- 7,2s	-OCONHEt Et:3,2d,1,2t NH:4,9t/J=6,8	6,1dd 10,0	6,6dd 2,0	6,3t 1,5	1,7s
O-4γ	Ar-SO-Ar- 7,2s	-OCONHMe Me:2,7d J=5,0 NH:5,5q	5,9dd 10,0	6,5dd 1,7	6,1t 1,6	1,9s
O-4ε	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,8m	-OCONHMe Me:3,1d J=5,0 NH:5,4q	6,3dd 10,0	6,9dd 1,7	6,5t 1,5	2,0s
O-4ζ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,5m	-OCONHEt Et:3,2q,1,2t J=3,3	6,1dd 10,0	6,6dd 2,0	6,3t 2,0	1,6s
O-4η	Br-Ar- 7,2dq(AB),J=6,8	-OCONHMe Me:2,8d J=5,2 NH:5,0q	5,9dd 10,0	6,5dd 1,8	6,1t 1,8	1,6s
O-5α	Ar-S-Ar- 7,2s	-OMe 3,3s	6,0dd 10,0	6,7dd 2,5	5,3dd 1,2	1,6s
O-5β	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,7m,7,4m	-OMe 3,2s	6,0dd 10,0	6,6dd 2,5	5,2dd 1,2	1,6s
O-5γ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,7m	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe 3,6d,3,2d,J=4,6 OMe:3,2s	6,2dd 10,0	6,9dd 1,3	5,4dd 0,5	1,7s
O-5δ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,4m	-(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe 3,4m/OMe:3,1s	5,9dd 10,0	6,6dd 2,1	5,1t 1,6	1,7s
O-5ε	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,4m	-(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe 3,6m/OMe:3,3s	5,9dd 10,0	6,6dd 2,7	5,1dd 1,4	1,6s
O-5ζ	Br-Ar- 7,1dq(AB),J=6	-OMe 3,3s	5,9dd 10,0	6,6dd 2,8	5,1dd 1,1	1,6s
O-6α	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,4m	O <sub>2</sub> N-Ar-COO- 8,0m	6,1dd 10,0	6,7dd 2,0	6,5t 1,4	1,7s
O-6β	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,7m	(O <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> -Ar-COO- 8,4s	6,3dd 10,0	7,0dd ~2 <sup>†</sup>	6,8t 1,2	1,7s
O-6γ	-H 4,6q J=7,0	-OCOMe 2,1s	5,8d 10,2	6,5dd 3,6	6,1d 0,0	1,3d
O-6δ	-H 4,4q J=7,5	-OCOMe 2,0s	5,8dd 10,2	6,6dd 2,4	6,2dd 1,0	1,3d

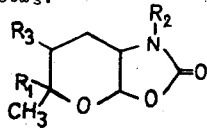
†) Πλατεία κορυφή. ‡) Καλύπτεται από τα φαινύλια.



Πίνακας 34. Χημικές μετατοπίσεις ( $\delta$ , ppm) και σταθερές σύζευξης ( $J$ , Hertz) στο μόσμα  $^1\text{H}$  NMR, 60MHz, των ενώσεων 0-7 και 0-9.

No	R <sub>1</sub> $\delta$	R <sub>2</sub> $\delta$	-X $\delta$	H <sub>3a</sub> $\delta$ J <sub>3a,7a</sub>	H <sub>7a</sub> $\delta$ J <sub>7a,7</sub>	H <sub>7</sub> $\delta$ J <sub>7a,7e</sub>	-CH <sub>3</sub> $\delta$
0-7α	Ar-S-Ar- 7,2m	2,9s	-H	6,1d 7,8	4,3q <sup>¶</sup> 3,4	2,8dq <sup>¶¶</sup> 16,8	1,7s
0-7β	Ar-S-Ar- 7,1m	3,1m 1,8t J=7,0	-	6,0d 7,1	4,4q 3,5	2,7dq 14,5	1,7s
0-7γ	Ar-SO-Ar- 7,3m	2,8s	-	6,3d 8,0	4,4q 4,7	2,7dq 15,0	1,7s
0-7δ	Ar-SO-Ar- 7,3m	3,1m 1,7t J=7,0	-	6,0d 7,3	4,4q 4,2	2,6dq 11,0	1,7s
0-7ε	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,3	2,6s	-	5,7d 7,4	4,2q 3,4	2,6dq 14,1	1,6s
0-7ζ	Br-Ar- 7,2m	2,7s	-	5,9d 7,4	4,2q 3,4	2,6dq <sup>¶¶¶</sup>	1,6s
0-7η	CH <sub>3</sub> O-Ar- 7,0m/3,7s	2,7s	-	6,0d 7,2	4,2q 3,5	2,7m <sup>¶¶¶</sup>	1,7s
0-9α	Ar-S-Ar- 7,1s	2,8s	-NOH 8,1s	5,9d 7,6	3,9q 3,5	3,4m 14,0	1,7s

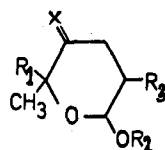
†) Καλύπτεται συνήθως από το N-CH<sub>3</sub>. ††) Καρβονύλιο, X=O. †††) Τα H<sub>7a</sub>, H<sub>7a</sub> και H<sub>7e</sub> αποτελούν σύστημα ABX και ο υπολογισμός των σταθερών σύζευξης γράφεται με επιφύλαξη. ††††) Καλύπτεται τελείως.



Πίνακας 35. Χημικές μετατοπίσεις ( $\delta$ , ppm) και σταθερές σύζευξης ( $J$ , Hertz) στο μόσμα  $^1\text{H}$  NM, 60MH, των ενώσεων 0-8 και 0-10.

No	R <sub>1</sub> $\delta$	R <sub>2</sub> $\delta$	R <sub>3</sub> $\delta$	H <sub>3a</sub> $\delta$ J <sub>3a,7a</sub>	H <sub>7a</sub> $\delta$	H <sub>7</sub> $\delta$	H <sub>6</sub> $\delta$	-CH <sub>3</sub> $\delta$
0-8α	Ar-S-Ar- 7,2d	-Et 3,4m,1,1t J=7,6	-OH 2,4d J=8,5	5,6d 5,4	3,6m <sup>†</sup>	2,1m	4,1m	1,5s
0-8β	Ar-SO-Ar- 7,3s	-Me 2,7s	-OH 3,5d J=6,0	5,4d 5,0	3,5m	1,8m	3,9m	1,4s
0-8γ	MeO-Ar- Ar: 6,9m MeO: 3,7s	-Me 2,8s	-OH <sup>¶</sup> 2,7	5,6d 5,1	3,5m	2,1m	4,1m	1,6s
0-10α	Ar-S-Ar- 7,1s	-Me 2,8s	-NHAc Ac: 2,2s	5,9d 7,6	4,1m	2,0m	¶¶	1,8s

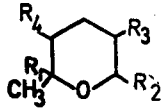
†) Τα H<sub>7a</sub>, H<sub>7a</sub>, H<sub>7e</sub> και H<sub>6</sub> χρειάζονται ανάλυση δευτέρου βαθμού για να υπολογισθούν οι σταθερές σύζευξης. ††) Καλύπτεται. †††)  $\delta=3,3\text{dd}$ ,  $J_{6,7a}=14\text{Hz}$ ,  $J_{6,7e}=3\text{Hz}$



Πίνακας 36. Χημικές μετατοπίσεις ( $\delta$ , ppm) και σταθερές σύζευξης (J, Hertz) στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR, 60MHz, των ενώσεων O-11 και O-13.

No	R <sub>1</sub> $\delta$	R <sub>2</sub> $\delta$	R <sub>3</sub> $\delta$	X $\delta$	H <sub>6</sub> $\delta$	J <sub>6,5</sub>	H <sub>5</sub> $\delta$	H <sub>4</sub> $\delta$	-CH <sub>3</sub> $\delta$
O-11α	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,7m	-OMe 3,2s	-NH <sub>2</sub> 2,6s	=O -	4,7d	2,6	3,3m	2,4m	1,5s
O-11β	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,4m	-OMe 3,2s	-S-Ar-NH <sub>2</sub> Ar: 6,6dq¶ NH <sub>2</sub> : 3,7s	=O -	4,6d	5,0	3,0m	2,5m	1,5s
O-11γ	Br-Ar- 7,2m	-OMe 3,3s	-S-Ar-NH <sub>2</sub> Ar: 6,4dq¶ NH <sub>2</sub> : 3,7s	=O -	4,6d	5,2	3,1m	2,6m	1,6s
O-11δ	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,7m	-OMe 3,5s	-N <sub>3</sub> -	=O -	5,0d 4,8d	2,4 <sup>†</sup> 5,8	¶	¶	1,6s
O-13α	H- 4,4q, J=6,2	-OCOMe 2,2s	-N <sub>3</sub> -	=N-OH 9,1s	6,1d	3,2	3,5m	2,5m	1,3d
O-13β	H- 4,5q, J=6,2	-OCOMe 2,1s	-N <sub>3</sub> -	=N-OH 9,1s	5,9d	2,2	3,5m	2,6dq	1,3d
O-13γ	H- 4,3q, J=6,2	-OCOMe 2,1s	-N <sub>3</sub> -	=N-OH 9,1s	5,6d	7,6	3,5m	2 <sup>¶¶</sup>	1,3d

†) Μίγμα ισομερών. ¶) Σύστημα AB, J=9. ¶¶) Αλληλοκαλυπτόμενες κορυφές μεταξύ 2-3,5δ  
¶¶¶) Καλύπτεται από την ακετυλομάδα.

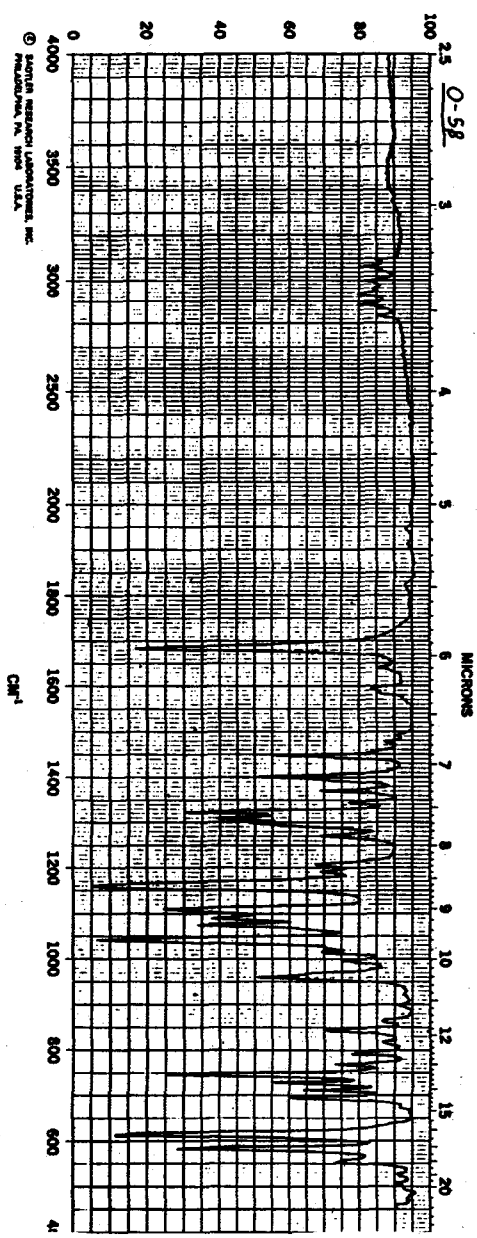
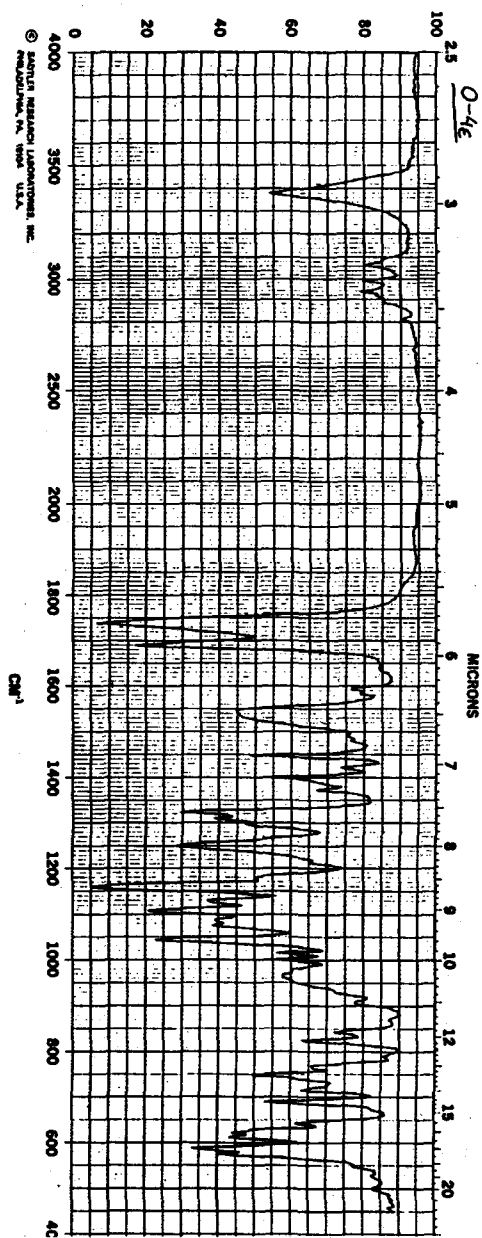


Πίνακας 37. Χημικές μετατοπίσεις ( $\delta$ , ppm) και σταθερές σύζευξης ( $J$ , Hertz) στο σήμα  $^1\text{H}$  NMR, 60MHz, των ενώσεων O-12 και O-15.

No	R <sub>1</sub> $\delta$	R <sub>2</sub> $\delta$	R <sub>3</sub> $\delta$	R <sub>4</sub> $\delta$	H <sub>1</sub> $\delta$	H <sub>2</sub> $\delta$	H <sub>3</sub> $\delta$	H <sub>4</sub> $\delta$	-CH <sub>3</sub> $\delta$
O-12 $\alpha$	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,7m	-(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe 3,6m / 3,4s	-N <sub>3</sub> -	-OH ¶	4,7d 10,2	¶	¶	¶	1,5s
O-12 $\beta$	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,3m	-OMe 3,4s	-N <sub>3</sub> -	-OH 2,7 <sup>†</sup>	4,4d 8,0	3,3m	1,9m	3,3m	1,5s
O-12 $\gamma$	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,4m	-OMe 2,9s	-N <sub>3</sub> -	-OH 3,0d J=10,7	4,6d 1,8	3,6m	2,1m	3,6m	1,4s
O-12 $\delta$	MeO-Ar- Ar: 7,1m Me, 3,7s	-COOEt 1,2s / 4,1q J=7,8	-N <sub>3</sub> -	-OH ¶	5,3d ¶ 7,2 5,7d ¶ 2,8	3,2m	2,1m	4 <sup>¶</sup>	1,5s
O-12 $\epsilon$	-H 3,3 <sup>¶</sup>	-OCOMe 2,1s	-N <sub>3</sub> -	-OH 3,6s	5,6d 3,2	3,3 <sup>¶</sup>	1,9 <sup>¶</sup>	3,3 <sup>¶</sup>	1,2d J=5,8
O-12 $\zeta$	-H 3,8dq J=6,2/J=0,8	-OCOMe 2,0s	-N <sub>3</sub> -	-OH <sup>†</sup> 3,1	5,7d 0,9	3,4 <sup>¶</sup>	2,1 <sup>¶</sup>	3,4 <sup>¶</sup>	1,2d J=6,2
O-12 $\eta$	-H 3,4 <sup>¶</sup>	-OCOMe 2,2s	-N <sub>3</sub> -	-OH <sup>¶</sup> 3,4 <sup>¶</sup>	5,4d 8,4	3,4 <sup>¶</sup>	2,1 <sup>¶</sup>	3,4 <sup>¶</sup>	1,3d J=6,2
O-12 $\theta$	-H 3,8q, J=6,2	-OCOMe 1,9s	-N <sub>3</sub> -	-OH 2,7 <sup>†</sup>	5,6d ¶ 8,6 5,4d ¶ 1,5	3,5 <sup>¶</sup>	2,0 <sup>¶</sup>	3,5 <sup>¶</sup>	1,2d
O-15 $\beta$	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,3m	-OMe 3,4s	-NH <sub>2</sub> 2,2s	-OH <sup>¶</sup> 3,3 <sup>¶</sup>	4,2d 7,8	2,7m	2,0m	3,5 <sup>¶</sup>	1,5s
O-15 $\gamma$	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,5m	-OMe 3,2s	-NH <sub>2</sub> 2,2s	-OH <sup>†</sup> 3,2	4,7d 1,9	3 <sup>¶</sup>	2,2m	3 <sup>¶</sup>	1,4s
O-15 $\alpha$	Ar-SO <sub>2</sub> -Ar- 7,3d	-(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe 3,3m / 2,9s	-NH <sub>2</sub> ¶	-OH ¶	¶	¶	¶	¶	1,3s
O-15 $\epsilon$	-H 3,7dq J=6,1/J=0,6	-OCOMe 2,0s	-NH <sub>2</sub> 2 <sup>¶</sup>	-OH	5,5d 0,7	3,0 <sup>†</sup>	2 <sup>¶</sup>	3,4 <sup>†</sup>	1,2d J=6,1

†) Πλατειά κορυφή. ¶) Μίγμα ισομερών. ¶) Καλύπτεται μερικώς. ¶) Διαλύτης CD<sub>3</sub>DH, αλληλοκαλύπτονται όλες οι απορροφήσεις.

Αντίγραφο των φασμάτων IR των O-5β και O-4ε που θα περιλαμβάνονται στον νέο Κατάλογο της Sadtler(1985) μαζί με τα NMR βίνονται παρακάτω.





## ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ΜΑΖΑΣ

### 2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΕΣ

Η ερμηνεία των φασμάτων μάζας των νέων ενώσεων, έγινε με σκοπό την πιστοποίηση του χημικού τύπου των εξεταζόμενων ενώσεων και όχι την διεξοδική μελέτη όλων των θραυσμάτων και των μηχανισμών σχηματισμού αυτών. Κύριο βιβλιογραφικό βοήθημα ήταν τα φάσματα μάζας ορισμένων 2H-πυραν-3(6H)-ονών που περιγράφονται αναλυτικά σε πρόσφατο άρθρο ανασκόπησης των παραπάνω ενώσεων<sup>185</sup>.

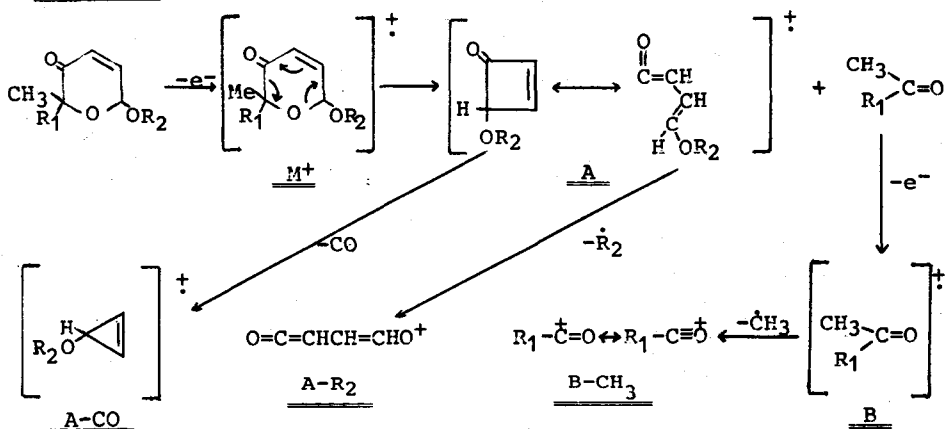
Δύο είναι, όπως αναφέρεται, οι κύριες πορείες σχάσης: η retro Diels-Adler ( $M^+ A+B$ , Σχ. 52) που προτείνει ο Achmatowicz<sup>186</sup> και ο Bert-Fraser-Reid<sup>187</sup> και η εν συνεχεία απόσπαση CO (A-CO, Σχ. 52) κατά McLafferty<sup>188</sup>. Η σχετική πυκνότητα του  $M^+$  ιόντος ποικίλλει ανάλογα με τον 6-υποκαταστάτη.

Στις περιπτώσεις των 2H-πυραν-3(6H)-ονών που εξετάσαμε εμφανίστηκαν τα ιόντα που αντιστοιχούν στους παραπάνω μηχανισμούς (Πίνακας 38). Χαρακτηριστικό θραύσμα στην περίπτωση που το  $R_1$  ήταν αρωματικός θειαιθέρας ή σουλφώνη ή σουλφοξείδιο ήταν το ιόν  $C_6H_5^+$  (77m/e) και το  $AcNH-C_6H_4^+$  (134m/e) (βλ. Ar<sup>+</sup>, Σχ. 54).

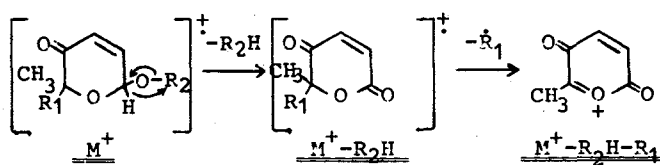
Όταν ο 6-υποκαταστάτης ήταν εστέρας, χαρακτηριστικό ιόν ήταν το  $R_2CO^+$  (Σχ. 56), ενώ όταν ήταν αιθέρας, χαρακτηριστικό ιόν ήταν το  $M^+-OR_2$  (Σχ. 55).

Το  $M^+-1$  θραύσμα που προτείνει ο Achmatowicz<sup>186</sup> (Σχ. 55) δεν παρατηρήθηκε σε κανένα φάσμα. Επίσης δεν παρατηρήθηκε το ιόν  $R_1^+$  ενώ αντίθετα εμφανίζεται σε όλα σχεδόν τα φάσματα το ιόν  $M^+-R_2H-R_1$  (Σχ. 53). Για την εξήγηση του θραύσματος αυτού προτείνουμε σαν πιθανό μηχανισμό θραύσης αυτόν του σχήματος 53.

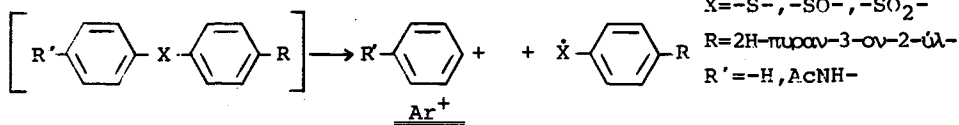
ΣXHMA 52



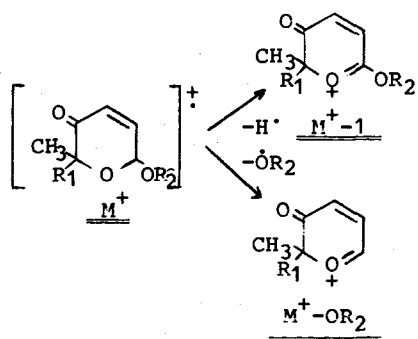
ΣXHMA 53



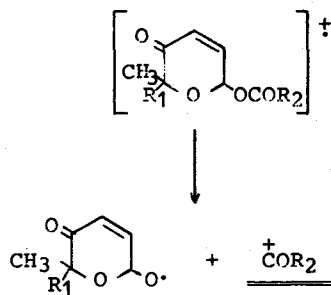
ΣXHMA 54



ΣXHMA 55



ΣXHMA 56



Πίνακας 38. Κορυφές (π/ε) και σχετικές πυκνότητες (%) λόντων, στο φάσμα μήκους των ενώσεων O-2, O-4, O-5 και O-6.

No	M <sup>+</sup>	M-OR <sub>2</sub>	Az <sup>+</sup>	A	B	<sup>+</sup> COOR <sub>2</sub>	A-R <sub>2</sub>	B-CH <sub>3</sub>	A-CO	M-R <sub>2</sub> -R <sub>1</sub>	Άλλες κορυφές
O-2α	344 1%	327 1%	77 70%	84 100%	260 75%	-	83 -	245 90%	56 90%	125 74%	-
O-2β	401 1%	384 -	134 35%	84 100%	317 62%	-	83 -	302 40%	56 37%	125 25%	-
O-4α	369 10%	295 10%	77 5%	141 19%	228 47%	-	83 100%	213 33%	113 -	125 -	184(21%), 58(18%) 109(11%), 49(14%)
O-4ζ	415 1%	327 30%	77 90%	155 -	260 70%	-	83 -	245 100%	127 -	125 75%	-
O-4ε	401 1%	327 50%	77 10%	141 9%	260 18%	-	83 30%	245 -	113 -	125 5%	285(100%)
O-5β	358 1%	327 1%	77 38%	98 100%	260 11%	-	83 45%	245 23%	70 80%	125 23%	-
O-5γ	402 2%	327 17%	77 90%	142 100%	260 50%	-	83 40%	245 100%	114 -	125 100%	285(20%)
O-5δ	446 -	327 100%	77 6%	186 30%	260 10%	-	83 1%	245 22%	158 1%	125 9%	285(28%), 59(15%) 103(18%), 32(15%)
O-5ε	446 -	327 87%	77 23%	186 100%	260 1%	-	83 2%	245 13%	158 -	125 13%	285(13%), 59(76%) 313(20%), 103(18%)
O-5ζ	297 <sup>†</sup> 7%	266 <sup>†</sup> 40%	-	98 100%	199 -	-	83 20%	184 <sup>†</sup> 15%	70 20%	125 -	223(40%), 42(17%)
O-6α	493 1%	327 2%	77 12%	233 -	260 28%	150 10%	83 -	245 95%	205 -	125 22%	R <sub>2</sub> H <sup>†</sup> , 167(100%) 137(12%), 65(28%)
O-6γ	170 1%	111 20%	-	126 50%	44 -	43 53%	84 <sup>††</sup> 100%	29 -	98 -	125 -	-
O-6δ	170 1%	111 93%	-	126 29%	44 -	43 100%	84 <sup>††</sup> 100%	29 44%	98 -	125 -	55(66%)

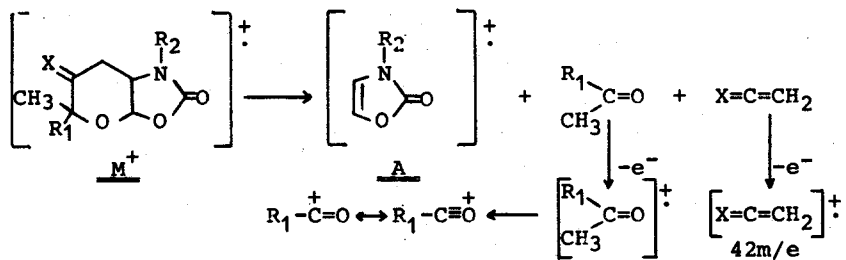
<sup>†</sup> Διπλή κορυφή με σχετικές πυκνότητες 60:40 λόγω του Br. #A-R<sub>2</sub>+H<sup>†</sup>

5H-ΠΥΡΑΝΟ-{3,2-d}-ΟΞΑΖΟΛ-2-ΟΝΕΣ

Γιά την περίπτωση των ενώσεων αυτών δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα, ο δε μηχανισμός της σχάσης τους στο φάσμα μάζας, φαίνεται αρκετά περίπλοκος. Την πιστοποίηση όμως του χημικού τύπου διευκολύνει η σταθερότητα και σε μεγάλη σχετική πυκνότητα ύπαρξη του ιόντος  $M^+$ . Επιπλέον εμφανίζονται σε μεγάλη σχετική πυκνότητα τα ιόντα  $R_1CO^+$  και  $\{CH_3COR_1\}^+$ , από τα οποία επαληθεύεται η φύση του υποκαταστάτη  $R_1$  (και ο βαθμός οξείδωσης του θείου στις σουλφο-πυρανόνες).

Στον προτεινόμενο μηχανισμό σχάσης του Σχήματος 57 μας οδήγησε και η εμφάνιση του ιόντος A (Πίνακας 39) από το οποίο επαληθεύεται η φύση του υποκαταστάτη  $R_2$ .

ΣΧΗΜΑ 57



Πίνακας 39. Κορυφές (m/e) και σχετικές πυκνότητες (%) ιόντων, στο φάσμα μάζας των ενώσεων O-7 και O-8.

No	$M^+$	A	$CH_3COR_1^+$	$R_1CO^+$	$Ar^+$	42	Άλλες κορυφές
O-7δ	399 14%	113 100%	244 64%	229 43%	77 20%	20%	135(27%), 56(41%) 181(15%), 98(10%)
O-7γ	385 32%	99 100%	244 85%	229 58%	77 33%	41%	135(54%), 109(41%) 181(29%), 57(29%)
O-7α	369 50%	99 24%	228 90%	213 100%	77 13%	25%	184(38%), 57(25%) 341(20%)
O-7β	383 95%	113 45%	228 100%	213 62%	77 -	11%	185(27%), 355(33%)
O-7η	291 11%	99 30%	150 32%	135 96%	77 30%	100%	248(19%), 57(66%) 263(11%), 91(36%)
O-8α	385 20%	113 27%	228 100%	213 52%	77 -	8%	385(19%), 56(11%)
O-8γ	293 3%	99 11%	150 15%	135 19%	77 -	89%	56(100%) 83(25%), 69(71%)

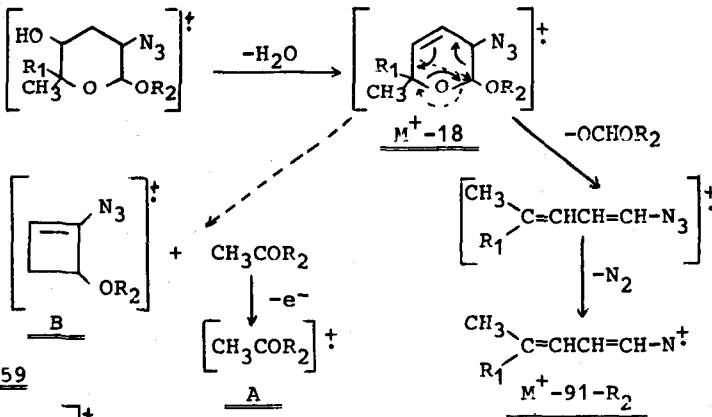
ΑΖΙΔΙΑ

Τα αζίδια χαρακτηρίζονται<sup>190</sup> από το ιόν  $M^+ - 28$  m/e που οφείλεται σε απόσπαση  $N_2$ . Στις περιπτώσεις που εξετάζουμε, οι ενώσεις διασπώνται πολύ γρήγορα και τα φάσματα είναι φτωχά σε κορυφές και δεν εμφανίζονται ούτε το  $M^+$  ούτε το  $M^+ - 28$ . Μπορούμε όμως να χαρακτηρίσουμε τις ενώσεις πιστοποιώντας όλα τα θραύσματα.

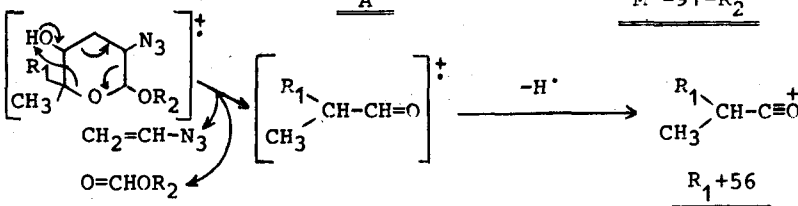
Στο Σχήμα 58 υπάρχει η κλαστική σχέση των σακχάρων<sup>191</sup>, δηλαδή η απόσπαση ενός μορίου  $H_2O$ . Το ενδιάμεσο  $M^+ - 18$  υποθέτουμε ότι σπάει εν συνεχεία είτε στα θραύσματα A και B, είτε με διαδοχική απόσπαση  $OCHOR_2$  και  $N_2$  στο  $M^+ - 91 - R_2$ . Στο Σχήμα 59 προτείνουμε έναν σπάνια απαντώμενο μηχανισμό σχάσης<sup>192</sup> σε τρία θραύσματα, με τον οποίο εξηγείται το απαντώμενο σε όλα τα μόρια και με μεγάλη σχετική πυκνότητα ιόν  $R_1 + 56$ .

Τέλος στο Σχήμα 60, προτείνουμε δύο τρόπους σχάσης ανάλογους με αυτούς των σακχάρων, λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία της ακετυλομάδας και του αζιδίου. Αξίζει να σημειωθεί η μεγάλη σχετική πυκνότητα του ιόντος  $CH_3CO^+$  (43 m/e, 100%), χαρακτηριστική στα ακετυλο-σάκχαρα (Πίνακας 41).

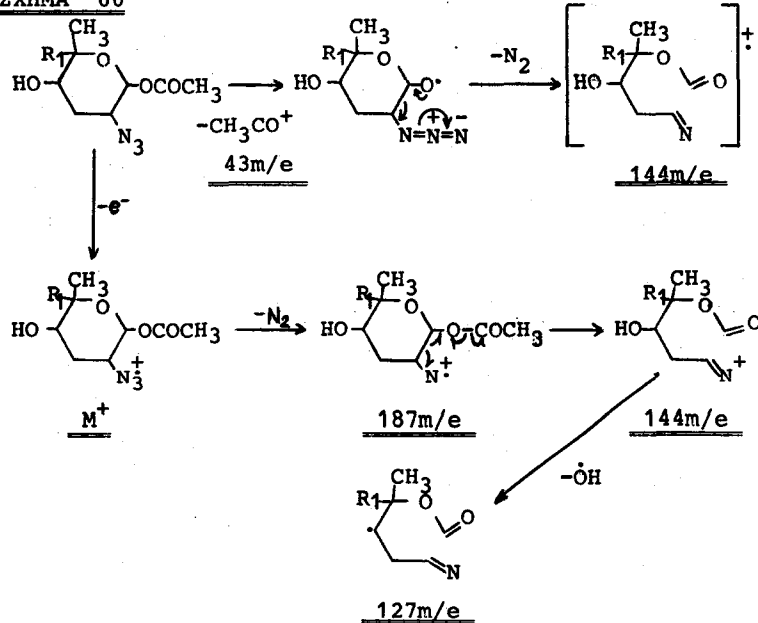
ΣΧΗΜΑ 58



ΣΧΗΜΑ 59



ΣΧΗΜΑ 60



Πίνακας 40. Κορυφές (m/e) και σχετικές πικνότητες (%) ιόντων, στο φάσμα μάζας των ενώσεων O-12β και O-12γ.

No	$M^+$	$M^+-91-R_2$	$R_1+56$	$Ar^+$	$M^+-28$	A	B	$N_3H^+$	
O-12β	403	-	297 7%	273 4%	77 62%	375 2%	260 15%	125 50%	43 62%
O-12γ	403	-	297 27%	273 2%	77 100%	375 1%	260 50%	125 70%	43 100% <sup>†</sup>

†) Άλλη κορυφή : 115(17%).

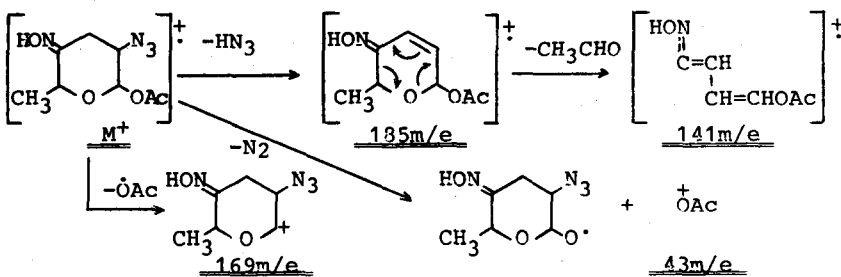
Πίνακας 41. Κορυφές (m/e) και σχετικές πικνότητες (%) ιόντων, στο φάσμα μάζας των ενώσεων O-12ε, O-12ζ και O-12θ.

No	$M^+$	144	127	43	$R_1+56$	$M^+-91-R_2$	Άλλες κορυφές	
O-12ε	215	-	1%	1%	100%	57 100%	81 3%	-
O-12ζ	215	-	2%	7%	100%	57 80%	81 40%	72(52%)
O-12θ	215	-	1%	5%	100%	57 40%	81 50%	72(60%)

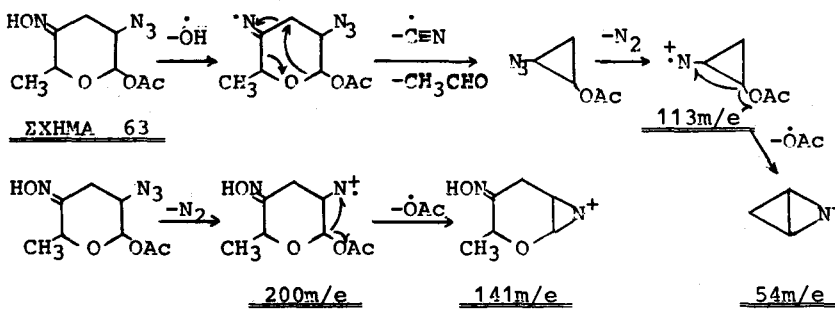
ΟΞΙΜΕΣ

Τα κλάσματα με την μεγαλύτερη πυκνότητα είναι το  $\text{CH}_3\text{CO}^+$  (43 m/e) που προέρχεται από διάσπαση του ακετυλεστέρα (Σχ. 61) και τα 113 m/e και 54 m/e που προέρχονται από απόσπαση  $\text{OH}$  από την οξίμη και εν συνεχεία  $\text{C}\equiv\text{N}$  (Σχ. 62). Στο Σχήμα 61 περιγράφεται επίσης η απόσπαση υδραζοϊκού οξέος ( $\text{HN}_3$ ) και του θραύσματος  $\text{OCOCH}_3$ . Ο τελευταίος μηχανισμός δεν εμφανίζεται σε άλλο ακετυλοπαράγωγο, από αυτά που εξετάζουμε, δικαιολογεί όμως το θραύσμα 169 m/e. Τέλος στο Σχήμα 63 περιγράφεται ο σχηματισμός του κλασικού  $\text{M}^+-28$  ιόντος και εν συνεχεία του 141 m/e (Πίνακας 42).

ΣΧΗΜΑ 61



ΣΧΗΜΑ 62



Πίνακας 42. Κορυφές (m/e) και σχετικές πυκνότητες (%) ιόντων, στο πάσμα μάζας των ενώσεων O-13.

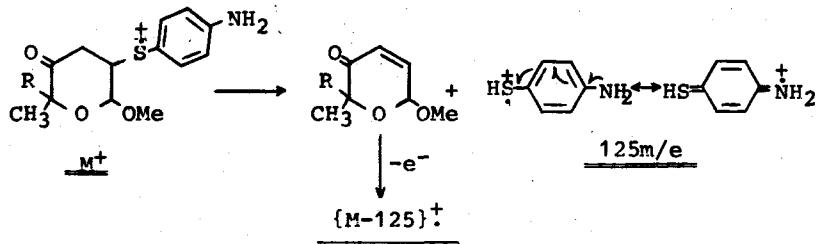
No	M <sup>+</sup>	200	195	169	141	113	54	43	Άλλες κορυφές	
O-13β	228	1%	2%	3%	28%	11%	46%	61%	100%	68(65%), 131(16%), 95(35%), 85(44%)
O-13γ	228	-	2%	5%	5%	13%	100%	87%	97%	149(10%), 131(55%), 85(90%), 68(90%)
O-13α	228	1%	2%	3%	7%	-	21%	25%	100%	131(7%), 95(19%)

5-ΜΕΡΚΑΠΤΟ-2Η-ΠΥΡΑΝ-3 (6Η) -ΟΝΕΣ

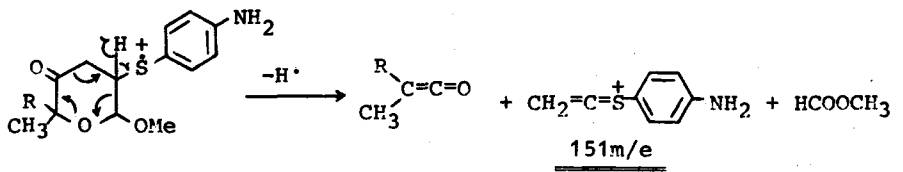
Τα προϊόντα αυτά χαρακτηρίζονται σαφώς από την retro-Michael (Σχ. 64). Έτσι εμφανίζεται το ιόν της p-αμινο-θειοφαινόλης (125 m/e) και της αντίστοιχης ενόνης (M<sup>+</sup>-125). Η ένωση O-11β δίνει τα θραύσματα της ενόνης O-5β και η O-11γ της ενόνης O-5ζ (βλ. Πίνακες 43 και 38).

Επίσης προτείνουμε τον μηχανισμό σχάσης του Σχήματος 65, ο οποίος επειδή πρωτονιώνεται το θειάφι δίνει το ιόν 151 m/e σε μεγάλη σχετική πυκνότητα (Πίνακας 43).

ΣΧΗΜΑ 64



ΣΧΗΜΑ 65





ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΑ

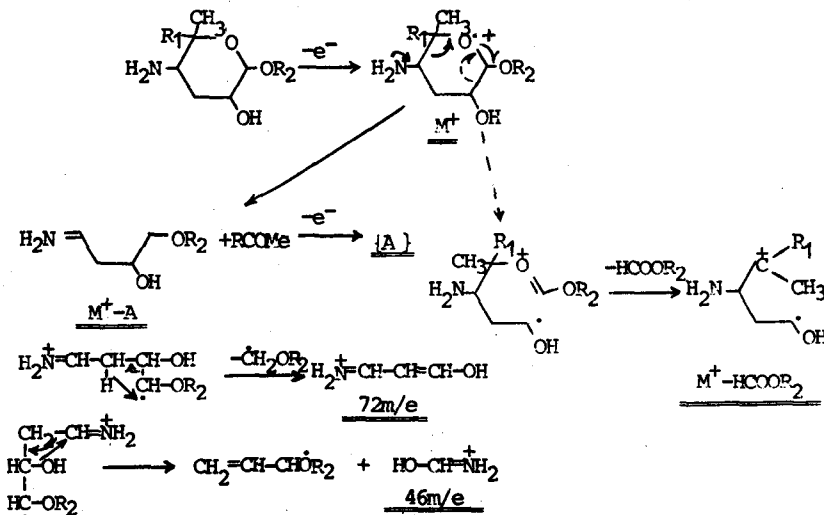
Στο Σχήμα 66 περιγράφεται η γνωστή πορεία<sup>193</sup> οξείδωσης των σακχάρων που ξεκινά από απόσπαση ενός  $e^-$  από το οξυγόνο του δακτύλιου.

Τον μηχανισμό οξείδωσης του Σχήματος 67 προτείνουμε σαν πιθανό για τα 1-αιθερικά παράγωγα, ο οποίος δίνει το σταθερό, λόγω ταυτομέρειας, ιόν  $B^{\oplus}B'$ , το οποίο έχει μεγάλη σχετική πυκνότητα στο φάσμα μάζας των ενώσεων O-15α, O-15β και O-15γ (Πίνακας 44).

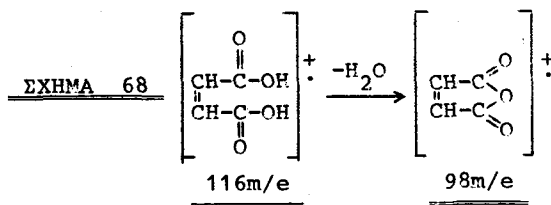
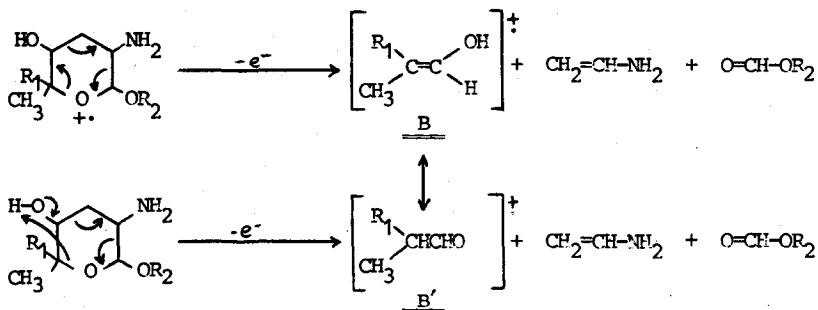
Στα 1-ακετυλο-σάκχαρα, O-15δ και O-15ε, εμφανίζεται το γνωστό ιόν 43 m/e ( $CH_3CO^+$ ). Στα φουμαρικά αλάτια O-15β, O-15γ και O-15ε (Πίνακας 44), εμφανίζεται το  $M^+$  του φουμαρικού οξέος (116 m/e) και ο ανυδρίτης του (98 m/e), (Σχ. 68).

Τέλος στην ένωση O-15α, τα ιόντα 346 m/e, 44 m/e και 31 m/e, επιβεβαιώνουν την ύπαρξη της  $OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$  ομάδας (Σχ. 69).

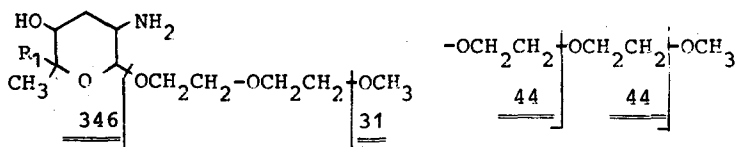
ΣΧΗΜΑ 66



EXHMA 67



EXHMA 69



Πίνακας 44. Κορυφές (m/e) και σχετικές πυκνότητες (%) ιόντων, στο φάσμα μάζας των ενώσεων O-11.

No	M <sup>+</sup>	M <sup>+</sup> -125	125m/e/151m/e	Κορυφές από σχέση της ενόνης	Άλλες κορυφές
O-11β	483 1%	358 1%	32%	327(19%), 98(100%), 245(39%), 260(1%) <sup>†</sup>	286(34%), 141(23%)
O-11γ	422 15%	297 -	42% <sup>††</sup>	266(1%), 98(99%), 184(5%), 70(75%) <sup>††</sup>	195(5%), 80(17%), 41(12%)

<sup>†</sup> Αντίστοιχες του O-5β. <sup>††</sup> Αντίστοιχες του O-5ε, <sup>‡</sup> Διπλή κορυφή λόγω του Br.

Πίνακας 43. Κορυφές (m/e) και σχετικές πυκνότητες (%) ιόντων, στο φάσμα μάζας των ενώσεων O-15.

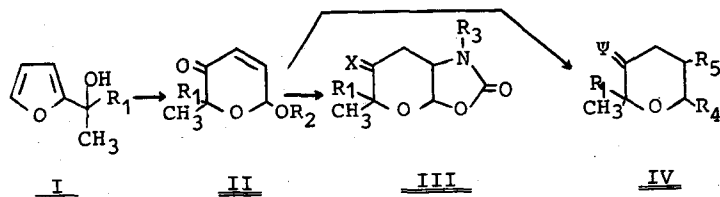
No	M <sup>+</sup>	A	M <sup>+</sup> -A	M <sup>+</sup> -R <sub>2</sub> COOH	72m/e	46m/e	B, B'	116m/e	98m/e	43m/e	M <sup>+</sup> -18	Άλλες κορυφές
O-15α	465 1%	260 5%	204 1%	300 1%	7%	10%	274 67%	-	-	-	447 -	103(23%), 69(40%), <sup>¶</sup> , <sup>‡</sup>
O-15β	377 -	260 1%	117 5%	317 -	50%	100%	274 2%	80%	100%	-	359 -	53(80%), 88(35%)
O-15γ	377 1%	260 -	117 -	317 10%	5%	95%	274 100%	-	30%	-	359 1%	125(33%), 245(25%), <sup>¶¶</sup>
O-15δ	189 27%	44 -	145 8%	101 -	-	10%	58 -	-	-	100%	171 21%	185(90%), 167(12%)
O-15ε	189 37%	44 -	145 58%	101 -	95%	23%	58 -	5%	70%	90%	171 -	68(100%), 129(35%), 149(33%)

<sup>†</sup> Ar<sup>+</sup>, 77(13%). <sup>¶</sup> Σχάση του R<sub>2</sub>: 346(26%), 44(100%), 31(87%), βλ. κείμενο. <sup>¶¶</sup> Ar<sup>+</sup>, 77(57%).



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με σκοπό την σύνθεση ενώσεων με αυξημένες αντικοκκιδιακές και αντιμικροβιακές ιδιότητες, συνθέσαμε τις ενώσεις των γενικών τύπων II, III και IV (χρησιμοποιώντας σαν πρώτη ύλη τις φουρφοσυλαλκοόλες του τύπου I, οι οποίες παρασκευάστηκαν από φουράνιο



και βενζόλιο), με υποκαταστάτες:

$R_1 = \text{Ar-S-Ar-}, \text{Ar-SO-Ar-}, \text{Ar-SO}_2\text{-Ar-}, \text{AcNH-Ar-SO}_2\text{-Ar-}, \text{Br-Ar-}, \text{MeOAr-},$

$R_2 = \text{-H-}, \text{-CONHMe-}, \text{-CONHEt-}, \text{-Me-}, \text{-OCO-Ar-NO}_2\text{-}, \text{-OCO-Ar-(NO}_2\text{)}_2\text{-}, \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-OMe-}, \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe-},$

$R_3 = \text{-Me-}, \text{-Et-},$

$R_4 = \text{-OMe-}, \text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_2\text{OMe-},$

$R_5 = \text{-NH}_2\text{-}, \text{-N}_3\text{-}, \text{-S-Ar-NH}_2\text{-},$

$X = \{=O\}, \{-OH, -H\}, \{=N-OH\}, \{-NHAc, -H\},$

$\Psi = \{=O\}, \{-OH, -H\}.$

Δοκιμάστηκε η αντικοκκιδιακή δράση των ενώσεων II ( $R_1 = \text{Ar-S-Ar-}, \text{Ar-SO}_2\text{-Ar-}, R_2 = \text{-OCONHMe}$ ) και έδωσε *in vitro* δραστηριότητα 10 ppm και *in vivo* ενδείξεις δραστηριότητας στα 200 ppm, ενώ οι ενώσεις του τύπου III ήταν αδρανείς. Η δραστηριότητα των παραγώγων αυτών (II), βρέθηκε μεγαλύτερη από όλα τα μέχρι σήμερα γνωστά ομόλογα της σειράς των 2H-πυραν-3(6H)-ονών.<sup>196</sup>

Διευκρινίστηκε η στερεοχημεία των ενώσεων II ( $R_1 = \text{Ar-}$ ), εκτιμήθηκε η χρησιμότητα των εξισώσεων Karplus-Garbisch για την περίπτωση αυτή και προτάθηκε νέα εξίσωση, καθώς επίσης και μία απλή εμπειρική σχέση, για την απόδοση της στερεοχημείας των II από τις σταθερές σύζευξης στο φάσμα  $^1\text{H NMR}$ .

Χρησιμοποιήθηκε νέος τρόπος σύνθεσης των ενώσεων II, με οξείδωση των I με NBS, με τρόπο που οξειδώνεται εκλεκτικά μόνο ο φουρανικός δακτύλιος και όχι η ομάδα -S- (σύνθεση των II με  $R_1 = \text{Ar-S-Ar-}$ ,  $\text{Ar-SO-Ar-}$ ).

Διευκρινίστηκε η στερεοεκλεκτικότητα των προσθηκών τύπου Michael στις II για τα νουκλεόφιλα  $\bar{\text{N}}_3$ ,  $\bar{\text{S-Ar-NH}}_2$ ,  $\bar{\text{NH}}_2$  καθώς και οι συνθήκες της σύνθεσης και η σταθερότητα των προϊόντων.

Η προσθήκη μερκαπτανών στη θέση 5 ( $R_5 = \text{HS-Ar-NH}_2, \text{AcCoASH}$ ), επιβεβαίωσαν παλαιότερες υποθέσεις για την βιοχημεία των ενώσεων του τύπου II.

Τέλος χρησιμοποιήθηκε η II ( $R_1 = -\text{H}$ ,  $R_2 = -\text{COCH}_3$ ) για την σύνθεση 1-Ο-ακετυλο-αμινο ή διααμινο-δεξοξυ-σακχάρων του τύπου IV ( $R_1 = -\text{H}$ ,  $R_4 = -\text{OCOCH}_3$ ,  $R_5 = -\text{N}_3, -\text{NH}_2$ ,  $\Psi = \{-\text{OH}, -\text{H}\}$ ,  $\{-\text{OMs}, -\text{H}\}$ ,  $\{=\text{N-OH}\}$ ). Μελετήθηκε η στερεοχημεία των προϊόντων καθώς και οι συνθήκες αναγωγής του  $-\text{N}_3$  και της  $=\text{N-OH}$ .

Επίσης έγινε αντιμικροβιακή δοκιμή σε θετικά και αρνητικά κατά Gram βακτήρια με θετικά αποτελέσματα στα  $G^+$ . Ειδικά τα αποτελέσματα για τις ενώσεις του τύπου II στον σταφυλόκοκκο ήσαν πάρα πολύ αξιόλογα (1-5 ppm).

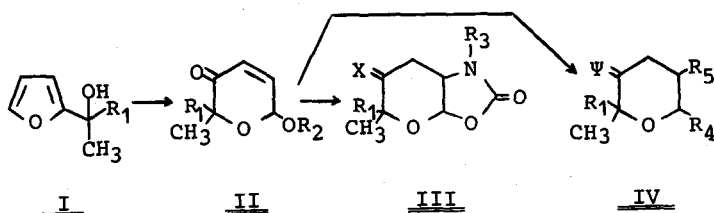
Η δραστηριότητα των προϊόντων του τύπου III, ήταν ελάχιστη, αλλά αυξανόταν σημαντικά ανάλογα με τον υποκαταστάτη X, με την σειρά:  $=\text{O}\{-\text{OH}, -\text{H}\}$ ,  $\<\{-\text{NHAc}, -\text{H}\}$ .

SYNTHESIS OF ANTICOCIDIOSTATICS AND AMINOSUGARS FROM  
FURAN. STEREOCHEMICAL STUDIES OF THE NEW COMPOUNDS BY

<sup>1</sup>H NMR

SUMMARY

A variety of compounds of the general formulae II, III and IV have been synthesized from the furfuryl alcohol I (which has



been synthesized from furan and benzene) with substituents:

$R_1 = \text{Ar-S-Ar-}, \text{Ar-SO-Ar-}, \text{Ar-SO}_2\text{-Ar-}, \text{AcNH-Ar-SO}_2\text{-Ar-}, \text{Br-Ar-}, \text{MeOAr-},$

$R_2 = \text{-H}, \text{-CONHMe}, \text{-CONHEt}, \text{-Me}, \text{-OCO-Ar-NO}_2, \text{-OCO-Ar-(NO}_2)_2, \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$

$\text{OMe}, \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe},$

$R_3 = \text{-Me}, \text{-Et},$

$R_4 = \text{-OMe}, \text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OMe},$

$R_5 = \text{-NH}_2, \text{-N}_3, \text{-S-Ar-NH}_2,$

$X = \{=O\}, \{-OH, -H\}, \{=N-OH\}, \{-NHAc, -H\},$

$\Psi = \{=O\}, \{-OH, -H\}.$

A few of the above products were tested against *E. tenella* and *E. aservulina* for coccidiosis. Compounds II were active in vitro (10 ppm) and in vivo (200 ppm). Compounds III were inactive.

Crystal structures showed that the Ar- group has a pseudo-axial orientation both in cis-II and trans-II, which have a sofa configuration. <sup>1</sup>H NMR vicinal and allylic coupling constants of II are correlated, and ambiguities in their use for direct configurational assignment are clarified. The validity of the Karplus Garbisch equation

Garbisch equation for the assignment of the configuration of II is discussed and a new equation of the above type, which correlates these coupling constants with the dihedral angle between the vinyl and allylic H bond, is given. A simple empirical rule, is also proposed, for the direct assignment of the configuration of II, from the ratio between their coupling constants. The conformational equilibrium of II, is also discussed.

A new selective oxidation of I is used ( $R_1 = \text{Ar-S-Ar-}, \text{Ar-SO-Ar-}$ ), using NBS as an oxidant, in order to prepare compounds II. Accordingly, only the furan ring is oxidised, while the -S- and -SO- group, remain unaffected.

A Michael type addition to II gives compounds IV. The stereoselectivity of the nucleophiles  $\text{:N}_3^-$ ,  $\text{:S-R}_1^-$ ,  $\text{NH}_2^-$ , is discussed, as well as, the reaction conditions and the stability of the adducts, according to the nature of the nucleophile.

Compound II ( $R_1 = \text{-H}, R_2 = \text{-COCH}_3$ ) was also used as a starting material for the synthesis of 1-O-acetyl-amino- or diamino-desoxy-sugars, IV, ( $R_1 = \text{-H}, R_4 = \text{-OCOCH}_3, \text{-OCOEt}, R_5 = \text{-N}_3, \text{-NH}_2, \Psi = \{\text{-OH}, \text{-H}\}, \{\text{-OMs}, \text{-H}\}, \{\text{=N-OH}\}$ ). The stereochemistry of the new compounds and the reduction conditions were studied. The value of this new route to amino-sugars within 6 steps from acetylfuran (30% total yield) is that the products can be easily converted to glycosides.

All the above compounds were tested against  $G^+$  and  $G^-$  bacteria and were found inactive against  $G^-$ , while their activity against  $G^+$  bacteria were of significant importance (1-5 ppm). Compounds III showed small activity against  $G^+$  bacteria. Their activity was, however, increased in the order of  $\{\text{=O}\} < \{\text{-OH}, \text{-H}\} < \{\text{-NHAc}, \text{-H}\}$ , regarding the =X substituent.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reid W.M., "Diseases of Poultry", 6th Ed., 1975, Iowa S.U.P. Ames, 942-989.
2. Tyzzer E.E., Theiler H.L., Jones E.E., Am.J.Hyg., 1932, 15, 319-93.
3. Ryley J.F., Betts M.J., "Coccidiosis Symposium", Imperial Chem. Ind. Ltd, London, 1977.
4. Edgar S.A., Auburn Vet., 1959, 10, 79-81, 116.
5. Edgar S.A., Flanagan C., Tam K.F., Bond D., Poultry Sci., 1968, 47, 1668.
6. a) Shumard R.F., "Resistance to anticoccidials", "Coccidia Further Prospects Their Control, Int. Symp.", 1979, 48-51.  
b) Ryley J.F., Adv. Vet. Sci. Comp. Med., 1980, 24, 99-120.
7. a) Waletzky E., Neal R., Hable I., J. Parasitol., 1945, 40, 24.  
b) Cuckler A.C., Malanga C.M., J. Parasitol., 1955, 41, 302-11
8. McLoughlin D.K., Gardiner J.L., J. Parasitol., 1961, 47, 1001-6
9. Herrick C.A., Holmes C.E., Vet. Med., 1936, 31, 390-2.
10. Levine P.P., Cornell. Vet., 1939, 29, 309-20.
11. Grenel E., Tieraerztl Umsch., 1967, 22, 25-6, 31-3/Chem. Abstr., 1966, 65:1743d
12. Piskov V.B., Osanova L.K., Koblova I.A., Z. Org. Khim., 1969, 5, 1642-8
13. Rogers E.F., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1962, 98, 412-29.
14. Cuckler A.C., Garzillo M., Malanger C., McManus E.C., Poultry Sci., 1960, 39, 1241
15. Ohkubo Y., Ikeda M., Tsunoda K., Bull. Off. Int. Epiz., 1955, 44, 216-31.
16. Bowie R.A., Cairns J.P., Grant M.S., Hays A., Jones W.G.M., Ryley J.F., Nature, (London), 1967, 214, 1349.
17. Ryley J.F., Wilson R.G., J. Parasitol., 1968, 58, 664-8.
18. Jeffers T.K., Challey J.R., Despain W.J., Poultry Sci., 1971, 50, 1588.
19. Challey J.R., Jeffers T.K., J. Parasitol., 1973, 59, 502.
20. Kantor S., Kenett Jr, R.L., Waletzky E., Tomrufcik A.S., Science, 1970, 168, 373-4
21. Reid W.M., Kowalski L.M., Taylor E.M., Johnson J., Avian. Dis., 1970, 14, 788-96.
22. Miller M.W., U.S. Patent, 3912723, (1968).
23. Ryley J.F., Wilson R.G., Betts M.J., Parasitology, 1974, 68, 69.
24. Σύνοψη ανασκόπηση αντικοκκιδιακών βλ. παρ. 1 και 3.
25. Coggeshall L.T., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1938, 38, 768.
26. Levine P.P., J. Parasitol., 1940, 26, 233.
27. Tsunoda K., Bull. Nat. Inst. Anim. Hlth., (Japan), 1963, 3, 133-41.
28. Yvorè P., Recl. Méd. Vét., 1968, 144, 1059-73.
29. Horton-Smith C., Taylor E.L., Vet. Rec., 1945, 57, 35.

30. Ryley R.W., Levy L., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1973, 142, 1168.
31. a) Siegman K., Otfzied T., Pract. Tiezarzt., 1982, 63(5), 463-5  
b) J. Antibiot. (Tokyo), 1969, 22, 161/1974, 27, 884/1975, 28, 118.
32. Shumard R.F., Callender M.E., Antimicrob. Agents Chemother., 1967, 369-77
33. Reid W.M., Taylor E.M., Jonson J., Trans. Am. Micr. Soc., 1969, 88, 148-59.
34. Estrada-O S., Rightmire B., Lardy H.A., Antimicrob. Agents Chemother., 1967, 279-88
35. a) Lardy H., Fed. Proc., 1968, 27, 1278.  
b) Pressman P.C., Fed. Proc., 1968, 27, 1283.
36. Cavill G., Laing O., Williams P., Aust. J. Chem., 1969, 22, 2145-60.
37. Achmatowicz O. Jr., Bukowski P., Szechner B., Swierchowska Z., Zamojski A., Tetrahedron, 1971, 1973-96.
38. Lefebvre Y., Tetrahedron Lett., 1972, 133-6.
39. Zamojski A., Banaszek A., Grynkiewicz G., Adv. in Carbohydr. and Biochem., 1982, 40, 1-129.
40. Ferland J.M., Lefebvre Y., Deghengi R., Wiesner K., Tetrahedron Lett., 1966, 3617
41. Laliberte R., Medawar G., Lefebvre Y., J. Med. Chem., 1973, 16, 1084-9.
42. Georgiadis M.P., J. Med. Chem., 1976, 19, 346-9.
43. a) Clauson-Kaas N., K. Dan. Vidensk. Selsk. Mat.-Fys. Med., 1947, 6, 24/Chem. Abstr. 1948, 42:1930f  
b) Elming N., Advan. in Org. Chem., Vol. 2, 67-103. Ανασκ. 1-4 προσθηκών σε φουράνια.
44. a) Weeks P.D., Kuhla D.E., Allingham R.P., Watson H.A., Wlodecki B., Carbohydr. Res., 1977, 56, 195.  
b) Weeks P.D., Brennan T.M., Brannegan D.P., Kuhla D.E., Elliot M.L., Watson H.A., Wlodecki B., Breitenbach R., J. Org. Chem., 1980, 45, 1109-13.
45. Böesenken J., Rec. Trav. Chim., 1931, 50, 1023.
46. Corey E.J., Suggs W.J., Tetrahedron Lett., 1975, 31, 2647-50.
47. Piancatelli G., Scettri A., D'Auria M., Tetrahedron Lett., 1977, 25, 2199-200.
48. Piancatelli G., Scettri A., D'Auria M., Synthesis, 1982, R, 245.
49. Georgiadis M.P., Lefebvre Y., Chem. Chron., New Ser., 1983, 12, 45-54.
50. Tatsuya Shono, Yoshihiro Matsumura, Tetrahedron Lett., 1976, 17, 1363-4
51. Fraser-Reid B., McLean A., Usherwood E.W., Yunker M., Can. J. Chem., 1970, 48, 2877
52. Hanessian S., Tyler P.C., Chapleur Y., Tetrahedron Lett., 1981, 22, 4583-6
53. Lichtenthaler F.W., Jarglis V.P., Angew. Chem., 1982, 94(2), 140-1, και αναφορές.
54. Paulsen H., Eberstein K., Koebernick W., Tetrahedron Lett., 1974, 49-50, 4377-80.
55. Koga K., Yamada S., YonM., Mizoguchi T., Carbohydr. Res., 1974, C9-C11.
56. Skinnemoen K., Undhein K., Acta Chem. Scand., 1980, 34B, 295-7.
57. Toromanoff E., Top. Stereochem., 1967, 2, 157.

58. Karplus M., J.Chem.Phys., 1960, 33, 1842-9.
59. Karplus M., J.Chem.Phys., 1959, 30, 11-5.
60. Karplus M., J.Am.Chem.Soc., 1963, 85, 2870-1.
61. Garbisch E., J.Am.Chem.Soc., 1964, 86, 5561-4.
62. Eliel E.L., Allinger N.L., Angyal S.T., Morrison G.A., Conformational Analysis, New York, 1965, p. 376.
63. Achmatowicz O.Jr, Burzyhska M.H., Pol.J.Chem., 1979, 53, 265-76.
64. Laliberte R., U.S.Patent, 3707482: Chem.Abstr., 1973, 79: 524.
65. a) Achmatowicz O.Jr at all., Rocz.Chem., 1973, 47, 99-114, b) στο  $\delta$ λο, 1975, 49, 1715-24, γ) στο  $\delta$ λο, 1976, 50, 719-27, δ) στο  $\delta$ λο, 1968, 42, 453-9, ε) στο  $\delta$ λο, 1976, 50, 1535-43.
66. a) Achmatowicz O.Jr at all., Carbohydr.Res., 1976, 50, 23-33, β) στο  $\delta$ λο, 1977, 54, 193-8.
67. a) Achmatowicz O.Jr at all., Tetrahedron Lett., 1972, 1205-8, β) Can.J.Chem., 1975, 53, 2524-9, γ) Tetrahedron, 1976, 32, 1051-4.
68. Brimacombe J.S., Hanna R., Mather A.M., Weakley T.J.R., J.Chem.Soc.Perkin Trans.I, 1980, 273-6.
69. Lichtenthaler F.W., Nishiyama S., Jarzlis P., Angew.Chem., 1979, 91, 1001-2.
70. Lichtenthaler F.W., Sakakibara T., Egert E., Chem.Ber., 1980, 113, 471-88.
71. Fitzsimmons B.J., Plauman D.E., Fraser-Reid B., Tetrahedron Lett., 1973, 3925-8
72. Fraser-Reid B., Walker D.L., Can.J.Chem., 1980, 58, 2694-702.
73. Fitzsimmons B.J., Fraser-Reid B., J.Am.Chem.Soc., 1979, 101, 6123-5.
74. Wiesner K., Tsai T., Jäggi F., Tsai C., Gray G., Helv.Chem.Acta, 1982, 65, 2049-60
75. Fraser-Reid B., Jarosz S., Tetrahedron Lett., 1981, 22, 2533-4.
76. Isobe M., Ichikawa Y., Goto T., Tetrahedron Lett., 1981, 22, 4287-90.
77. Ireland R.E., Daub J.P., J.Org.Chem., 1981, 46, 479-85.
78. Ireland R.E., Wuts P.G., Ernst B., J.Am.Chem.Soc., 1981, 103, 3205-7.
79. Ziegler F.E., Thottathil J.K., Tetrahedron Lett., 1981, 22, 4883-6.
80. DeShong P., Ramesh S., Perez J., Bodish C., Tetrahedron Lett., 1982, 23, 2243-6.
81. Srivastava R.M., Carthy B.J., Fraser-Reid B., Tetrahedron Lett., 1974, 25, 2175.
82. Jones G., Tetrahedron Lett., 1974, 26, 2231-4.
83. Torii S., Tanaka H., Takao H., Bull.Soc.Chem.Japan, 1977, 50, 2823-4.
84. Card P.J., J.Org.Chem., 1982, 47, 2169-73.
85. Podkletnov N.E., Markhini E.K., Origins Life, 1981, 11(4), 303-15.
86. Ledderhose K., Z.Physiol.Chem., 1878, 2, 213.
87. Fischer E., Leuchs M., Ber., 1902, 35, 3787.
88. Barker S., Foster A., Stacey M., Webber J., J.Chem.Soc., 1958, 2218.

89. Polonovski M., Lespagnol A., Bull. Soc. Chim. Biol., 1933, 15, 320.
90. a) Walch E., Deut. Med. Wochschr., 1956, 81, 661.  
b) Kuhn R., Angew. Chem., 1957, 69, 23.
91. Côté R., Morgan W., Nature, 1956, 178, 1171.
92. a) Park E., J. Biol. Chem., 1952, 194, 885.  
b) Strange G., Kent B., Biochem. J., 1959, 71, 333.
- 93.
94. Stryer L., Biochemistry, 1975, Freeman and Company, 754-65.
95. Γενική βιβλιογρ. αμινοσακχάρων.  
α) Stacey M., Adv. in Carbohydr. Chem., 1946, 2, 161/β) στο έδλο, 1958, 13, 237/  
γ) Foster A., Horton D., στο έδλο, 1959, 14, 213-82/δ) Heath E.C., Ann. Rev. Biochem., 1971, 40, 29-56/ε) Marshall R.D., στο έδλο, 1972, 41, 673-702.
96. Perlman D., Prog. Ind. Microb., 1967, 6, 1.
97. Brockmann H., Fortschr. Chem. Org. Naturst., 1963, 21, 121.
98. Keller-Schierlein W., Fortschr. Chem. Org. Naturst., 1973, 30, 313.
99. Rinehart K.L., Jr, Stroshane R.M., J. Antibiot., 1976, 29, 319-53.
100. Rinehart K.L., Jr, Suami T., Aminocyclitol Antibiotics, 1980, ACS Sym. Ser. 125.
101. Benveniste R., Davis J., Antimicrob. Agents Chemother., 1973, 4, 402.
102. Wolff M.E., Burger's Medicinal Chem. 4th Ed., 1981, Vol. II, 174-268, WILEY-INT,
103. Βλ. παρ. 39. Ανασκ. στη σύνθεση σακχάρων από μη σακχαρούχο υπόστρωμα.
104. α) Guthrie R.D., Murphy D., J. Chem. Soc., 1965, 6956.  
β) Williams D., Jones J., Can. J. Chem., 1967, 45, 7.  
γ) Brimacombe J., Bryan J., Husain A., Stacey M., Tolley M., Carbohydr. Res., 1967, 3, 318  
δ) Stevens C., Blumbergs P., Otterbach D., J. Org. Chem., 1966, 31, 2817.  
ε) Brimacombe J., Ching O., Stacey M., Carbohydr. Res., 1968, 8, 498.  
ζ) Richardson A., Carbohydr. Res., 1967, 4, 422.
105. α) Lawton B., Szarek W., Jones J., Chem. Commun., 1969, 47, 787.  
β) Horton D., Luetzow A., Carbohydr. Res., 1968, 7, 101.
106. α) Guthrie R., Murphy D., J. Chem. Soc., 1963, 5288.  
β) Marsh J., Mosher C., Acton E., Goodman L., Chem. Commun., 1967, 973.  
γ) Hanessian S., Haskell T., J. Org. Chem., 1965, 30, 1080.
107. Gryniewicz G., Kuswik G., Pol. J. Chem., 1980, 54, 1319-22.
108. Gregersen N., Pedersen C., Acta Chem. Scand., 1972, 26, 2695-702.
109. α) Boyer J., Cantr F., Chem. Rev., 1954, 54, 1.  
β) Sheradsky T. "The Chem. of the Azido Group", Patai S., Interscience Ed., New York, 1971, Chapter 6.  
γ) Boyer J., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 5865.  
δ) Corey E., Nicolaou K., Balanson R., Machida Y., Synthesis, 1975, 590.

110. Βλ. παρ. 109 α, β, γ, δ.
111. Rolla F., J. Org. Chem., 1982, 47, 4327-9.
112. α) Stanovnik B., Tiesler M., Tetrahedron, 1967, 23, 387,  
β) Adaki T., Yamada Y., Inoue I., Synthesis, 1976, 815.  
γ) Stanovnik B., Tiesler M., Polanc S., Grasner M., Synthesis, 1978, 65.  
δ) Polanc S., Stanovnik B., Tiesler M., Synthesis, 1980, 830.
113. Ferris A., Johnson G., Gould F., Latourette H., J. Org. Chem., 1960, 25, 492.
114. Graham S., Williams A., Tetrahedron, 1965, 21, 3263.
115. Lycan W., Puntambeker S., Marvel C., Org. Synth. Coll. Vol. 2., 318, 1943.
116. House H.O., "Modern Synthetic Reaction", 2nd Ed., BENJAMIN: INC: 210-3.
117. Sahara Y., Sasaki F., Maeda K., Umezawa H., Ohno M., J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 6559.
118. Moggridge R., Neuberger A., J. Chem. Soc., 1938, 745.
119. Roseman S., Ludowieg J., J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 301-2.
120. Levene P., J. Biol. Chem., 1941, 137, 29.
121. Whistler R., Wolfrom M., "Meth. in Carbohyd. Chem.", Vol. I, 1962, AP, p. 454.
122. a) Zimmerman H., Kulkarni S., Ann. Chem., 1963, 663, 174-7.  
b) Miyai K., Zimmerman H., Gross P., J. Org. Chem., 1969, 34, 1635-7.
123. Umezawa S., Takagi Y., Tsuchiya T., Bull. Soc. Chem. Japan, 1971, 44, 1411-5
124. Παρ. 121, Vol. II, 1963, p. 211-98.
125. David S., Lubineau A., Nouveau J. Chim., 1977, 1, 375-6.
126. Paulsen H., Tietz H., Koebernick W., Sinnwell V., Chem. Ber., 1980, 113, 2616-23
127. Lemieux R., Georges F., Smiatacz Z., Can. J. Chem., 1981, 59, 1433-8.
128. a) Rinehart K.L. Jr., Microbiol., 1979, 307.  
b) Παρ. 98, σελ. 335-70.
129. Browne S., Adv. Pharmacol. Chemother., 1969, 7, 211.
130. Koelling at all, Drugs Future, 1978, 3, 377.
131. Das B., Boykin D., J. Med. Chem., 1974, 17, 372.
132. Bayer AG, French Patent, 2154568, 1971.
133. Merck, U.S. Patent, 3746766, 1971.
134. Abbedy M., Kandeel M., Z. Naturforsch., B, 1979, 34, 1149.
135. Waring M., Chem. Ind. (London), 1975, 105.
136. Brown N., Wright G., Pharmacol. Ther., Part A, 1977, 1, 437.
137. Müller C., Schweig A., Mock W., J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 280.
138. Miller M., Mylari B., Howes H., Figdor S., Lynch M., Lynch J., Gupta S., Chap-  
pel L., Koch R., J. Med. Chem., 1981, 24, 1337-42.
139. Riley R., Levy L., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1973, 142, 1166.

140. Grynkievicz, G., Synth. Commun., 1978, 8, 491-6/Synthesis, 1979, 364-5.
141. Boivin J., Monneret C., Pais M., Tetrahedron Lett., 13, 1111-4, 1978.
142. Hanessian S., Roy R., J. Am. Chem. Soc., 1979, 5839-41, 101.
143. Szmant H., Palopoli F., J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1757-60.
144. Hartman W., Smith L., Dickey J., Org. Synth., 1934, 14, 36-8.
145. Price C., Stacy G., Org. Synth., 14-5.
146. a) Gilman H., Breuer F., J. Am. Chem. Soc., 1934, 56, 1123.  
b) Ramanathan V., Levine R., J. Org. Chem., 1962, 27, 1216.
147. Wakefield B., "The Chemistry of Organolithium Comp.", 1974, Pergamon Press.
148. Hartough H., Kosak A., J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 1012-3.
149. Yamaguchi M., Analyt. Chem., 1958, 7, 210.
150. McDonald R., Steppel R., Dorsey J., Org. Synth., 1970, 50, 15-8.
151. Harville R., Reed S., J. Org. Chem., 1968, 33, 3976-7.
152. Singn B., Pandey L., Sharma J., Pandey S., Tetrahedron, 1982, 38, 169-72.
153. Tagaki W., Kikukawa K., Ando K., Oae S., Chem. Ind. (London), 1964, 1624.
154. Laliberte R., U.S., 3631175, 1970/Chem. Abstr., 76:140773y
155. Γεωργιάδης Μ., Χαρουτουσιάν Σ., Αδημοσέυτη εργασία.
156. Katritzky A., Simmons P., Quart. Rev., 1959, 13, 353.
157. Shapiro B., Gattuso M., Hepfinger N., Shone R., White W., Tetrahedron Lett., 1971, 219-22.
158. Allinger N., Tribble M., Tetrahedron Lett., 1971, 3259-62.
159. a) Παρ. 62.  
b) Szarek W., Horton D., "Anomeric Effect", 1979, Am. Chem. Soc., Symp. Ser. No 87.
160. Georgiadis M.P., Couladouros E.A., Polissiou M.G., Filippakis S.E., Mentzafos D., Terzis A., J. Org. Chem., 1982, 47, 3054-8.
161. Böhme H., Org. Synth. Coll. Vol. III, 1955, 619-21.
162. Nakanishi K., Solomon P., "Infrared Absor. Spectr." 1977, 2nd Ed., HOLDEN-DAY, 43.
163. Jackman L., Sternhell S., "NMR Spectr. in Org. Chem.", 2nd Ed., 1969, Pergamon Pr.
164. Hammer C., Loranger R., Schein P., J. Org. Chem., 46, 1521-31, 1981.
165. Herwen J., Foglia T., Swern D., J. Org. Chem., 1968, 33, 4029-33.
166. Wiley P., Herr R., Jahnke K., Chidester C., Miszak S., Spaulding B., Argoudelis A., J. Org. Chem., 1979, 44, 9-16.
167. Saitō H., Terasawa I., Ohno M., Nukada K., J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 6696-703.
168. Παρ. 163, σελ.
169. Achmatowicz O. Jr., Burzynska M., Tetrahedron, 1982, 38, 3507-13.
170. Isobe M., Ichikawa Y., Goto T., Tetrahedron Lett., 1981, 22, 4287-90.
171. Coxon B., Jennings H., McLauchlan K., Tetrahedron, 1967, 23, 2395-412, και αναφορές αυτού.

172. Valente E., Santersiero B., Schomaker V., J.Org.Chem., 1979, 44, 798-802.
173. Bock K., Pedersen C., Advances in Carbohydr.Chem. and Biochem., 1983, 41, 27-66.
174. Levy G., Lichter R., Nelson G., "<sup>13</sup>C NMR Spectr.", 1980, "2Ed. Wiley-Int 279-87.
175. a) Dorman D., Roberts J., J.Am.Chem.Soc., 1971, 93, 4463-72.  
b) Bock K., Pedersen C., Acta Chem.Scand., Ser.B, 1975, 29, 258-64.
176. Eliel E., Pietrusiewicz, Topics in <sup>13</sup>C NMR Spectr., Vol.3, 1979, p.208.
177. Wehrli F., Wirthlin T., "Interpretation of <sup>13</sup>C NMR spectra", 1976, HEYDEN.
178. Maciel G., Sevitsky B., J.Phys.Chem., 1965, 69, 3925-9.
179. a) Bock K., Pedersen C., J.Chem.Soc.Perkin Trans.2, 1974, 293-7.  
b) Takeda T., Sugiura Y., Ogihara Y., Shibata S., Can.J.Chem., 1980, 58, 2600-3.
180. Παρ. 177, σελ.
181. Blackwood J., Gladys C., Loening K., Petrarca A., Rush J., J.Am.Chem.Soc., 1968, 90, 509-10, Ονοματολογία οξειμών.
182. Lemieux R., Nagabhushan T., James K., Can.J.Chem., 1973, 51, 1-6, 7-18.
183. Landini D., Rolla F., Org.Synth., 1978, 58, 143-6.
184. Szmant H., Irwin D., J.Am.Chem.Soc., 1956, 78, 4386-9.
185. Holder N., Chem.Rev., 1982, 82, 287-332.
186. Achmatowicz O. Jr., Gryniewicz G., Bull.Acad.Pol.Sci.Ser.Chim, 1973, 21, 181.
187. Holder N., Fraser-Reid B., Tetrahedron, 1973, 29, 4077.
188. McLafferty F., Anal.Chem., 1959, 31, 82.
189. Biemann K., "Mass Spectrometry Org.Chem.Applications" McGRAW-HILL, 1965
190. Kingston O., Henion J., Org.Mass Spectrometry, 1970, 3, 413-4.
191. Kochetkov N., Chizov O., Adv.in Carbohydr.Chem., 1966, 39-92.
192. Παρ.191, σελ.52.
193. Παρ.191, σελ.49.
194. Δυστυχώς στην Ελλάδα δεν υπάρχει η δυνατότητα για αντικοκκιδιακές δοκιμές, ούτε εκδηλώθηκε ενδιαφέρον από κανέναν. Έτσι δεν μπορέσαμε να εκτιμήσουμε όλες τις ενώσεις, αναγκαστήκαμε δε, για να έχουμε μια "πρώτη ιδέα" να καταφύγουμε στην πολυεθνική Lilly.
195. Στην Ελλάδα δεν υπήρχε η δυνατότητα για παρόμοια φάσματα.
196. Η σύγκριση γίνεται με επιφύλαξη, διότι στηρίζεται σε βιβλιογραφικά δεδομένα και πιθανώς να υπάρχουν μικρές διαφορές στις πειραματικές συνθήκες (βλ. και παρ. 194).
197. Γεωργιάδης Μ., Κουλαδούρος Η., Αδημοσίευτη εργασία.
198. Vogel A., "Practical Org.Chem.", LONGMAN, 3d ED., 1956, p.577.





## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	7
Α' ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦ. 1. ΚΟΚΚΙΔΙΩΣΗ .....	11
1.1. Σύντομη περιγραφή της ασθένειας .....	12
1.2. Προφυλάξεις .....	12
1.3. Θεραπεία της κοκκιδίωσης .....	13
1.4. Η χημειοθεραπεία της κοκκιδίωσης .....	13
1.5. Αντικοκκιδιακά .....	15
1.5.1. Σουλφοναμίδες και σουλφόνες .....	17
1.5.2. Ιονοφόρα .....	17
1.5.3. Πυρανόνες .....	18
ΚΕΦ. 2. ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ .....	19
2.1. Σύνθεση των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών .....	19
2.1.1. Ιστορικό .....	19
2.1.2. Μέθοδος Br <sub>2</sub> /όξινης υδρόλυσης .....	20
2.1.3. Μέθοδος υπεροξείων .....	21
2.1.4. Μηχανισμός της οξείδωσης των φουριλαλκοολών .....	22
2.1.5. Ηλεκτρολυτική μέθοδος .....	22
2.1.6. Από σάκχαρα .....	23
2.1.7. Άλλες μέθοδοι .....	24
2.2. Στερεοχημεία των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών .....	25
2.2.1. Συσχέτιση <sup>1</sup> H NMR και στερεοχημείας του συστήματος .....	26
2.2.2. Εφαρμογή της ελίωσης Karplus-Garbisch στις 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες .....	28
2.2.3. Περιπτώσεις με αδιευκρίνιστη στερεοχημεία ..	29
2.3. Παράγωγα των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών .....	29
2.3.1. Αντικοκκιδιακά .....	30
2.3.2. Σάκχαρα .....	32
2.3.3. Άλλα παράγωγα .....	33

ΚΕΦ. 3. ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΑ .....	37
3.1. Βασικά αμινοσάκχαρα. Κυτταρικές μεμβράνες .....	37
3.2. Αντιβιοτικά .....	39
3.3. Σύνθεση αμινοσακχάρων .....	42
3.4. Χρήση 2H-πυραν-3(6H)-ονών στη σύνθεση αμινοσακχα- ρων .....	46
3.5. Σημασία των συνθετικών αμινοσακχάρων. Μουτασύν- θεση .....	48
B' ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦ. 4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ .....	51
4.1. Σύνθεση αντικοκκιδιακών .....	51
4.2. Σύνθεση αμινοσακχάρων .....	53
4.3. Στεροχημική μελέτη .....	54
ΚΕΦ. 5. ΣΥΝΘΕΣΗ 2,2-ΔΙΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ 6-OH-2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)ΟΝΗΣ	55
5.1. Σύνθεση φουρφουρυλαλκοολών .....	55
5.2. Οξειδωση-μοριακός μετασχηματισμός (μετάθεση) φου- ρυλαλκοολών προς 6-OH-2H-πυραν-3(6H)-όνες με m-CPBA .....	58
5.3. Οξειδωση-μετάθεση φουρυλαλκοολών προς 6-OH-2H- πυραν-3(6H)-όνες με NBS .....	59
5.4. Οξειδωση-μετάθεση φουρυλαλκοολών προς 6-OH-2H- πυραν-3(6H)-όνες με PPA και PCC .....	62
ΚΕΦ. 6. ΣΥΝΘΕΣΗ 6-ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ 2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΗΣ .....	65
6.1. Σύνθεση 6-αιθέρων της 6-OH-2H-πυραν-3(6H)-όνης .	65
6.2. Σύνθεση 6-καρβαμιδικών εστέρων της 6-OH-2H-πυραν- 3(6H)-όνης .....	66
6.3. Σύνθεση 6-αιθέρων από 6-καρβαμιδικούς εστέρες της 2H-πυραν-3(6H)-όνης .....	68
6.4. Σύνθεση 6-εστέρων της 6-OH-2H-πυραν-3(6H)-όνης .	69
ΚΕΦ. 7. ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ 2,2-ΔΙΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ 2H-ΠΥΡΑΝ-3 (6H)-ΟΝΩΝ .....	71
ΚΕΦ. 8. ΣΥΝΘΕΣΗ 5H-ΠΥΡΑΝΟ-{3,2-d}-ΟΞΑΖΟΛ-2-ΟΝΩΝ .....	83
8.1. Σύνθεση 5H-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ-2,6-διονών ....	83
8.1.1. Οξειδωση αρωματικών θειαιθέρων με NBS σε ακε- τόνη .....	84
8.1.2. Στεροχημεία των 5H-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ- 2,6-διονών .....	86

8.2.	Σύνθεση 6-ΟΗ-5Η-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ-2-ονών ...	88
8.3.	Σύνθεση 6-οξιμο-5Η-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ-2-ονών	89
8.4.	Σύνθεση 6-ακετυλαμινο-5Η-πυρανο-{3,2-d}-οξαζολ-2-ονών .....	90
ΚΕΦ. 9.	ΠΡΟΣΘΗΚΕΣ ΤΥΠΟΥ MICHAEL ΣΕ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΕΣ ΚΑΙ ΕΝ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΑΝΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ .....	91
9.1.	Προσθήκες τύπου Michael σε 6-μεθοξυ-2,2-διυποκατεστημένες 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες .....	91
9.1.1.	Διαμόρφωση των προϊόντων Michael .....	92
9.1.2.	Αντίδραση 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών με Ακετυλ-CoASH	95
9.1.3.	Αναγωγή του καρβονύλιου in situ .....	96
9.2.	Προσθήκη -N <sub>3</sub> σε 6-εστέρες-2-μονο-υποκατεστημένων 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών .....	97
9.2.1.	Στερεοχημεία των 2-αζιδο-σακχάρων .....	98
9.2.2.	Διερεύνηση της στερεοχημείας των αζιδο-δεξοξυσακχάρων με <sup>13</sup> C NMR .....	105
9.3.	Σύνθεση 6-ακετυλο-5-αζιδο-3-οξιμο-2-μεθυλ-τετραυδρο-πυρανίων .....	107
9.4.	Σύνθεση μεσυλ-παραγώγων των αζιδο-δεξοξυσακχάρων .....	109
ΚΕΦ.10.	ΣΥΝΘΕΣΗ 1-Ο-ΑΚΕΤΥΛΟ-ΚΑΙ 1-Ο-ΜΕΘΥΛΟ ΑΜΙΝΟΣΑΚΧΑΡΩΝ ..	111
ΚΕΦ.11.	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΟΚΚΙΔΙΑΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ .....	113
ΚΕΦ.12.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	117
Γ' ΜΕΡΟΣ		
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....		121
Παρασκευή πρώτων υλών .....		123
Παρασκευή και πίνακες φυσικών σταθερών των νέων ενώσεων .....		124
Πίνακες IR .....		149
Πίνακες NMR .....		157
Ερμηνεία και πίνακες φασμάτων μάζας .....		165
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....		177
SUMMARY .....		179
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....		181
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....		189

ΠΑΡΟΡΑΜΑΤΑ

σελίδα	στοίχος	αντί	γράφ
7	12	ανθελμιντικές	ανθελμινθικές
15	19	ωκύστες	ωκύστεις
15	21	μίγματος	συνδυασμού
16	7	ροδενίνη	ροβενιδίνη
17	18	εισέρχονται	παραμβάνουν
17	19	φολικού	φυλλικού (φολικού)
18	12	ζωικές	ζωτικές
22	4	φουρυλαλκοόλης	φουρφοουρυλαλκοόλης
29	14	πυρανών	2H-πυραν-3(6H)-ονών
48	19	μεταλλαγμένος	μεταλλαγμένος
43	22	μεταλαχθεί	μεταλαχθεί
51	12	πλασμοδίων	πλασμοδίων
51	12	ελμινθών	ελμίνθων
57	20	φουρυλαλκοόλες	φουρφοουρυλαλκοόλες
58	4	φουρυλαλκοολών	φουρφοουρυλαλκοολών
59	13	-	-
62	12	-	-
63	6	φουρυλαλκοόλη	φουρφοουρυλαλκοόλη
65	3	6-υδροξυ-πυρανόνες	6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όν
96	21	τετραυδρο-5-αζιδο...	2H-τετραυδρο-5-αζιδο...
96	22	-	-
107	τίτλος	... 2-ΜΕΘΥΛ-ΤΕΤΡΑΥΔΡΟ-	... 2-ΜΕΘΥΛ-2H-ΤΕΤΡΑΥΔΡΟ-
111	6	... 1-Ο-μεθυλ-5-μεθυλ-5-4...	... 1-Ο-μεθυλ-5-4...
111	8	... θυλενοξυ -5-μεθυλ-5...	... θυλενοξυ -5...
141	2	... 2H-πυραν-3(6H)-όνης	... διυδρο-2H-πυραν-3(4H)-όνης
141	13	-	-
142	2	-	-
144	τίτλος πίνακα	... 2H-πυρανίων	... 2H-τετραυδρο-πυρανίων
145	-	-	-
146	1	... 4-Ο-μεσυλ-5-μεθυλ-2,3,6...	... 4-Ο-μεσυλ-2,3,6...
172	1	... 2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΕΣ	... ΔΙΥΔΡΟ-2H-ΠΥΡΑΝ-3(4H)-ΟΝΕΣ