



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ
ΧΗΜΕΙΑΣ**

ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΓΕΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

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

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΣΥΝΘΕΣΗΣ
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΑΚΑ ΦΤΩΧΩΝ N^4 -ΑΡΥΛΟ- N^1 -(β -D-
ΓΛΥΚΟΠΥΡΑΝΟΖΥΛΟ)ΚΥΤΟΣΙΝΩΝ**

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΕΙΡΗΝΗ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2019

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

Ανάπτυξη νέων πρωτοκόλλων σύνθεσης ηλεκτρονιακά φτωχών N^4 -αρυλο- N^1 -
(β -D-γλυκοπυρανοζυλο)κυτοσινών

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΕΙΡΗΝΗ

A.M.:171505

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Γκιμήσης Αθανάσιος, Αναπληρωτής Καθηγητής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αθανάσιος Γκιμήσης, Αναπληρωτής Καθηγητής

Δημήτρης Γεωργιάδης, Αναπληρωτής καθηγητής

Γιώργος Βουγιουκαλάκης, Επίκουρος καθηγητής

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

23/07/2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε η σύνθεση παραγώγων β-D-γλυκοπυρανοζυλο νουκλεοζιτών, πιθανών αναστολέων του καταλυτικού κέντρου της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου, ενός μορίου στόχου για την ανάπτυξη εν δυνάμει αντιδιαβητικών φαρμάκων. Ο κύριος στόχος της εργασίας ήταν η ανάπτυξη νέων πρωτοκόλλων σύνθεσης των επιθυμητών παραγώγων.

Τα μόρια στόχοι ανήκουν στην κατηγορία των N^4 -αρυλο- N^1 -(β-D-γλυκοπυρανοζυλο)κυτοσινών όπου οι αρυλο-ομάδες αποτελούν 2-αρυλο-βενζιμιδαζόλια ή N -αρυλοφθαλιμίδια. Το υπάρχον πρωτόκολλο σύνθεσης, το οποίο περιλαμβάνει την υποκατάσταση της 1,2,4-τριαζόλυλο-ομάδας στην 4-θέση προστατευμένων γλυκοπυρανοζυλο-πυριμιδινών από αρυλαμίνες, προσροφημένες σε silica gel ή σε διαλύτη DMSO, δεν είναι αποτελεσματικό στην περίπτωση ηλεκτρονικά φτωχών αρυλαμινών.

Για τον λόγο αυτό, αναπτύχθηκε ένα πρώτο συνθετικό πρωτόκολλο, όπου με χρήση όξινων συνθηκών, παρουσία πιβαλικού οξέος, κατέστη εφικτή η σύνθεση των επιθυμητών ενώσεων-στόχων σε καλές αποδόσεις, ιδιαίτερα στην περίπτωση των N -αρυλοφθαλιμιδίων.

Σε μία δεύτερη συνθετική προσέγγιση αναπτύξαμε πρωτόκολλο το οποίο βασίζεται σε μία αντίδραση τύπου Buchwald-Hartwig μεταξύ μίας προστατευμένης β-D-γλυκοπυρανοζυλοκυτοσίνης και αρυλο-ιωδιδίων με χρήση καταλύτη παλλαδίου. Η αντιστροφή της πολικότητας της αντίδρασης σε αυτό το σύστημα επέτρεψε την χρήση ηλεκτρονικά φτωχών αρυλοϊωδιδίων στην αντίδραση σύζευξης, με τελικά προϊόντα αντίστοιχα με το παραπάνω συνθετικό πρωτόκολλο.

Τέλος, υποκατάσταση της 1,2,4-τριαζόλυλο-ομάδας στην 4-θέση προστατευμένων γλυκοπυρανοζυλο-πυριμιδινών από ενολικά ιόντα μηλονικών εστέρων οδήγησε στη σύνθεση μίας νέας κατηγορίας πιθανών αναστολέων της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Οργανική Σύνθεση

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αναστολείς, φωσφορυλάση του γλυκογόνου, 2-αρυλο-6-αμινοβενζιμιδαζόλια, N -αρυλο-4-αμινοφθαλιμίδια, αντιστροφή πολικότητας

ABSTRACT

The present thesis deals with the synthesis β -D-glucopyranosyl nucleosides, potential inhibitors for the catalytic site of glycogen phosphorylase, a molecular target for the development for antidiabetic drugs. The main target of the thesis was the development of new synthetic protocols of N^4 -aryl- N^1 -(β -D-glucopyranosyl)cytosines, where the aryl groups correspond to 2-arylbenzimidazoles or N -arylphthalimides.

The previous synthetic protocol, developed in our laboratory, that entailed the substitution of an 1,2,4-triazolyl group at 4-position of protected glucopyranosylpyrimidines by arylamines, adsorbed in silica gel or dissolved in DMSO, was not efficient in the case of electronically poor arylamines.

For this reason, a first synthetic protocol was developed, where with the use of acidic conditions, in the presence of the pivalic acid, the synthesis of N -arylphthalimide substituted glucopyranosylpyrimidines was effected in good yields.

In a second synthetic approach, we developed a protocol based on a Buchwald-Hartwig reaction between a protected β -D-glucopyranosylcytosine and aryl iodides in a presence of palladium catalyst. The polarity reversal in the system allowed the use of electronically poor aryl iodides in the coupling reaction, obtaining final products similar with the ones obtained under the previous synthetic protocol.

Finally, substitution of the 1,2,4-triazolyl group in the 4-position of protected glucopyranosylpyrimidines by malonates lead to the synthesis of a new family of potential inhibitors of glycogen phosphorylase.

SUBJECT AREA: Organic synthesis

KEYWORDS: Inhibitors, glycogen phosphorylase, 2-aryl-6-aminobenzimidazoles, N -aryl-4-aminophthalimides, Umpolung

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ανθρώπους που βοήθησαν, ο καθένας με τον τρόπο του για την διεκπεραίωση και συγγραφή της παρούσας εργασίας. Έτσι, θα πρέπει να ξεκινήσω από τον επιβλέποντα καθηγητή μου, αναπληρωτή καθηγητή κύριο Γκιμήση Αθανάσιο για την ανάθεση του θέματος, την καθοδήγηση, την εμπιστοσύνη και τις συμβουλές του καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον αναπληρωτή καθηγητή κύριο Δημήτριο Γεωργιάδη, καθώς και τον επίκουρο καθηγητή κύριο Γεώργιο Βουγιουκαλάκη για τις εύστοχες υποδείξεις και συμβουλές. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τις κυρίες Εσθήρ Σακκή και Κατερίνα Πασχαλίδου για τη λήψη των φασμάτων μαζών ESI-MS, καθώς και την υποψήφια διδάκτορα Χριστιάνα Μαντζουράνη για τη λήψη φασμάτων HRMS.

Ακόμα, θα ήθελα να πω ένα τεράστιο ευχαριστώ στους φίλους-συναδέλφους που στάθηκαν αρωγοί στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας τόσο με χρήσιμες συμβουλές όσο και με ψυχολογική υποστήριξη όταν χρειάστηκε. Ευχαριστώ λοιπόν τον υποψήφιο διδάκτορα Κώστα Μαυρέα για την υπομονή του, τις χρήσιμες συμβουλές του και την ψυχολογική υποστήριξη από την πτυχιακή εργασία μέχρι και σήμερα. Παράλληλα, θέλω να ευχαριστήσω την συνάδελφο και πρώτα από όλα φίλη Κατερίνα Δαλαλάκη για την υποστήριξη της εντός και εκτός εργαστηρίου, καθώς επίσης και τον υποψήφιο διδάκτορα Περικλή Τσικούρη για τις πολύτιμες συμβουλές, την ψυχολογική υποστήριξη και την υπομονή του κατά την διάρκεια τόσο της εκπόνησης όσο και της συγγραφής της παρούσας εργασίας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω την παιδική μου φίλη Αλίκη Αποστόλου και την οικογένεια μου για την αμέριστη συμπαράσταση τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1	ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	25
1.1	Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου (GP).....	25
1.1.1	Δομικά χαρακτηριστικά και φυσιολογία του ενζύμου	25
1.1.2	Ο ρόλος της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.....	26
1.1.3	Ο ρόλος της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου στον καρκίνο.....	29
1.1.4	Σύνθεση αναστολέων της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου	30
1.2	Πυριμιδίνες.....	31
1.2.1	Παραγωγοποίηση N^4 -θέσης πυριμιδινών.....	32
1.2.2	Αντιστροφή πολικότητας (Umpolung) ³⁹	38
1.3	Χρήση της αντίδρασης υποκατάστασης στο εργαστήριο μας	40
2	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	43
3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ	47
3.1	Σύνθεση ετεροκυκλικών αρυλαμινών και αρυλοϊωδιδίων.....	47
3.1.1	Σύνθεση 2-υποκατεστημένων 6-αμινοβενζιμιδαζολίων	47
3.1.2	Σύνθεση <i>N</i> -αρυλο-4-αμινοφθαλιμιδίων.....	56
3.1.3	Σύνθεση αρυλοϊωδιδίων	62
3.2	Αντιδράσεις σύζευξης	66
3.2.1	Πυρηνόφιλη προσβολή από αρυλαμίνες παρουσία DMSO	66
3.2.2	Σύζευξη παρουσία πιβαλικού οξέος	68
3.2.3	Σύνθεση C^4-C^7 υποκατεστημένων πυριμιδινών.....	76
3.2.4	Αντιστροφή πολικότητας	80
3.3	Αποπροστασία.....	84
3.4	Συμπεράσματα.....	86
4	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	89

4.1	Γενικό πειραματικό μέρος	89
4.1.1	Όργανα και διατάξεις	89
4.2	Πειραματικές μέθοδοι	91
5	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	123

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Αντίδραση φωσφορόλυσης του γλυκογόνου από την GP ²	25
Εικόνα 2. Κρυσταλλογραφική δομή της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου (GP)	25
Εικόνα 3. Μεταβολική διαφοροποίηση καρκινικών κυττάρων	29
Εικόνα 4. ¹ H-NMR (Acetone-d ₆) της ένωσης 60c	52
Εικόνα 5. Το μίγμα της αντίδρασης αναγωγής του 6-νιτρο-2-(3-πυριδινυλο)-βενζιμιδαζολίου υπό ακτινοβολή στα 365 nm.	54
Εικόνα 6. ¹ H-NMR του 6-αμινο-2-(3-πυριδινυλο)βενζιμιδαζολίου 52a.....	55
Εικόνα 7. Φάσμα ¹ H NMR 52c (a) και 52ci (b) σε DMSO-d ₆	56
Εικόνα 8. ¹ H-NMR (CDCl ₃) 4-νιτροφθαλικού ανυδρίτη (69).....	58
Εικόνα 9. ¹ H NMR της ένωσης 68c (DMSO-d ₆).....	60
Εικόνα 10. Αιθανολικό διάλυμα του 4-αμινο- <i>N</i> -(πυριδιν-4-υλο)φθαλιμιδίου υπό ακτινοβολή στα 365 nm.	61
Εικόνα 11. Φάσμα ¹ H NMR (CDCl ₃) της αμίνης 53c.....	62
Εικόνα 12. Απομάκρυνση της περίσσειας του I ₂ ως ιωδιούχο άλας παρουσία Na ₂ S ₂ O ₃	64
Εικόνα 13. Φάσμα ¹ H-NMR (DMSO-d ₆)της ένωσης 39a ύστερα από καταβύθιση από CHCl ₃	72
Εικόνα 14. Φάσμα ¹ H NMR (DMSO-d ₆) της ακαθάριστης 39c.	75
Εικόνα 15. Σύγκριση των φασμάτων ¹ H NMR (CDCl ₃) των 80a και 80b ..	77
Εικόνα 16. ¹ H NMR της ένωσης 55 σε DMSO-d ₆	81
Εικόνα 17. Φάσμα ESI-MS της α/α 4.....	84

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Εκτιμώμενες τιμές IC ₅₀ ³⁸	44
Πίνακας 2. Σύνθεση βενζιμιδαζολίων	49
Πίνακας 3. Συνθήκες αναγωγής νιτρο-ομάδων	54
Πίνακας 4. Αντίδραση αρυλαμινών με το νιτροφθαλικό ανυδρίτη 69.	58
Πίνακας 5. Αναγωγή νιτρο-ομάδων	61
Πίνακας 6. Συνθήκες ιωδίωσης	63
Πίνακας 7. Αντιδράσεις ιωδίωσης ⁶⁰	64
Πίνακας 8. Συνθήκες υποκατάστασης	67
Πίνακας 9. Βελτιστοποίηση συνθηκών σύνθεσης της ένωσης 79b	70
Πίνακας 10. Αποτελέσματα σύζευξης	73
Πίνακας 11. Αντιδράσεις σύζευξης τύπου Buchwald-Hartwig	82
Πίνακας 12. Απομάκρυνση ακετυλο-προστασίας	85

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Γλυκοζιτικά ανάλογα φυσικών νουκλεοζιτών ως αναστολείς της GP ¹²	30
Σχήμα 2. Η υποκατάσταση της 4-θέσης από την 2-αμινοακριδόνη έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της IC ₅₀ στα 72 nM	30
Σχήμα 3. Οι πιο γνωστές πυριμιδίνες	31
Σχήμα 4. Αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης του πυριμιδινικού δακτυλίου της ουρακίλης.....	31
Σχήμα 5. 5-φθορο-ουρακίλη.....	32
Σχήμα 6. Η N ⁴ -εξωκυκλική αμινομάδα της κυτοσίνης μπορεί να δράσει σαν πυρηνόφιλο	32
Σχήμα 7. Two step, one pot σύνθεση ενεργοποίηση και υποκατάσταση ¹⁹	33
Σχήμα 8. Συνθήκες: i) 1,2,4-τριαζόλιο, C ₆ H ₄ Cl ₃ O ₂ P, πυριδίνη, r.t., 3 μέρες, 74% ii) NH ₄ OH, 1,4-διοξάνιο, r.t., 1 ώρα, 89%	34
Σχήμα 9. Συνθήκες: i) 4.4 ισοδύναμα TBDMS-Cl, 8.8 ισοδύναμα ιμιδαζόλιο, ξηρό DMF, ο/η, 96% ii) 2.2 ισοδύναμα MsCl, 0.25 ισοδύναμα DMAP, τριαιθυλαμίνη, ξηρό DMF, 24 ώρες, 35% iii) 1.5 ισοδύναμα 10, THF, 20 ώρες, 65%, iv) 2 ισοδύναμα 10, καταλυτικό K ₂ CO ₃ , 6 ώρες, 40%	35
Σχήμα 10. Σύνθεση και υποκατάσταση 2'-δεοξυ-4-θειο-ουριδίνης ³⁰	36
Σχήμα 11. Ενεργοποιημένα παράγωγα θυμιδίνης (5a-b ³¹³² , 5c ³³ , 5d ³⁴ , 5e ³⁵ , 5f ²³ , 5g, 5h ³⁶).....	37
Σχήμα 12. Συνθετικό πρώτοκολλο των Maddess & Carter ³⁸	38
Σχήμα 13. Σύνθεση μη φυσικών παραγώγων νουκλεοζιτών ²²	38
Σχήμα 14. Πρώτη βιβλιογραφική χρήση προστατευμένης 2'-δεοξυκυτιδίνης ως πυρηνόφιλο σε αντίδραση πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης	39

Σχήμα 15. Χρήση καταλύτη Cu(II) και βορονικών οξέων ως εναλλακτική μέθοδος σύζευξης	39
Σχήμα 16. Αντίδραση τύπου Buchwald-Hartwig από την ομάδα του Wakabayashi. ²¹	40
Σχήμα 17. Ενεργοποιημένα παράγωγα β-D-γλυκοπυρανοζυλο ουρακίλης ⁴³	40
Σχήμα 18. Συνθήκες: i) HMDS, (NH ₄) ₂ SO ₄ , 120 °C, 5h, ποσοτικά, ii) Ac ₂ O, οξικό οξύ iii) TMSOTf, DCE, 85 °C, 1h, 75% iv) 1,2,4-τριαζόλιο, POCl ₃ , Et ₃ N, ACN, 0 °C, 85%, v) RNH ₂ , Silica gel, MW.	41
Σχήμα 19. Βελτιστοποιημένο πρωτόκολλο σύζευξης ¹³	42
Σχήμα 20. Αποτυχημένες απόπειρες σύνθεσης των ενώσεων 43	42
Σχήμα 21. Γενική δομή αναστολέων	43
Σχήμα 22. Γνωστοί N ⁴ -δικυκλικοί αρωματικοί υποκαταστάτες με ισχυρές σταθερές αναστολής της GP.	43
Σχήμα 23. Συνθετικοί στόχοι της παρούσας εργασίας.	45
Σχήμα 24. Ρετροσυνθετική απεικόνιση του σταδίου-κλειδιού.	45
Σχήμα 25. Ρετροσυνθετικό σχήμα της Umrolung στρατηγικής.....	46
Σχήμα 26. Ρετροσυνθετικό σχήμα μίας νέας κατηγορίας αναστολέων...46	
Σχήμα 27. 2-Αρυλο-6-αμινοβενζιμιδαζολία που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.....	47
Σχήμα 28. Γενικό ρετροσυνθετικό σχήμα σύνθεσης 2-αρυλο-6-αμινοβενζιμιδαζολίων	48
Σχήμα 29. Σύνθεση 2-αρυλο-6-αμινοβενζιμιδαζολίων από τους Eren & Bekdemir ⁴⁶	49
Σχήμα 30. Προτεινόμενος μηχανισμός αντίδρασης συμπύκνωσης φαινυλενοδιαμίνης-καρβοξυλικών οξέων κάτω από όξινες άνυδρες συνθήκες.....	51
Σχήμα 31. Αντίδραση νίτρωσης 2-(3-πυριδινυλο)βενζιμιδαζολίου και 2-(4-πυριδινυλο)-βενζιμιδαζολίου. ⁴⁸	53

Σχήμα 32. <i>N</i> -αρυλο-4-αμινοφθαλιμίδια.....	57
Σχήμα 33. Ρετροσυνθετικό σχήμα σύνθεσης <i>N</i> -αρυλο-4-αμινοφθαλιμιδίων	57
Σχήμα 34. Σύνθεση 4-νιτροφθαλιμιδίου ⁵⁶	60
Σχήμα 35. Πυρηνόφιλη προσβολή αρυλαμινών στο τριαζολο-παράγωγο	66
Σχήμα 36. Πιβαλικό οξύ	68
Σχήμα 37. Νέο πρωτόκολλο σύνθεσης αναστολέων	69
Σχήμα 38. Υποστρώματα που δοκιμάστηκαν με τη νέα μεθοδολογία	73
Σχήμα 39. Ρετροσυνθετικό σχήμα σύνθεσης C ⁴ -υποκατεστημένων πυριμιδινών	76
Σχήμα 40. Ρετροσυνθετικό σχήμα σύνθεσης C ⁴ -υποκατεστημένων πυριμιδινών	78
Σχήμα 41. Προτεινόμενος μηχανισμός αντίδρασης retro-Claisen.....	78
Σχήμα 42. Ρετροσυνθετικό σχήμα σύνθεσης C ⁴ -υποκατεστημένων πυριμιδινών	78
Σχήμα 43. Υποκατάσταση με στρατηγική αντίστροφης πολικότητας. ...	80
Σχήμα 44. Αμινόλυση του ενδιάμεσου 38	81

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

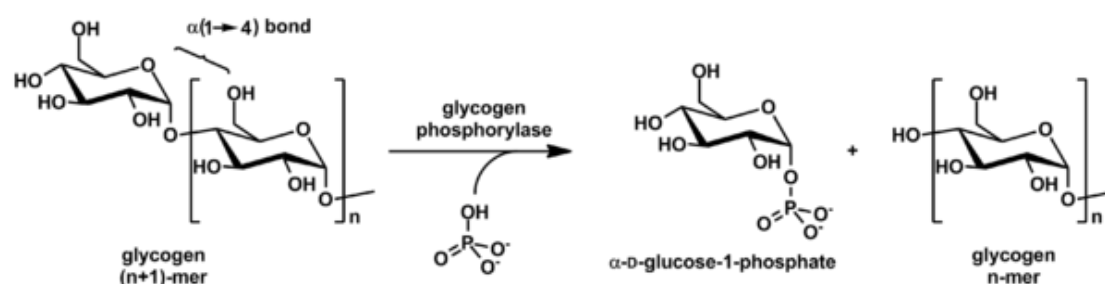
Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο εργαστήριο ορθολογικού σχεδιασμού φαρμάκων του αναπληρωτή καθηγητή κ. Αθανάσιου Γκιμήση, στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στα πλαίσια του διατμηματικού μεταπτυχιακού προγράμματος ειδίκευσης «Οργανική Σύνθεση και Εφαρμογές στην Χημική Βιομηχανία». Η εργαστηριακή έρευνα ξεκίνησε τον Οκτώβριο του 2017 και ολοκληρώθηκε τον Ιούνιο του 2019.

1 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου (GP)

1.1.1 Δομικά χαρακτηριστικά και φυσιολογία του ενζύμου

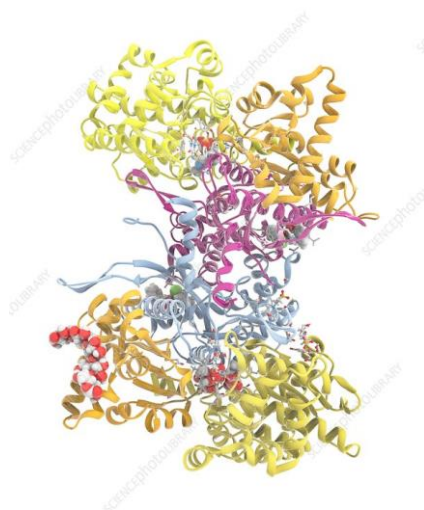
Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου (GP) είναι ένα ένζυμο που συναντάται τόσο σε μυϊκά όσο και σε ηπατικά κύτταρα, αλλά και στα αστροκύτταρα του εγκεφάλου, σε διαφορετικές ισομορφές.¹



Εικόνα 1. Αντίδραση φωσφορόλυσης του γλυκογόνου από την GP²

Η αντίδραση που καταλύεται από την φωσφορυλάση του γλυκογόνου είναι η διάσπαση του γλυκοζιτικού δεσμού από τα μη αναγωγικά άκρα του γλυκογόνου στον C-1, με την προσθήκη μίας ορθοφωσφορικής ομάδας, με τέτοιο τρόπο ώστε να διατηρείται η α-στεreoχημεία του ανωμερικού κέντρου (**Εικόνα 1**).³ Η δράση του ενζύμου έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση 1-φωσφορικής γλυκόζης, η οποία θα μετατραπεί από την φωσφογλυκομουτάση στην 6-φωσφορική γλυκόζη προκειμένου να αξιοποιηθεί από το κύτταρο σύμφωνα με τις τρέχουσες ανάγκες.¹

Εστιάζοντας στα δομικά χαρακτηριστικά του ενζύμου πρόκειται για ένα ομοδιμερές ένζυμο, όπου κάθε υπομονάδα των 97 kD συνίσταται από μία αμινο-τελική περιοχή αποτελούμενη από 480 αμινοξέα η οποία περιέχει την περιοχή πρόσδεσης του γλυκογόνου που απέχει 30 Å από το καταλυτικό κέντρο και από μία καρβοξυ-τελική περιοχή αποτελούμενη από 360 αμινοξέα (**Εικόνα 2**).^{4,5} Η αμινο- και καρβοξυ-τελική περιοχή



Εικόνα 2. Κρυσταλλογραφική δομή της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου (GP)

σχηματίζουν μία υδρόφοβη θηλιά, η οποία έχει βάθος 15 Å, στο τέλος της οποίας βρίσκεται το καταλυτικό κέντρο του ενζύμου.

Όλες οι ισομορφές του ενζύμου απαντώνται σε δύο αλληλομετατρεπόμενες μορφές: την φωσφορυλιωμένη και καταλυτικά ενεργή μορφή *a* και την μορφή *b*.³ Φωσφορυλίωση της σερίνης 14 από την κινάση της φωσφορυλάσης έχει ως αποτέλεσμα την μετατροπή της μορφής *b* στην αντίστοιχη *a*. Ταυτόχρονα, κάθε μορφή συναντάται σε δύο καταστάσεις, την κατάσταση *R* και *T*. Συνήθως η φωσφορυλιωμένη μορφή *a* βρίσκεται στην κατάσταση *R*, ενώ η ανενεργή στην κατάσταση *T*.

Οι ισομορφές του ενζύμου διαφοροποιούνται κυρίως στην ρύθμιση της λειτουργίας τους. Έτσι, η ηπατική ισομορφή απαντάται συνήθως στην καταλυτικά ενεργή μορφή *a* και την κατάσταση *R*, καθώς υπάρχει διαρκής ανάγκη για αποικοδόμηση γλυκογόνου, ενώ μεταπίπτει στην κατάσταση *T* όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι ικανοποιητικά. Αντίθετα, η μυϊκή ισομορφή της βρίσκεται συνήθως στην μορφή *b* και την κατάσταση *T* καθώς διασπά το γλυκογόνο μόνο όταν υπάρχει ανάγκη.

Στον εγκέφαλο, το γλυκογόνο αποθηκεύεται στα αστροκύτταρα κατά τη διάρκεια του ύπνου,⁶ συμβάλλοντας στη διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης του εγκεφάλου κάτω από στρεσογόνες καταστάσεις. Παρά το γεγονός ότι και οι νευρώνες διαθέτουν μηχανισμούς αποθήκευσης και αποικοδόμησης γλυκογόνου, τα εμπλεκόμενα ένζυμα παραμένουν υπό καθεστώς αυστηρής αναστολής, προκειμένου να προστατευθούν τα εγκεφαλικά κύτταρα από παθογένειες που σχετίζονται με το γλυκογόνο.

1.1.2 Ο ρόλος της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου αποτελεί εδώ και πολλά χρόνια μόριο-στόχο στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη. Ως σακχαρώδης διαβήτης καλείται ένα σύνολο μεταβολικών παθήσεων χαρακτηριζόμενων από υπεργλυκαιμία, η οποία προέρχεται είτε από ανεπαρκή έκκριση ή απόκριση στην ινσουλίνη, είτε από τον συνδυασμό των δύο καταστάσεων ως αποτέλεσμα διαταραχών στον μεταβολισμό λιπών, υδατανθράκων και πρωτεϊνών. Η χρόνια υπεργλυκαιμία είναι υπαίτια για μακροχρόνιες βλάβες τόσο στο νευρικό όσο και

στο καρδιαγγειακό σύστημα, γεγονός που την καθιστά μία θανατηφόρα μάστιγα της εποχής.⁷

Ο σακχαρώδης διαβήτης διακρίνεται σε 3 τύπους:

- Διαβήτης τύπου 1 ή νεανικός διαβήτης, ο οποίος οφείλεται στην αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος με αποτέλεσμα την ανεπαρκή ή πλήρη έλλειψη ινσουλίνης. Εμφανίζεται κυρίως σε νεαρές ηλικίες και αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με την λήψη ινσουλίνης.
- Διαβήτης τύπου 2, ο οποίος αποτελεί και την πλέον συχνά εμφανιζόμενη μορφή διαβήτη. Προκαλείται από την διαρκώς μειούμενη απόκριση του ήπατος στη δράση της ινσουλίνης και είναι κυρίως διατροφικά επαγόμενος.
- Διαβήτης κύησης

Η ηπατική φωσφορυλάση του γλυκογόνου ως ένζυμο-κλειδί στον μεταβολισμό των υδατανθράκων παίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Η παρουσία της ινσουλίνης δίνει το σήμα προκειμένου να σταματήσει η αποικοδόμηση του γλυκογόνου από την φωσφορυλάση του γλυκογόνου, ανακουφίζοντας τον οργανισμό από τις δυσμενείς συνέπειες της υπεργλυκαιμίας. Ωστόσο, η διατροφικά επαγόμενη μειωμένη απόκριση του ήπατος στη δράση της ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα την συνεχή διάσπαση γλυκογόνου, γεγονός που όχι μόνο δεν «ανακουφίζει» από τα συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας αλλά αντιθέτως τροφοδοτεί εκ νέου τον ήδη επιβαρυσμένο οργανισμό με νέο γλυκοζιτικό φορτίο.

Ένας από τους κυριότερους παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης είναι η παχυσαρκία. Ο ανθρώπινος οργανισμός παράγει την απαραίτητη ενέργεια για την διατήρηση της ομοιόστασής του και την δραστηριότητά του από την καύση υδατανθράκων, λιπαρών οξέων και πρωτεϊνών που λαμβάνει από την τροφή του, αξιοποιώντας κάθε ένα από αυτά μέσω διαφορετικών μεταβολικών οδών. Σε κάθε περίπτωση, στο τέλος της ημέρας η περίσσεια των «καυσίμων» αποθηκεύεται στα λιποκύτταρα με την μορφή τριακυλογλυκερολών. Όταν οι αποθήκες του λιπώδους ιστού κορεστούν, τα λιπαρά οξέα αποθηκεύονται σε άλλους ιστούς

όπως το πάγκρεας, το ήπαρ και τα αιμοφόρα αγγεία. Έτσι, η συγκέντρωση των λιπαρών οξέων στα κύτταρα αυξάνεται δραματικά σε σημείο που τα μιτοχόνδρια τους αδυνατούν να τα επεξεργαστούν, με αποτέλεσμα να συσσωματώνονται εκ νέου σε τριακυλογλυκερόλες και να αποθηκεύονται στο κυτταρόπλασμα. Η συσσώρευση τρικυλογλυκερολών στο κυτταρόπλασμα επάγει την έκφραση αγγελιοφόρων μορίων τα οποία οδηγούν σε αδρανοποίηση των υποδοχέων IRS (insulin-receptor substrate).¹ Η απενεργοποίηση των IRS έχει ως αποτέλεσμα την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Παράλληλα, η υψηλή συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα απαιτεί την συνεχή έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.³

Η διηνεκής ανάγκη για σύνθεση και απελευθέρωση ινσουλίνης, όπως συμβαίνει στον διαβήτη τύπου 2, έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση τόσο ινσουλίνης όσο και προ-ινσουλίνης στο ενδοπλασματικό δίκτυο των β-κυττάρων του παγκρέατος. Η αδυναμία του ενδοπλασματικού δικτύου να διαχειριστεί τις συσσωρευμένες πρωτεΐνες, έχει ως αποτέλεσμα μία κατάσταση που ονομάζεται στρες του ενδοπλασματικού δικτύου. Την κατάσταση αναλαμβάνουν να αναστρέψουν ειδικές πρωτεΐνες UPR (unfolded protein response), οι οποίες θα αναστείλουν την πρωτεϊνολύση, προσπαθώντας να ανακουφίσουν το ενδοπλασματικό δίκτυο από το στρες.¹ Αν οι μηχανισμοί του κυττάρου αποτύχουν, ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί απόπτωσης με αποτέλεσμα τον θάνατο των β-κυττάρων του παγκρέατος και τον πλήρως ανεπτυγμένο διαβήτη τύπου 2.¹

1.1.3 Ο ρόλος της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου στον καρκίνο

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η φωσφορυλάση του γλυκογόνου εκφράζεται σε 3 τύπους κυττάρων. Εκτός από τα υγιή κύτταρα, μελέτες ήδη από το 1982 υποδεικνύουν την έκφραση φωσφορυλάσης του γλυκογόνου και σε ορισμένους

τύπους καρκινικών κυττάρων όπως τα επιθηλιακά

καρκινικά κύτταρα ή τα κύτταρα του καρκίνου του

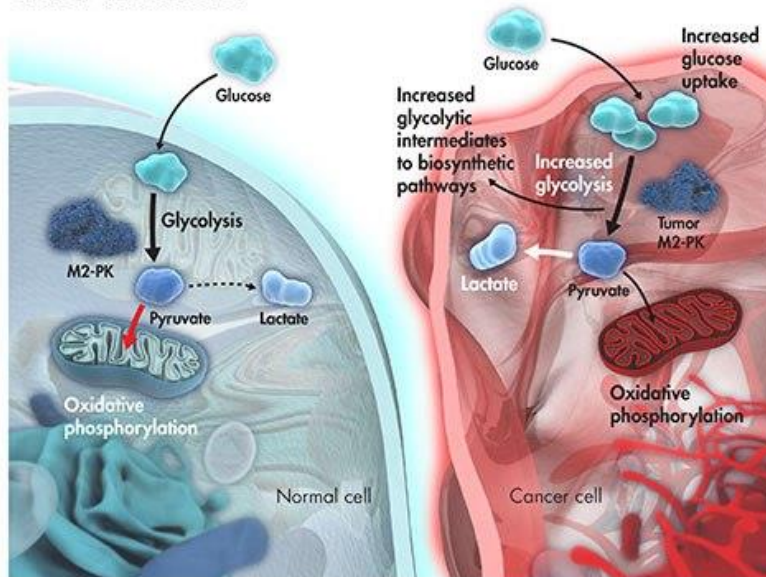
μαστού, χωρίς όμως

τα φυσιολογικά κύτταρα του ιστού να την εκφράζουν.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ισομορφή του

ενζύμου που

Cancer metabolism



Εικόνα 3. Μεταβολική διαφοροποίηση καρκινικών κυττάρων

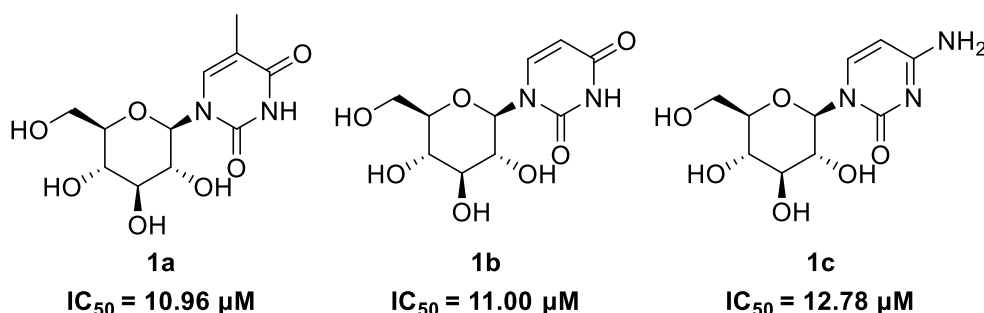
εκφράζεται είναι η εγκεφαλική, η οποία είναι επίσης παρούσα και στα εμβρυϊκά κύτταρα.⁸

Δεδομένης της ταχείας και ανεξέλεγκτης κυτταρικής διαίρεσης, τα καρκινικά κύτταρα έχουν τεράστιες ενεργειακές απαιτήσεις, με αποτέλεσμα να διαφοροποιούνται μεταβολικά σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα του ίδιου ιστού (**Εικόνα 3**⁹). Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι η συγκέντρωση του γλυκογόνου σε καρκινικά κύτταρα είναι ιδιαίτερα υψηλή, καθώς σε συνθήκες υποξίας (π.χ. το εσωτερικό ενός όγκου) το γλυκογόνο τροφοδοτεί με καύσιμα και πρώτες ύλες για βιοσύνθεση τα καρκινικά κύτταρα.¹⁰ Για τον λόγο αυτό, η φωσφορυλάση του γλυκογόνου θα μπορούσε να αποτελέσει μώριο-στόχο για την ανάπτυξη νέων αντικαρκινικών φαρμάκων.

Πράγματι, πρόσφατες μελέτες, οι οποίες αφορούσαν την αναστολή της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου σε καρκινικά κύτταρα του παγκρέατος έδειξαν όχι μόνο την αναστολή της ανάπτυξης του όγκου αλλά και την ελάττωση των καρκινικών κυττάρων.¹¹

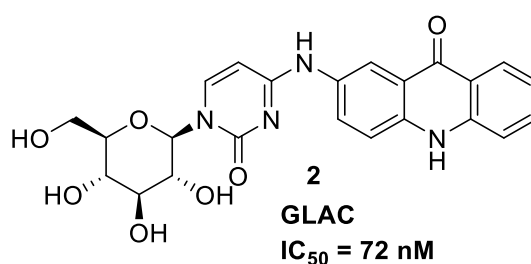
1.1.4 Σύνθεση αναστολέων της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου

Το εργαστήριο μας διαθέτει μακροχρόνια εμπειρία στην σύνθεση αναστολέων του καταλυτικού κέντρου της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου. Τα πειραματικά αποτελέσματα που προέκυψαν ύστερα από επαναλαμβανόμενους κύκλους ορθολογικού σχεδιασμού, κινητικά πειράματα και κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ, υποδεικνύουν ότι γλυκοζιτικά ανάλογα φυσικών νουκλεοζιτών εμφανίζουν σημαντική ανασταλτική δράση (**Σχήμα 1**) στη λειτουργία της GP.¹²



Σχήμα 1. Γλυκοζιτικά ανάλογα φυσικών νουκλεοζιτών ως αναστολείς της GP¹²

Η υποκατάσταση της εξωκυκλικής αμινομάδας της γλυκοπυρανοζυλοκυτοσίνης (**1c**) είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση των τιμών σταθεράς αναστολής. Ειδικότερα, η υποκατάσταση της 4-θέσης του πυριμιδινικού δακτυλίου από αρωματικά συστήματα οδήγησε σε ακόμη χαμηλότερες τιμές σταθεράς αναστολής, με τον GLAC¹³ (**Σχήμα 2**) να αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους αναστολείς που έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία.¹⁴

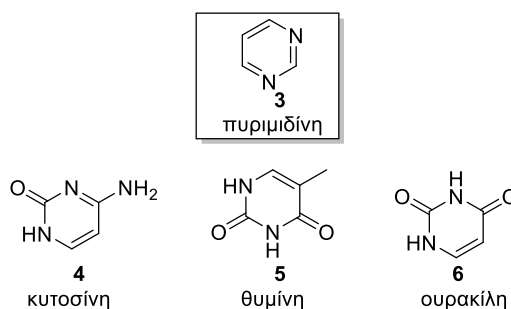


Σχήμα 2. Η υποκατάσταση της 4-θέσης από την 2-αμινοακριδόνη έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της IC_{50} στα 72 nM

Ωστόσο, η υποκατάσταση της 4-θέσης του πυριμιδινικού δακτυλίου δεν είναι πάντα εύκολη υπόθεση. Το γεγονός ότι οι πυριμιδίνες αποτελούν μόρια-φορείς της γενετικής πληροφορίας καθιστά εξαιρετικά ενδιαφέρουσα τη μελέτη της χημικής δραστηριότητας των ενώσεων αυτών.

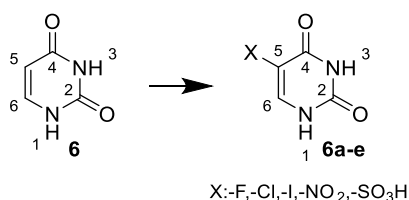
1.2 Πυριμιδίνες

Οι πυριμιδίνες αποτελούν ετεροκυκλικές ενώσεις με σημαντική βιολογική δράση. Πρόκειται για εξαμελείς δακτυλίους αποτελούμενους από 4 άτομα άνθρακα και 2 άτομα αζώτου. Οι πιο διαδεδομένες πυριμιδίνες δεν είναι άλλες από τις βάσεις που συναντώνται στα νουκλεϊκά οξέα του γενετικού υλικού, RNA και DNA, δηλαδή η θυμίνη, η κυτοσίνη και η ουρακίλη (**Σχήμα 3**).



Σχήμα 3. Οι πιο γνωστές πυριμιδίνες

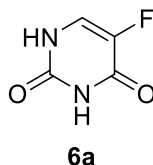
Η ιδιαίτερη συμπεριφορά που εμφανίζουν οι ενώσεις αυτής της κατηγορίας εγείρει την συνθετική «περιέργεια» της επιστημονικής κοινότητας ήδη από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, όταν η ομάδα του Johnson ανέφερε την υποκατάσταση της 5 θέσης της ουρακίλης (**6**) από ένα άτομο ιωδίου, ενώ η ομάδα του Bristol Wheeler πέτυχε την νίτρωση της ίδιας θέσης. Ταυτόχρονα, η ομάδα του Gabriel¹⁵ ήδη το 1905 ανέφερε την διυποκατάσταση της ουρακίλης από δύο άτομα χλωρίου στις θέσεις 2 και 4 με την χρήση οξυχλωριούχου φωσφόρου (POCl₃). Ακολούθησε μία πληθώρα δημοσιεύσεων οι οποίες αφορούσαν την υποκατάσταση/αλογόνωση της 5-θέσης της ουρακίλης που εμφανίζει και τη μεγαλύτερη δραστικότητα σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης (**Σχήμα 4**).



Σχήμα 4. Αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης του πυριμιδινικού δακτυλίου της ουρακίλης

Αξιοσημείωτη παραμένει η αντίδραση φθορίωσης της ουρακίλης **6** με την χρήση C₁₉XeF₆ από την ομάδα του R. Setton,¹⁶ από την οποία παρελήφθη σε

απόδοση 90% η 5-φθορο-ουρακίλη (**6a**, **Σχήμα 5**), ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντικαρκινικά φάρμακα μέχρι και σήμερα.¹⁷

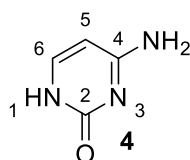


Σχήμα 5. 5-φθορο-ουρακίλη

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η θέση 5 του πυριμιδινικού δακτυλίου εμφανίζει την μεγαλύτερη δραστικότητα σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης. Δεδομένης της ύπαρξης δύο ατόμων αζώτου πάνω στον δακτύλιο, η ηλεκτρονιακή πυκνότητα εντοπίζεται κυρίως πάνω στα πιο ηλεκτραρνητικά άζωτα, αποπροασπίζοντας τον υπόλοιπο δακτύλιο. Οι θέσεις 2, 4 και 6 δέχονται την μεγαλύτερη αποπροάσπιση με αποτέλεσμα να είναι αδρανείς σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης, ενώ δεν εμφανίζουν σημαντική δραστικότητα ούτε σε αντιδράσεις πυρηνόφιλης υποκατάστασης.¹⁸

1.2.1 Παραγωγοποίηση N^4 -θέσης πυριμιδινών

Όπως θα αναλυθεί παρακάτω, σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η βελτιστοποίηση των συνθηκών για τον σχηματισμό C^4 - N πυριμιδινικών δεσμών από ασθενώς πυρηνόφιλες αρυλαμίνες ή η σύζευξη της ασθενώς πυρηνόφιλης 4-NH₂ της κυτοσίνης με αρυλομάδες.



Σχήμα 6. Η N^4 -εξωκυκλική αμινομάδα της κυτοσίνης μπορεί να δράσει σαν πυρηνόφιλο

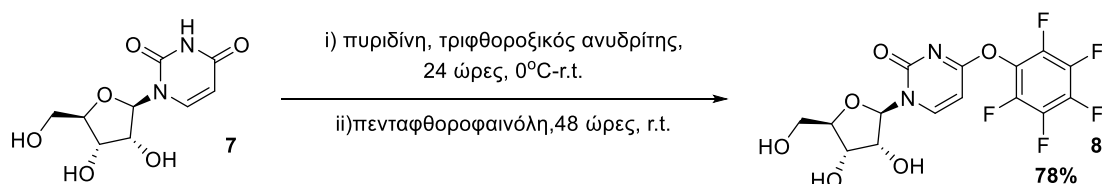
Για το σκοπό αυτό απαιτείται ενεργοποίηση του ηλεκτρονιόφιλου ή πυρηνόφιλου κέντρου της αντίδρασης και το ενδιαφέρον μας εστιάζεται στην εύρεση συνθηκών για την επίτευξη της επιθυμητής σύζευξης. Δεδομένου του γεγονότος ότι ακόμα και με την ενεργοποίηση της 4-θέσης του πυριμιδινικού δακτυλίου (**Σχήμα 6**) από τις παραπάνω μεθόδους η δραστικότητα της θέσης παραμένει χαμηλή, χρειάζεται επιπλέον έλεγχος στην επιλογή των συνθηκών. Για τον σκοπό αυτό στη βιβλιογραφία έχουν δοκιμασθεί τόσο όξινες όσο και

αλκαλικές συνθήκες, οι οποίες στοχεύουν σε διαφορετικού είδους ενεργοποίηση.

Έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία αντιδράσεις υποκατάστασης στην 4-θέση του πυριμιδινικού δακτυλίου ριβο-, αραβινο-, δεοξυ-, γλυκοπυρανοζυλο-ελεύθερων ή προστατευμένων νουκλεοζιτών.¹⁹⁻²³ Οι αντιδράσεις αυτού του τύπου λαμβάνουν χώρα είτε ύστερα από παραγωγοποίηση του καρβονυλίου στην θέση 4 της ουρακίλης ή της θυμίνης είτε με ενεργοποίηση της εξωκυκλικής αμινομάδας της κυτοσίνης προκειμένου να δράσει ως πυρηνόφιλο σε μία πιο σύγχρονη προσέγγιση.

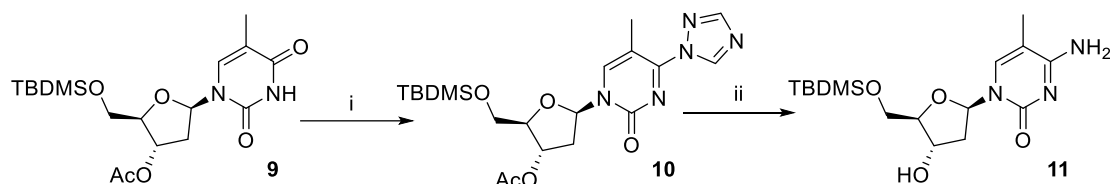
Το καρβονύλιο της 4-θέσης του πυριμιδινικού δακτυλίου μετατρέπεται συνήθως σε μία καλώς αποχωρούσα ομάδα προκειμένου να διευκολυνθεί η πυρηνόφιλη προσβολή στην συγκεκριμένη θέση. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι η Hilbert-Johnson²⁴ σύνθεση της κυτιδίνης ακολούθησε την συγκεκριμένη στρατηγική· αλκυλίωση του καρβονυλίου στην 4-θέση της ουριδίνης με μία αιθυλο-ομάδα και κατόπιν προσθήκη αμμωνίας είχαν ως αποτέλεσμα την μετατροπή της ουριδίνης στην αντίστοιχη κυτιδίνη. Ακόμη, ένα από τα πρώτα παραδείγματα ενεργοποίησης της 4-θέσης προέρχεται από την ομάδα του Vorbrüggen το 1995,²⁵ η οποία πέτυχε την επιθυμητή υποκατάσταση στην 4-θέση απροστάτευτης ουριδίνης παρουσία HMDS και οξέος Lewis. Η αντίδραση υποκατάστασης φαίνεται να ακολουθεί μηχανισμό προσθήκης-απόσπασης, ενώ πραγματοποιήθηκε μόνο παρουσία οξέος Lewis, το οποίο πρωτονίωσε την αποχωρούσα ομάδα διευκολύνοντας την απομάκρυνσή της.

Αντίστοιχα, χρησιμοποιήθηκαν ομάδες όπως η πενταφθοροφαινόλη από την ομάδα του Fraser το 1995,¹⁹ η οποία εισήχθη σε απροστάτευτη ουριδίνη παρουσία τριφθοροξικού ανυδρίτη, δίνοντας το επιθυμητό προϊόν σε απόδοση 78% (**Σχήμα 7**).



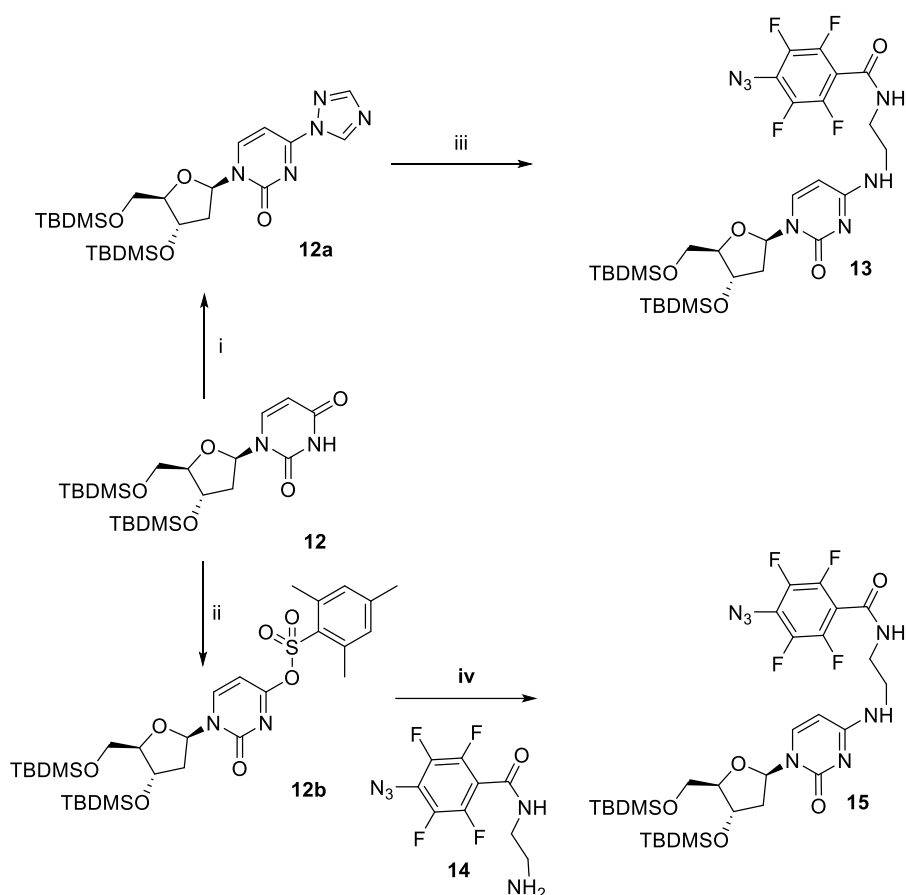
Σχήμα 7. Two step, one pot σύνθεση ενεργοποίηση και υποκατάσταση¹⁹

Ο W.L.Sung²⁰ το 1981 χρησιμοποιεί για πρώτη φορά ένα ενδιάμεσο 1,2,4-τριαζολυλο παράγωγο για την μετατροπή προστατευμένης 2'-δεοξυ-θυμιδίνης σε 2'-δεοξυ-5-μεθυλο-κυτιδίνη, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 8**. Στα επόμενα χρόνια, το συγκεκριμένο ενδιάμεσο χρησιμοποιείται σε πληθώρα εργασιών για τη σύνθεση κυρίως παραγώγων κυτιδίνης.



Σχήμα 8. Συνθήκες: i) 1,2,4-τριαζόλιο, $C_6H_4Cl_3O_2P$, πυριδίνη, r.t., 3 μέρες, 74% ii) NH_4OH , 1,4-διοξάνιο, r.t., 1 ώρα, 89%

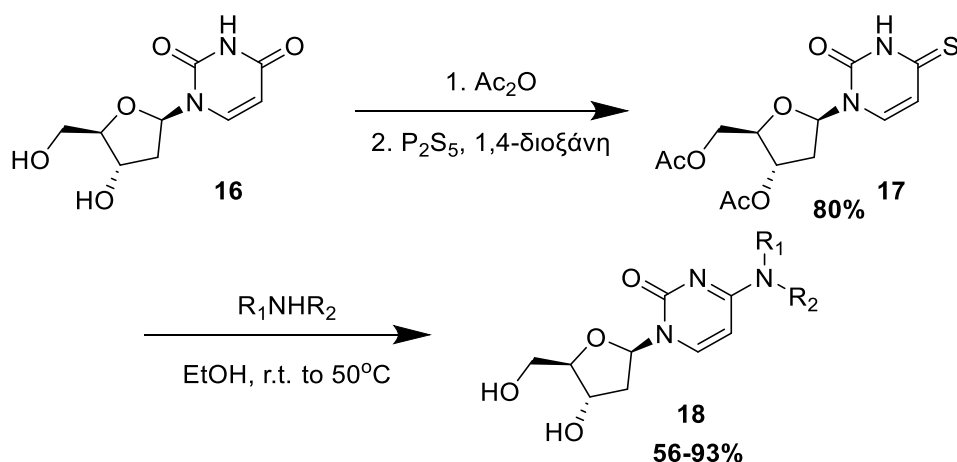
Βελτιστοποίηση των συνθηκών εισαγωγής της ομάδας του 1,2,4-τριαζολίου στην 4-θέση της 3',5'-Ο-ακετυλο-2'-δεοξυουριδίνης σε ξηρό ακετονιτρίλιο (CH_3CN) με την χρήση οξυχλωριούχου φωσφόρου ($POCl_3$), παρουσία τριαιθυλαμίνης, προήλθε από την ομάδα του L.S. Kan.²⁶ Στο εργαστήριό μας το παραπάνω 4-τριαζολυλο-παράγωγο χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε σύνθεση ενός σηματοδοτικού μορίου-παραγώγου της κυτιδίνης (**Σχήμα 9**).²⁷ Στα πλαίσια αυτής της προσπάθειας χρησιμοποιήθηκαν τόσο το 1,2,4-τριαζόλυλο ενεργοποιημένο παράγωγο ενός TBDMS-προστατευμένου νουκλεοζίτη όσο και το ενεργοποιημένο με μεσιτυλενο-ομάδα παράγωγο του ίδιου νουκλεοζίτη. Παρατηρήθηκε ότι όταν χρησιμοποιήθηκε το τριαζόλυλο παράγωγο η απόδοση της αντίδρασης υποκατάστασης βελτιώθηκε σε 65%, με αρκετά ήπιες συνθήκες, σε σύγκριση με το MSt-παράγωγο το οποίο απαιτούσε χρήση μεγάλης περίσσειας πυρηνόφιλης αμίνης (10 equiv.) παρουσία βάσης (K_2CO_3), ενώ έδινε το επιθυμητό προϊόν σε απόδοση 40% (**Σχήμα 9**).



Σχήμα 9. Συνθήκες: i) 4.4 ισοδύναμα TBDMS-Cl, 8.8 ισοδύναμα ιμιδαζόλιο, ξηρό DMF, ο/η, 96% ii) 2.2 ισοδύναμα MsCl, 0.25 ισοδύναμα DMAP, τριαιθυλαμίνη, ξηρό DMF, 24 ώρες, 35% iii) 1.5 ισοδύναμα 10, THF, 20 ώρες, 65%, iv) 2 ισοδύναμα 10, καταλυτικό K₂CO₃, 6 ώρες, 40%

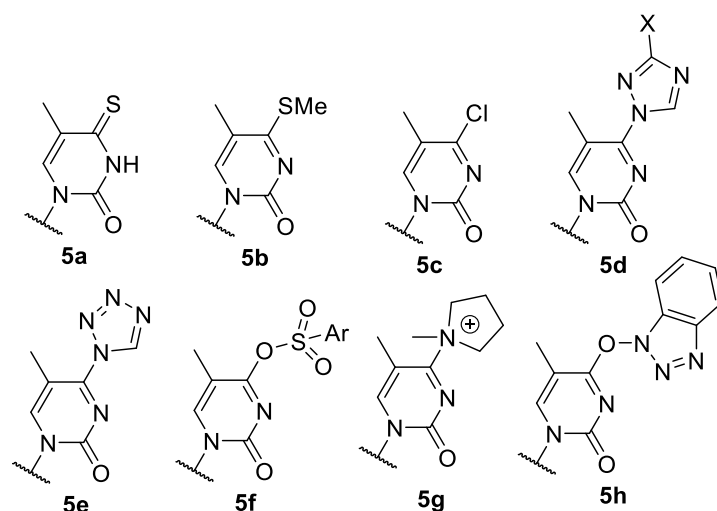
Η παραγωγοποίηση νουκλεοζιτών με την μεσιτυλενο-ομάδα έχει χρησιμοποιηθεί και στην χημεία των πουρινών. Συγκεκριμένα, το O⁶-Mst-παράγωγο της γουανοσίνης υποβλήθηκε σε αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης από *N*-οξείδια της πυριδίνης, παρουσία βάσης DBU ή DABCO, δίνοντας τα επιθυμητά προϊόντα σε αποδόσεις της τάξης του 30-55%.^{28,29}

Ένας εναλλακτικός τρόπος ενεργοποίησης της 4-θέσης είναι η μετατροπή της ουριδίνης, σε 4-θειο-ουριδίνη. Η μετατροπή αυτή έχει πραγματοποιηθεί με χρήση P₂S₅ σε διαλύτη 1,4-διοξάνιο δίνοντας τον επιθυμητό θειο-νουκλεοζίτη με απόδοση της τάξης του 80% (Σχήμα 10).³⁰ Η υποκατάσταση της θειόλης που προέκυψε από μονο-αλκυλο ή δι-αλκυλαμίνες, συνοδευόμενη από την απομάκρυνση της ακετυλο-προστασίας, απαιτούσε εξαιρετικά ήπιες συνθήκες.



Σχήμα 10. Σύνθεση και υποκατάσταση 2'-δεοξυ-4-θειο-ουριδίνης³⁰

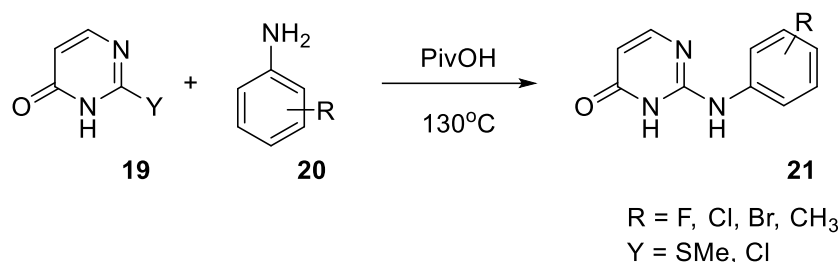
Αντίστοιχα με τα ενεργοποιημένα παράγωγα της ουριδίνης έχουν συντεθεί με επιτυχία στο παρελθόν ενεργοποιημένα παράγωγα της θυμιδίνης,^{23,31–35} ορισμένα από τα οποία παρουσιάζονται στο **Σχήμα 11** και εμφανίζουν σημαντική δραστηριότητα σε αντιδράσεις υποκατάστασης από αλκυλαμίνες. Το 2017 η ομάδα του Lakhsman³⁶ πραγματοποίησε μελέτη για την ενεργοποίηση της 4-θέσης της θυμιδίνης, χρησιμοποιώντας ως αποχωρούσα ομάδα το παράγωγο 1-βενζοτριαζολίου (**5h**, **Σχήμα 11**), παρουσία βάσης. Η μελέτη επικεντρώθηκε στην βελτιστοποίηση των συνθηκών υποκατάστασης ελέγχοντας κάθε φορά την επίδραση της βάσης στην απόδοση της αντίδρασης. Έτσι, βρέθηκε ότι η χρήση της 2 ισοδυνάμων DBU και της αντίστοιχης αλκυλαμίνης έδωσε τις υψηλότερες αποδόσεις, ενώ η μοναδική αρυλαμίνη που δοκιμάστηκε ήταν η π-μεθυλοανιλίνη δίνοντας υποκατάσταση με απόδοση της τάξης του 65%.



Σχήμα 11. Ενεργοποιημένα παράγωγα θυμιδίνης (5a-b^{31,32}, 5c³³, 5d³⁴, 5e³⁵, 5f²³, 5g, 5h³⁶)

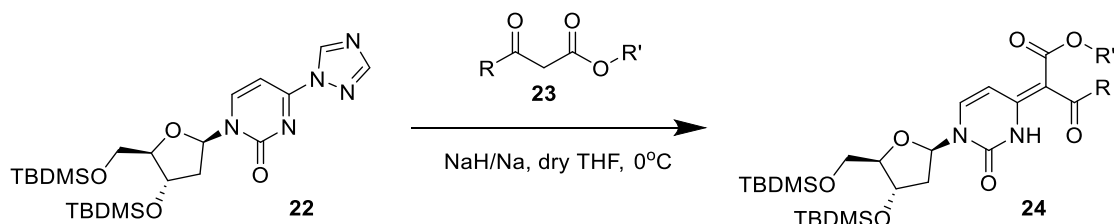
Ένα επιπλέον παράδειγμα χρήσης βασικής κατάλυσης στην αντίδραση υποκατάστασης εισήγαγε η ομάδα του Fox ήδη από το 1963.³⁷ Σε αυτήν την περίπτωση, η 4-θειομεθυλοθυμιδίνη δέχεται πυρηνόφιλη προσβολή από την αμινομάδα αμινοξέων σε ασθενώς αλκαλικό υδατικό διάλυμα ανθρακικού νατρίου (pH = 8-9). Επισημαίνεται ότι η χρήση αλκαλικών συνθηκών αποσκοπεί σπάνια στην επιπρόσθετη ενεργοποίηση του πυρηνόφιλου το οποίο θα προσβάλει τον ενεργοποιημένο νουκλεοζίτη και συνήθως στην ενεργοποίηση, πολλές φορές με υποκατάσταση, της καλής αποχωρούσας ομάδας.

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, η αντίδραση υποκατάστασης ευνοείται και κάτω από όξινες συνθήκες. Και σε αυτήν την περίπτωση, πιθανή πρωτονίωση της αποχωρούσας ομάδας διευκολύνει την απομάκρυνσή της. Ακολουθώντας αυτήν την προσέγγιση η ομάδα του Maddess το 2012³⁸ πραγματοποίησε μια εκτεταμένη μελέτη της αντίδρασης υποκατάστασης ελεύθερων 2-θειομεθυλοπυριμιδινών ή 2-χλωρο-πυριμιδινών με την χρήση όξινων συνθηκών όπως το πιβαλικό οξύ ή το μεθανοσουλφονικό οξύ (MSA) σε diglyme [1-μεθοξυ-2-(2-μεθοξυαιθοξυ)αιθάνιο] από υποκατεστημένες ανιλίνες (**Σχήμα 12**).



Σχήμα 12. Συνθετικό πρωτόκολλο των Maddess & Carter³⁸

Τα 4-(1,2,4-τριαζολυλο) πυριμιδινικά ενεργοποιημένα ενδιάμεσα έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στην βιβλιογραφία για το σχηματισμό C⁴-C πυριμιδινικών δεσμών.²² Οι Blanal-Feidt, Doronina και Behr,²² τροποποίησαν προηγούμενη μέθοδο του Bischofberger,²³ η οποία βασιζόταν σε μεσιτυλενο-παράγωγα για τη σύνθεση μη φυσικών παραγώγων νουκλεοζιτών. Πρόκειται για αντιδράσεις α-υποκατάστασης από παράγωγα μηλονικών εστέρων παρουσία βάσης (NaH ή Na) στην 4-θέση προστατευμένης 2'-δεοξουριδίνης (Σχήμα 13) και θα μας απασχολήσουν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.



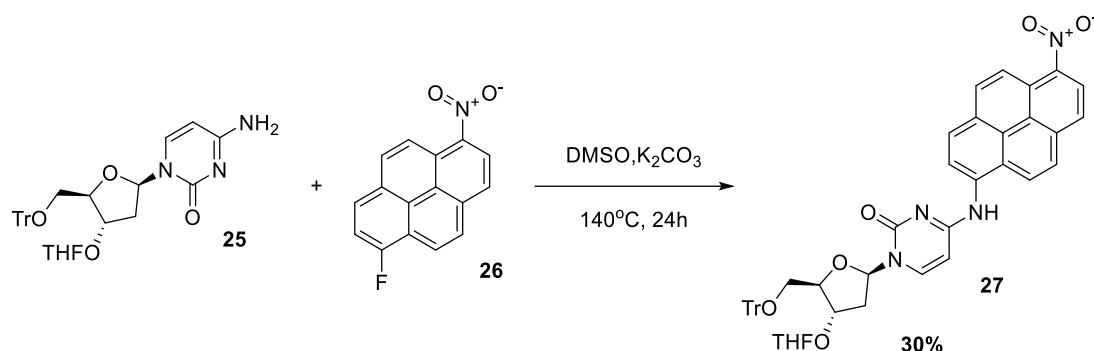
Σχήμα 13. Σύνθεση μη φυσικών παραγώγων νουκλεοζιτών²²

1.2.2 Αντιστροφή πολικότητας (Umpolung)³⁹

Ο όρος αντιστροφή πολικότητας (Umpolung) εισήχθη από τον D. Seebach τη δεκαετία του 1970,³⁹ και αναφέρεται σε μεθόδους στις οποίες η πολικότητα είναι αντίθετη της αναμενόμενης. Καθώς η κυτοσίνη διαθέτει μια εξωκυκλική αμινομάδα, θα μπορούσε να δράσει εκείνη ως πυρηνόφιλο προσβάλλοντας δραστικά ηλεκτρονιόφιλα. Στην πραγματικότητα, η ύπαρξη δύο ατόμων αζώτου πάνω στον δακτύλιο απογυμνώνει ηλεκτρονιακά την εξωκυκλική αμινομάδα με αποτέλεσμα να την καθιστά ένα εξαιρετικά αδύναμο πυρηνόφιλο. Ωστόσο, στην βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί παραδείγματα χρήσης της ελεύθερης ή

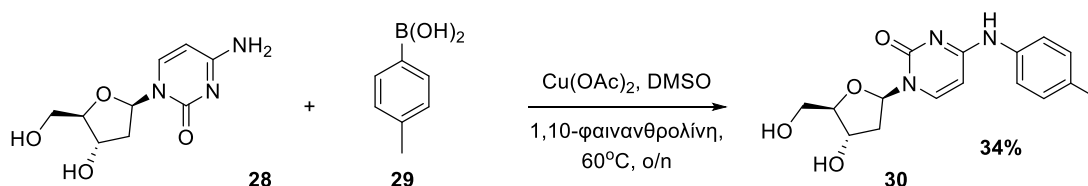
προστατευμένης κυτιδίνης ως πυρηνόφιλο, τα οποία και παρατίθενται παρακάτω.

Στην πρώτη χρονικά βιβλιογραφική αναφορά από τους Sano και Kaya,⁴⁰ η αντίδραση υποκατάστασης πραγματοποιήθηκε μεταξύ προστατευμένης κυτιδίνης και 1-φθορο-6-νιτροπυρενίου (**26**, **Σχήμα 14**). Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO), παρουσία ήπιας βάσης (K_2CO_3) στους 140 °C υπό αδρανή ατμόσφαιρα για 24 ώρες, δίνοντας το επιθυμητό προϊόν σε απόδοση 30%.



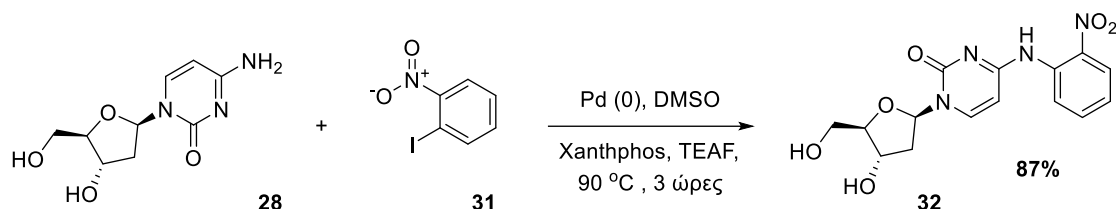
Σχήμα 14. Πρώτη βιβλιογραφική χρήση προστατευμένης 2'-δεοξυκυτιδίνης ως πυρηνόφιλο σε αντίδραση πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης

Το 2005 η ομάδα του Harvey,⁴¹ εισήγαγε στη βιβλιογραφία την υποκατάσταση βορονικών οξέων από την εξωκυκλική αμινομάδα της 2'-δεοξυ-κυτιδίνης (**28**), με χρήση καταλύτη χαλκού. Ο καταλύτης χαλκού που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο δισθενής οξικός χαλκός ($Cu(OAc)_2$), σε διαλύτη DMSO παρουσία του επιθυμητού βορονικού οξέος καθώς επίσης και μίας βάσης. Ανεξάρτητα από τον υποκατάστατη που χρησιμοποιήθηκε για την ενεργοποίηση του οργανομεταλλικού συμπλόκου, οι αποδόσεις της αντίδρασης σύζευξης δεν ξεπέρασαν το 34% (**Σχήμα 15**).



Σχήμα 15. Χρήση καταλύτη Cu(II) και βορονικών οξέων ως εναλλακτική μέθοδος σύζευξης

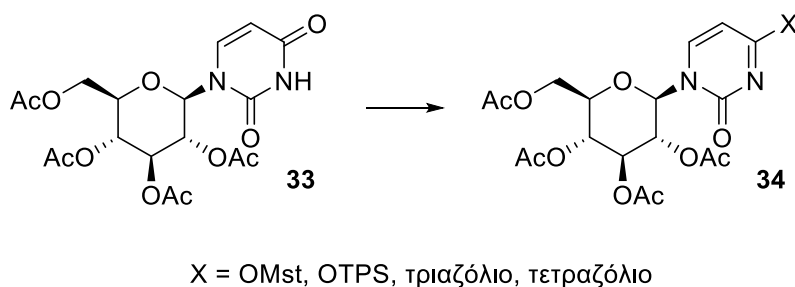
Τέλος, η πιο πρόσφατη και επιτυχημένη προσπάθεια σημειώθηκε από την ομάδα του Wakabayashi²¹ όπου με την χρήση καταλύτη Pd επετεύχθη η επιθυμητή σύζευξη σε αποδόσεις μεγαλύτερες του 90% (**Σχήμα 16**). Έτσι, προστατευμένη κυτιδίνη αντέδρασε με αρυλοϊωδίδια παρουσία καταλύτη Pd σε μία αντίδραση τύπου Buchwald-Hartwig⁴² παρέχοντας μία αξιόπιστη εναλλακτική για απαιτητικά υποστρώματα.



Σχήμα 16. Αντίδραση τύπου Buchwald-Hartwig από την ομάδα του Wakabayashi.²¹

1.3 Χρήση της αντίδρασης υποκατάστασης στο εργαστήριο μας

Τα τελευταία χρόνια στο εργαστήριο μας έχει συντεθεί ένας μεγάλος αριθμός *N*⁴-αρυλο-β-D-γλυκοκυρανοζυλοκυτοσινών μέσω παραγωγοποίησης της 4-θέσης της β-D-γλυκοκυρανοζυλο ουρακίλης. Για το σκοπό αυτό, έχει μελετηθεί ένας αριθμός ενεργοποιητών της 4-θέσης και τα αρχικά αποτελέσματα έχουν δημοσιευθεί (**Σχήμα 17**).⁴³

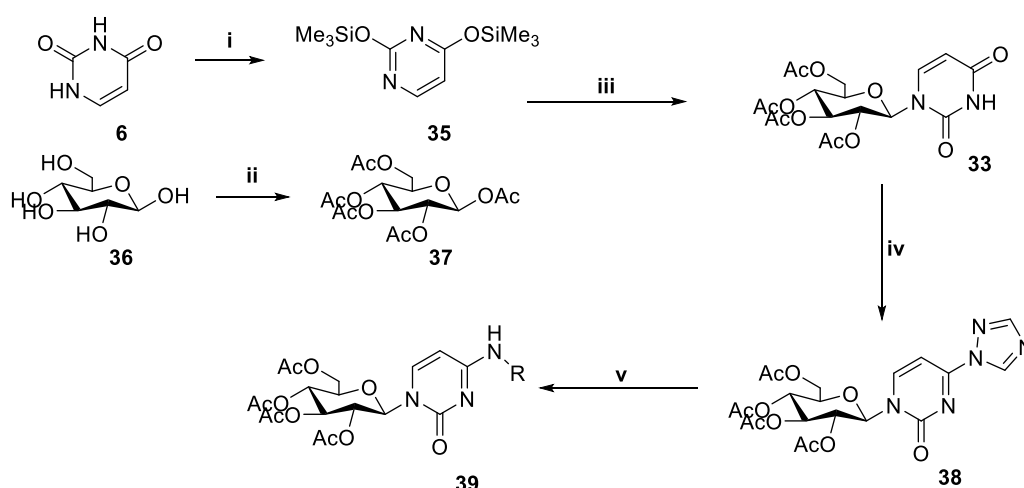


Σχήμα 17. Ενεργοποιημένα παράγωγα β-D-γλυκοκυρανοζυλο ουρακίλης⁴³

Αρχική επιτυχία στις αντιδράσεις υποκατάστασης επετεύχθη όταν η θέση 4 ενεργοποιήθηκε από 2,4,6-τριμεθυλο-φαινυλοσουλφονυλο- (Mst) και 2,4,6-τριισοπροπυλοσουλφονυλο ομάδες (TPS). Πλεονέκτημα αυτών των ομάδων ήταν η υψηλή απόδοση σε αντιδράσεις υποκατάστασης από αρυλαμίνες, ενώ

μειονέκτημα αποτελούσε η σχετική χρωματογραφική αστάθεια αυτών των παραγώγων. Το πρόβλημα αυτό λύθηκε από νέα παράγωγα που έφεραν την 4-(1,2,4-τριαζολ-1-υλο)-ομάδα και συγκεκριμένα από την N^1 -(2,3,4,6-τετρα-Ο-ακετυλο-β-D-γλυκοπυρανοζυλο)- N^4 (1,2,4-τριαζολ-1-υλο)-2-πυριδινόνη (**38**, **Σχήμα 17**). Το παράγωγο αυτό μπορούσε να συντεθεί σε υψηλή απόδοση ακολουθώντας την πειραματική πορεία του **σχήματος 18** και να απομονωθεί σε καθαρή μορφή με καταβύθιση χωρίς να απαιτείται χρωματογραφικός καθαρισμός. Συγχρόνως, το παράγωγο **38** αποδείχτηκε ιδιαίτερα δραστικό σε αντιδράσεις υποκατάστασης από χαμηλής πυρηνοφιλικότητας αρυλαμίνες.

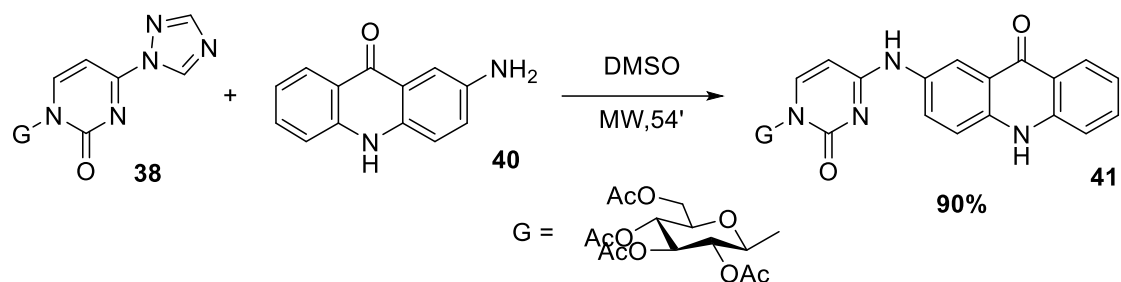
Η ένωση **38** προκύπτει μέσα από μία πορεία 3 σταδίων (**Σχήμα 18**) ξεκινώντας από την σιλυλίωση της ελεύθερης ουρακίλης, *N*-γλυκοζυλίωση Vorbrüggen προς τον σχηματισμό της 2',3',4',6'-τετρα-Ο-ακετυλο-β-D-γλυκοπυρανοζυλο-*N*-ουρακίλης και κατόπιν υποκατάσταση του καρβονυλίου από την ομάδα του 1,2,4-τριαζολίου δίνει ένωση (**38**).



Σχήμα 18. Συνθήκες: i) HMDs, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 120 °C, 5h, ποσοτικά, ii) Ac_2O , οξικό οξύ iii) TMSOTf, DCE, 85 °C, 1h, 75% iv) 1,2,4-τριαζόλιο, POCl_3 , Et_3N , ACN, 0 °C, 85%, v) RNH_2 , Silica gel, MW.

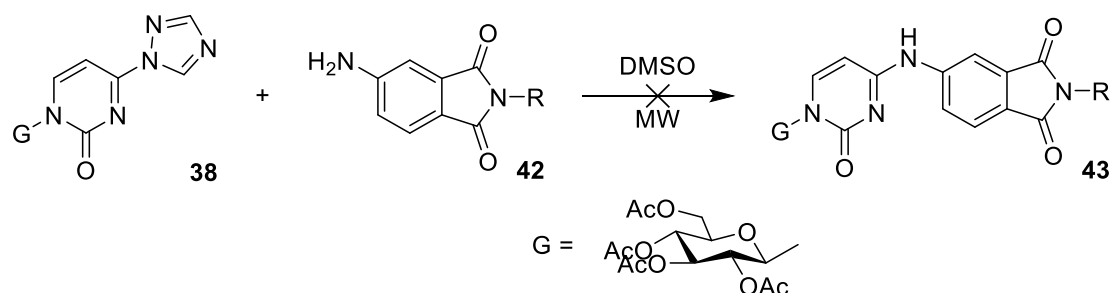
Βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης υποκατάστασης,⁴³ οδήγησε στη χρήση silica gel (SiO_2) και μικροκυματικής ακτινοβολίας για την πυρηνόφιλη υποκατάσταση από αρυλαμίνες στην 4-θέση της **38**. Πρόσφατα, επετεύχθη περαιτέρω βελτίωση του παραπάνω πρωτοκόλλου με τη χρήση DMSO ως διαλύτη της αντίδρασης και πάλι υπό την επίδραση μικροκυματικής ακτινοβολίας.¹³ Έχει προταθεί ότι ο μηχανισμός εμπεριέχει την ενεργοποίηση

του πυριμιδινικού δακτυλίου από το DMSO, χωρίς ωστόσο αυτό να έχει επιβεβαιωθεί. Το πρωτόκολλο αυτό έχει πρακτικά αντικαταστήσει στο εργαστήριο μας την προηγούμενη μέθοδο και βρήκε εφαρμογή στη σύνθεση του GLAC (**38**, **Σχήμα 19**),¹³ που όπως έχει προαναφερθεί είναι ένας από τους πλέον ισχυρούς αναστολείς της GP που έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία.¹⁴



Σχήμα 19. Βελτιστοποιημένο πρωτόκολλο σύζευξης¹³

Εντούτοις, όταν αυτό το κλασικό πλέον πρωτόκολλο του εργαστηρίου μας εφαρμόστηκε για την υποκατάσταση από ιδιαίτερα ασθενώς πυρηνόφιλες αρυλαμίνες, όπως αυτές του **Σχήματος 20**, δεν σχηματίστηκαν τα επιθυμητά προϊόντα.

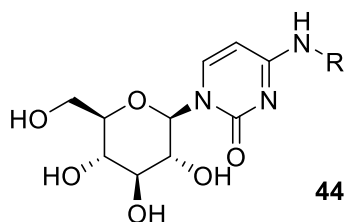


Σχήμα 20. Αποτυχημένες απόπειρες σύνθεσης των ενώσεων **43**

Επομένως, όπως θα αναλυθεί στα επόμενα κεφάλαια, στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, κρίθηκε σκόπιμο να μελετηθούν νέες συνθήκες που θα επεκτείνουν το εύρος δομών που είναι διαθέσιμες από τις παραπάνω μεθοδολογίες.

2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

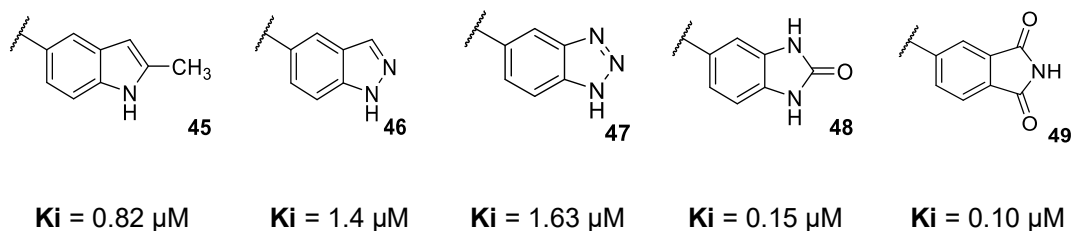
Οι στόχοι της παρούσας εργασίας ήταν (α) η σύνθεση παραγώγων β-D-γλυκοπυρανοζυλονουκλεοζιδίων, τα οποία αναμένεται σύμφωνα με θεωρητικές μελέτες⁴⁴ να αποτελούν αναστολείς του καταλυτικού κέντρου της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου (GP) και (β) η ανάπτυξη νέας μεθοδολογίας σύνθεσης των επιθυμητών παραγώγων.



Σχήμα 21. Γενική δομή αναστολέων

Στο εργαστήριο μας έχει συντεθεί πληθώρα ενώσεων αναστολέων του καταλυτικού κέντρου με τους πιο ισχυρούς αναστολείς να ανήκουν στην οικογένεια των *N*⁴-αρυλο-β-D-γλυκοπυρανοζυλοκυτιδινών (Σχήμα 21). Σε κάθε περίπτωση η ύπαρξη αρωματικού δακτυλίου συνδεδεμένου με την εξωκυκλική 4-αμινομάδα της κυτιδίνης έχει αποδειχτεί ότι

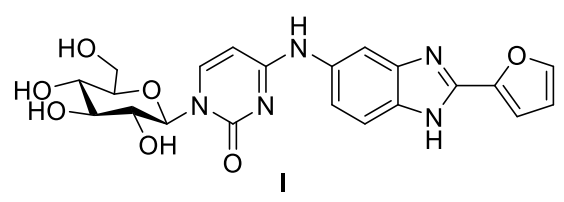
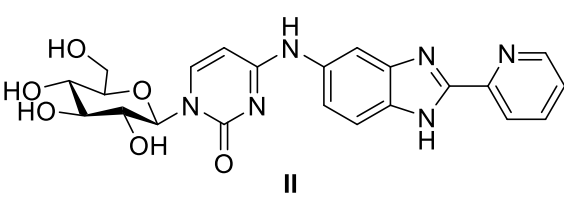
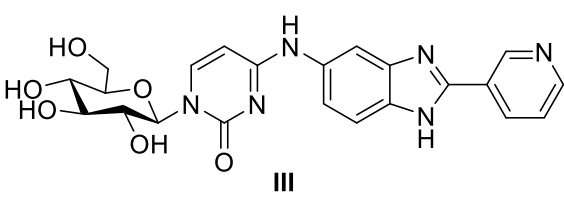
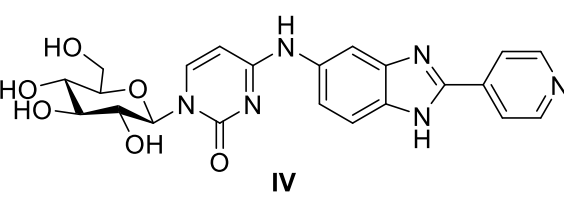
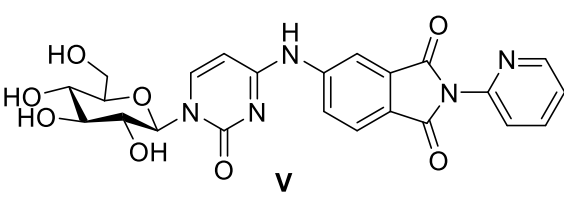
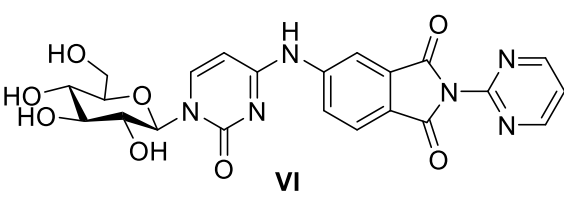
έχει θετική επίδραση στη σταθερά αναστολής. Συγχρόνως, δικυκλικοί, συμπυκνωμένοι αρωματικοί δακτύλιοι οι οποίοι περιέχουν σε συγκεκριμένες θέσεις ετεροάτομα που μπορούν να δράσουν ως δότες-δέκτες δεσμών υδρογόνου με τα αμινοξέα του καταλυτικού κέντρου έχει βρεθεί ότι έχουν θετική επίδραση στην σταθερά αναστολής (Σχήμα 22).



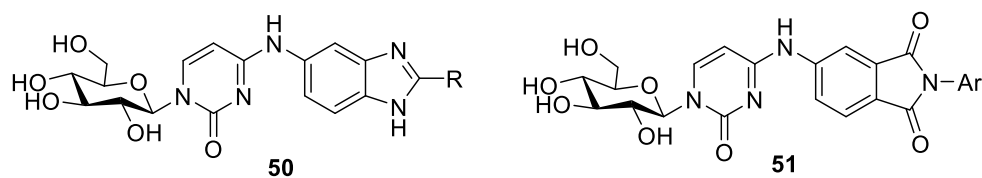
Σχήμα 22. Γνωστοί *N*⁴-δικυκλικοί αρωματικοί υποκαταστάτες με ισχυρές σταθερές αναστολής της GP.

Σε προηγούμενο ΜΔΕ⁴⁴ έγιναν μελέτες πρόσδεσης και QSAR για την πρόβλεψη της σταθεράς αναστολής νέων παραγώγων και κάποιες από τις προκρινόμενες δομές παρουσιάζονται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 1. Εκτιμώμενες τιμές IC₅₀³⁸

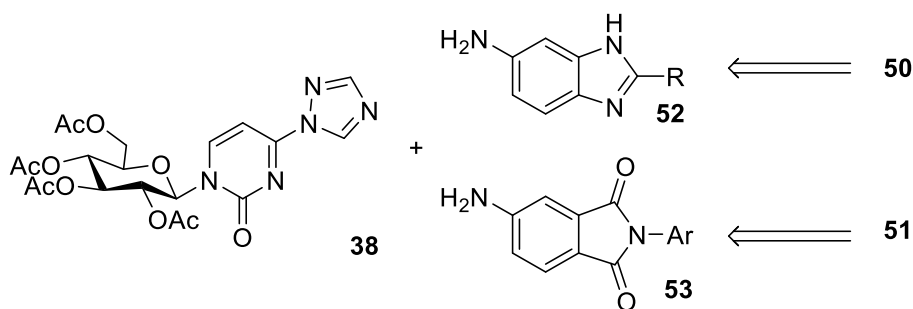
Δομές αναστολέων	Εκτιμώμενη IC ₅₀ (μM) (Glide)	Εκτιμώμενη IC ₅₀ (μM) CoMSIA _(SEHDA)
 I	0,080	0,916
 II	0,157	1,084
 III	0,020	1,247
 IV	0,245	1,250
 V	0,121	0,175
 VI	0,465	0,318

Επομένως, ως πρώτη προτεραιότητα τέθηκε η σύνθεση αναστολέων της μορφής των ενώσεων **50** και **51** (**Σχήμα 23**), όπου οι αρωματικοί δακτύλιοι στη θέση N^4 της κυτιδίνης είναι 2-υποκατεστημένα βενζιμιδαζόλια ή *N*-υποκατεστημένα φθαλιμιδία, αντίστοιχα:



Σχήμα 23. Συνθετικοί στόχοι της παρούσας εργασίας.

Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο 1, το προτεινόμενο στάδιο κλειδί για την σύνθεση των μορίων στόχων ακολουθεί δημοσιευμένο πρωτόκολλο του εργαστηρίου⁴³ και υποδεικνύεται στο **Σχήμα 24**.

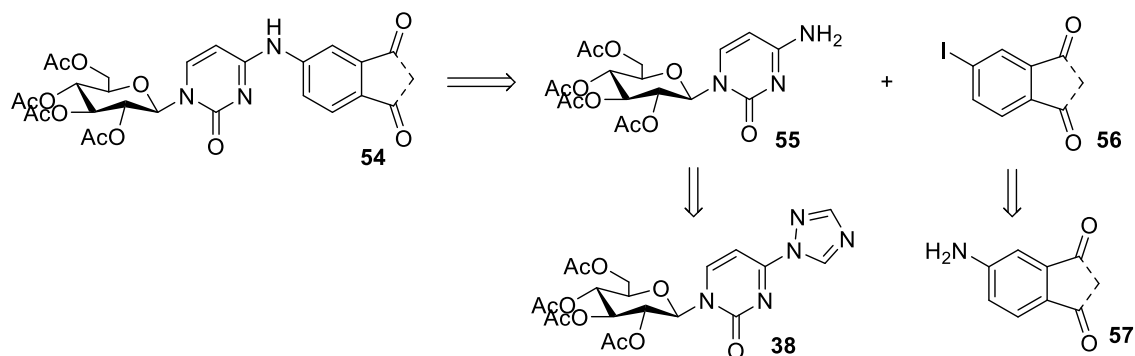


Σχήμα 24. Ρετροσυνθετική απεικόνιση του σταδίου-κλειδιού.

Ωστόσο, όπως θα δούμε στο επόμενο κεφάλαιο, ενώ οι ενώσεις τύπου **50** ήταν προσβάσιμες με την μεθοδολογία του **σχήματος 24**, η σύνθεση των ενώσεων τύπου **51**, είχε ήδη παρατηρηθεί σε προηγούμενη πτυχιακή εργασία,⁴⁵ ότι δεν ήταν εφικτή. Είχε προταθεί ότι αυτό ήταν αποτέλεσμα της σημαντικής αποδυνάμωσης του πυρηνόφιλου χαρακτήρα της εξωκυκλικής αμινομάδας από τον φθαλιμιδικό δακτύλιο.

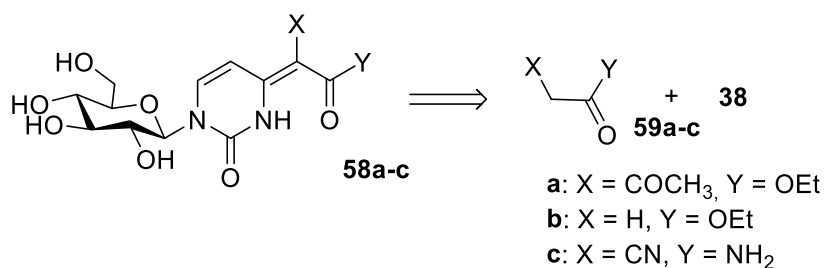
Για αυτόν τον λόγο, κρίθηκε αναγκαία και τέθηκε ως 2^{ος} στόχος, στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, η ανάπτυξη ενός πρωτοκόλλου για τη σύνθεση αναστολέων αυτού του τύπου που βασίζεται στην αντιστροφή πολικότητας των

αντιδρώντων (Umpolung³⁹) μετατρέποντας τις αρυλαμίνες σε ηλεκτρονιόφιλα αρυλοϊωδίδια και το τριαζολυλο παράγωγο σε «πυρηνόφιλη» κυτιδίνη όπως φαίνεται στο παρακάτω συνοπτικό ρετροσυνθετικό **Σχήμα 25**:



Σχήμα 25. Ρετροσυνθετικό σχήμα της Umpolung στρατηγικής

Ο τρίτος στόχος της εργασίας, ήταν η σύνθεση οικογένειας αναστολέων, η οποία χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό δεσμού C-C στην 4-θέση της 2-οξοπυριδίνης **38** και δίνονται από το γενικό τύπο **58** (**Σχήμα 26**).²²



Σχήμα 26. Ρετροσυνθετικό σχήμα μίας νέας κατηγορίας αναστολέων.

Κοινό ενεργοποιημένο ενδιάμεσο που συνδέει όλους τους παραπάνω συνθετικούς στόχους αποτελεί η 1-(2,3,4,6-τετρα-O-ακετυλο-β-D-γλυκοπυρανοζυλο)-4-(1,2,4-τριαζολυλο)-2-οξοπυριμιδίνη (**38**)⁴³ και η χημεία της περιγράφεται αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο.

3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ

3.1 Σύνθεση ετεροκυκλικών αρυλαμινών και αρυλοϊωδιδίων

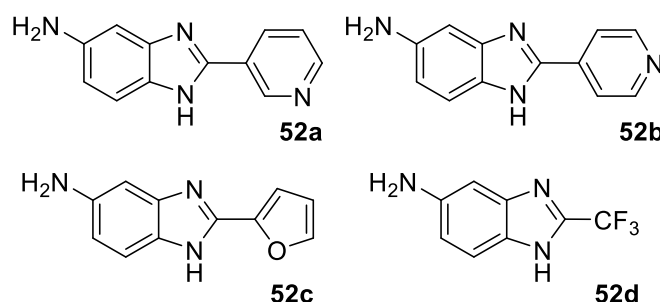
Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, ένας από τους κύριους στόχους της εργασίας ήταν η σύνθεση αναστολέων της μορφής των ενώσεων **50** και **51** (Σχήμα 23), όπου οι αρωματικοί δακτύλιοι στη θέση N^4 της κυτιδίνης είναι 2-υποκατεστημένα βενζιμιδαζόλια ή *N*-υποκατεστημένα φθαλιμίδια.

Παρακάτω θα εξετάσουμε αναλυτικά την σύνθεση των ετεροκυκλικών αρυλαμινών και τις ιδιαιτερότητες που αυτή παρουσίασε.

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο ακολουθήθηκαν δύο διαφορετικές στρατηγικές όσον αφορά τη σύνθεση των επιθυμητών μορίων-στόχων. Η διαφοροποίηση επιστρατεύτηκε προκειμένου να λυθούν προβλήματα δραστηριότητας των υποστρωμάτων και κυρίως η χαμηλή πυρηνοφιλικότητα των αρυλαμινών. Για τον λόγο αυτό, κρίθηκε απαραίτητη η μετατροπή των αρυλαμινών στα αντίστοιχα αρυλοϊωδίδια μέσω μίας αντίδρασης πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης (αντίδραση Sandmeyer), η οποία θα παρουσιασθεί παρακάτω.

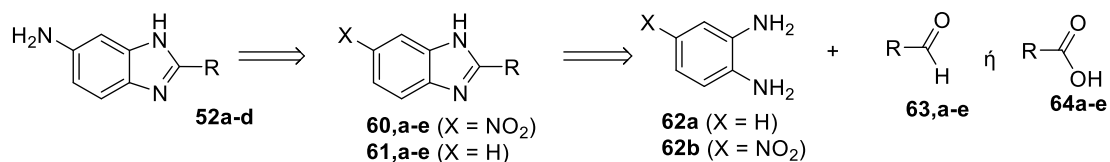
3.1.1 Σύνθεση 2-υποκατεστημενων 6-αμινοβενζιμιδαζολίων

Ο αρχικός στόχος μας, με βάση τις προβλέψεις του Πίνακα 1, ήταν τα τέσσερα 2-αρυλο-6-αμινοβενζιμιδαζόλια του Σχήματος 27.



Σχήμα 27.2-Αρυλο-6-αμινοβενζιμιδαζόλια που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν εκτενείς αναφορές για τη σύνθεση βενζιμιδαζολικών δακτυλίων, οι οποίες ακολουθούν το γενικό ρετροσυνθετικό σχήμα 28.^{46–52}



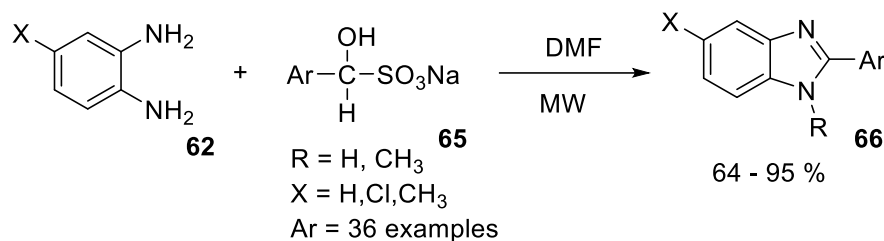
Σχήμα 28. Γενικό ρετροσυνθετικό σχήμα σύνθεσης 2-αρυλο-6-αμινοβενζιμιδαζολίων

Γενικά, οι τελικές αμίνες **52** προκύπτουν από αναγωγή της αντίστοιχης νιτροένωσης **60** ($\text{X} = \text{NO}_2$), η οποία μπορεί να προκύψει από τοποεκλεκτική νίτρωση του ίδιου δακτύλιου (**61**, $\text{X} = \text{H}$). Ο δακτύλιος **61** προκύπτει από την συμπύκνωση της 1,2-φαινυλενοδιαμίνης (**62a**) με τις αρυλαλδεΐδες **63a-e**, κάτω από οξειδωτικές συνθήκες ή με τα αρυλοξέα **64a-e**, πάντα κάτω από αφυδατικές συνθήκες. Εναλλακτικά, χρήση της λιγότερο δραστικής 4-νιτρο-1,2-φαινυλενοδιαμίνης (**62b**) στην αντίδραση συμπύκνωσης οδηγεί απευθείας στον δακτύλιο **60** (Σχήμα 28).

3.1.1.1 Αντιδράσεις συμπύκνωσης για το σχηματισμό του βενζιμιδαζολικού δακτύλιου

Η σύνθεση των τεσσάρων ετεροκυκλικών ενώσεων του **σχήματος 27** έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Για παράδειγμα, οι δακτύλιοι **61i**, **61a** και **61b**, συντίθενται από την αντίδραση μεταξύ της 1,2-φαινυλενοδιαμίνης (**62a**) και των αλδεϋδών **63i**, **63a** ή **63b**, αντίστοιχα, σε υδατικό διάλυμα βορικού οξέος.⁴⁶ Χρήση ισχυρότερων οξέων όπως το πολυφωσφορικό οξύ (**PPA**) εμφανίζονται στη δουλειά του Shi⁴⁷ για την σύνθεση των ενώσεων **61a** και **61b**, από 1,2-φαινυλενοδιαμίνη και τα αντίστοιχα καρβοξυλικά οξέα **64a** και **64b**. Παράλληλα, η συμπύκνωση της 4-νιτρο-1,2-φαινυλενοδιαμίνης με τριφθοροξικό οξύ για την σύνθεση της ένωσης **60d**, περιγράφεται από τον Rene.⁴⁸ Στην περίπτωση του φουρυλο παραγώγου **60c** η χρήση όξινων συνθηκών καθίσταται απαγορευτική, λόγω της αστάθειας που παρουσιάζει ο φουρανικός δακτύλιος σε όξινο περιβάλλον. Έτσι, η σύνθεση της ένωσης **60c** προσεγγίζεται με διαφορετικό τρόπο. Συγκεκριμένα, κάτω από τις συνθήκες του Chari,⁴⁹ χρησιμοποιείται καταλύτης $\text{Cu}(\text{OH})_2$ για την συμπύκνωση της 1,2-φαινυλενοδιαμίνης με φουρφουράλη, ενώ παράλληλα η ομάδα του Alaimo⁵⁰ πραγματοποιεί την αντίδραση παρουσία p-βενζοκινόνης. Τέλος, μια ενδιαφέρουσα μεθοδολογία που χρησιμοποιήσαμε, στηρίζεται στην δουλειά που αναφέρθηκε για πρώτη

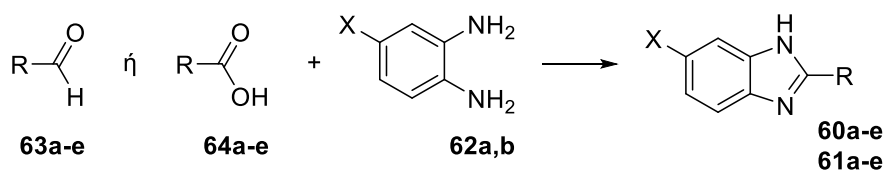
φορά στην βιβλιογραφία το 1965 από την ομάδα του Ridley⁵¹ και η οποία πρόσφατα εφαρμόστηκε από τους Eren και Bekdemir (**Σχήμα 29**),⁴⁶ για τη συμπύκνωση παραγώγων της 1,2-φαινυλενοδιαμίνης με το μεταθειώδες παράγωγο αρωματικών αλδευδών σε διαλύτη DMF υπό την επίδραση μικροκυματικής ακτινοβολίας, σε εξαιρετικές αποδόσεις.



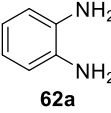
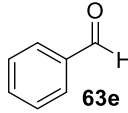
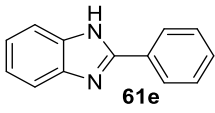
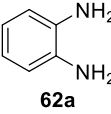
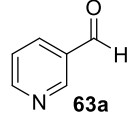
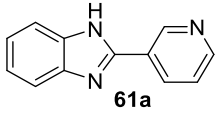
Σχήμα 29. Σύνθεση 2-αρυλο-6-αμινοβενζιμιδαζολίων από τους Eren & Bekdemir⁴⁶

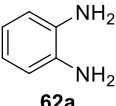
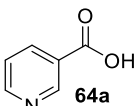
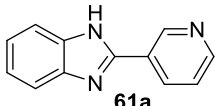
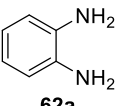
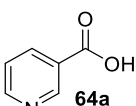
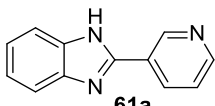
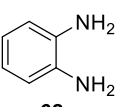
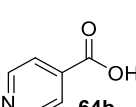
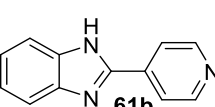
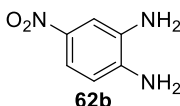
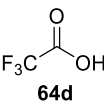
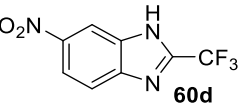
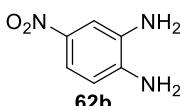
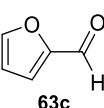
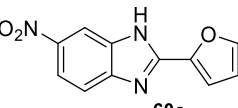
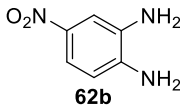
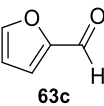
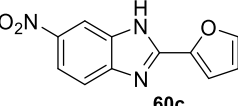
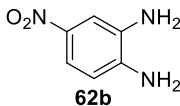
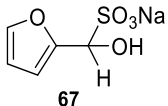
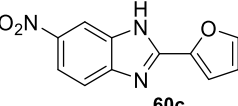
Τα αποτελέσματα εφαρμογής των παραπάνω μεθόδων σύνθεσης βενζιμιδαζολικών δακτυλίων στη σύνθεση των ενώσεων **60a-e** και **61a-e** συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**:

Πίνακας 2. Σύνθεση βενζιμιδαζολίων



62a: X=H-, **62b:** X = NO₂-, **60:** X = NO₂-, **61:** X = H-,
 R = 3-πυριδινυλο(**a**), 4-πυριδινυλο(**b**), 2-φουρυλο-(**c**), CF₃-(**d**), φαινυλο- (**e**)

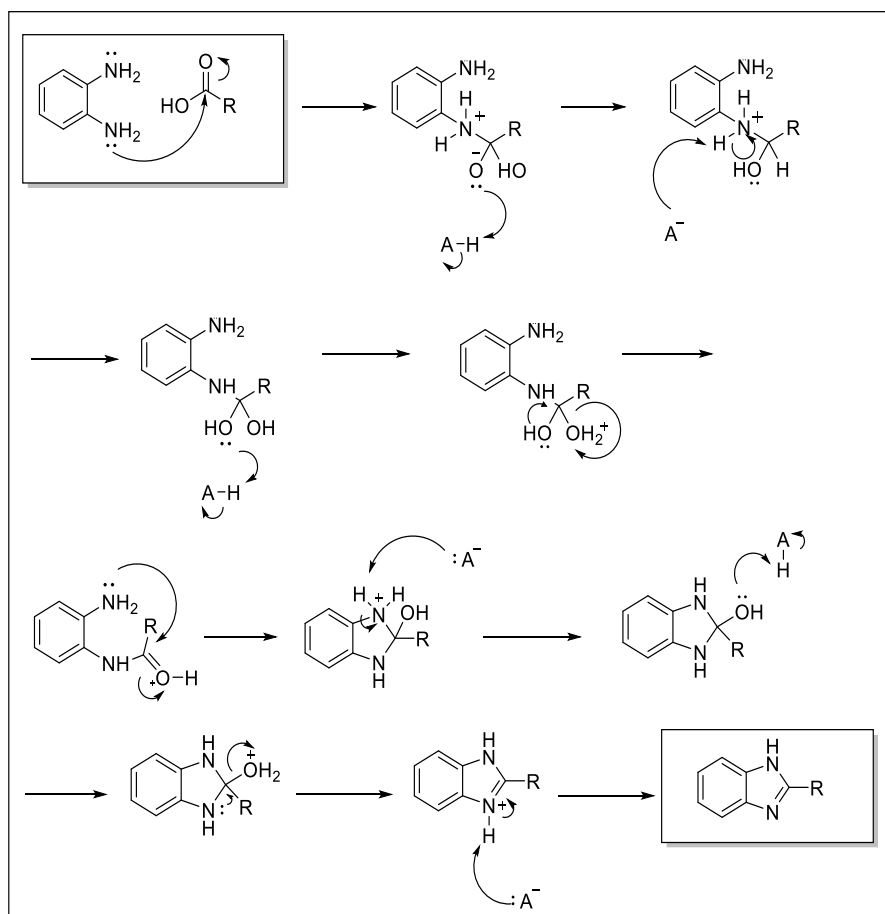
α/α	Πυρηνόφιλο	Ηλεκτρονιόφιλο	Προϊόν συμπύκνωσης	Συνθήκες	Απόδοση (%)
1	 62a	 63e	 61e	H ₃ BO ₃ /H ₂ O r.t., ⁴⁶ 1 ώρα	54
2	 62a	 63a	 61a	H ₃ BO ₃ /H ₂ O r.t., ⁴⁶ o/n	41

3	 62a	 64a	 61a	H ₃ BO ₃ /H ₂ O r.t., 4 μέρες	-
4	 62a	 64a	 61a	PPA, 160 °C, ⁴⁷ MW, 1 ώρα	99
5	 62a	 64b	 61b	PPA, 160 °C, ⁴⁷ 8 ώρες	80
6	 62b	 64d	 60d	Neat, 70 °C, ⁴⁸ 20 ώρες	99
7	 62b	 63c	 60c	Cu(OH) ₂ , MeOH, 40 °C, 2 ημέρες	-
8	 62b	 63c	 60c	p- βενζοκινόνη iPrOH, 85 °C, reflux, 4 ώρες	61
9	 62b	 67	 60c	DMF, 120 °C, ⁵² 4 ώρες	41

Αρχικά, η βιβλιογραφική μέθοδος παρουσία βορικού οξέος⁴⁶ δοκιμάστηκε στην αντίδραση του **62a** με την άμεσα διαθέσιμη βενζαλδεΰδη **63e**, δίνοντας το επιθυμητό προϊόν, 2-φαινυλο-βενζιμιδαζόλιο (**61e**, **α/α 1**), σε 1 ώρα και απόδοση 54%. Χρησιμοποιώντας τις ίδιες συνθήκες στην αντίδραση σχηματισμού του 2-(πυριδιν-3-υλο)βενζιμιδαζολίου⁴⁶ (**61a**, **α/α 2**), με ηλεκτρονιόφιλο τη νικοτιναλδεΰδη (**63a**), έδωσε το επιθυμητό προϊόν αλλά με

χαμηλότερη απόδοση (41%) και σε μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης. Αν και δεν αναφέρεται στην αρχική δημοσίευση,⁴¹ δοκιμάσαμε ως ηλεκτρονιόφιλο κάτω από τις ίδιες συνθήκες το νικοτινικό οξύ (**64a**), αλλά δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός προϊόντος (**α/α 3**).

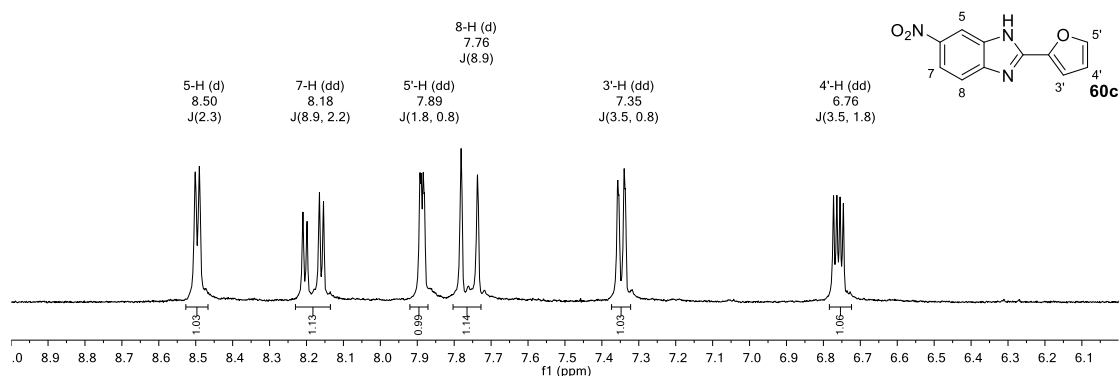
Για τη σύνθεση τόσο του 2-(πυριδιν-3-υλο)βενζιμιδαζολίου (**61a**, **α/α 4**) όσο και του 2-(πυριδιν-4-υλο)βενζιμιδαζολίου (**61b**, **α/α 5**) από την 1,2-φαινυλενοδιαμίνη και τα αντίστοιχα καρβοξυλικά οξέα **64a** και **64b** δοκιμάστηκε η μέθοδος Shi⁴⁷ όπου αντιδραστήριο και διαλύτης είναι το PPA. Το αντιδραστήριο απαιτούσε ιδιαίτερο χειρισμό λόγω της μεγάλης υγροσκοπικότητας και ιξώδους αλλά στα χέρια μας βοήθησε στην εύκολη, γρήγορη και καθαρή σύνθεση των βενζιμιδαζολίων **61a,b**. Ο προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης φαίνεται στο **σχήμα 30**.



Σχήμα 30. Προτεινόμενος μηχανισμός αντίδρασης συμπύκνωσης φαινυλενοδιαμίνης-καρβοξυλικών οξέων κάτω από όξινες άνυδρες συνθήκες

Αντίστοιχα εντυπωσιακά αποτελέσματα παρουσίασε η εφαρμογή της μεθόδου συμπύκνωσης του τριφθοροξικού οξέος με την 4-νιτρο-1,2-φαινυλενοδιαμίνη για το σχηματισμό του παραγώγου **60d** (**α/α 6**).⁴⁸ Ο μεγάλος χρόνος αντίδρασης (20 h) υποδεικνύει τη σημαντική αποδυνάμωση του πυρηνόφιλου χαρακτήρα των αμινομάδων από τη νιτρο-ομάδα της 4-νιτρο-1,2-φαινυλενοδιαμίνης.

Για τη σύνθεση του φούρυλο παραγώγου **60c** (**α/α 7**), αρχικά χρησιμοποιήθηκε η γνωστή βιβλιογραφική μέθοδος με καταλύτη $\text{Cu}(\text{OH})_2$ ⁴⁹ για την συμπύκνωση της 4-νιτρο-1,2-φαινυλενοδιαμίνης με την φουρφουράλη αλλά στα χέρια μας δεν παρατηρήθηκε προϊόν. Στη συνέχεια, δοκιμάσαμε μια εναλλακτική μέθοδο σύνθεσης⁵⁰ όπου αναφέρεται η αντικατάσταση του χαλκού από π-βενζοκινόννη, ως καταλύτη της αντίδρασης, σε διαλύτη ισοπροπανόλη (**α/α 8**). Η αντίδραση χρειάστηκε μόλις 4 ώρες, ωστόσο είχαμε δυσκολίες να καθαρίσουμε το προϊόν από τα παραπροϊόντα της π-βενζοκινόννης, επειδή στην κλίμακά μας δεν καταβυθίστηκε. Για τον λόγο αυτό, εφαρμόσαμε για το προϊόν αυτό τη μέθοδο Ridley⁴⁷ (**α/α 9**). Η χρήση του σουλφονυλο-παραγώγου της φουρφουράλης είχε ως αποτέλεσμα την χρήση ήπιων συνθηκών αντίδρασης με αποτέλεσμα την αποφυγή σχηματισμού προϊόντων διυποκατάστασης. Η απόδοση της αντίδρασης με **α/α 9** (41%) είναι παρόμοια της βιβλιογραφικής (55%) και είναι χαμηλή κυρίως λόγω δύσκολου καθαρισμού, ωστόσο το προϊόν που απομονώνεται είναι απόλυτα καθαρό (**Εικόνα 4**).



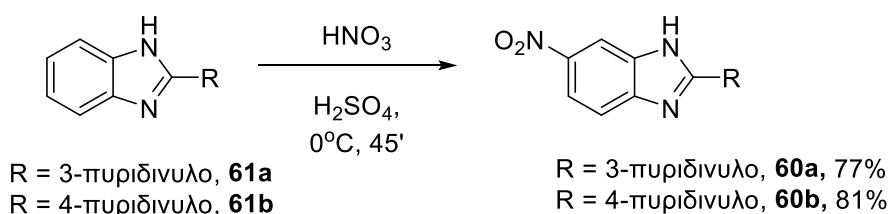
Εικόνα 4. ^1H -NMR ($\text{Acetone-}d_6$) της ένωσης **60c**

Συμπερασματικά, όπως φαίνεται από τον **Πίνακα 2**, για κάθε αρυλο-υποκαταστάτη χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές συνθήκες όπου γίνεται εμφανής η μεγάλη διαφορά δραστηριότητας της 4-νιτρο-1,2-φαινυλενοδιαμίνης

όταν συγκρίνεται με τη 1,2-φαινυλενοδιαμίνη, καθώς όταν ως πυρηνόφιλο χρησιμοποιείται η 4-νιτρο-1,2-φαινυλενοδιαμίνη απαιτούνται πλέον δραστικές συνθήκες. Παράλληλα, η χρήση του PPA είχε θεαματικά αποτελέσματα για τα σταθερότερα υποστρώματα. Τέλος, η μετατροπή της φουρφουράλης στο αντίστοιχο σουλφονυλο-παράγωγο φαίνεται να αποτελεί ιδανική λύση για αυτό το ευαίσθητο υπόστρωμα.

3.1.1.2 Αντιδράσεις νίτρωσης και αναγωγής

Για την παρασκευή τόσο του 6-αμινο-2-(3-πυριδινυλο)βενζιμιδαζολίου (**52a**) όσο και του 6-αμινο-2-(4-πυριδινυλο)βενζιμιδαζολίου (**52b**) έπρεπε να προηγηθεί τοποεκλεκτική νίτρωση του αντίστοιχου βενζιμιδαζολικού δακτυλίου των **61a,b**. Η αντίδραση αυτή για τα συγκεκριμένα υποστρώματα έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία,⁴⁸ και απαιτεί προσεκτικό χειρισμό για τον έλεγχο της έντονα εξώθερμης αντίδρασης.⁴⁸ Στην εφαρμογή της βιβλιογραφικής μεθόδου (**Σχήμα 31**) χρησιμοποιήθηκε ικανή ποσότητα θειικού οξέος για τη διάλυση της αρχικής ουσίας και στο τέλος της αντίδρασης έγινε μια προσεκτικά ελεγχόμενη εξουδετέρωση (με στερεό ανθρακικό νάτριο) του μίγματος της αντίδρασης ώστε να μην υπάρχει κίνδυνος αποπρωτονίωσης και επαναδιάλυσης (δεδομένης της ιδιότητας των νιτρο-βενζιμιδαζολίων να σχηματίζουν τόσο βασικά όσο και όξινα άλατα). Η αντίδραση και για τα δύο υποστρώματα είχε αρκετά καλή απόδοση (**Σχήμα 31**) και έδωσε καθαρά προϊόντα σε μικρό χρόνο αντίδρασης.



Σχήμα 31. Αντίδραση νίτρωσης 2-(3-πυριδινυλο)βενζιμιδαζολίου και 2-(4-πυριδινυλο)-βενζιμιδαζολίου.⁴⁸

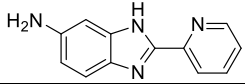
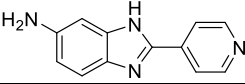
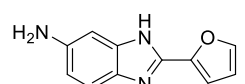
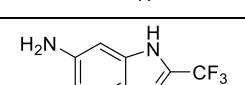
Τέλος, όπως ήταν γνωστό⁴⁸ και επιβεβαιώθηκε από τα φάσματα ¹H NMR, η προσθήκη της νίτρο-ομάδας γίνεται εκλεκτικά στη θέση 6 του δακτυλίου λόγω μικρότερης στερεοχημικής παρεμπόδισης με απόλυτη τοποειδικότητα.

Έχοντας συνθέσει τις απαιτούμενες νιτρο-ενώσεις προχωρήσαμε στην αναγωγή τους προς τις επιθυμητές αρυλαμίνες.

Η αναγωγή των **60a,b** έχει πραγματοποιηθεί στη βιβλιογραφία με θέρμανση παρουσία μεταλλικού ψευδαργύρου και χλωριούχου ασβεστίου.⁴⁸ Η αναγωγή της **60c** αναφέρεται μόνο σε πρόσφατο δίπλωμα ευρεσιτεχνίας⁵³ με καταλυτική υδρογόνωση παρουσία Pd/C ενώ η αναγωγή της **60d** δεν έχει αναφερθεί.

Στο εργαστήριο χρησιμοποιήσαμε τις ίδιες συνθήκες (H₂, 10% Pd/C) για την αναγωγή και των τεσσάρων υποστρωμάτων **60a-d** και τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον **Πίνακα 3**.

Πίνακας 3. Συνθήκες αναγωγής νιτρο-ομάδων

Νιτρο-ένωση	Αρυλαμίνη (52a-d)	Συνθήκες	Χρόνος αντίδρασης	Απόδοση %
60a		H ₂ , 5% mmol Pd/C, EtOH 96%, r.t.	overnight	76
60b		H ₂ , 5% mmol Pd/C, EtOH 96%, r.t.	overnight	85
60c		H ₂ , 5% mmol Pd/C, EtOH 96%, r.t.	45'	80
60d		H ₂ , 6% mmol Pd/C, EtOH 96%, r.t.	120'	99

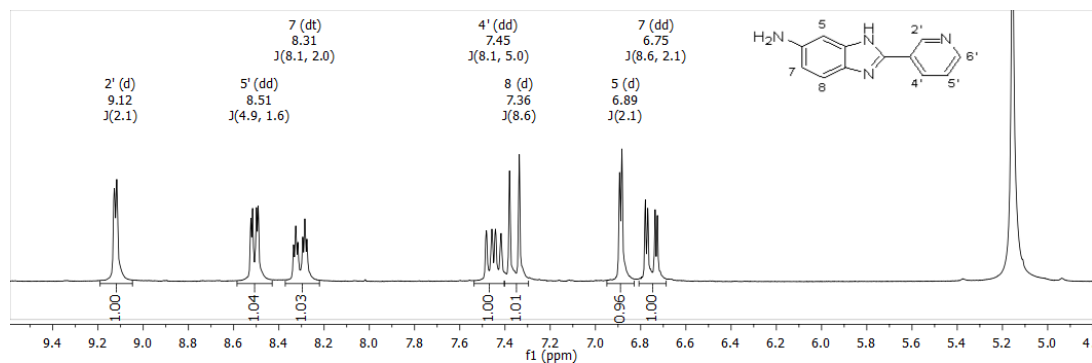
Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 3**, στην περίπτωση των νιτρο-ενώσεων **60a-d** λαμβάνονται τα επιθυμητά προϊόντα σε καλές αποδόσεις. Στην περίπτωση του 6-νιτρο-2-τριφθορομεθυλοβενζιμιδαζολίου (**60d**) το καθαρό προϊόν λαμβάνεται ποσοτικά ύστερα από διήθηση και συμπύκνωση και δεν απαιτείται περαιτέρω καθαρισμός.

Στην περίπτωση των 6-νιτρο-2-(3-πυριδινυλο)-βενζιμιδαζολίου (**60a**) και 6-νιτρο-2-(4-πυριδινυλο)βενζιμιδαζολίου (**60b**) ο καθαρισμός των προϊόντων έγινε μέσω χρωματογραφίας στήλης. Στην **Εικόνα 6** παρουσιάζεται το ¹H-



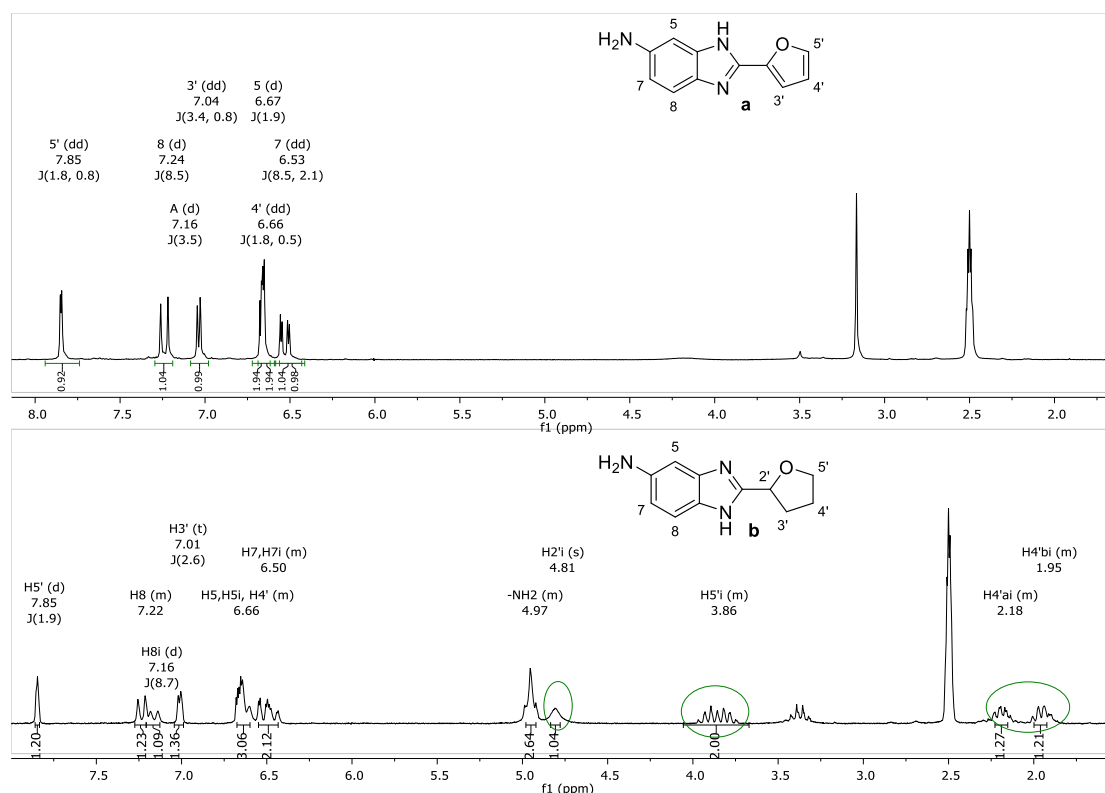
Εικόνα 5. Το μίγμα της αντίδρασης αναγωγής του 6-νιτρο-2-(3-πυριδινυλο)-βενζιμιδαζολίου υπό ακτινοβολία στα 365 nm.

NMR του 6-νιτρο-2-(3-πυριδινυλο)-βενζιμιδαζολίου (**60a**). Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια της αντίδρασης παρατηρείται έντονος πράσινος φθορισμός, ο οποίος με την πάροδο του χρόνου γίνεται ολοένα και πιο έντονος (Εικόνα 5).



Εικόνα 6. ^1H -NMR του 6-αμινο-2-(3-πυριδινυλο)βενζιμιδαζολίου **52a**

Αξίζει να αναφερθεί ότι, στην περίπτωση του 6-νιτρο-2-(2-φουρανυλο)-βενζιμιδαζολίου (**60c**) όταν χρησιμοποιήθηκαν μεγάλοι χρόνοι στην αντίδραση υδρογόνωσης (>12 ώρες) παρατηρήθηκε εκτός από το επιθυμητό προϊόν και το προϊόν που περιέχει ανηγμένο φουρανικό δακτύλιο (**52ci**). Στο φάσμα ^1H NMR (Εικόνα 7b) παρατηρούνται τα δύο προϊόντα σε αναλογία 1:1. Οι ενώσεις έχουν το ίδιο R_f γεγονός που τις καθιστά μη διαχωρίσιμες.

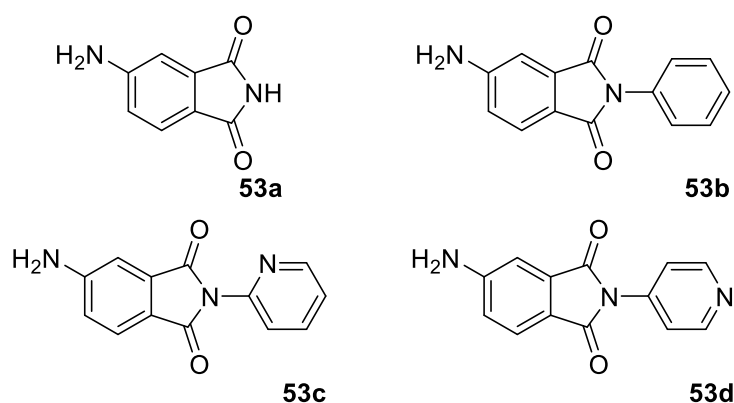


Εικόνα 7. Φάσμα ^1H NMR 52c (a) και 52ci (b) σε DMSO-d_6 .

Αντίθετα, παρακολουθώντας την πορεία της αντίδρασης υδρογόνωσης με TLC διαπιστώνεται ότι 30' από την έναρξη της αντίδρασης το αντιδρών έχει εξαντληθεί και παραμένει μικρή ποσότητα της ενδιάμεσου υδροξυλαμίνης. Μετά από επιμελώς ανώμαλη ανάδευση για επιπλέον 15 λεπτά, η αντίδραση ολοκληρώνεται. Το καθαρό προϊόν λαμβάνεται σε απόδοση 80%, ύστερα από διήθηση και συμπύκνωση και δεν απαιτείται περαιτέρω καθαρισμός (Εικόνα 7a).

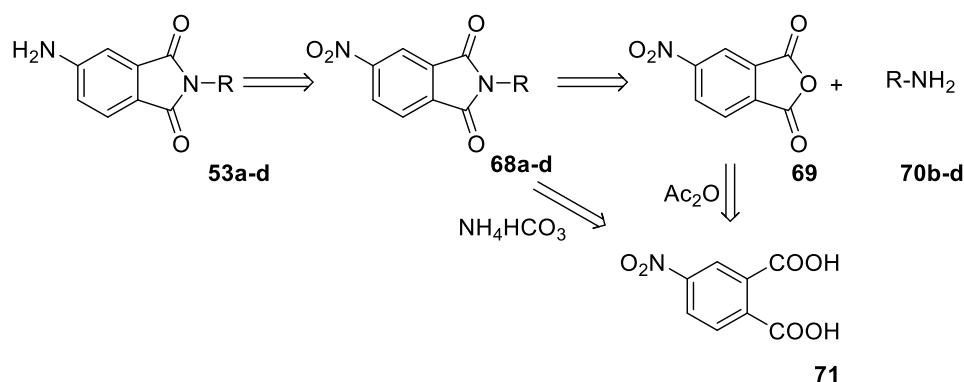
3.1.2 Σύνθεση *N*-αρυλο-4-αμινοφθαλιμιδίων

Με βάση και πάλι τις προβλέψεις του Πίνακα 1, ως δεύτερος στόχος τέθηκε η σύνθεση των τεσσάρων *N*-αρυλο-4-αμινοφθαλιμιδίων που φαίνονται στο Σχήμα 32:



Σχήμα 32. N-αρυλο-4-αμινοφθαλιμίδια

Η σύνθεση των φθαλιμιδικών δακτυλίων έχει απασχολήσει εδώ και αρκετά χρόνια τη βιβλιογραφία.^{54,55} Παρακάτω παρουσιάζεται ένα γενικό ρετροσυνθετικό σχήμα (**Σχήμα 33**):



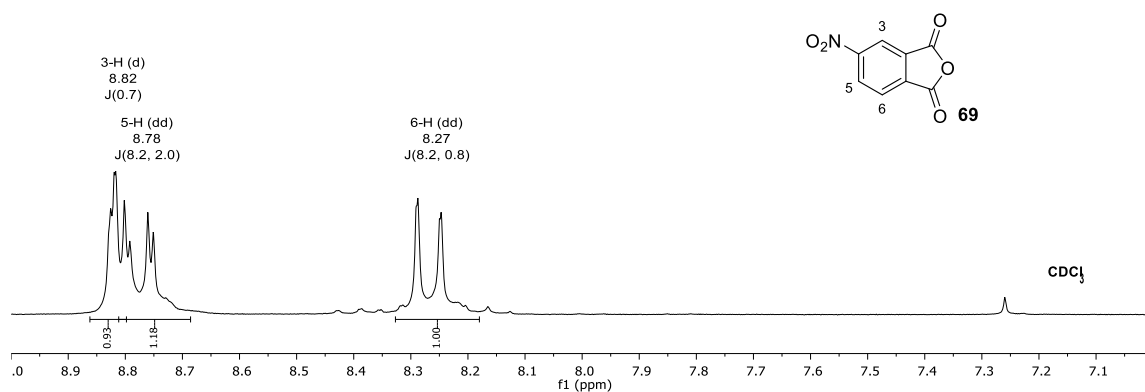
R = H-(a), φαιnyλο-(b), 2-πυριδινυλο-(c), 4-πυριδινυλο-(b)

Σχήμα 33. Ρετροσυνθετικό σχήμα σύνθεσης N-αρυλο-4-αμινοφθαλιμίδιων

Γενικά, οι αρυλαμίνες **53a-d** προκύπτουν από αναγωγή των αντίστοιχων νιτρο-ενώσεων **68a-d**, οι οποίες θα μπορούσαν να προκύψουν είτε από συμπύκνωση του 4-νιτρο φθαλικού ανυδρίτη (**69**) με ετεροκυκλικές ή μη αρυλαμίνες (**70b-d**)^{54,55} είτε από σύντηξη του 4-νιτροφθαλικού οξέος (**71**) με όξινο ανθρακικό αμμώνιο για την σύνθεση του **62a**.⁵⁶

3.1.2.1 Σύνθεση 4-νιτρο-φθαλικού ανυδρίτη (69)

Η σύνθεση του 4-νιτρο φθαλικού ανυδρίτη (**69**) περιγράφεται από την ομάδα του Bailleux.⁵⁴ Το προϊόν απομονώνεται ύστερα από καταβύθιση από αιθέρα με την μορφή βελονοειδών κρυστάλλων σε απόδοση 77% και χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω κατεργασία (**Εικόνα 8**).

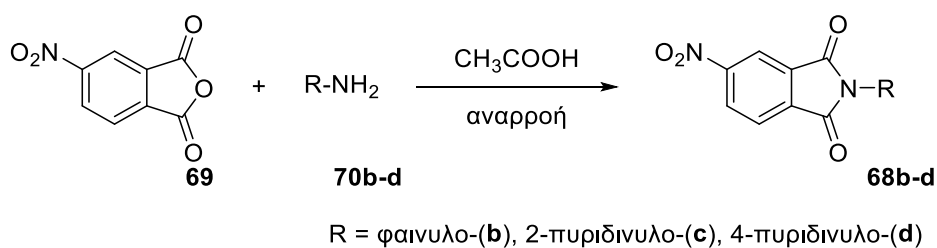


Εικόνα 8. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 4-νιτροφθαλικού ανυδρίτη (69)

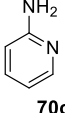
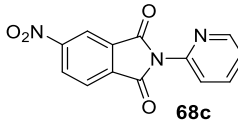
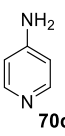
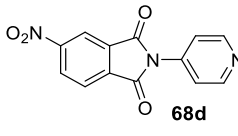
3.1.2.2 Αντιδράσεις συμπύκνωσης

Η αντίδραση συμπύκνωσης πραγματοποιείται σε διαλύτη οξικό οξύ με αναρροή, όπως περιγράφεται τόσο από τον Bailleux⁵⁴ όσο και από την ομάδα του Davood.⁵⁵ Ακολουθώντας αυτή τη γενική μέθοδο οι δύο ομάδες έχουν συνθέσει μία πληθώρα *N*-υποκατεστημένων φθαλιμιδικών δακτυλίων, ανάμεσα στους οποίους είναι και οι ενώσεις **68b-d**. Στον **πίνακα 4** δίνονται συνοπτικά οι χρόνοι αντίδρασης, καθώς και οι σχετικές αποδόσεις, όταν εφαρμόσαμε τις παραπάνω συνθήκες στο εργαστήριο μας:

Πίνακας 4. Αντίδραση αρυλαμινών με το νιτροφθαλικό ανυδρίτη 69.

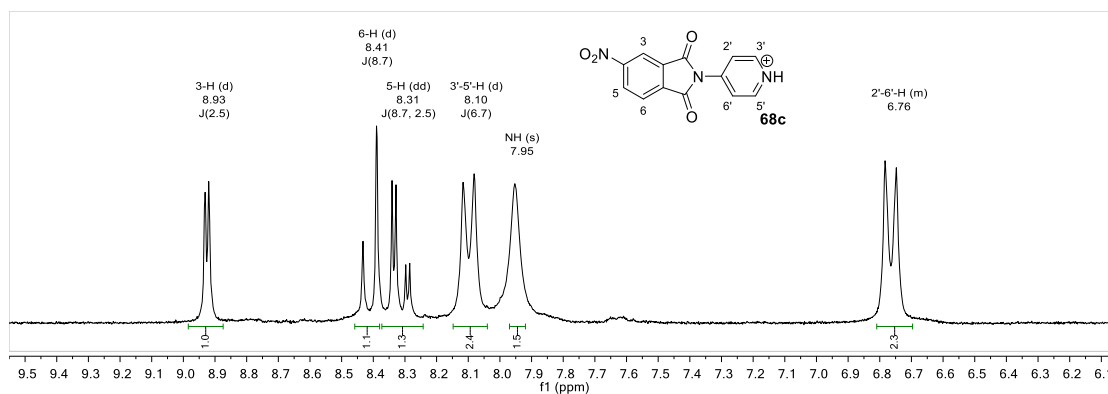


α/α	Αρυλαμίνη (ArNH_2)	Προϊόν	Συνθήκες	Απόδοση (%) (Βιβλιογραφική απόδοση)
1			Οξικό οξύ, αναρροή, 4 ώρες ⁵⁴	82 (96)

2			Οξικό οξύ, αναρροή, 2 ώρες ⁵⁵	75 (59)
3			Οξικό οξύ, αναρροή, 4 ώρες ⁵⁵	62 (51)

Αρχικά, η κατεργασία που ακολουθήθηκε στο τέλος της αντίδρασης,⁵⁴ ήταν προσθήκη υδατικού διαλύματος HCl 1N, διήθηση του καταβυθισθέντος προϊόντος και ανακρυστάλλωση από 96% EtOH. Ωστόσο οι αποδόσεις των απομονωμένων προϊόντων στις περιπτώσεις **a/a 2** και **a/a 3** δεν ξεπερνούσαν το 30%, ακόμη και όταν η προσθήκη του όξινου διαλύματος γινόταν κάτω από αυστηρό έλεγχο του pH. Για αυτόν τον λόγο ακολουθήθηκε η κατεργασία που αναφέρεται από την ομάδα του Davood.⁵⁵ Συγκεκριμένα, απευθείας συμπύκνωση υπό κενό του μίγματος της αντίδρασης και ανακρυστάλλωση από EtOH 96% είχε ως αποτέλεσμα, στην περίπτωση της **68b**, την απομόνωση υπόλευκου και καθαρού μικροκρυσταλλικού στερεού με απόδοση της τάξεως του 75% και στην περίπτωση της **68c**, (**a/a 3**) την απομόνωση λευκού στερεού σε απόδοση 62%.

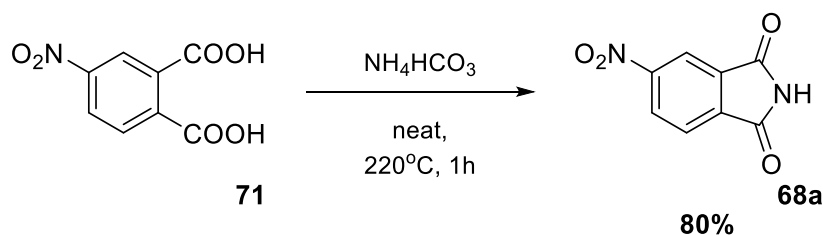
Αξίζει να αναφερθεί ότι οι ενώσεις **68b,c** αποδείχτηκαν αδιάλυτες σε οξικό αιθυλεστέρα και δυσδιάλυτες σε χλωριωμένους διαλύτες. Ιδιαίτερα στην περίπτωση της **68c**, η οποία ήταν και η πλέον δυσδιάλυτη, παρατηρήθηκε στο φάσμα ¹H-NMR (**DMSO-d₆**, **Εικόνα 9**) μία ευρεία κορυφή αμιδικού πρωτονίου, ανταλλάξιμη με D₂O, στα 7.95 ppm. Αν και αυτό δεν έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, πιθανολογούμε ότι το 4'-άζωτο, λόγω θέσης, είναι ιδιαίτερα βασικό και πρωτονιώνεται από το οξικό οξύ στην αντίδραση και απομονώνεται μετά από ανακρυστάλλωση ως άλας.



Εικόνα 9. ^1H NMR της ένωσης **68c** (DMSO-d_6).

Αντίθετα, στην περίπτωση του φαινυλο-παραγώγου (**α/α 1**) δεν παρατηρήθηκαν προβλήματα διαλυτότητας.

Όσον αφορά το 4-νιτροφθαλιμίδιο (**68a**),⁵⁶ η σύνθεσή του, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, πραγματοποιήθηκε με σύντηξη του 4-νιτροφθαλικού οξέος με όξινο ανθρακικό αμμώνιο στους $230\text{ }^\circ\text{C}$ (80%, **Σχήμα 34**).⁵⁶

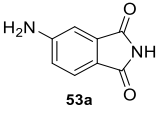
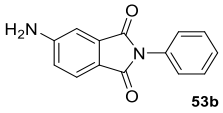
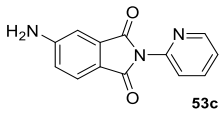
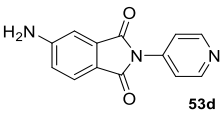


Σχήμα 34. Σύνθεση 4-νιτροφθαλιμιδίου⁵⁶

3.1.2.3 Αναγωγή της νιτρο-ομάδας

Η αναγωγή των νιτρο-ενώσεων **68a** και **68b** έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία με τη χρήση 0.05 ισοδυνάμων καταλύτη 10% Pd/C και υπό πίεση μίας ατμόσφαιρας υδρογόνου, σε θερμοκρασία δωματίου.⁵⁴ Οι αμίνες **53c** και **53d** δεν έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και χρησιμοποιήσαμε για την αναγωγή τους τις παραπάνω συνθήκες. Στον **Πίνακα 5** δίνονται συνοπτικά οι χρόνοι αντίδρασης, οι συνθήκες καθώς και οι αποδόσεις για κάθε υπόστρωμα.

Πίνακας 5. Αναγωγή νιτρο-ομάδων

α/α	Προϊόν	Συνθήκες ^α	Απόδοση	Χρόνος
1	 53a	EtOAc	50%	60'
2	 53b	DCM	99%	45'
3	 53c	EtOH	98%	120'
4	 53d	EtOH	50%	12 ώρες

α: H₂, 5% mmol Pd/C, r.t.

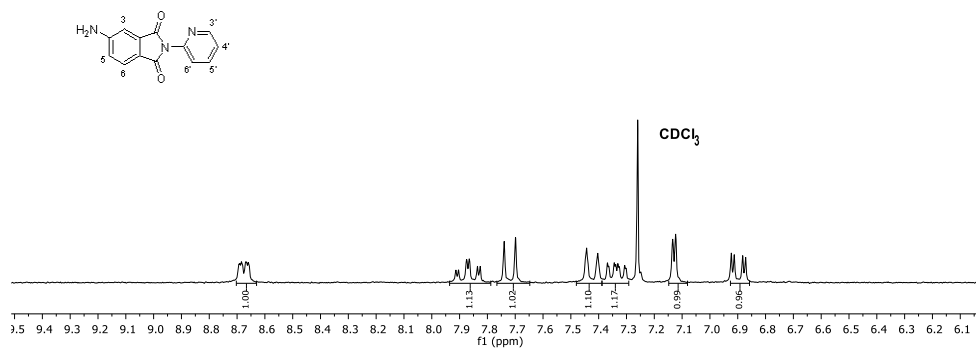
Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα νιτρο-φθαλιμίδια **68c** και **68d** ήταν δυσδιάλυτα σε διχλωρομεθάνιο και η αναγωγή τους πραγματοποιήθηκε σε EtOH. Επιπρόσθετα, οι χαμηλές αποδόσεις που παρατηρήθηκαν τόσο στην περίπτωση του 4-αμινοφθαλιμιδίου (**53a**, α/α **1**) όσο και στην περίπτωση του 4-αμινο-*N*-(πυριδιν-4-υλο)φθαλιμιδίου (**53d**, α/α **4**) οφείλονται στις δυσκολίες ανάκτησης λόγω κακής διαλυτότητας.

Αξίζει να αναφέρουμε ότι, όλες οι αμίνες **53a-d** παρουσιάζουν έντονο φθορισμό (**Εικόνα 10**).

Συγχρόνως, είναι ασταθείς και ευοξειδωτές και το καθαρό προϊόν που απομονώνεται αρχικά (**Εικόνα 11**), μετατρέπεται γρήγορα σε μίγμα ενώσεων, όπως παρατηρείται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας. Αν και επιχειρήθηκε καθαρισμός των παραπάνω αρυλαμινών τόσο με ανακρυστάλλωση όσο και με χρωματογραφία στήλης, μετά την αρχική οξείδωσης δεν βελτιώνεται η καθαρότητά τους.



Εικόνα 10. Αιθανολικό διάλυμα του 4-αμινο-*N*-(πυριδιν-4-υλο)φθαλιμιδίου υπό ακτινοβολία στα 365 nm.



Εικόνα 11. Φάσμα ^1H NMR (CDCl_3) της αμίνης 53c

3.1.3 Σύνθεση αρυλοϊωδιδίων

Όπως αναφέρθηκε στον σκοπό της εργασίας (**Κεφάλαιο 2**), ο 2^{ος} στόχος ήταν η ανάπτυξη ενός πρωτοκόλλου, για τη σύνθεση αναστολέων, ο οποίος θα βασιζόταν στην αντιστροφή πολικότητας των αντιδρώντων (Umpolung³⁹), μετατρέποντας τις αρυλαμίνες σε ηλεκτρονιόφιλα αρυλοϊωδιδία. Ακολουθήσαμε το πρωτόκολλο της αντίδρασης Sandmeyer,⁵⁷ όπου μία σειρά από αρυλαμίνες μετατρέπονται προς τα αντίστοιχα αρυλοϊωδιδία μέσω διαζώτωσης που ακολουθείται από μία αντίδραση πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης από άλατα του ιωδίου.

Εκτός από τις κλασσικές συνθήκες διαζώτωσης για την *in situ* παραγωγή HNO_2 παρουσία HCl και NaNO_2 ,⁵⁸ δοκιμάστηκαν και δύο διαφορετικές βιβλιογραφικές προσεγγίσεις. Στην πρώτη, οι απαιτούμενες όξινες συνθήκες εξασφαλίζονται απόθειικό οξύ προσροφημένο σε silica (Silica Sulfuric Acid, SSA).⁵⁹ Στη δεύτερη, χρησιμοποιούνται οργανικά σουλφονικά οξέα.⁶⁰ Οι τελευταίες συνθήκες έχουν χρησιμοποιηθεί για την ιωδίωση της 2-αμινοανθρακινόνης.

Οι παραπάνω συνθήκες δοκιμάστηκαν στο υπόστρωμα της εμπορικά διαθέσιμης 2-αμινοανθρακινόνης και τα αποτελέσματα περιγράφονται στον **πίνακα 6 (α/α 1-3)**:

Πίνακας 6. Συνθήκες ιωδίωσης



A/A	Αντιδρών	Προϊόν	Συνθήκες	Απόδοση
1	72		HCl, NaNO ₂ THF/H ₂ O KI, 0 °C, ⁵⁸ 24 ώρες	-
2	72		SSA, NaNO ₂ , KI, neat, r.t. ⁵⁹ , 1 ώρα	46%
3	72		p-TsOH, NaNO ₂ , KI/H ₂ O, r.t., ⁶⁰ 10 ώρες	60%

Ως υπόστρωμα δοκιμών χρησιμοποιήθηκε η εμπορικώς διαθέσιμη 2-αμινοανθρακινόνη (**72**). Κάτω από τις συνθήκες της **α/α 1** αποδείχθηκε αδύνατη η απομόνωση του επιθυμητού προϊόντος λόγω μη διαχωρισμού των φάσεων στο στάδιο των εκχυλίσεων. Κάτω από τις συνθήκες της αντίδρασης με **α/α 2** η 2-αμινοανθρακινόνη λειοτριβείται σε γουδί με SSA και στη συνέχεια, προστίθεται στερεό NaNO₂. Η δημιουργία του διαζωνιακού άλατος επιβεβαιώνεται με τεστ ανίχνευσης με την βοήθεια της β-ναφθόλης και η αντίδραση ολοκληρώνεται με προσθήκη στερεού KI και λειοτρίβηση. Με χρωματογραφία στήλης απομονώθηκε το καθαρό προϊόν σε 45% απόδοση, αλλά ανακτήθηκε και μη αντιδρούσα αμίνη, υποδεικνύοντας τη δυσκολία στην παρακολούθηση της αντίδρασης.

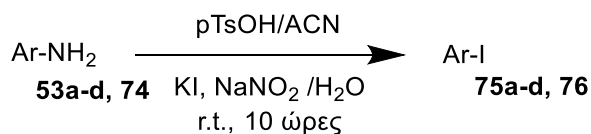
Στην αντίδραση με **α/α 3**⁶⁰ ο διαχωρισμός των φάσεων βελτιώθηκε με αντικατάσταση του EtOAc από Et₂O και επίμονες πλύσεις με κορεσμένο αλκαλικό διάλυμα Na₂CO₃. Στη συνέχεια πλύσεις με φρέσκο διάλυμα Na₂S₂O₃, βοήθησε στην απομάκρυνση του στοιχειακού ιωδίου (**Εικόνα 12**). Απομονώθηκε η ένωση **73** με τη μορφή κίτρινου στερεού σε 60% απόδοση.

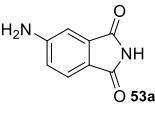
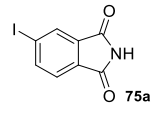
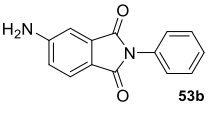
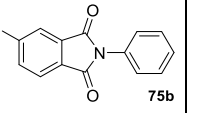
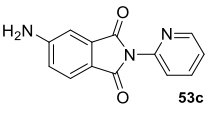
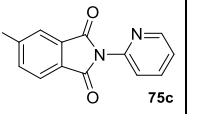


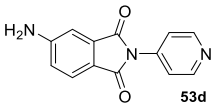
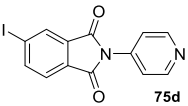
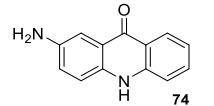
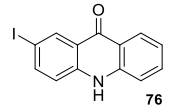
Εικόνα 12. Απομάκρυνση της περίσσειας του I_2 ως ιωδιούχο άλας παρουσία $Na_2S_2O_3$

Οι παραπάνω βελτιστοποιημένες συνθήκες εφαρμόστηκαν σε μία σειρά από αρυλαμίνες (**53a-d**, Πίνακας 7). Στην περίπτωση **53a-c** ελήφθησαν τα αναμενόμενα αρυλοϊωδίδια σε καλές αποδόσεις (**α/α 1-3**). Στην περίπτωση της 2-αμινοακριδόνης (**α/α 5**) και του 4-αμινο-*N*-(πυριδιν-4-υλο)φθαλιμιδίου (**α/α 4**) παρατηρήθηκε κατανάλωση του αντιδρώντος και σχηματισμός ενός πολύπλοκου μίγματος από το οποίο δεν κατέστη δυνατό να απομονωθεί προϊόν.

Πίνακας 7. Αντιδράσεις ιωδίωσης⁶⁰



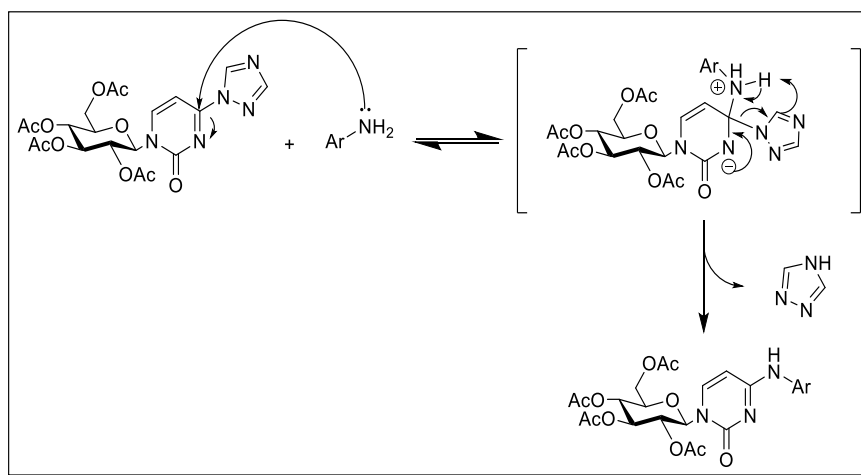
α/α	Αντιδρών	Προϊόν	Απόδοση
1	 53a	 75a	60%
2	 53b	 75b	65%
3	 53c	 75c	60%

4	 53d	 75d	-
5	 74	 76	-

3.2 Αντιδράσεις σύζευξης

3.2.1 Πυρηνόφιλη προσβολή από αρυλαμίνες παρουσία DMSO

Κρίσιμο βήμα στην συνθετική πορεία μας αποτέλεσε η σύζευξη των αρυλαμινών που παρασκευάστηκαν παραπάνω με το τριαζολο-παράγωγο της β -D-γλυκοπυρανοζυλοουρακίλης **38**. Όπως προαναφέρθηκε η αντίδραση αυτή ακολουθεί ένα πρωτόκολλο το οποίο έχει αναπτυχθεί από τον υποψήφιο διδάκτορα Κώστα Μαυρέα⁶¹ και έχει βελτιστοποιηθεί από το εργαστήριο μας ενώ έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε ένα μεγάλο εύρος αρυλαμινών.

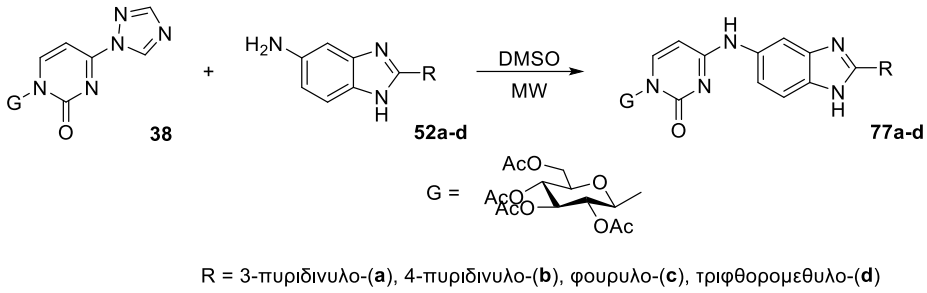
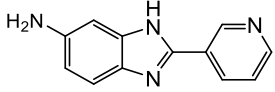
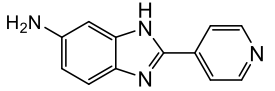
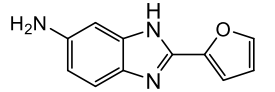
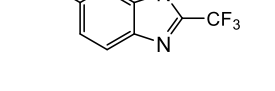


Σχήμα 35. Πυρηνόφιλη προσβολή αρυλαμινών στο τριαζολο-παράγωγο

Ο μηχανισμός περιλαμβάνει πυρηνόφιλη προσβολή της εξωκυκλικής αμινομάδας της αρυλαμίνης στη θέση 4 του δακτυλίου της 2-πυριμιδινόνης με ταυτόχρονη αποχώρηση της ομάδας του τριαζολίου ως καλής αποχωρούσας ομάδας (**Σχήμα 35**). Παρουσία DMSO, υπάρχει πιθανότητα για ενεργοποίηση του πυριμιδινικού δακτυλίου, χωρίς ωστόσο αυτό να έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά. Επιπρόσθετα, η χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας αποτελεί βελτίωση του πρωτοκόλλου.

Στην παρούσα εργασία, ως υποστρώματα της παραπάνω αντίδρασης χρησιμοποιήθηκαν τα βενζιμιδαζολικά παράγωγα **52a-d** στο **Σχήμα 27**, όπου R = 3-πυριδινυλο-(**52a**), 4-πυριδινυλο-(**52b**), φουρυλο-(**52c**) και την τριφθορομεθυλο-(**52d**) ομάδα. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον παρακάτω **πίνακα 8**:

Πίνακας 8. Συνθήκες υποκατάστασης

 R = 3-πυριδινυλο-(a), 4-πυριδινυλο-(b), φουρυλο-(c), τριφθορομεθυλο-(d)					
a/a	Αρυλαμίνη	Run time (min)	Μέση Θερμοκρασία (°C)	Ονομαστική Ισχύς (Watt)	Απόδοση (%)
1		70'	105	75	65 ⁶²
2		60	130	75	82
3		120'	92	75	52
4		60	115	75	48 ⁶²

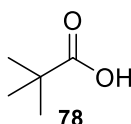
Παρατηρούμε από τον **πίνακα 8**, ότι όλα τα υποστρώματα απαιτούσαν υψηλές θερμοκρασίες και παρατεταμένη ακτινοβολήση στα μικροκύματα για την ολοκλήρωση της αντίδρασης. Ωστόσο, οι τελικές αποδόσεις ήταν ικανοποιητικές.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όταν οι παραπάνω συνθήκες δοκιμάσθηκαν στα στα *N*-αρυλο-αμινοφθαλιμίδια **53b-d** παρατηρήθηκαν μόνο ίχνη των επιθυμητών προϊόντων με φασματομετρία μάζας και μετά από ιδιαίτερα παρατεταμένους χρόνους αντίδρασης και υψηλές θερμοκρασίες, το μόνο προϊόν που ήταν ορατό στο φάσμα ¹H NMR του ακαθάριστου προϊόντος ήταν η προστατευμένη γλυκοουρακίλη **34**, προϊόν υδρόλυσης της **38**.⁴⁵

Καθίσταται φανερό ότι, η ύπαρξη του φθαλιμιδικού δακτυλίου μειώνει δραματικά την πυρηνοφιλία της εξωκυκλικής αμινομάδας. Το γεγονός αυτό μας οδήγησε στην αναζήτηση νέας μεθοδολογίας προκειμένου να καταστεί εφικτή η επιθυμητή υποκατάσταση και στην περίπτωση των 4-αμινοφθαλιμιδίων **53b-d**.

3.2.2 Σύζευξη παρουσία πιβαλικού οξέος

Το πιβαλικό οξύ ή τριμεθυλοξικό οξύ (**Σχήμα 36**) είναι ένα ασθενές οργανικό οξύ με $pK_a = 5.03$ (στους $25\text{ }^{\circ}\text{C}$). Το σημείο τήξης του είναι στους $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ενώ το σημείο ζέσης του αγγίζει τους $165\text{ }^{\circ}\text{C}$. Χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά χαμηλή τοξικότητα, χαρακτηριστική και έντονη οσμή. Εντυπωσιακή είναι και η διαλυτότητα του τόσο στο νερό και τις αλκοόλες, όσο και στον πετρελαϊκό αιθέρα, αλλά και τον διαιθυλαιθέρα.

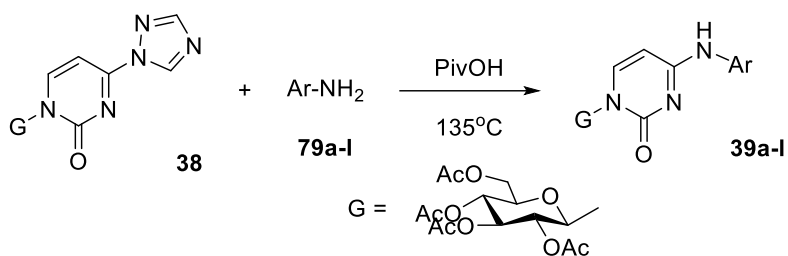


Σχήμα 36. Πιβαλικό οξύ

Συνθετικά, τα τελευταία χρόνια βρίσκει ολοένα και περισσότερες εφαρμογές, καθώς το υψηλό σημείο ζέσης του, ο ήπια όξινος χαρακτήρας του και η χημική σταθερότητά του το καθιστούν εξαιρετικό διαλύτη για αντιδράσεις που απαιτούν ήπια όξινο περιβάλλον. Παράλληλα, η χαμηλή τοξικότητά του και το χαμηλό του κόστος συνιστούν δύο ακόμα παράγοντες που κάνουν την χρήση να επεκτείνεται ραγδαία στην επιστημονική κοινότητα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα της χρήσης του πιβαλικού οξέος ως διαλύτη και καταλύτη ήρθε από την ομάδα του Maddess,³⁸ η οποία χρησιμοποίησε το πιβαλικό οξύ σε αντιδράσεις πυρηνόφιλης υποκατάστασης θειομεθυλο- και χλωρο-πυριμιδινών από υποκατεστημένες ανιλίνες, όπως είδαμε στο **Κεφάλαιο 1**.

3.2.2.1 Αντίδραση υποκατάστασης

Επομένως, αποφασίσαμε να εφαρμόσουμε το πρωτόκολλο των Maddess και Carter³⁸ στην περίπτωση του τριαζολυλο-παραγώγου **38** παρουσία των 4-αμινοφθαλιμιδίων **53a-d**, ώστε να καθορίσουμε τη δραστηριότητά του (**Σχήμα 37**).



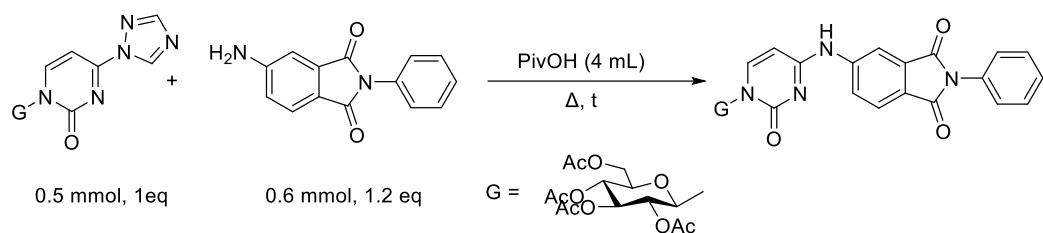
Σχήμα 37. Νέο πρωτόκολλο σύνθεσης αναστολέων

Για την βελτιστοποίηση των συνθηκών αντίδρασης και κατεργασίας χρησιμοποιήσαμε το 4-αμινο-*N*-φαινυλοφθαλιμίδιο **79a** ως υπόστρωμα δοκιμών.

Αρχικά, στηριζόμενοι στο βιβλιογραφικό πειραματικό,³⁸ χρησιμοποιήσαμε την αμίνη **79a** (1.2 eq) και το συνθόνιο **38** (1 eq), ως αιώρημα σε πιβαλικό οξύ. Για να πετύχουμε καλύτερη διαλυτότητα ελαττώσαμε την συγκέντρωση της αντίδρασης στα 0.25 M (σε σχέση με το 1 M της βιβλιογραφίας). Μετά από θέρμανση στους 135 °C για 3.5 ώρες καταναλώνεται το αντιδρών και παράγεται η επιθυμητή ένωση **39a**. Καταβύθιση με χλωροφόρμιο οδηγεί στην απομόνωση του προϊόντος σε υψηλή καθαρότητα και απόδοση 65%.

Έχοντας τα παραπάνω ενθαρρυντικά αποτελέσματα, επιχειρήσαμε την βελτιστοποίηση των συνθηκών μεταβάλλοντας την θερμοκρασία, τον τρόπο θέρμανσης (μικροκύματα ή συμβατική θέρμανση) καθώς και τον τρόπο κατεργασίας και καθαρισμού του επιθυμητού προϊόντος. Στον παρακάτω **πίνακα 9** παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα της μελέτης:

Πίνακας 9. Βελτιστοποίηση συνθηκών σύνθεσης της ένωσης 79b



α/α	Προϊόν	Συνθήκες	Κατεργασία	Ποσοστό ανάκτησης	Απόδοση
1	39a	$\Delta = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ $t = 16$ ώρες	-	-	-
2	39a	MW $\Delta = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 75W, $t = 270'$	-	-	-
3	39a	$\Delta = 135\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 3.5$ ώρες	Εκχυλίσεις	-	-
4	39a	MW $\Delta = 135\text{ }^{\circ}\text{C}$, 75W, $t = 90'$	Bulb to bulb εξάτμιση πιβαλικού οξέος	75%	20%
5	39a	MW $\Delta = 135\text{ }^{\circ}\text{C}$, 75W, $t = 90'$	Καταβύθιση από PE	100%	60%
6	39a	$\Delta = 135\text{ }^{\circ}\text{C}$ $t = 3.5$ ώρες	Bulb to bulb εξάτμιση πιβαλικού οξέος	80%	25%
7	39a	$\Delta = 135\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 3.5$ ώρες	Καταβύθιση από PE	100%	65%

Όπως φαίνεται στον **πίνακα 9**, η ελάχιστη θερμοκρασία για το σχηματισμό του προϊόντος ήταν οι $135\text{ }^{\circ}\text{C}$, τόσο για τις αντιδράσεις που έλαβαν χώρα στον αντιδραστήρα μικροκυμάτων, όσο και για τις αντιδράσεις που έλαβαν χώρα υπό συμβατική θέρμανση. Πράγματι, μελετώντας την πορεία της αντίδρασης με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας σε συνάρτηση με την θερμοκρασία και τον χρόνο, διαπιστώσαμε ότι δεν παρατηρείται ούτε σχηματισμός προϊόντος ούτε και κατανάλωση των αντιδρώντων σε θερμοκρασία μικρότερη των $130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Υπάρχει μια σημαντική επιτάχυνση της αντίδρασης στους $135\text{ }^{\circ}\text{C}$ στους οποίους η ταχύτητα της αντίδρασης είναι διπλάσια της αντίστοιχης στους $130\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Παράλληλα, μελετήθηκε η επίδραση του όγκου του πιβαλικού οξέος που χρησιμοποιείται. Ύστερα από αρκετές δοκιμές διαπιστώθηκε ότι η ιδανική συγκέντρωση για την πραγματοποίηση της αντίδρασης ήταν 0.125 M . Αύξηση της συγκέντρωσης δεν οδήγησε σε αντίστοιχη αύξηση της ταχύτητας της

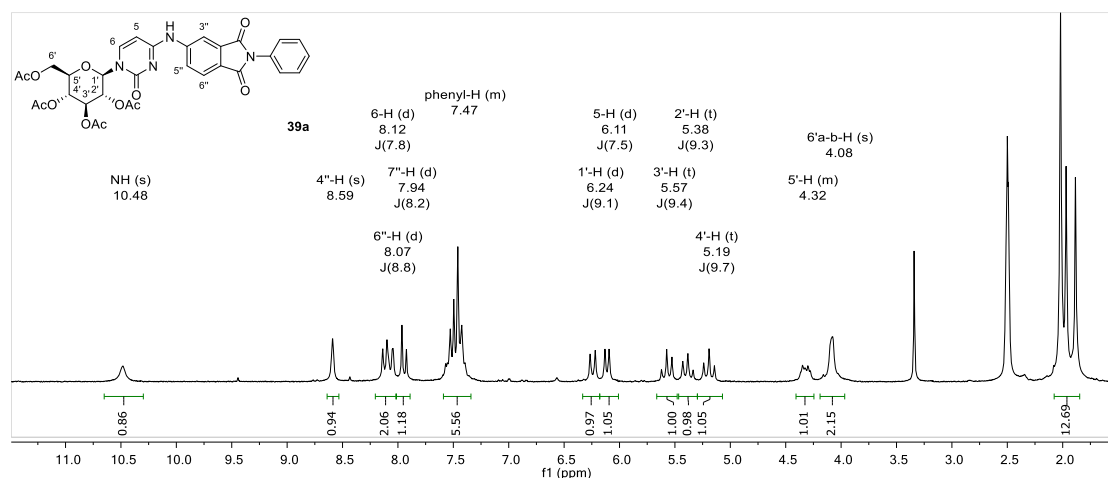
αντίδρασης, λόγω μείωσης της διαλυτότητας και καταβύθισης μέρους των αντιδρώντων.

Για την απομόνωση του τελικού προϊόντος, αποδείχτηκε πολύ σημαντικό το στάδιο της κατεργασίας. Συγκεκριμένα, και δεδομένου του υψηλού σημείου ζέσης του πιβαλικού οξέος, δοκιμάσαμε μια σειρά μεθόδων προκειμένου να το απομακρύνουμε από το μίγμα της αντίδρασης. Αρχικά, επιχειρήσαμε να εκχυλίσουμε το μίγμα της αντίδρασης με οξικό αιθυλεστέρα (EtOAc), ακολούθησαν εκπλύσεις της οργανικής στιβάδας με νερό σε μία προσπάθεια να εκμεταλλευτούμε την εξαιρετική διαλυτότητα του πιβαλικού οξέος στο νερό. Ωστόσο, βρεθήκαμε αντιμέτωποι με επίμονα γαλακτώματα, τα οποία πιθανότατα οφείλονται αφενός στην μερική διαλυτότητα του πιβαλικού οξέος στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες και αφετέρου στην τρομακτική δυσδιαλυτότητα των επιθυμητών ενώσεων στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες. Έτσι, η ιδέα των εκχυλίσεων εγκαταλείφθηκε και χρησιμοποιώντας τα παραπάνω δεδομένα επιχειρήσαμε να καταβυθίσουμε την επιθυμητή ένωση με την χρήση πετρελαϊκού αιθέρα, μία τεχνική που οδήγησε σε ποσοτική ανάκτηση του ακαθάριστου προϊόντος. Επίσης, επιχειρήθηκε η αρχική εξάτμιση του πιβαλικού οξέος πριν από οποιαδήποτε άλλη κατεργασία με απόσταξη bulb-to-bulb. Η μέθοδος αυτή, η οποία έχει θεαματικά αποτελέσματα στην απομάκρυνση δύσκολων διαλυτών (π.χ. DMSO), δεν λειτούργησε αποτελεσματικά σε αυτήν την περίπτωση, λόγω του μεγάλου ιξώδους του συγκεκριμένου διαλύτη (**α/α 4,6**). Τέλος, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του χρόνου αντίδρασης στα μικροκύματα σε σχέση με την συμβατική θέρμανση (σύγκριση **α/α 5** με **α/α 7**).

Συμπερασματικά, οι ιδανικές συνθήκες για την επιτυχία της αντίδρασης στις οποίες καταλήξαμε είναι συγκέντρωση 0.125 M, συμβατική θέρμανση στους 135 °C και καταβύθιση του ακαθάριστου προϊόντος με πετρελαϊκό αιθέρα για την απομάκρυνση του πιβαλικού οξέος (**α/α 7**).

Ο τελικός καθαρισμός της ένωσης **39a**, αποδείχτηκε ιδιαίτερα δύσκολος, λόγω της δυσδιαλυτότητας της ένωσης τόσο σε χλωριωμένους διαλύτες όσο και σε μεθανόλη και οξικό αιθυλεστέρα, που καθιστά αδύνατο τον χρωματογραφικό καθαρισμό της. Έτσι, δοκιμάστηκε καταβύθισή της από χλωροφόρμιο (CHCl₃), καθώς τόσο η αρχική αμίνη **79a** που είναι σε περίσσεια όσο και το συνθόνιο **38**

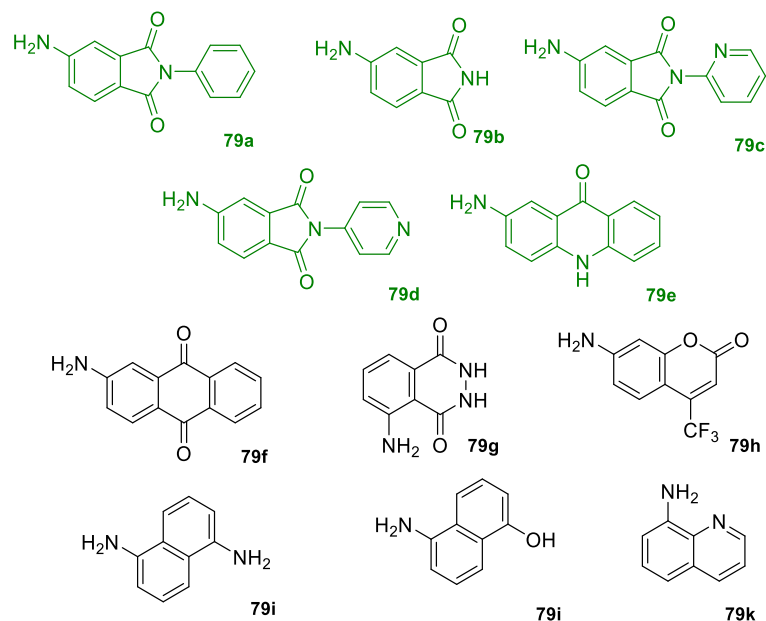
διαλύονται στο CHCl_3 . Πράγματι, παραλάβαμε υπόλευκο στερεό με γαλάζιο φθορισμό αρκετά υψηλής καθαρότητας (**Εικόνα 13**) σε απόδοση 65%.



Εικόνα 13. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) της ένωσης **39a** ύστερα από καταβύθιση από CHCl_3

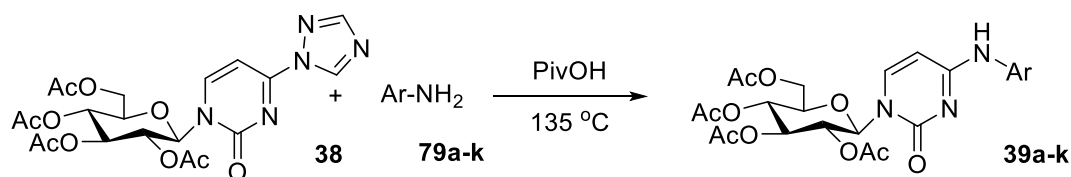
Έχοντας πλέον ολοκληρώσει την μελέτη τόσο της αντίδρασης όσο και της κατεργασίας της, προχωρήσαμε στην εφαρμογή των βέλτιστων συνθηκών στα 10 υποστρώματα του **σχήματος 38** προκειμένου να ελεγχθεί η γενικότητα της μεθόδου. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον **πίνακα 10**.

Οι αμίνες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: 4-αμινοφθαλιμίδιο (**39b**), 4-αμινο-*N*-(πυριδιν-2-υλο)φθαλιμίδιο (**39c**), 4-αμινο-*N*-(πυριδιν-4-υλο)φθαλιμίδιο (**39d**), και 2-αμινο-ακριδόνη (**39e**), οι οποίες συντέθηκαν στο εργαστήριο μας και επισημαίνονται με πράσινο χρώμα στο **σχήμα 38** αλλά και οι εμπορικά διαθέσιμες αμίνες: 2-αμινοανθρακινόνη (**39f**), λουμινόλη (**39g**), 7-αμινο-4-τριφθορομεθυλοκουμαρίνη (**39h**), 5-αμινοναφθυλαμίνη (**39i**), 5-υδροξυ-ναφθυλαμίνη (**39j**), 8-αμινοκινολίνη (**39k**) οι οποίες επισημαίνονται με μαύρο χρώμα.



Σχήμα 38. Υποστρώματα που δοκιμάστηκαν με τη νέα μεθοδολογία

Πίνακας 10. Αποτελέσματα σύζευξης



A/α	Προϊόν (39)	Χρόνος ^α	Μετατροπή ^β (Απόδοση) ^γ	Απόδοση προηγούμενων μεθόδων
1	39b	3 ώρες	(35%) ^γ	0% (Silica gel, MW) ⁴³ 67% (DMSO, MW)
2	39c	8 ώρες	100% ^β	ΐχνη (DMSO, MW)
3	39d	3 ώρες	100% ^β	n/a
4	39e	1.5 ώρα	(86%) ^γ	90% (DMSO, MW) ¹³
5	39f	3 ώρες	(20%) ^γ	n/a
6	39g	3 ώρες	(50%) ^γ	n/a
7	39h	overnight	(68%) ^γ	44% (DMSO, MW)
8	39i	1 ώρα	(82%) ^γ	78% (Silica gel, MW) ⁴³
9	39j	1 ώρα	(75%) ^γ	74% (Silica gel, MW) ⁴³
10	39k	1 ώρα	(72%) ^γ	70% (Silica gel, MW) ⁴³

α: κλίμακα 0.5 mmol (1eq) **38**, 0.6 mmol (1.2 eq) Ar-NH₂, 4 ml PivOH θέρμανση στους 135 °C.

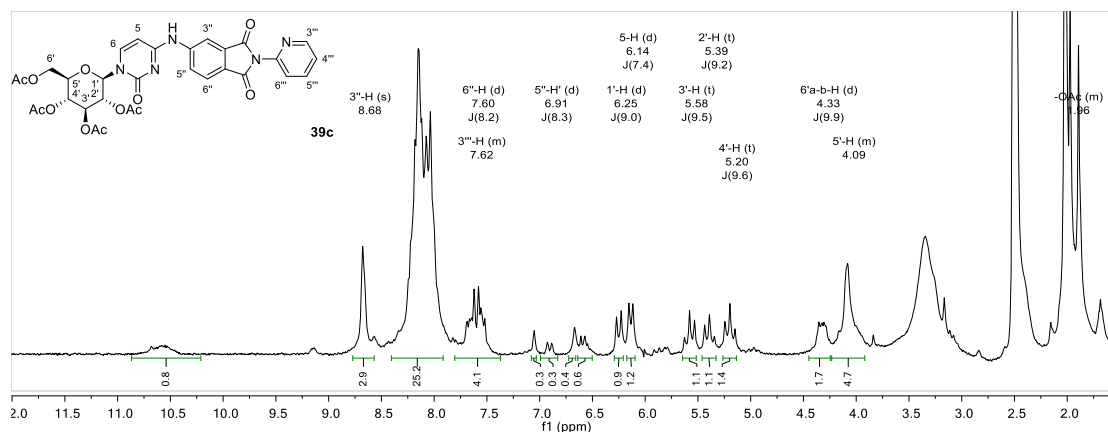
β: Ποσοστό μετατροπής με βάση το ποσοστό της **38** στο φάσμα ¹H NMR

γ: Απόδοση ύστερα από στήλη χρωματογραφίας

Μια γενική παρατήρηση σχετικά με τα αποτελέσματα που φαίνονται στον **Πίνακα 10**, είναι ότι οι χρόνοι αντίδρασης δεν είναι πάντα ανάλογοι με την δραστικότητα του υποστρώματος, αλλά εξαρτώνται από τη διαλυτότητα των αρχικών αμινών στο ΡινΟΗ. Έτσι, αμίνες οι οποίες εμφανίζουν περιορισμένη διαλυτότητα στο ΡινΟΗ εμφανίζουν μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης σε σχέση με λιγότερο πυρηνόφιλες αμίνες που όμως διαλύονται ικανοποιητικά σε αυτό.

Οι ενώσεις **39c** και **39d** (**α/α 2** και **3**) συντέθηκαν για πρώτη φορά, αφού δεν είχαν δώσει προϊόν με τις προηγούμενες μεθόδους. Οι προηγούμενες προσπάθειες σύνθεσης των **α/α 2** και **3** τόσο παρουσία silica gel όσο και DMSO με την επίδραση μικροκυματικής ακτινοβολίας είχαν ως αποτέλεσμα πολύπλοκα μίγματα στα οποία δεν ανιχνεύονταν τα επιθυμητά προϊόντα. Παρουσία πιβαλικού οξέος επιτυγχάνεται η ποσοτική μετατροπή της ένωσης **38** προς τα αντίστοιχα προϊόντα **39c** και **39d**, αντίστοιχα. Ωστόσο, η κακή διαλυτότητα των νέων μορίων καθιστά τον καθαρισμό τους με χρωματογραφικές μεθόδους αδύνατο. Παρακάτω παρατίθεται φάσμα ^1H NMR του ακαθάριστου προϊόντος **39c** (**εικόνα 14**).

Αντίστοιχα, οι αποδόσεις απομόνωσης του καθαρού προϊόντος στην περίπτωση των **39b** και **39e** (**α/α 1** και **4**) είναι χαμηλότερες από την αναμενόμενη με βάση τα φάσματα ^1H NMR του ακαθάριστου προϊόντος όπου φαίνεται η πλήρης μετατροπή της **38** σε προϊόν. Η μειωμένη ανάκτηση ελαττώνει σημαντικά την απόδοση της αντίδρασης της **39b** (**α/α 1**), γεγονός που την καθιστά μη συγκρίσιμη με την αντίστοιχη απόδοση που ελήφθη από την προηγούμενη μέθοδο. Η σύνθεση της **α/α 4** δεν ήταν εφικτή με τις προηγούμενες μεθόδους.



Εικόνα 14. Φάσμα ^1H NMR (DMSO-d_6) της ακαθάριας **39c**.

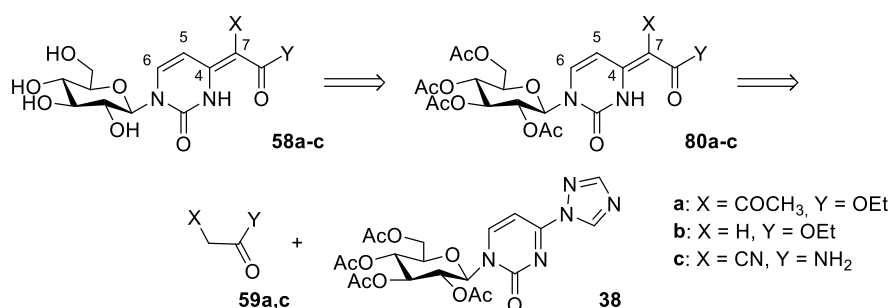
Η **39e** (α/α **5**) συντέθηκε σε σύντομο χρόνο και εξαιρετική απόδοση, συγκρίσιμη με την αντίστοιχη της δημοσιευμένης μεθόδου.¹³ Στην περίπτωση των **39g** και **39h** (α/α **6** και **7**) απαιτήθηκε καθαρισμός με 3 στήλες χρωματογραφίας προκειμένου να απομονωθεί καθαρό το εκάστοτε προϊόν, καθώς από την αντίδραση προέκυψαν περίπλοκα μίγματα. Η απόδοση της αντίδρασης για τον σχηματισμό της **39h** (α/α **7**) είναι σημαντικά υψηλότερη όταν συντέθηκε παρουσία πιβαλικού οξέος (68%) σε σχέση με την προηγούμενη μέθοδο (44%).

Στις α/α **8,9** και **10** έχουν χρησιμοποιηθεί στερεοχημικά παρεμποδισμένες ναφθυλαμίνες. Και σε αυτή την περίπτωση, τα προϊόντα **39i**, **39j** και **39k**, αντίστοιχα, ελήφθησαν σε πολύ καλές αποδόσεις, συγκρίσιμες με αυτές της μεθόδου μικροκυμάτων με προσρόφηση των αντιδρώντων σε σίλικα.⁴³

3.2.3 Σύνθεση C⁴– C⁷ υποκατεστημένων πυριμιδινών

Παράλληλα με την ανάπτυξη των παραπάνω πρωτοκόλλων έγιναν κάποια προκαταρκτικά πειράματα για την σύνθεση C⁴-υποκατεστημένων πυριμιδινών του γενικού τύπου **58** (Σχήμα 39), ώστε να μελετηθεί η πιθανή ανασταλτική τους δράση ως προς την GP, αξιοποιώντας περαιτέρω το 4-(1,2,4-τριαζολυλο) πυριμιδινικό ενεργοποιημένο ενδιάμεσο **38**.

Στο παρακάτω ρετροσυνθετικό σχήμα **44** συνοψίζεται η προσέγγιση στη C⁴-C⁷ υποκατεστημένων πυριμιδινών:



Σχήμα 39. Ρετροσυνθετικό σχήμα σύνθεσης C⁴-υποκατεστημένων πυριμιδινών

Γενικά, η ένωση **58** προκύπτει από αποπροστασία των ενώσεων **80**, οι οποίες μπορούν να προκύψουν από αντίδραση α-υποκατάστασης από παράγωγα μηλονικών εστέρων²² παρουσία βάσης (NaH ή Na), στην 4-θέση της N⁴-(2,3,4,6-τετρα-O-ακετυλο-β-D-γλυκοπυρανοζυλο)-N⁴-(1,2,4-τριαζολ-1-υλο)-2-πυριδινόνης (**38**).

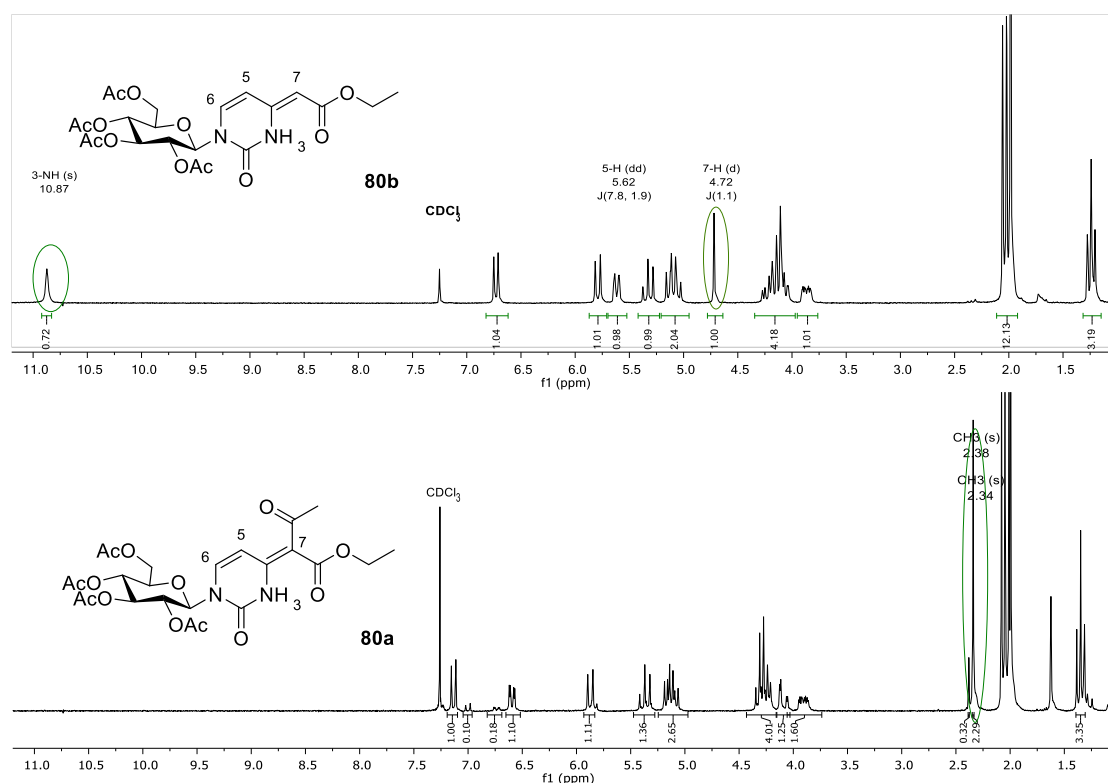
Όπως έχει ήδη αναφερθεί στην παράγραφο **1.2.1**, οι Blanalte-Feidt, Doronina και Behr,²² έχουν αναφέρει τη σύνθεση C⁴-C πυριμιδινικών δεσμών από 4-(1,2,4-τριαζολυλο) παράγωγα προστατευμένης 2'-δεοξουριδίνης, για να επιτύχουν την επιθυμητή υποκατάσταση. Ακολουθώντας την μέθοδο που προτείνουν, επιχειρήσαμε την εφαρμογή της μεθόδου στη σύνθεση παραγώγων της β-D-γλυκοπυρανοζυλο ουρακίλης.

Όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 40, αντίδραση της ένωσης **38** με ακετυλοοξικό μεθυλεστέρα (**59a**) κάτω από αυστηρά άνυδρες συνθήκες, παρουσία NaH, οδηγεί στο σχηματισμό ενός μίγματος προϊόντων, τα οποία χαρακτηρίστηκαν ως οι ενώσεις **80a** και **80b**. Η νέα ένωση **80a** απομονώθηκε σε απόδοση 75%

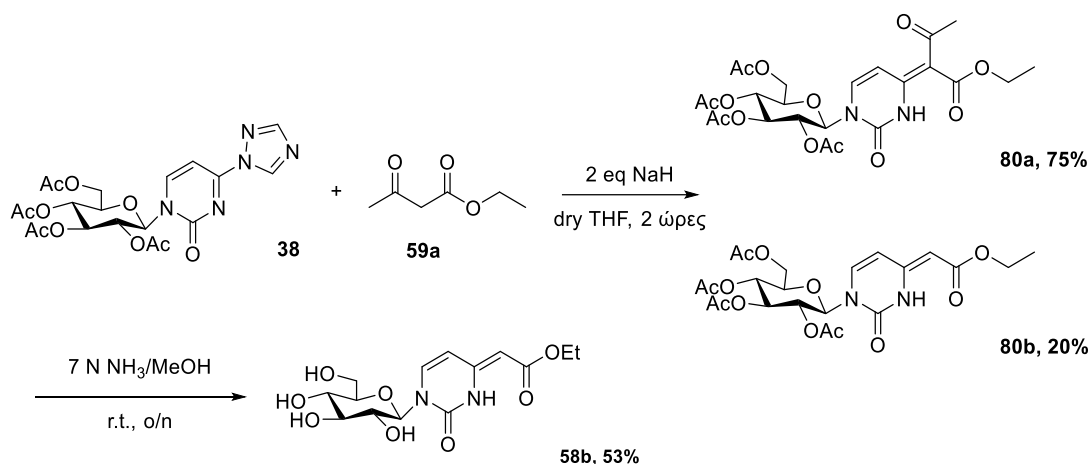
ως ένα μη διαχωρίσιμο χρωματογραφικά μίγμα Z:E (8:1). Η αντιστοίχιση του κύριου προϊόντος στο Z ισομερές, βασίστηκε στην βιβλιογραφική ανάλυση των αντίστοιχων παραγώγων της 2'-δεοξουριδίνης.²²

Το δεύτερο προϊόν που απομονώθηκε αντιστοιχήθηκε στη νέα ένωση **80b** αφού στο φάσμα ¹H NMR της ένωσης **80b**, σε σύγκριση με το αντίστοιχο φάσμα της ένωσης **80a**, παρατηρούμε την απουσία κορυφής στα 2.38 ppm, η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια του μεθυλίου της μεθυλοκετόνης καθώς επίσης και μία W-σύζευξη του πρωτονίου H5 της πυριμιδίνης με το H7 του αιθυλεστέρα με $J = 1.1$ Hz (**Εικόνα 15**). Η γεωμετρία του διπλού δεσμού στην **80b** επιβεβαιώνεται ως Z από την εμφάνιση του 3-NH ως μία οξεία κορυφή σε χαμηλά πεδία (10.87 ppm) λόγω ενδομοριακού δεσμού υδρογόνου με το καρβόνυλιο του εστέρα.

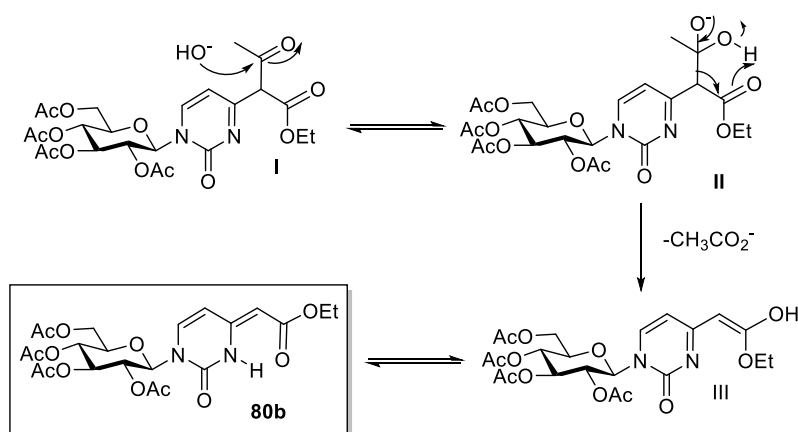
Η ένωση **80b** αποτελεί προϊόν μίας retro-Claisen αντίδρασης του **80a** κάτω από τις συνθήκες της αντίδρασης, η οποία λαμβάνει χώρα κάτω από αλκαλικές συνθήκες, σύμφωνα με τον μηχανισμό του **Σχήματος 41**.²³



Εικόνα 15. Σύγκριση των φασμάτων ¹H NMR (CDCl₃) των **80a και **80b****

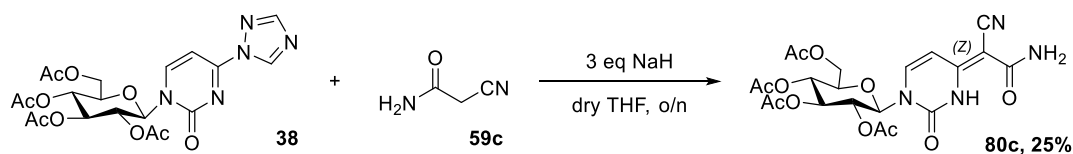


Σχήμα 40. Ρετροσυνθετικό σχήμα σύνθεσης C⁴-υποκατεστημένων πυριμιδινών



Σχήμα 41. Προτεινόμενος μηχανισμός αντίδρασης retro-Claisen

Το τριαζολο-παράγωγο **38** παρουσία κυανοακεταμιδίου (**59c**) και περίσσειας NaH σε ξηρό THF έδωσε μετά από υδατική κατεργασία ένα μοναδικό και στερεοχημικά καθαρό προϊόν σε χαμηλή όμως απόδοση (25%, **Σχήμα 42**). Η Z στερεοχημεία του διπλού δεσμού στο προϊόν **80c** επιβεβαιώθηκε από την ύπαρξη και σε αυτήν την περίπτωση του αμιδικού 3-NH ως οξεία κορυφή σε χαμηλά πεδία (12.77 ppm) λόγω ενδομοριακού δεσμού υδρογόνου με το αμιδικό καρβονύλιο.



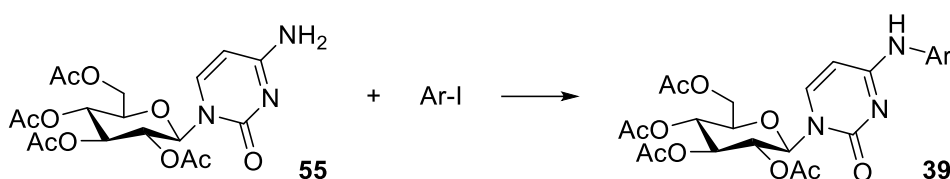
Σχήμα 42. Ρετροσυνθετικό σχήμα σύνθεσης C⁴-υποκατεστημένων πυριμιδινών

Τα παραπάνω προκαταρκτικά αποτελέσματα έδειξαν ότι η σύνθεση μηλονικών C^4 - C^7 υποκατεστημένων πυριμιδινών ανοίγει μία οδό για την σύνθεση και βιοχημική μελέτη μίας καινούργιας κατηγορίας ενώσεων, με την οποία σκοπεύουμε να ασχοληθούμε στο μέλλον.

3.2.4 Αντιστροφή πολικότητας

Παράλληλα με την ανάπτυξη των προηγούμενων μεθόδων για την σύζευξη μη πυρηνόφιλων αρυλαμινών με το 4-(1,2,4-τριαζολ-1-υλο) πυριμιδινικό ενεργοποιημένο ενδιάμεσο **38**, προχωρήσαμε στην ανάπτυξη μίας νέας μεθοδολογίας που βασίζεται στην αντιστροφή πολικότητας των αντιδρώντων, όπως περιγράφηκε στο κεφάλαιο 2.

Στηριζόμενοι στο γεγονός ότι τα αμινο-φθαλιμίδια είναι αδρανή πυρηνόφιλα, θεωρήσαμε ότι θα μπορούσαν να μετατραπούν σε πολύ δραστικά ηλεκτρονιόφιλα. Για αυτόν τον λόγο, τα αμινο-φθαλιμίδια μετατράπηκαν μέσω μία αντίδρασης διαζώτωσης σε ιωδο-φθαλιμίδια, τα οποία μπορούν να δράσουν ως δραστικά ηλεκτρονιόφιλα σε αντιδράσεις πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης. Παράλληλα, η κυτοσίνη διαθέτει μια εξωκυκλική αμινομάδα, η οποία θα μπορούσε να δράσει εκείνη ως πυρηνόφιλο προσβάλλοντας δραστικά ηλεκτρονιόφιλα (**Σχήμα 46**).



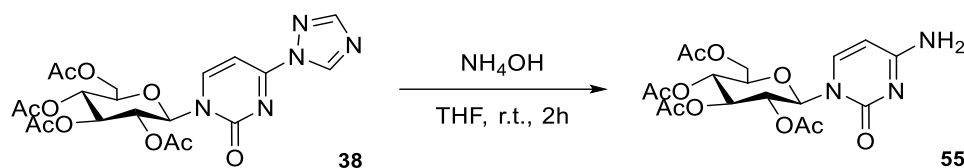
Σχήμα 43. Υποκατάσταση με στρατηγική αντίστροφης πολικότητας.

Για την παραπάνω αντίδραση στηριχθήκαμε στη χημεία του παλλαδίου και συγκεκριμένα με μία αντίδραση τύπου Buchwald-Hartwig,⁴² όπως αυτή είχε εφαρμοστεί από την ομάδα του Wakabashi το 2006,²¹ για τη σύζευξη της 4-εξωκυκλικής αμινομάδας νουκλεοτιδικών βάσεων με ηλεκτρονικά φτωχά αρυλοϊωδιδία και την οποία αναπτύξαμε στην παράγραφο **1.2.2**.

3.2.4.1 Σύνθεση της ένωσης **55**

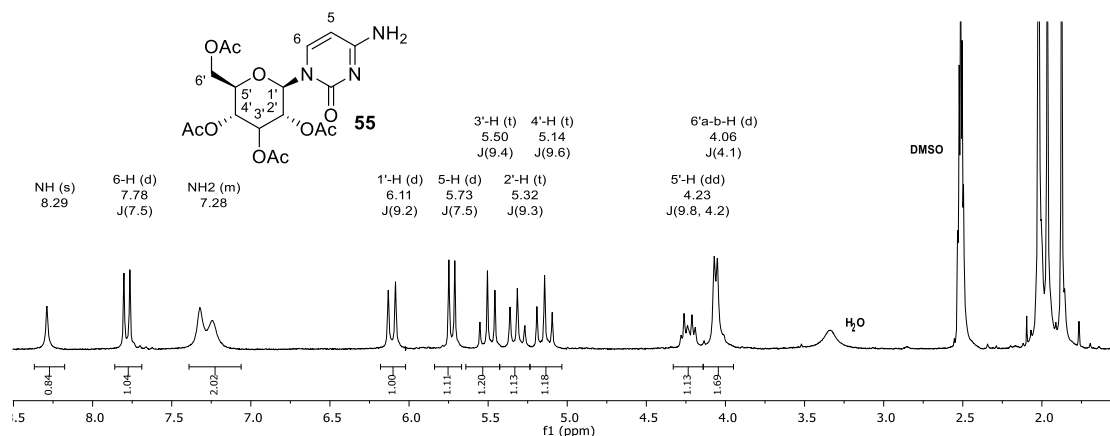
Η σύνθεση της 2',3',4',6'-τετρα-Ο-ακετυλο-β-D-γλυκοπυρανοζυλο κυτοσίνης (**55**) έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία με δύο τρόπους. Η πρώτη προσέγγιση περιγράφηκε από τον Liang το 2017,⁶³ η οποία απαιτεί πορεία δύο σταδίων. Η δεύτερη και πιο διαδεδομένη προσέγγιση είναι η απευθείας αμινόλυση ενεργοποιημένων παραγώγων ουρακίλης ή θυμίνης²⁰ όπως το 4-(1,2,4-τριαζολυλο) πυριμιδινικό ενεργοποιημένο ενδιάμεσο **38**. Για τον λόγο αυτό,

χρησιμοποιήσαμε εκ νέου την ένωση **38**, αυτή τη φορά για την σύνθεση της γνωστής ένωσης **55**,⁶³ όπως φαίνεται στο **Σχήμα 47**.



Σχήμα 44. Αμινόλυση του ενδιάμεσου 38

Παρά το γεγονός ότι, η υδατική αμμωνία θα μπορούσε να οδηγήσει και στην απομάκρυνση των ακετυλο-ομάδων, ο μικρός χρόνος αντίδρασης επιτρέπει την εκλεκτική αμινόλυση της τριαζόλυλο ομάδας, όπως γίνεται ξεκάθαρο από το ¹H NMR (**Εικόνα 16**).



Εικόνα 16. ¹H NMR της ένωσης 55 σε DMSO-d₆

3.2.4.2 Αντίδραση σύζευξης

Έχοντας στη διάθεσή μας τα αρυλοϊωδίδια **73** και **75a-c** που είχαμε ήδη παρασκευάσει (**Πίνακας 7, Παραγρ. 3.1.3**) προχωρήσαμε στην αντίδραση σύζευξης της προστατευμένης κυτοσίνης **55** παρουσία καταλύτη Pd. Ακολουθήσαμε την βιβλιογραφική πειραματική μέθοδο,²¹ προσαρμοσμένη στα δικά μας υποστρώματα. Ως υποκαταστάτης του Pd χρησιμοποιήθηκε το Χαητρηos, το οποίο υποκαθιστά την ομάδα dba πάνω στο καταλυτικό κέντρο (**Πίνακας 11**), ενεργοποιώντας το Pd(0) ώστε να εισέλθει στον καταλυτικό κύκλο.⁶⁴ Ως υπόστρωμα δοκιμών χρησιμοποιήθηκε και πάλι η 2-ιωδο-ανθρακινόνη (**73**), καθώς ήταν σαφώς πιο εύκολη η σύνθεση και ο καθαρισμός

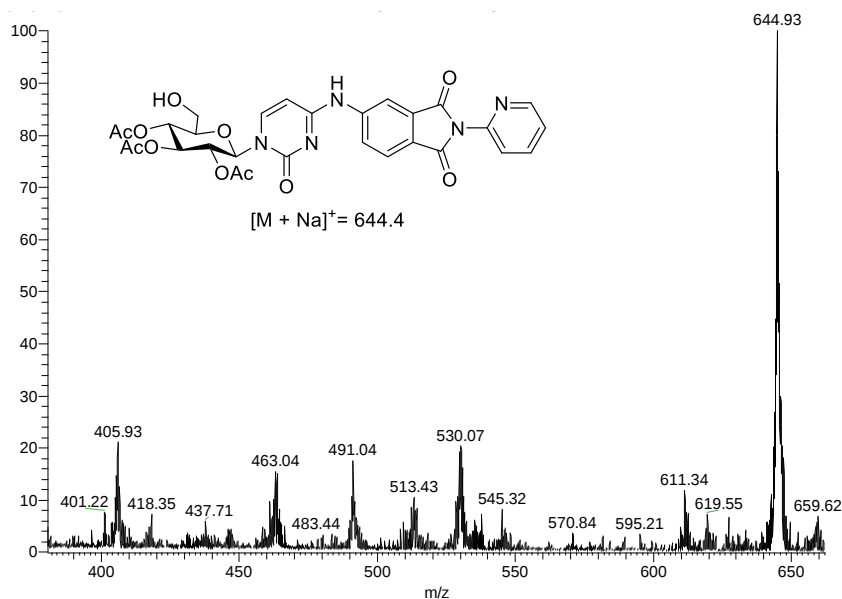
της ιωδο-ένωσης. Συνοπτικά, στον **πίνακα 11** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μεθόδου:

Πίνακας 11. Αντιδράσεις σύζευξης τύπου Buchwald-Hartwig

$\text{55} + \text{Ar-I} \xrightarrow[\text{Xantphos, Συνθήκες}]{\text{Pd(dba)}_2} \text{39}$ dba: Xantphos:				
A/A	Ar-I	Συνθήκες	Απόδοση	Σύγκριση με απόδοση Παραγρ. 3.2.2
1		TEAF, DMSO, r.t., ²¹ 3 ώρες	85%	20% (PivOH)
2		CS ₂ CO ₃ , 1,4-διοξάνη, 75 °C, 4 ώρες	96%	20% (PivOH)
3		CS ₂ CO ₃ , 1,4-διοξάνη, 105 °C, 5 ώρες	60%	66% (DMSO, MW) 35% (PivOH)
4		CS ₂ CO ₃ , 1,4-διοξάνη, 75 °C, 3.5 ώρες	-	65% (PivOH)
5		CS ₂ CO ₃ , 1,4-διοξάνη, 95 °C, 5 ώρες	-	100% μετατροπή (PivOH)
6		CS ₂ CO ₃ , 1,4-διοξάνη, 70 °C, 5 ώρες	60%	n/a

Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 11**, παρουσία τετραιθυλο φθοριούχο αμμώνιο και DMSO (**α/α 1**) η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε μόλις 3 ώρες και απόδοση 85%, μετά από χρωματογραφικό καθαρισμό. Αλλαγή της βάσης από TEAF σε Cs_2CO_3 και του διαλύτη από DMSO σε 1,4-διοξάνιο, όπως προτείνεται,²¹ οδήγησε σε αύξηση της απόδοσης σε 96% (**α/α 2**). Παρατηρούμε ότι οι αποδόσεις που ελήφθησαν στις **α/α 1,2** είναι θεαματικά υψηλότερες σε σχέση με το 20% που ελήφθη όταν η σύζευξη έλαβε χώρα παρουσία πιβαλικού οξέος, στη μέθοδο που αναλύθηκε στην παράγραφο **3.2.2**. Εκτός από την συμβατότητα του ζεύγους ηλεκτρονιόφιλου/πυρηνόφιλου κάτω από αυτό το νέο συνδυασμό, ένας επιπλέον λόγος για τη διαφορά στις αποδόσεις είναι ότι, η 2-ιωδο-ανθρακινόνη είναι ιδιαίτερα σταθερότερη της ευοξειδωτής 2-αμινοανθρακινόνης, με αποτέλεσμα την σημαντικά καθαρότερη εικόνα της αντίδρασης στο TLC που οδηγεί σε ευκολότερο χρωματογραφικό καθαρισμό.

Εφαρμογή των συνθηκών της **α/α 2** στα υποστρώματα **75b** και **75c** (**α/α 4** και **5**) έδειξε στην χρωματογραφία λεπτής στιβάδας την ολοκληρωτική κατανάλωση της ένωσης **55** μετά από 3.5 και 5 ώρες, αντίστοιχα. Γνωρίζοντας την δυσδιαλυτότητα των συγκεκριμένων προϊόντων (**παραγ. 3.2.2**), επιχειρήσαμε ανακρυστάλλωσή από μεθανόλη, ωστόσο, το προϊόν που καταβυθίστηκε, δεν ήταν ιδιαίτερα καθαρό και αποδείχτηκε μετά από λήψη φάσματος ESI-MS (**Εικόνα 17**) να περιέχει ως κύριο συστατικό το επιθυμητό προϊόν αλλά με μια λιγότερη ακετυλομάδα. Υποθέσαμε ότι η παρατεταμένη θέρμανση του μίγματος της αντίδρασης σε διαλύτη μεθανόλη, παρουσία Cs_2CO_3 , οδήγησε σε απομάκρυνση της πρωτοταγούς ακετυλομάδας.



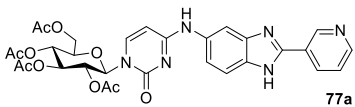
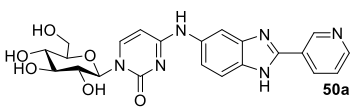
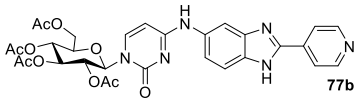
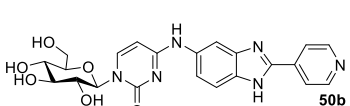
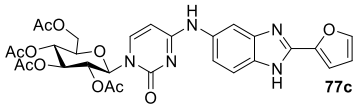
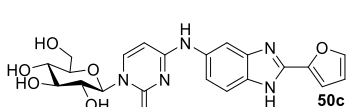
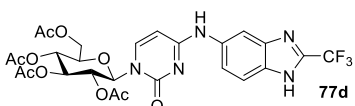
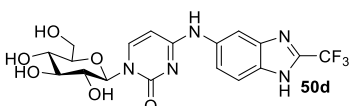
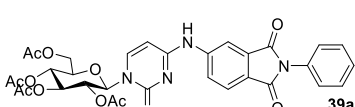
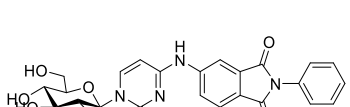
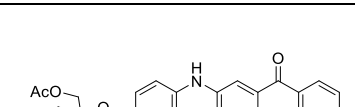
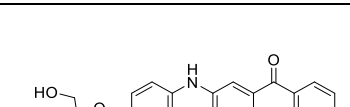
Εικόνα 17. Φάσμα ESI-MS της α/α 4.

Για τον λόγο αυτό, στην περίπτωση των υποστρωμάτων στις α/α 3 και 6 προχωρήσαμε σε αλλαγή της προτεινόμενης κατεργασίας. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα συμπυκνώνεται για να απομακρυνθεί ο διαλύτης 1,4-διοξάνιο και ακολουθεί υδατική κατεργασία για την απομάκρυνση του Cs_2CO_3 και χρωματογραφία στήλης. Με τον τρόπο αυτό, απομονώθηκε η α/α 3 σε απόδοση 60%, συγκρίσιμη μεν με της απόδοσης στη σύνθεση παρουσία DMSO, αλλά διπλάσια της απόδοσης στη σύνθεση παρουσία πιβαλικού οξέος. Τέλος, το προϊόν της α/α 6 συντέθηκε αποκλειστικά με την νέα μεθοδολογία και απομονώθηκε καθαρό σε απόδοση 60%.

3.3 Αποπροστασία

Το τελευταίο βήμα για την σύνθεση των επιθυμητών πιθανών αναστολέων της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου είναι η αντίδραση απομάκρυνσης των ακετυλο-ομάδων. Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται τα αποτελέσματα των αντιδράσεων αποπροστασίας:

Πίνακας 12. Απομάκρυνση ακετυλο-προστασίας

α/α	Αντιδρών	Συνθήκες	Προϊόν	Απόδοση
1	 77a	MeONa/ MeOH, r.t., 1 ώρα	 50a	99%
2	 77b	MeONa/ MeOH, r.t., 1 ώρα	 50b	90%
3	 77c	7N NH ₃ /MeOH, r.t., 24 ώρες	 50c	83%
4	 77d	MeONa /MeOH, r.t., 12 ώρες	 50d	93%
5	 39a	7N NH ₃ /MeOH, r.t., 48 ώρες	 51a	50%
6	 39f	7N NH ₃ /MeOH, r.t., 24 ώρες	 82	98%

Όπως παρατηρούμε στον **πίνακα 12**, χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικές συνθήκες για την απομάκρυνση των ακετυλο-ομάδων. Έτσι, ενώσεις οι οποίες έφεραν ισχυρά ηλεκτρονιόφιλα κέντρα αποπροστατεύτηκαν με την χρήση μεθανολικού διαλύματος αμμωνίας 7N. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκαν οι συνθήκες Zemplén⁶⁵ (MeONa/MeOH), δίνοντας τα επιθυμητά προϊόντα σε σύντομο χρονικό διάστημα και χωρίς την ανάγκη επιπλέον κατεργασίας. Οι μειωμένες αποδόσεις και πάλι οφείλονται σε προβλήματα ανάκτησης και όχι μετατροπής.

Τα προϊόντα των **α/α 3,5** και **6** καταβυθίστηκαν με προσθήκη DCM ή EtOAc στο τέλος της αντίδρασης και απομονώθηκαν σε καθαρή μορφή εκτός της **α/α 5** όπου χρειάστηκε χρωματογραφικός καθαρισμός. Κάτω από τις συνθήκες Zemplen καθαρά προϊόντα απομονώθηκαν μετά από διήθηση μέσω ιοντοανταλλακτικής ρητίνης και απομάκρυνση του διαλύτη.

Συνοψίζοντας, με εξαίρεση την **α/α 5**, σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις ελήφθη το επιθυμητό προϊόν σε υψηλές αποδόσεις και χωρίς περαιτέρω κατεργασία.

3.4 Συμπεράσματα

Κλείνοντας, θα ήταν σκόπιμο να συνοψίσουμε τα συμπεράσματα που ανέκυψαν από την ανάπτυξη των δύο νέων μεθοδολογιών σύζευξης. Επιτύχαμε την βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης σύζευξης παρουσία πιβαλικού οξέος με θέρμανση στους 135 °C και συγκέντρωση αντίδρασης 0.125 M. Παράλληλα, βελτιστοποιήσαμε την κατεργασία της αντίδρασης ώστε να μεγιστοποιήσουμε την απόδοση της αντίδρασης σε καθαρό προϊόν. Εφαρμόσαμε τη νέα μεθοδολογία στη σύνθεση 11 αναστολέων με αποδόσεις που κυμαίνονται από 35-86%. Μέσα σε αυτούς τους 11 αναστολείς, πετύχαμε τη σύνθεση αναστολέων που δεν ήταν διαθέσιμοι με τις προηγούμενες μεθόδους που είχαν αναπτυχθεί στο εργαστήριό μας (**α/α 1, 2, 4, 6, Πίνακας 9**) και βελτιώσαμε την απόδοση κάποιων αναστολέων σε σύγκριση με τις προηγούμενες μεθόδους (**α/α 7-10, Πίνακας 9**). Επειδή οι αποδόσεις δεν ήταν πάντα μεγαλύτερες από τις προηγούμενες μεθόδους (**α/α 3, 5, Πίνακας 9**), η μέθοδος μπορεί να δράσει συνεργιστικά με τις άλλες μεθόδους και θα προστεθεί στη φαρέτρα των διαθέσιμων μεθόδων του εργαστηρίου.

Σε σύγκριση με την παραπάνω μέθοδο, η στρατηγική Umpolung απαιτεί, ένα πρόσθετο βήμα, δηλαδή την μετατροπή των αρυλαμινών σε αρυλοϊωδίδια. Τα αρυλοϊωδίδια μπορεί να είναι φωτοευαίσθητα όπως και οι αρυλαμίνες, ωστόσο δεν είναι τόσο ευοξείδωτα όσο οι αρυλαμίνες από τις οποίες προέρχονται, γεγονός που διευκολύνει τον χειρισμό τους, ελαττώνει τα στάδια αποθήκευσης και χρήσης των αρυλαμινών κάτω από αδρανείς συνθήκες και βελτιώνει την

ποιότητα και ευκολία του χρωματογραφικού καθαρισμού με το πέρας της αντίδρασης.

Στον μικρό αριθμό υποστρωμάτων που δοκιμάσαμε, η μέθοδος είχε θεαματικά αποτελέσματα, καθώς λάβαμε κυρίως το επιθυμητό προϊόν σε σύντομο χρονικό διάστημα, και φαίνεται ότι οι αντιδράσεις αυτής της κατηγορίας τείνουν να δίνουν ένα και μοναδικό προϊόν. Χαρακτηριστικά παρατίθεται το παράδειγμα της ένωσης **39f** η οποία συντέθηκε με απόδοση 86-96%, σε αντίθεση με το 20% που προέκυψε από την προηγούμενη μέθοδο. Ωστόσο, σε περιπτώσεις όπου τα προϊόντα είναι ιδιαίτερα πολικά και αδιάλυτα σε κοινούς διαλύτες το πρόβλημα απομόνωσης του επιθυμητού προϊόντος παραμένει και με τις δύο μεθόδους. Σε κάθε περίπτωση, παρατηρήσαμε ότι στα υποστρώματα που δοκιμάστηκαν, οι καταλληλότερες συνθήκες ήταν εκείνες που χρησιμοποιούσαν ως διαλύτη 1,4-διοξάνιο και βάση το ανθρακικό καίσιο, το οποίο θα πρέπει να απομακρύνεται άμεσα με το πέρας της αντίδρασης. Παράλληλα, θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση μεθανόλης πριν την απομάκρυνση του Cs_2CO_3 , καθώς αποδείχθηκε ότι αυτό οδηγεί στην απομάκρυνση των ακετυλο-ομάδων.

Σε κάθε περίπτωση, η παραπάνω μέθοδος όπως και η σύνθεση μηλονικών C^4 υποκατεστημένων πυριμιδινών, πιστεύουμε ότι θα βρει πληθώρα εφαρμογών και κρίνεται απαραίτητη η δοκιμή αυτών των μεθοδολογιών σε περισσότερα υποστρώματα προκειμένου να διαπιστωθεί η γενικότητά τους.

Οι ενώσεις **50a-d**, **51a** και **82** αποτελούν νέους πιθανούς αναστολείς της GP και βρίσκονται σε εξέλιξη κινητικές και κρυσταλλογραφικές για τον έλεγχο της δράσης τους. Προκαταρκτικές κινητικές μελέτες έδειξαν ότι οι ενώσεις **50a-d** παρουσιάζουν ανασταλτική δράση παρόμοια του γνωστού αναστολέα **48** (Σχήμα 22). Η ολοκλήρωση αυτών των μελετών θα αναδείξει την επίδραση του αρυλο-υποκαταστάτη στη σταθερά αναστολής.

4 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1 Γενικό πειραματικό μέρος

4.1.1 Όργανα και διατάξεις

Παρακάτω περιγράφονται αναλυτικά οι αντιδράσεις που έλαβαν χώρα στα πλαίσια της παρούσας εργασίας σε συνδυασμό με τις μεθόδους απομόνωσης, καθαρισμού των επιθυμητών ενώσεων και τον χαρακτηρισμό τους όταν κρίθηκε απαραίτητο.

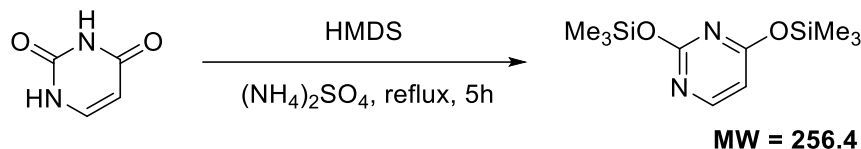
Για τη σύνθεση των επιθυμητών ενώσεων χρησιμοποιήθηκαν αντιδραστήρια των εταιριών Sigma Aldrich, Alfa Aesar, Acros Organics και Fluka καθαρότητας >97.0%, ενώ οι διαλύτες προέρχονται από τις εταιρίες Fischer Scientific, Fluka και Honeywell. Ο καθαρισμός των ενώσεων έγινε με χρωματογραφία στήλης κανονικής φάσης (υλικό πλήρωσης SiO₂, ποιότητας flash 40-60 μM, 60 Å).

Η χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας πραγματοποιήθηκε σε πλάκες της εταιρίας Merck, αλουμινίου με φθοριστή F₂₅₄, σε silica κανονικής και αντίστροφης φάσης. Για την επισκόπηση των μη έγχρωμων κηλίδων στα TLC, είτε χρησιμοποιήθηκε είτε λάμπα UV είτε θέρμανση ύστερα από εμβάπτιση σε διάλυμα μολυβδενικού δημητρίου (χρώση Hanessian) ή διάλυμα KMnO₄.

Ο αντιδραστήρας μικροκυματικής ακτινοβολίας που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο Discover LabMate της εταιρίας CEM. Τα φάσματα ατομικών μαζών ελήφθησαν σε Thermo Finnigan Surveyor MSQ plus της εταιρίας ThermoScientific, με την τεχνική του ηλεκτροψεκασμού (ESI-MS). Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) ελήφθησαν σε φασματόμετρο τύπου Mercury, πεδίου 200 MHz (200 MHz για το ¹H και 50 MHz για το ¹³C), της εταιρίας Varian, ενώ οι δευτεριωμένοι διαλύτες (CDCl₃, CD₃OD, (CD₃)₂CO, (CD₃)₂SO, D₂O) που χρησιμοποιήθηκαν ήταν της εταιρείας Eurisotop.

4.2 Πειραματικές μέθοδοι

Τριμεθυλο-σιλυλο-ουρακίλη(**35**)⁴³



Σε ξηρή σφαιρική φιάλη των 500 mL φέρονται ουρακίλη (10.0 g, 89.2 mmol, 1 eq), θειϊκό αμμώνιο (0.90 g, 6.78 mmol, 0.6 eq) και εξαμεθυλοδισιλαζάνιο (93.5 mL, 446 mmol, 5 eq). Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση και ανάδευση στους 125 °C μέχρι το αδιάλυτο λευκό στερεό να διαλυθεί. Αφήνεται 1 ώρα ακόμα, οπότε διαπιστώνεται η διαύγηση του μίγματος και στήνεται συσκευή μικροαπόσταξης, όπου αποστάζει αρχικά το HMDS και ακολουθείται από συναποστάξεις 3 φορές με την προσθήκη τοουολίου (20 mL). Τέλος, το ελαιώδες υγρό φυλάσσεται στον ξηραντήρα overnight.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο)-β-D-γλυκοπιρανοζυλο ουρακίλη(**33**)⁴³



Σε διάλυμα της σιλυλιωμένης βάσης που παρασκευάστηκε στο προηγούμενο στάδιο (89,2 mmol, 1,5 eq) προστίθεται 1,2,3,4,6 πεντα-*O*-ακετυλο γλυκόζη (23.2 g, 59.5 mmol, 1 eq) διαλυμένα σε DCE (50 mL). Στη συνέχεια, προστίθεται TMSOTf (24 mL, 134 mmol, 2.25 eq) διαλυμένα σε DCE (50 mL) και το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση και ανάδευση στους 90 °C για 1 ώρα, οπότε με TLC (DCM:MeOH 95:5) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Κατόπιν, ακολουθεί εκχύλιση του μίγματος της αντίδρασης με DCM και εξουδετέρωσή του ύστερα από εκπλύσεις (x3) με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃. Η οργανική στιβάδα εκπλένεται με H₂O (x2) και 1 φορά με διάλυμα Brine, συλλέγεται, ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄, διηθείται και συμπυκνώνεται ενώ διατηρούνται και οι υδατικές φάσεις. Το στερεό που προκύπτει διαλύεται με λίγη θέρμανση

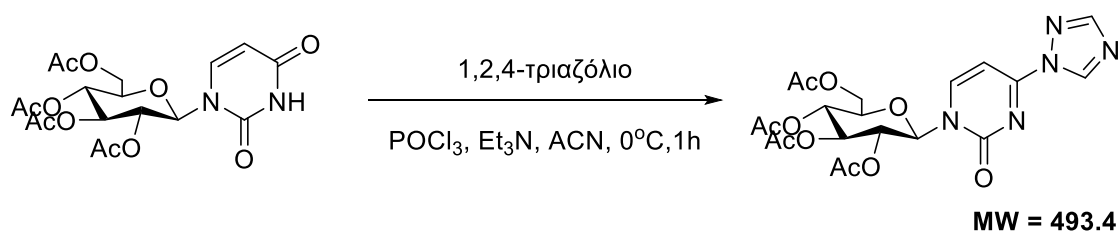
σε EtOAc και στη συνέχεια προστίθεται Et₂O και το μίγμα αφήνεται overnight να καταβυθιστεί, ενώ πριν διηθηθεί τίθεται υπό ψύξη σε πάγο. Τελικά, συλλέγονται 15 g λευκού στερεού. Ακολουθούν οπισθεκχυλίσσεις των οργανικών φάσεων με DCM, ξηραίνεται η οργανική φάση υπεράνω Na₂SO₄, συμπυκνώνεται και καθαρίζεται με την ίδια διαδικασία. Συλλέγονται άλλα 4 g λευκού στερεού, ωστόσο όχι αρκετά καθαρού.

Απομονώθηκαν 19.0 g (42.9 mmol) λευκού στερεού

Απόδοση 85 %

¹H-NMR⁴³ (200 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.91 – 5.78 (m, 2H), 5.39 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.15 (td, *J* = 9.5, 5.8 Hz, 2H), 4.27 (dd, *J* = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 3.94 (ddd, *J* = 10.2, 4.9, 2.2 Hz, 1H), 2.17 – 1.91 (m, 12H) ppm

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπιρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη(**38**)⁴³



Σε ξηρή σφαιρική φιάλη φέρονται λειοτριβημένο 1,2,4-τριαζόλιο (32.9 g, 458 mmol, 14 eq) και 74 mL ξηρό ACN και αφήνονται να αναδεύονται μέχρι να διαλυθεί το τριαζόλιο, οπότε και το μίγμα ψύχεται σε παγόλουτρο στους 0 °C και ακολουθεί η προσθήκη POCl₃ (9.51 mL, 3 eq) στάγδην. Στη συνέχεια, προστίθεται σταδιακά Et₃N και το μίγμα αφήνεται να αναδεύεται στους 0 °C για 30'. Κατόπιν, προστίθεται σταδιακά το αιώρημα γλυκο-ουρακίλης (15 g, 33.9 mmol, 1 eq) σε CAN (30 mL) και το πηχτό μίγμα που προκύπτει αφήνεται να αναδεύεται για 1 ώρα στους 0 °C, και με TLC σε 100% EtOAc διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το μίγμα αφήνεται να θερμανθεί σε r.t., εκχυλίζεται με EtOAc, πλένεται με H₂O, NaHCO₃ και Brine, η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται. Συλλέγονται 8 g κίτρινου

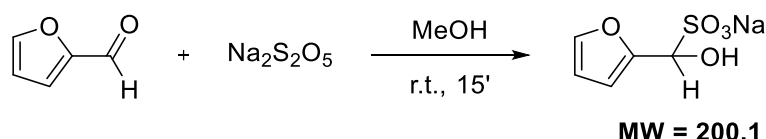
στερεού. Ακολούθησαν οπισθεκχυλίσσεις των υδατικών φάσεων με EtOAc και συλλέγονται ακόμη 9 g λευκού στερεού. Τα δύο στερεά μεταγγίζονται στην ίδια σφαιρική φιάλη, διαλύονται σε διχλωρομεθάνιο και κατόπιν, καταβυθίζεται το επιθυμητό προϊόν από Et₂O. Διηθείται και ζυγίζεται.

Απομονώθηκαν 14.5 g (29.4 mmol) λευκού στερεού

Απόδοση 91%

¹H NMR⁴³ (200 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.46 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.15 (td, *J* = 9.6, 2.3 Hz, 2H), 4.30 (dd, *J* = 12.6, 5.1 Hz, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 1H), 4.01 (ddd, *J* = 10.1, 5.1, 2.1 Hz, 1H), 2.09 – 1.85 (m, 12H) ppm

2-Φουρανυλο(υδροξυ)μεθανοσουλφονικό νάτριο(67)⁵²



Σε ποτήρι ζέσης αφήνεται να αναδεύεται η φουρφουράλη (1.95 g, 20.0 mmol, 1 eq) σε MeOH (32 mL). Παράλληλα, σε 4.25 mL νερό διαλύονται Na₂S₂O₅ (2.80 g, 14.7 mmol). Κατόπιν, γίνεται στάγδην η προσθήκη του υδατικού διαλύματος και το μίγμα αφήνεται να αναδεύεται για 15'. Στη συνέχεια το διάλυμα μεταφέρεται στην κατάψυξη για 4 ώρες και κατόπιν διηθείται υπό κενό. Το στερεό αφήνεται στον ξηραντήρα για 4 μέρες.

Απομονώνονται 3 g (14.9 mmol) λευκού βελονοειδούς στερεού.

Απόδοση = 75%

6-Νιτρο-2-(φουραν-2-υλο)-3H-βενζο[d]ιμιδαζόλιο(60c)⁵²



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 4-νιτρο-1,2-φαινυλενοδιαμίνη (765 mg, 5 mmol, 1 eq), μεταθειώδες άλας της φουρφουράλης (1.10 g, 5.50 mmol 1.1 eq) και

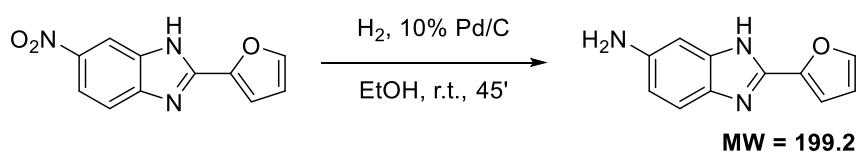
διαβρέχονται με DMF (1.5 mL). Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση στους 140 °C και ανάδευση. 4 ώρες αργότερα διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης, ύστερα από έλεγχο TLC (EtOAc/PE 50/50). Κατόπιν, το μίγμα τίθεται υπό υψηλό κενό, όπου και απομακρύνεται το DMF, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης με βαθμιδωτή έκλουση PE/EtOAc (6/4-4/6).

Απομονώθηκαν 457 mg (1.99 mmol) υποκίτρινου στερεού.

Απόδοση 42 %

¹H-NMR⁵⁸ (200 MHz, Acetone-d₆) δ 8.50 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H) ppm

6-Αμινο-2-(φουρ-2-υλο) 3H βενζο[d]μιδαζόλιο(**52c**)⁴⁷



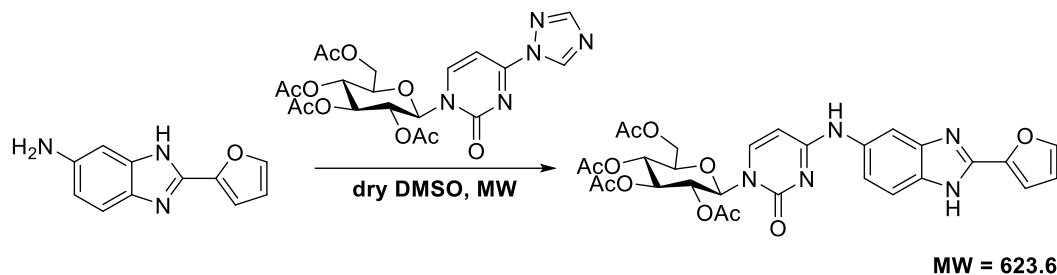
Σε σφαιρική φιάλη μεταγγίζεται 6-νιτρο-2-φουρ-2-υλο-3H-βενζο[d]μιδαζολίου (385 mg, 1.61 mmol, 1 eq) EtOH (20 mL), και καταλύτης 10% Pd/C (85 mg, 0.08 mmol, 0.05 eq). Η συσκευή υδρογόνωσης τίθεται αρχικά υπό ατμόσφαιρα αργού και στη συνέχεια υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου και το μίγμα αφήνεται να αναδεύεται ανώμαλα για 30', οπότε και γίνεται δειγματοληψία για έλεγχο TLC (MeOH/DCM 1/9) από όπου διαπιστώνεται η κατανάλωση του αρχικού υποστρώματος και ένα spot κάτω από το επιθυμητό προϊόν. Μετά από 10' διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Στη συνέχεια, το μίγμα διηθείται υπό κενό από κελίτη, εκπλένεται με EtOH και συμπυκνώνεται.

Παραλαμβάνονται 273 mg (1.37 mmol) στερεού στο χρώμα της χώρας.

Απόδοση 80 %

¹H-NMR⁵⁸ (200 MHz, Acetone-d₆) δ 11.59 (bs, 1H), 7.68 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.68 – 6.63 (m, 2H), 6.61 (dd, *J* = 2.1, 0.1 Hz, 1H), 4.58 (bs, 2H) ppm

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο)-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο-*N*⁴-(2(φουραν-2-υλο)βενζιμιδαζολυλο)κυτοσίνη (**77c**)¹³



Στο ειδικό σκεύος των μικροκυμάτων φέρεται 5-αμινο-2-(φουραν-2-υλο)-3H-βενζο[d]ιμιδαζόλιο (200 mg, 1 mmol, 1 eq), *N*¹-(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (743 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq) και διαβρέχονται με 1 mL DMSO. Στη συνέχεια, το μίγμα ακτινοβολείται στα μικροκύματα για 120', 50- 105°C, 75W, από TLC (6% MeOH/DCM). Κατόπιν, με τη βοήθεια EtOAc μεταφέρεται σε προζυγισμένη σφαιρική, συμπυκνώνεται και εξατμίζεται με την τεχνική bulb to bulb. Στη συνέχεια φορτώνεται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε 7% MeOH/DCM. Κατόπιν, καθαρίζεται εκ νέου με νέα στήλη χρωματογραφίας με βαθμιδωτή έκλυση ξεκινώντας από 5% MeOH/DCM έως και 7% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 325 mg (0.52 mmol) υποκίτρινου στερεού.

Απόδοση 52%

¹H-NMR (200 MHz, Acetone-d₆) δ 9.48 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 3.5, 0.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.58 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.23 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.13 (m, 3H), 2.05 – 1.86 (m, 12H).ppm

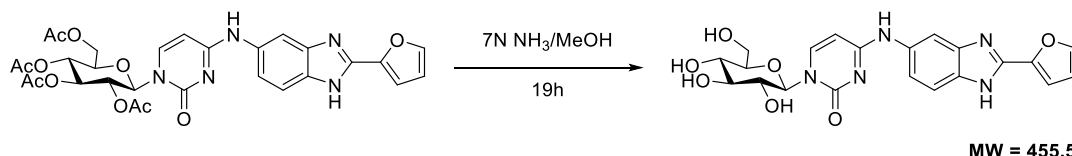
¹³C NMR (50 MHz, Acetone-d₆) δ 206.26, 171.54 – 168.57, 162.93, 156.43, 146.67, 145.20, 144.84, 141.39, 135.01, 117.74, 112.77, 111.05, 98.34, 81.53, 74.98, 73.34, 71.07, 68.87, 62.78, 31.38 – 27.49, 21.82 – 18.17 ppm

HRMS(+) [M+H⁺] υπολογίστηκε 624.1937 μετρήθηκε 624.1929

Σημείο τήξης 189-191 °C (σημείο αποσύνθεσης)

[α]_D²⁵ +87° (MeOH)

*N*¹-(β-D-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(2''(φουρ-2'''-υλο)βενζιμιδαζολυλο)-κυτοσίνη (**50c**)



Σε ξηρή σφαιρική φιάλη φέρεται *N*¹-(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο)-β-D-γλυκοπυρανοζυλο-*N*⁴-(2(φουραν-2-υλο)βενζιμιδαζολυλο)κυτοσίνη (204 mg, 0.32 mmol, 1 eq) και διαλύματος 7N NH₃/MeOH (38.4 mmol, 5.5 mL, 120 eq). Το διάλυμα τίθεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 19 ώρες, όταν ύστερα από έλεγχο TLC σε σύστημα (MeOH/ACN/H₂O)/EtOAc 1/3 διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το μίγμα συμπυκνώνεται, προστίθεται EtOAc και το υποκίτρινο διάλυμα αφήνεται να αναδεύεται. Κατόπιν, τίθεται σε πάγο και απορρίπτεται ο διαλύτης.

Συλλέγονται 120 mg (0.26 mmol) υπόλευκου στερεού.

Απόδοση 83%

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.26 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 3.53 – 3.06 (m, 10H) ppm

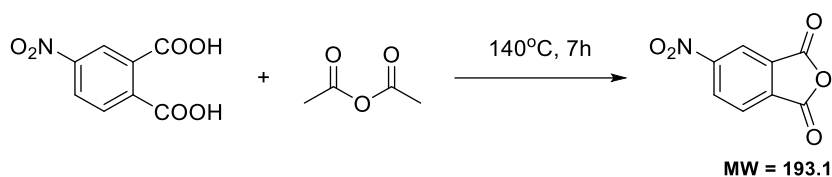
¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.65, 161.57, 155.34, 145.60, 144.60, 143.83, 141.77, 134.54, 118.60, 115.90, 112.40, 110.27, 103.07, 96.08, 83.04, 80.05, 77.30, 71.38, 69.88, 61.07, 22.6 ppm

HRMS [M+H⁺] υπολογίστηκε 456.1514 μετρήθηκε 456.1503

Σημείο τήξης >245 °C

[α]_D²⁵ +57° (MeOH)

4-Νιτροφθαλικός ανυδρίτης (**69**)⁵⁴



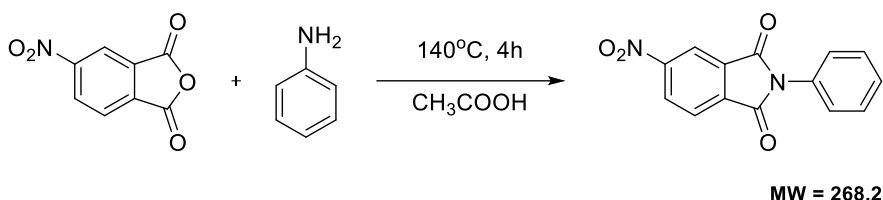
Σε ξηρή σφαιρική φιάλη φέρεται 4-νιτροφθαλικό οξύ (5.30 g, 25 mmol, 1 eq) και προστίθεται οξικός ανυδρίτης (9.6 mL, 100 mmol, 4 eq). Το ετερογενές μίγμα τίθεται υπό θέρμανση με αναρροή και ανάδευση, μέχρις ότου προκύψει διαυγές διάλυμα. Στη συνέχεια, συμπυκνώνεται 2 φορές από EtOAc, προστίθεται Et₂O και το στερεό που προκύπτει διηθείται υπό κενό.

Συλλέγονται 3.71 g (19.2 mmol) κίτρινου στερεού.

Απόδοση 77%

¹H NMR⁵⁴ (200 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (dd, *J* = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 8.78 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H) ppm

4-Νιτρο-*N*-φαινυλοφθαλιμίδιο (**68b**)⁵⁴



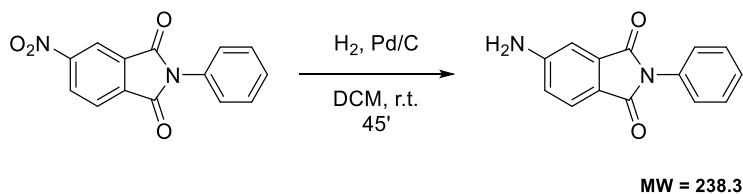
Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 4-νιτροφθαλικός ανυδρίτης (1.16 g, 6 mmol, 1eq) και 4.7 mL οξικού οξέος. Κατόπιν, προστίθεται ανιλίνη (820 μl, 9 mmol, 1.5 eq) και το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση και αναρροή στους 140 °C για 4h οπότε και διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης με TLC 100% (EtOAc). Στη συνέχεια, προστίθεται HCl 1M και το ετερογενές μίγμα που προκύπτει, διηθείται. Το κίτρινο στερεό που προκύπτει ανακρυσταλλώνεται από EtOH 96%.

Λαμβάνονται 1.31 g (4.88 mmol) κίτρινου βελονοειδούς στερεού.

Απόδοση 82%

$^1\text{H NMR}^{54}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.30 (m, 5H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H) ppm

4-Αμινο-*N*-φαινυλοφθαλιμίδιο (**52b**)⁵⁴



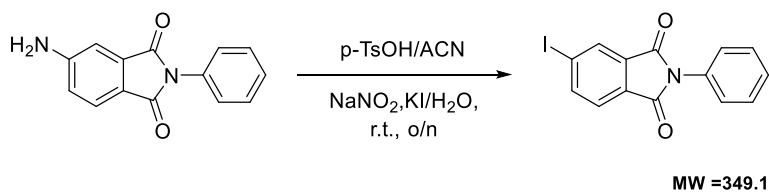
Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 4-νιτρο-*N*-φαινυλοφθαλιμίδιο (1800 mg, 6.7 mmol, 1 eq), 50 mL DCM και 140 mg Pd/C. Το μίγμα τίθεται υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου και αφήνεται να αναδεύεται ανώμαλα για 45' σε θερμοκρασία δωματίου. Κατόπιν, διηθείται υπό κελίτη, ξεπλένεται με CHCl_3 και συμπυκνώνεται.

Συλλέγονται 1.50 g (6.30 mmol) κίτρινου στερεού με κίτρινο φθορισμό.

Απόδοση 99%

$^1\text{H NMR}^{54}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.30 (m, 5H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H) ppm

4-Ιωδο-*N*-φαινυλοφθαλιμίδιο (**75b**)⁶⁶



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 4-αμινο-*N*-φαινυλοφθαλιμίδιο (110 mg, 0.5 mmol, 1 eq), *p*-τολουόλο σουλφονικό οξύ (286 mg, 1.5 mmol, 3 eq) σε 2.5 mL ACN. Κατόπιν, σε διάστημα 10' προστίθεται στάγδην 0.25 mL υδατικό διάλυμα ιωδιούχου καλίου (208 mg, 1.25 mmol, 2.5 eq) και νιτρώδους νατρίου (70 mg, 1 mmol, 2 eq) και η αντίδραση αφήνεται να αναδεύεται ο/ν. Ύστερα από έλεγχο TLC σε σύστημα ανάπτυξης EtOAc:PE 30:70, το μίγμα συμπυκνώνεται,

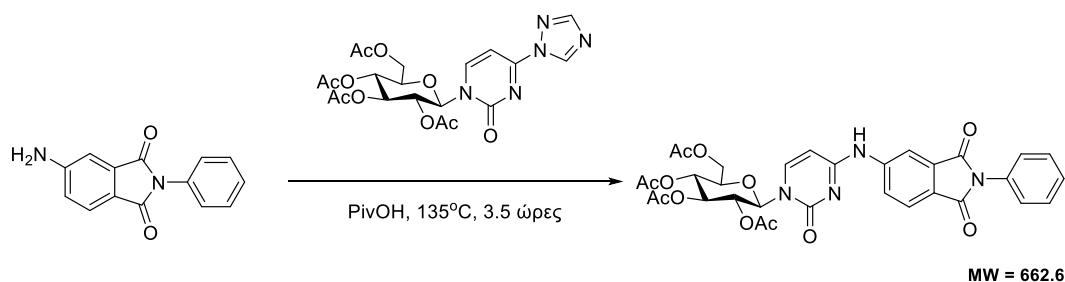
εκχυλίζεται με Et₂O, πλένεται με Na₂S₂O₃, NaHCO₃, H₂O, Brine, ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄, διηθείται, συμπυκνώνεται και καθαρίζεται με διήθηση από silica, σε σύστημα ανάπτυξης CHCl₃:PE 20:80.

Συλλέγονται 114 mg (0.33 mmol) υπόλευκου στερεού.

Απόδοση 65%

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.34 (m, 5H) ppm

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο)-β-D-γλυκοπυρανοζυλο-*N*⁴-(*N*-φαινυλοφθαλιμιδινυλο)κυτοσίνη (**39a**)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται *N*¹(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (493 mg, 1 mmol, 1eq), 4-αμινο-*N*-φαινυλο φθαλιμιδίου (280 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq) και 5 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση και ανάδευση στους 135 °C. 3.5 ώρες αργότερα ύστερα από έλεγχο TLC (10% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Κατόπιν, προστίθεται PE καταβυθίζεται κίτρινο στερεό, το οποίο διηθείται. Στο κίτρινο στερεό προστίθεται CHCl₃, αφήνεται να αναδεύεται, διηθείται και πλένεται εκ νέου με CHCl₃.

Συλλέγονται 400 mg (0.65 mmol) υπόλευκου στερεού.

Απόδοση 65%

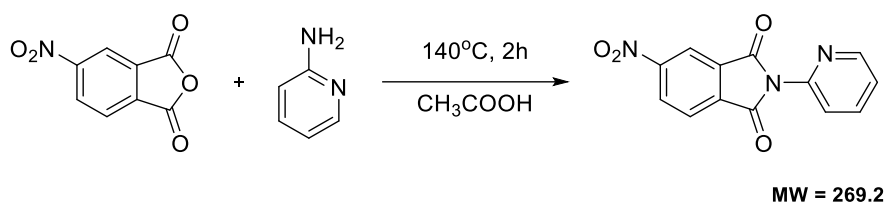
¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.09 – 8.01 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.36 (m, 5H), 6.24 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.57 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.38 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.40 – 4.25 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 2.10 – 1.80 (m, 12H) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.55, 169.94, 169.88, 169.66, 167.29, 167.04, 162.45, 154.54, 145.33, 143.61, 133.42, 132.44, 129.28, 128.41, 127.76, 125.49, 125.07, 114.67, 97.16, 80.31, 73.43, 72.43, 70.63, 68.20, 62.56, 20.81 ppm

ESI-MS (+) [M+H⁺] 663.02

Σημείο τήξης 239-241 °C

4-Νιτρο-*N*-(πυριδιν-2-υλο)φθαλιμίδιο(**68c**)⁵⁵



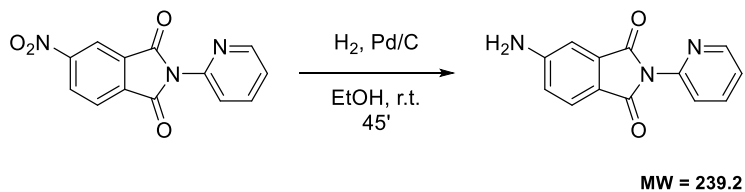
Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 4-νιτροφθαλικός ανυδρίτης (1.16 g, 6 mmol, 1eq) και 4.7 mL οξικού οξέος. Κατόπιν, προστίθεται 2-αμινο-πυριδίνης (846 mg, 9 mmol, 1.5 eq) και το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση και αναρροή στους 140 °C για 2h οπότε και διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης με TLC (100% EtOAc). Στη συνέχεια, το ετερογενές μίγμα που προκύπτει συμπυκνώνεται και ανακρυσταλλώνεται από 96% EtOH.

Λαμβάνονται 940 mg (7.00 mmol) κρυσταλλικού στερεού.

Απόδοση 75%

¹H NMR⁵⁵ (200 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (dd, *J* = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 8.74 – 8.69 (m, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.94 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.37 (m, 2H) ppm

4-Αμινο-*N*-(πυριδιν-2-υλο)φθαλιμίδιο(**52c**)



Σε σφαιρική φιάλη φέρεται 4-νιτρο-*N*-(πυριδιν-2-υλο) φθαλιμίδιο (403 mg, 1.5 mmol, 1 eq), 19 mL EtOH και 75 mg Pd/C. Το μίγμα τίθεται υπό ατμόσφαιρα

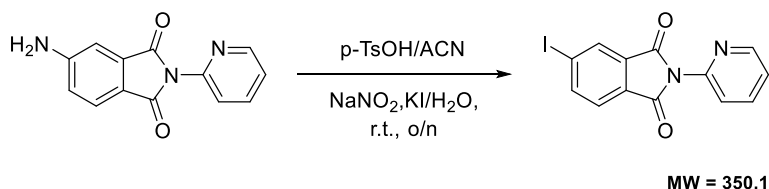
υδρογόνου και αφήνεται να αναδεύεται ανώμαλα για 2h σε θερμοκρασία δωματίου, οπότε και διακόπτεται ύστερα από έλεγχο TLC σε 100% EtOAc. Κατόπιν, διηθείται υπό κελίτη, συμπυκνώνεται και ξηραίνεται.

Συλλέγονται 349 mg (1.46 mmol) κίτρινου στερεού με πράσινο φθορισμό.

Απόδοση 98%

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (dd, *J* = 4.6, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H) ppm

4-Ιωδο-*N*-(πυριδιν-2-υλο)φθαλιμιδίο (**75c**)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 4-αμινο-*N*-(πυριδιν-2-υλο)φθαλιμιδίο (240 mg, 1 mmol, 1 eq), *p*-τολουολο σουλφονικό οξύ (572 mg, 3 mmol, 3 eq) σε 5 mL ACN. Κατόπιν, σε διάστημα 10' προστίθεται στάγδην 0.5 mL υδατικό διάλυμα ιωδιούχου καλίου (415 mg, 2.5 mmol, 2.5 eq) και νιτρώδους νατρίου (138 mg, 2 mmol, 2 eq) και η αντίδραση αφήνεται να αναδεύεται ο/ν. Ύστερα από έλεγχο TLC σε σύστημα ανάπτυξης EtOAc:PE 30:70, το μίγμα συμπυκνώνεται, εκχυλίζεται με Et₂O, πλένεται με Na₂S₂O₃, NaHCO₃, H₂O, Brine, ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄, διηθείται, συμπυκνώνεται και καθαρίζεται με διήθηση από silica, σε σύστημα ανάπτυξης EtOAc:PE 10:90.

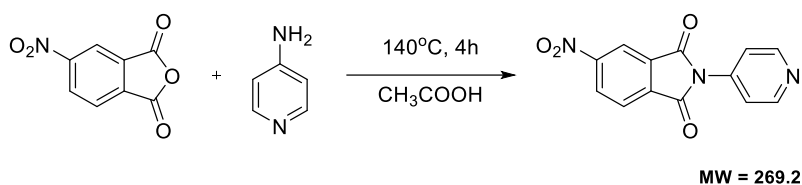
Συλλέγονται 210 mg (0.60 mmol) υπόλευκου στερεού

Απόδοση 60%

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.70 – 8.62 (m, 1H), 8.31 – 8.28 (m, 1H), 8.18 – 8.10 (m, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H) ppm

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 166.82, 165.96, 150.43, 146.52, 144.37, 139.09, 133.76, 131.54, 125.94, 124.36, 122.71, 102.36 ppm

4-Νιτρο-*N*-(πυριδιν-4-υλο)φθαλιμίδιο(**68d**)⁵⁵



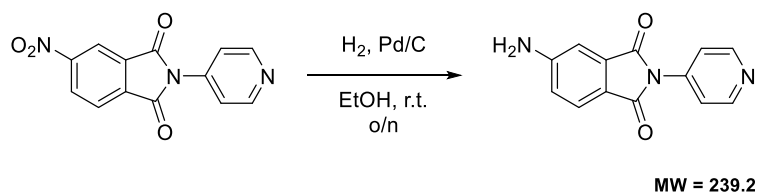
Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 4-νιτροφθαλικός ανυδρίτης (1.158 mg, 6 mmol, 1eq) και 4.7 mL οξικού οξέος. Κατόπιν, προστίθεται 4-αμινο-πυριδίνη (846 mg, 9 mmol, 1.5 eq) και το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση και αναρροή στους 140 °C για 2h οπότε και διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης με TLC σε 100% EtOAc. Στη συνέχεια, το ετερογενές μίγμα που προκύπτει συμπυκνώνεται και ανακρυσταλλώνεται από 96% EtOH. Λαμβάνονται 940 mg κρυσταλλικού στερεού.

Λαμβάνονται 940 mg (7.00 mmol) κρυσταλλικού στερεού.

Απόδοση 75%

¹H NMR⁵⁵ (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.81 – 6.72 (m, 2H) ppm.

4-Αμινο-*N*-(πυριδιν-4-υλο)-φθαλιμίδιο (**52d**)



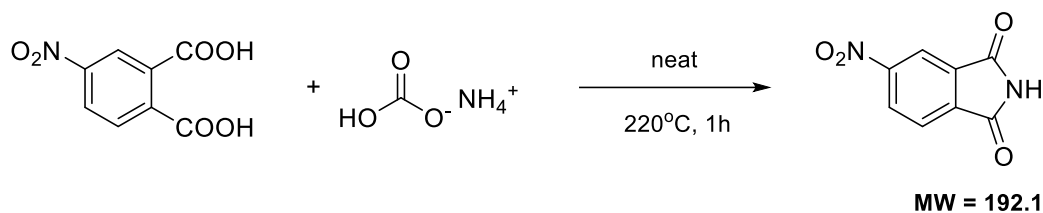
Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 4-νιτρο-*N*-(πυριδιν-4-υλο)φθαλιμίδιο (560 mg, 2.0 mmol, 1 eq), 20 mL EtOH και 120 mg Pd/C. Το μίγμα τίθεται υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου και αφήνεται να αναδεύεται ανώμαλα για ο/ν σε θερμοκρασία δωματίου, οπότε και διακόπτεται ύστερα από έλεγχο TLC σε 100% EtOAc. Κατόπιν, διηθείται υπό κελίτη, συμπυκνώνεται και ξηραίνεται.

Συλλέγονται 250 mg κίτρινου στερεού με πράσινο φθορισμό.

Απόδοση 50%

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.82 – 6.72 (m, 2H), 6.56 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H) ppm

4-Νιτροφθαλιμίδιο (**68a**)⁵⁶



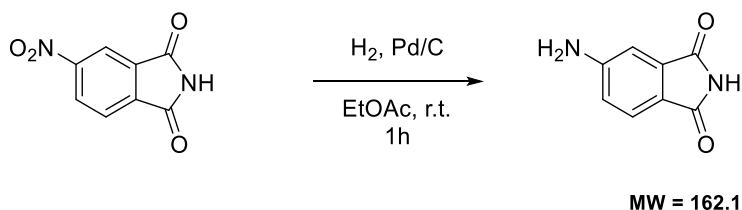
Σε γουδί λειοτριβείται 4-νιτροφθαλικό οξύ (2.1 g, 10 mmol, 1 eq) με όξινο ανθρακικό αμμώνιο (2.4 g, 30 mmol, 3 eq). Στη συνέχεια, μεταφέρονται σε σφαιρική φιάλη, θερμαίνονται στους 220 °C μέχρις ότου παρατηρηθεί τήξη του ετερογενούς μίγματος (1 ώρα). Το κίτρινο τήγμα που παράγεται ανακρυσταλλώνεται από νερό.

Συλλέγονται 1.6 g (8.3 mmol) υποκίτρινου στερεού

Απόδοση 83%

¹H NMR⁵⁶ (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.82 (s, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H) ppm

4-Αμινοφθαλιμίδιο (**53a**)⁵⁴



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 4-νιτροφθαλιμίδιο (765 mg, 4 mmol, 1 eq) και 40 mL EtOAc. Στη συνέχεια, προστίθενται 165 mg 10% Pd/C και το μίγμα τίθεται αρχικά υπό ατμόσφαιρα αργού και έπειτα υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου. 1 ώρα αργότερα, με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας σε 5% MeOH/DCM

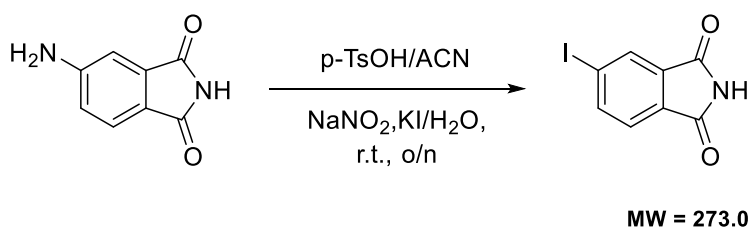
διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης, ενώ παρατηρείται γαλάζιος φθορισμός στο μίγμα της αντίδρασης. Το μίγμα διηθείται υπό κενό από κελίτη και συμπυκνώνεται.

Συλλέγονται 300 mg (2 mmol) κίτρινου στερεού.

Απόδοση 50%

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.74 (bs, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H) ppm

4-Ιωδο-φθαλιμίδιο (75a)



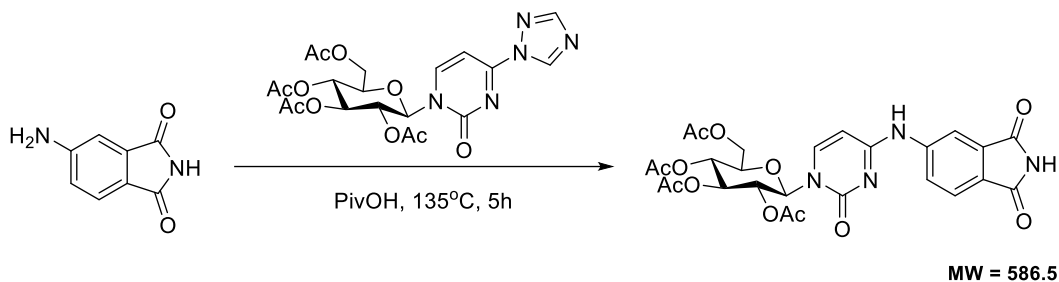
Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 4-αμινοφθαλιμίδιο (280 mg, 1.5 mmol, 1 eq), *p*-τολουολο σουλφονικό οξύ (880 mg, 4.5 mmol, 3 eq) σε 10 mL ACN. Κατόπιν, σε διάστημα 10' προστίθεται στάγδην υδατικό διάλυμα ιωδιούχου καλίου (650 mg, 3.75 mmol, 2.5 eq) και νιτρώδους νατρίου (260 mg, 3 mmol, 2 eq) και η αντίδραση αφήνεται να αναδεύεται ο/ν. Ύστερα από έλεγχο TLC σε σύστημα ανάπτυξης EtOAc:PE 30:70, το μίγμα συμπυκνώνεται, εκχυλίζεται με Et₂O, πλένεται με Na₂S₂O₃, NaHCO₃, H₂O, Brine, ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄, διηθείται, συμπυκνώνεται και καθαρίζεται με διήθηση από silica, σε σύστημα ανάπτυξης EtOAc:PE 10:90.

Συλλέγονται 320 mg (1.28 mmol) κίτρινου στερεού.

Απόδοση 60%

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H) ppm

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(φθαλιμιδιν-4-υλο)κυτοσίνη (**39b**)



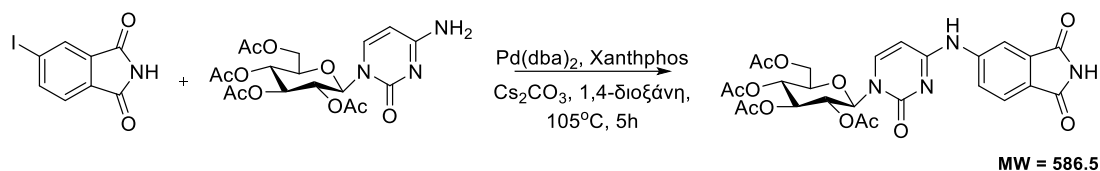
Σε δοχείο Wheaton φέρονται *N*¹(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (250 mg, 0.5 mmol, 1 eq), 4-αμινο-φθαλιμίδιο (97 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq) και 4 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό ανάδευση και θέρμανση στους 135 °C για 5 ώρες, οπότε και ύστερα από έλεγχο TLC (5% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το κίτρινο μίγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε εσφυρισμένη κωνική φιάλη, προστίθεται PE και αφήνεται να αναδεύεται για 10' μέχρις ότου καταβυθιστεί κίτρινο στερεό, το οποίο διηθείται και χρησιμοποιείται για την λήψη φάσματος crude NMR. Στη συνέχεια, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 2-5% MeOH/DCM παρουσία 1% τριαιθυλαμίνης.

Συλλέγονται 105 mg (0.18 mmol) κίτρινου στερεού.

Απόδοση 35%

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.04 – 1.76 (m, 12H) ppm

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-D-γλυκοκυρανοζυλο)-*N*⁴-(φθαλιμιδιν-4-υλο)κυτοσίνη (**39b**)²¹



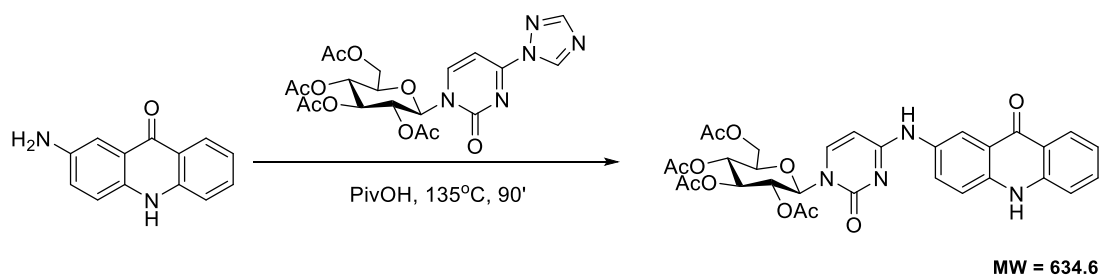
Σε ξηρό δοχείο Wheaton φέρονται 4-ιωδοφθαλιμίδιο (136 mg, 0.5 mmol, 2 eq), *N*¹(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο)-β-D-γλυκοκυρανοζυλοκυτόσινης (115 mg, 0.25 mmol, 1 eq), Pd(dba)₂ (18 mg, 0.025, 0.1 eq), Xantphos (52 mg, 0.08 mmol, 0.3 eq), Cs₂CO₃ (160 mg, 0.5 mmol, 1 eq) και ξηρής 1,4-διοξάνης (1.5 mL). Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση στους 110 °C και ανάδευση για 12 ώρες, οπότε ύστερα από έλεγχο TLC σε 10% MeOH/DCM διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το μίγμα μεταφέρεται σε σφαιρική, συμπυκνώνεται, εκχυλίζεται με EtOAc, πλένεται με HCl 1M, νερό και Brine, ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται. Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε EtOAc:PE 60:80-100:0.

Συλλέγονται 90 mg (0.15 mmol) κίτρινου στερεού.

Απόδοση 60%

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.04 – 1.76 (m, 12H) ppm

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-D-γλυκοκυρανοζυλο)-*N*⁴-(ακριδιν-2-υλο)κυτοσίνη (**39e**)



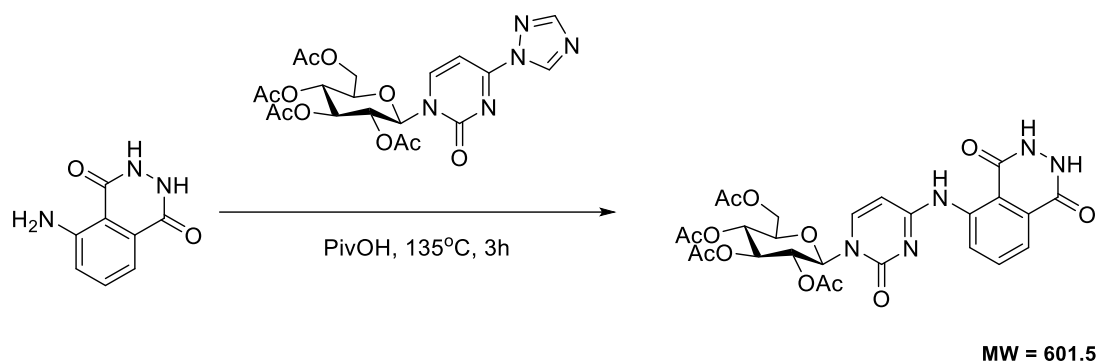
Σε δοχείο Wheaton φέρονται N^1 -(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο- β -*D*-γλυκοπυρανοζυλο)- N^4 -(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (250 mg, 0.5 mmol, 1 eq), 2-αμινο-ακριδόνη (126 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq) και 4 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό ανάδευση και θέρμανση στους 135 °C για 90', οπότε και ύστερα από έλεγχο TLC (5% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το μίγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε εσμυρισμένη κωνική φιάλη, προστίθεται PE και αφήνεται να αναδεύεται για 10' μέχρις ότου καταβυθιστεί πράσινο στερεό, το οποίο διηθείται. Στη συνέχεια, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 2-5% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 260 mg (0.41 mmol) κίτρινου στερεού.

Απόδοση 86%

$^1\text{H NMR}^{13}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 1H), 6.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 2.31 – 1.66 (m, 12H) ppm.

N^1 -(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο- β -*D*-γλυκοπυρανοζυλο)- N^4 -(3-φθαλυδραζινυλο)κυτοσίνη (**39g**)



Σε δοχείο Wheaton φέρονται N^1 -(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο- β -*D*-γλυκοπυρανοζυλο)- N^4 -(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (250 mg, 0.5 mmol, 1 eq), λουμινόλης (106 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq) και 4 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό ανάδευση και θέρμανση στους 135 °C για 3 ώρες, οπότε και ύστερα από

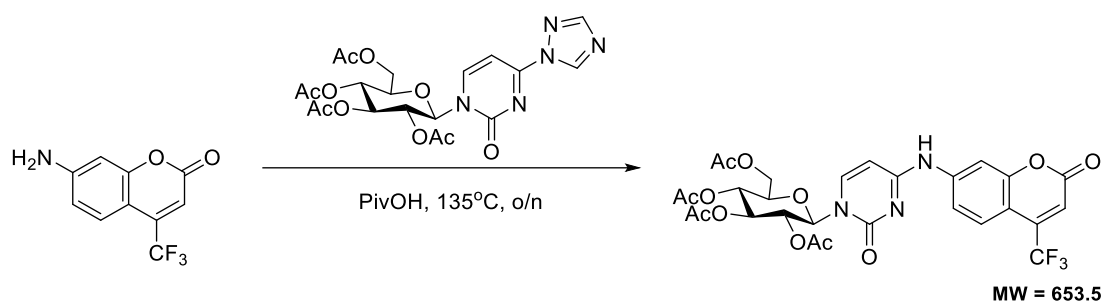
έλεγχο TLC (5% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το κίτρινο μίγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε εσφυρισμένη κωνική φιάλη, προστίθεται PE και αφήνεται να αναδεύεται μέχρις ότου καταβυθιστεί στερεό, το οποίο διηθείται και χρησιμοποιείται για την λήψη φάσματος crude NMR. Στη συνέχεια, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 5-10% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 160 mg (0.27 mmol) υπόλευκου στερεού.

Απόδοση 50%

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 12.8, 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.37 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.16 – 1.75 (m, 12H) ppm.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-D-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-((4-τριφθορομεθυλο) κουμαριν-7-υλο)κυτοσίνη (**39h**)



Σε δοχείο Wheaton φέρονται *N*¹-(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο-β-D-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (250 mg, 0.5 mmol, 1 eq), 7-αμινο-4 (τριφθορομεθυλο) κουμαρίνη (138 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq) και 4 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό ανάδευση και θέρμανση στους 135 °C και αφήνεται ο/ν. Την επόμενη ύστερα από έλεγχο TLC (5% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το υποκίτρινο μίγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε εσφυρισμένη κωνική φιάλη, προστίθεται PE και αφήνεται να αναδεύεται μέχρις ότου καταβυθιστεί στερεό, το οποίο διηθείται, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 5-10% MeOH/DCM.

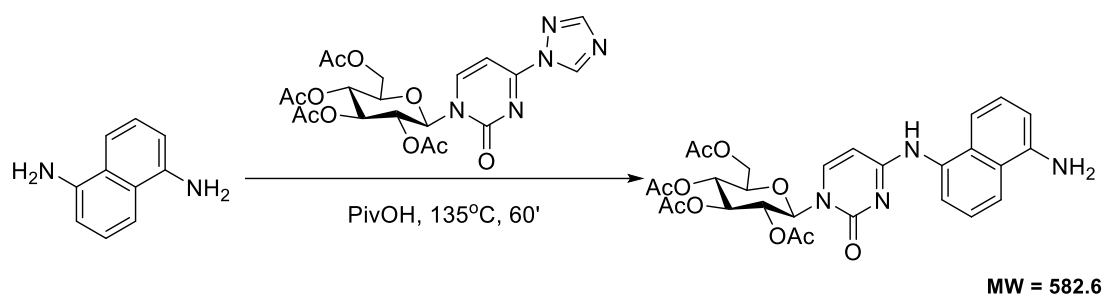
Συλλέγονται 220 mg (0.34 mmol) υποκίτρινου στερεού.

Απόδοση 68%

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.57 – 4.96 (m, 3H), 4.37 – 4.11 (m, 2H), 4.07 – 3.93 (m, 1H), 2.10 – 1.89 (m, 12H) ppm.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃-*d*) δ -65.16 ppm

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπιρανοζυλο)-*N*⁴-(5-αμινοναφθαλεν-1-υλο)κυτοσίνη (**39i**)



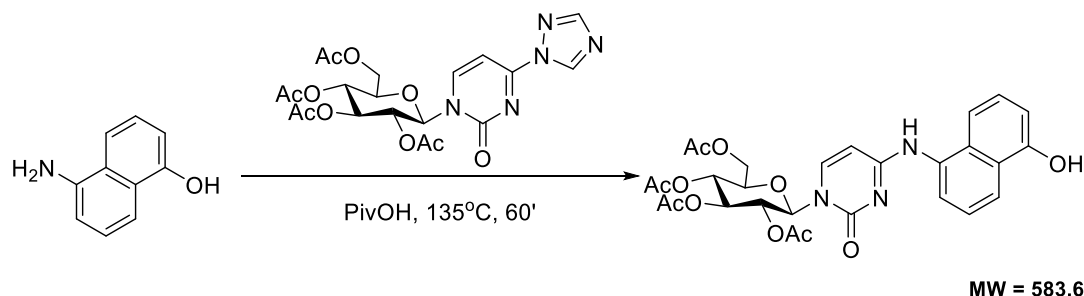
Σε δοχείο Wheaton φέρονται *N*¹(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπιρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (250 mg, 0.5 mmol, 1 eq), διαμινοναφθαλένιο (92 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq) και 4 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό ανάδευση και θέρμανση στους 135 °C για μία ώρα, όταν ύστερα από έλεγχο TLC (5% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το μίγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε εσφυρισμένη κωνική φιάλη, προστίθεται PE και αφήνεται να αναδεύεται μέχρις ότου καταβυθιστεί στερεό, το οποίο διηθείται, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 1-4% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 230 mg (0.40 mmol) πορτοκαλί στερεού.

Απόδοση 82%

¹H NMR⁴³ (200 MHz, CDCl₃) 8.77 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (ddt, *J* = 10.4, 8.3, 4.3 Hz, 5H), 6.20 (s, 1H), 6.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.29 – 5.06 (m, 2H), 4.27 (dd, *J* = 12.5, 5.1 Hz, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.13 – 1.87 (m, 12H) ppm

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(5-υδροξυναφθαλεν-1-υλο)κυτοσίνη (**39j**)



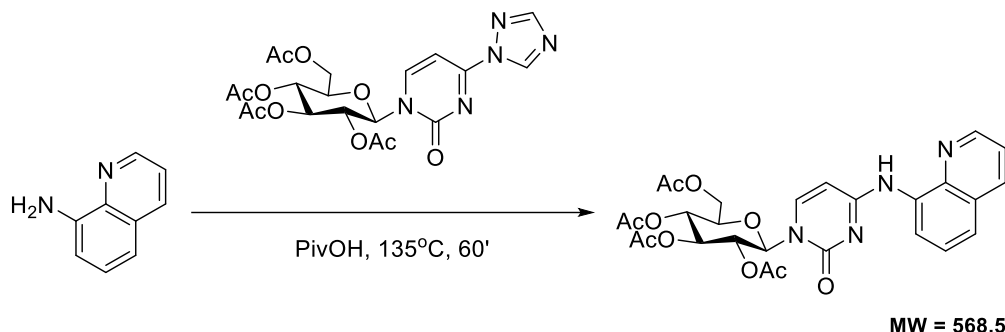
Σε δοχείο Wheaton φέρονται *N*¹-(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο) πυριμιδιν-2-όνη (250 mg, 0.5 mmol, 1 eq), 5-αμινο-1-ναφθόλη (95 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq) και 4 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό ανάδευση και θέρμανση στους 135 °C για μία ώρα, όταν ύστερα από έλεγχο TLC (5% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το μίγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε εσφυρισμένη κωνική φιάλη, προστίθεται PE και αφήνεται να αναδεύεται μέχρις ότου καταβυθιστεί στερεό, το οποίο διηθείται, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 2-6% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 180 mg (0.31 mmol) καστανού στερεού.

Απόδοση 75%

¹H NMR⁴³ (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 7.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 6.93 (dd, *J* = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.37 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 9.9, 4.1 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 2.17 – 1.67 (m, 12H) ppm.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(8-κινολιν-1-υλο)κυτοσίνη (**39k**)



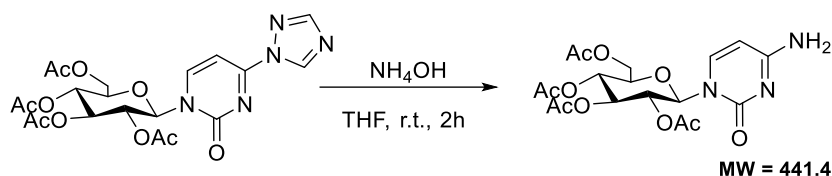
Σε δοχείο Wheaton φέρονται *N*¹-(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (250 mg, 0.5 mmol, 1 eq), 2-αμινο-κινολίνη (87 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq) και 4 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό ανάδευση και θέρμανση στους 135 °C για μία ώρα, όταν ύστερα από έλεγχο TLC (5% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το μίγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε εσφυρισμένη κωνική φιάλη, προστίθεται PE και αφήνεται να αναδεύεται μέχρις ότου καταβυθιστεί στερεό, το οποίο διηθείται, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 2-6% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 200 mg (0.35 mmol) καστανού στερεού.

Απόδοση 70%

¹H NMR⁴³ (200 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 4H), 6.84 (dd, *J* = 5.3, 3.2 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.36 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.20 – 5.02 (m, 2H), 4.32 – 4.16 (m, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 12H) ppm.

*N*¹(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο)-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλοκυτοσίνη (**55**)



Σε προζυγισμένη σφαιρική φιάλη φέρονται *N*¹(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (495 mg, 1 mmol; 1 eq), 0.75 mL NH₄OH και 9.5 mL THF. Το μίγμα αφήνεται να αναδεύεται σε r.t. για 2 ώρες. Λαμβάνονται TLC και στις 2.5 ώρες η αντίδραση εξουδετερώνεται με NH₄Cl και εκχυλίζεται με EtOAc. Ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄, συμπυκνώνεται και κατόπιν διαλύεται σε DCM και καταβυθίζεται με Et₂O και αφήνεται να αναδεύεται για 20'. Στη συνέχεια, διηθείται και το λευκό στερεό αφήνεται για ξήρανση.

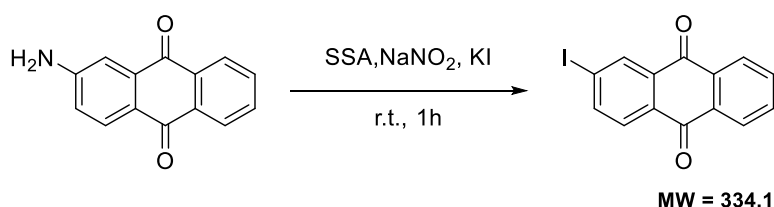
Συλλέγονται 360 mg (0.81 mmol) λευκού μικροκρυσταλλικού στερεού.

Απόδοση 80%

¹H NMR⁶⁷ (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.14 (m, 2H), 6.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.50 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 2.13 – 1.79 (m, 12H).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.12 – 168.42 (x4), 165.42, 154.67, 141.67, 94.88, 79.57, 72.90, 72.22, 69.91, 67.87, 62.17, 20.35 (x4) ppm.

2-Ιωδοανθρακινόνη (**73**)⁵⁹



Σε γουδί λειοτριβούνται 2-αμινοανθρακινόνη (446 mg, 2 mmol, 1 eq) 1.35 g silica sulfuric acid και νιπρώδες νάρτιο (275 mg, 4 mmol, 2 eq). Προστίθενται σταγόνες νερού (περίπου 20) μέχρις ότου σταματήσει η έκλυση αερίου και ιωδιούχο κάλιο (830 mg, 5 mmol, 2.5 eq). Το μίγμα αναδεύεται για 10', διαλύεται

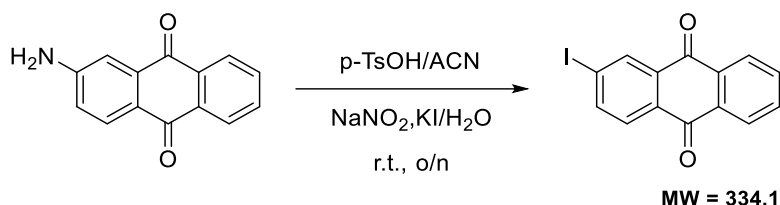
σε EtOAc, διηθείται και εκπλένεται με EtOAc και το διήθημα πλένεται με Na₂S₂O₃. Συλλέγεται η οργανική στιβάδα, ξηραίνεται και συμπυκνώνεται. Στη συνέχεια, φορτώνεται σε silica και καθαρίζεται με μικρή χρωματογραφία στήλης σε 20% DCM/PE υπό πίεση αντλίας ενυδρίου.

Συλλέγονται 400 mg (1.20 mmol) κίτρινου στερεού.

Απόδοση 46%

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.31 (dt, *J* = 6.6, 3.5 Hz, 2H), 8.16 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 6.1, 3.1 Hz, 2H) ppm

2-Ιωδοανθρακινόνη (**73**)⁶⁶



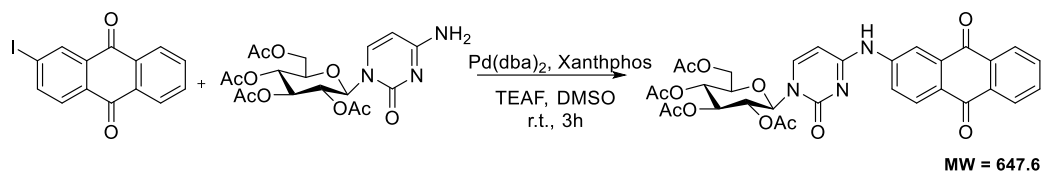
Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 2-αμινο ανθρακινόνη (581 mg, 2.6 mmol, 1 eq), p-τολουολο σουλφονικό οξύ (1.486 mg, 7.8 mmol, 3 eq) σε 11.7 mL ACN. Κατόπιν, σε διάστημα 10' προστίθεται στάγδην 1.35 mL υδατικό διάλυμα ιωδιούχου καλίου (1.081 mg, 6.51 mmol, 2.5 eq)) και νιτρώδους νατρίου (359 mg, 5.21 mmol, 2 eq). Η αντίδραση ολοκληρώνεται 16 ώρες αργότερα. Το μίγμα συμπυκνώνεται, εκχυλίζεται με Et₂O, πλένεται με Na₂S₂O₃, NaHCO₃, H₂O, Brine, ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄, διηθείται, συμπυκνώνεται και καθαρίζεται με διήθηση από silica, σε σύστημα ανάπτυξης CHCl₃:PE 15:85.

Συλλέγονται 200 mg (0.60 mmol) κίτρινου στερεού.

Απόδοση 60%

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.31 (dt, *J* = 6.6, 3.5 Hz, 2H), 8.16 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 6.1, 3.1 Hz, 2H) ppm

N^1 -(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-D-γλυκοπυρανοζυλο)- N^4 -(ανθρακινον-2-υλο) κυτοσίνη (**39f**)²¹



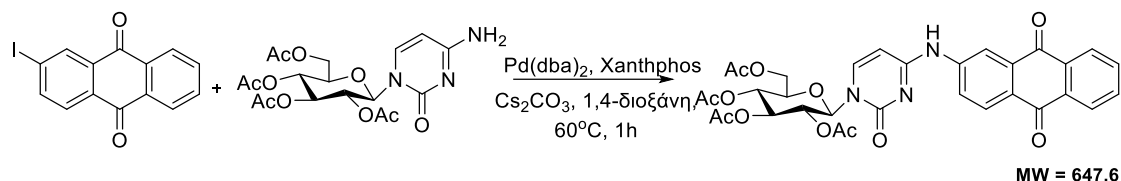
Σε ξηρή σφαιρική φιάλη φέρονται N^1 -(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο)-β-D-γλυκοπυρανοζυλο κυτόσινης (66 mg, 0.15 mmol, 1 eq), 2-αμινοανθρακινόνη (100 mg, 0.3 mmol, 3 eq), Pd(dba)₂ (8 mg, 0.015 mmol, 0.1 eq), Xanthphos (26 mg, 0.045 mmol, 0.3 eq) και TEAF (45 mg, 0.3 mmol, 2 eq), τα οποία διαβρέχονται με 0.5 ml DMSO. Το μίγμα αναδεύεται για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και κατόπιν εκχυλίζεται με EtOAc, πλένεται με H₂O και Brine, ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄, διηθείται και συμπυκνώνεται. Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε EtOAc:PE 60:80-80:20.

Συλλέγονται 90 mg (0.14 mmol) κίτρινου στερεού.

Απόδοση 85%

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dd, *J* = 8.9, 3.2 Hz, 4H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.57 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.39 – 5.18 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 12H) ppm.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-D-γλυκοκυρανοζυλο)-*N*⁴-
(ανθρακινον-2-υλο)κυτοσίνη (**39f**)²¹



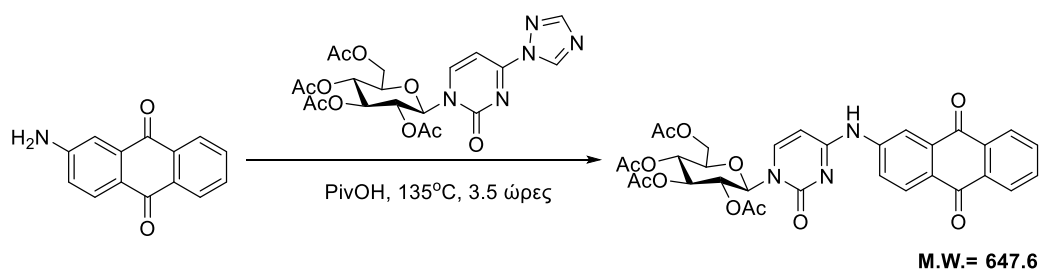
Σε ξηρό δοχείο Wheaton φέρονται 2-αμινοανθρακινόνη (160 mg, 0.5 mmol, 2 eq), *N*¹-(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο)-β-D-γλυκοκυρανοζυλοκυτόσινης (115 mg, 0.25 mmol, 1 eq), Pd(dba)₂ (18 mg, 0.025, 0.1 eq), Xanthphos (52 mg, 0.08 mmol, 0.3 eq), Cs₂CO₃ (160 mg, 0.5 mmol, 1 eq) και 1.5 mL ξηρής 1,4-διοξάνης. Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση στους 60°C και ανάδευση για 1 ώρα, οπότε ύστερα από έλεγχο TLC σε 10% MeOH/DCM διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το μίγμα μεταφέρεται σε σφαιρική, συμπυκνώνεται, εκχυλίζεται με EtOAc, πλένεται με νερό και Brine, ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται. Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε EtOAc:PE 60:80-80:20.

Συλλέγονται 156 mg (0.24 mmol) κίτρινου στερεού.

Απόδοση 96%

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dd, *J* = 8.9, 3.2 Hz, 4H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.57 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.39 – 5.18 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 12H) ppm.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-D-γλυκοκυρανοζυλο)-*N*⁴-
(ανθρακινον-2-υλο)κυτοσίνη (**39f**)



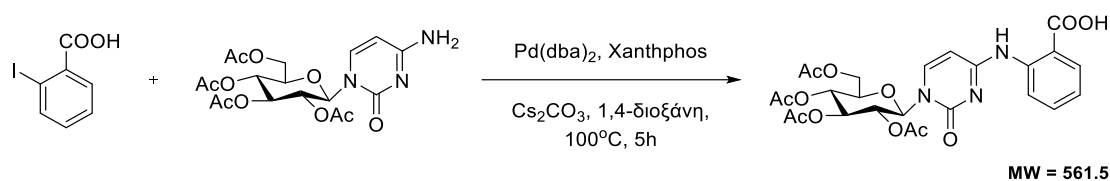
Σε δοχείο Wheaton φέρονται N^1 -(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο- β -*D*-γλυκοπυρανοζυλο)- N^4 -(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (250 mg, 0.5 mmol, 1 eq), 2-αμινο-ανθρακινόνη (135 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq) και 4 mL PivOH . Το μίγμα τίθεται υπό ανάδευση και θέρμανση στους 135 °C για 3.5 ώρες, οπότε και ύστερα από έλεγχο TLC (5% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το μίγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε εσφυρισμένη κωνική φιάλη, προστίθεται PE και αφήνεται να αναδεύεται για 10' μέχρις ότου καταβυθιστεί πράσινο στερεό, το οποίο διηθείται. Στη συνέχεια, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 2-5% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 65 mg (0.10 mmol) κίτρινου στερεού.

Απόδοση 20%

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 -*d*) δ 8.28 (dd, $J = 8.9, 3.2$ Hz, 4H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.57 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.39 – 5.18 (m, 2H), 4.32 (dd, $J = 12.5, 5.3$ Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 12H) ppm.

2(N^1 -(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο- β -*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-1,2,-
διυδροπυριμιδιν-4-υλο)αμινο βενζοϊκό οξύ (**39I**)²¹



Σε ξηρό δοχείο Wheaton φέρονται 2-ιωδοβενζοϊκό οξύ (126 mg, 0.5 mmol, 2 eq), N^1 -(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο)- β -*D*-γλυκοπυρανοζυλο κυτόσινης (115 mg, 0.25 mmol, 1 eq), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (18 mg, 0.025, 0.1 eq), Xanthphos (52 mg, 0.08 mmol, 0.3 eq), Cs_2CO_3 (160 mg, 0.5 mmol, 1 eq) και 1.5 mL ξηρής 1,4-διοξάνης. Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση στους 100 °C και ανάδευση για 5 ώρες, οπότε ύστερα από έλεγχο TLC σε 10% MeOH/DCM διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το μίγμα μεταφέρεται σε σφαιρική, συμπυκνώνεται, εκχυλίζεται με EtOAc, πλένεται με HCl 1M, νερό και Brine, ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 και

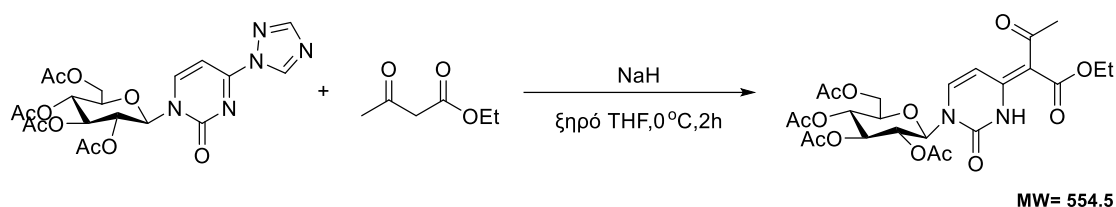
συμπυκνώνεται. Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε MeOH:DCM 5:95-10:90.

Συλλέγονται 87 mg (0.12 mmol) υπόλευκου στερεού.

Απόδοση 60%

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.18 – 6.93 (m, 6H), 6.13 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.52 – 5.35 (m, 1H), 5.17 (dd, *J* = 10.3, 9.0 Hz, 2H), 4.29 (dd, *J* = 12.6, 5.1 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.06 – 3.90 (m, 1H), 2.13 – 1.93 (m, 12H) ppm.

(*Z/E*)-3-Οξο-2-(1-(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-2-οξο-2,3-διυδροπυριμιδιν-4(1H)-υλιδενο)βουτανοϊκός αιθυλεστέρας (**80a**)²²



Σε ξηρή σφαιρική φιάλη φέρονται υδρίδιο του νατρίου (400 mg, 4.2 mmol, 2.1 eq) σε 8 mL ξηρού THF. Το μίγμα αφήνεται να αναδεύεται σε πάγο για 15'. Στη συνέχεια, προστίθεται στάγδην διάλυμα ακετοξικού αιθυλεστέρα (340 mg, 2.6 mmol, 1.3 eq) σε 2 mL THF και το ετερογενές μίγμα αφήνεται να αναδεύεται για μισή ώρα. Προστίθεται το αιώρημα της *N*¹(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνης (1000 mg, 2 mmol, 1 eq) σε THF σε δόσεις. Ύστερα από 2 ώρες το μίγμα εξουδετερώνεται, συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και εκχυλίζεται με EtOAc, πλένεται με νερό και Brine, ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται. Το κίτρινο έλαιο μάζας 1.208 g προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε EtOAc:PE 70:30-60:40.

Συλλέγονται 380 mg (0.70 mmol) λευκού αφρού.

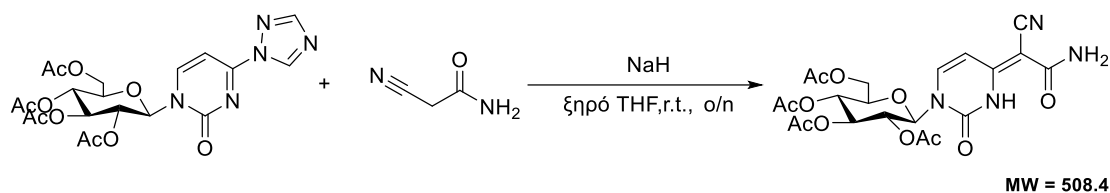
Απόδοση 70%

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃-*d*) δ 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.37 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.13 (td, *J* = 9.6, 5.8 Hz, 2H), 4.27 (t, *J* = 7.2 Hz,

3H), 4.09 (dd, $J = 12.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.18 – 1.89 (m, 12H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3 - d) δ 198.56, 170.54, 170.10, 168.97 (x3), 167.78, 153.84, 147.60, 136.26, 102.17, 101.41, 80.19, 74.77, 72.70, 69.47, 67.99, 61.92, 61.02, 30.61, 20.83 – 20.38 (x4), 14.30 ppm

(*Z*)-(1-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο- β -*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-2-οξο-2,3-διυδροπυριμιδιν-4(1*H*)-υλιδενο)κυανοακεταμίδιο (**80c**) ²²



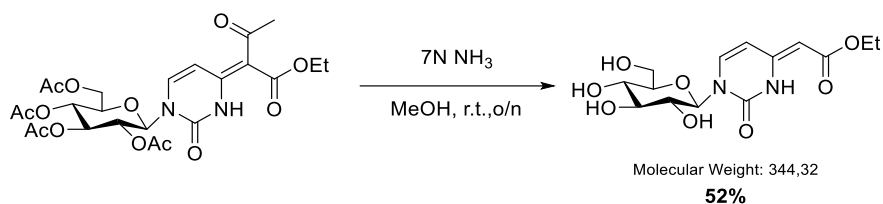
Σε ξηρή σφαιρική φιάλη φέρεται υδρίδιο του νατρίου (200 mg, 2.1 mmol, 2.1 eq) σε 4 mL ξηρό THF. Το μίγμα αφήνεται να αναδεύεται σε πάγο για 15' και κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα κυανοακεταμιδίου (109 mg, 1.3 mmol, 1.3 eq) σε 2 mL THF και το ετερογενές μίγμα αφήνεται να αναδεύεται για μισή ώρα. Προστίθεται αιώρημα της N^1 (2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο- β -*D*-γλυκοπυρανοζυλο)- N^4 -(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνης (500 mg, 1 mmol, 1 eq) σε THF σε δόσεις. 8 ώρες αργότερα προστίθενται 100 mg υδριδίου του νατρίου ακόμη και το μίγμα αφήνεται να αναδεύεται ο/ν. Την επόμενη η αντίδραση έχει ολοκληρωθεί. Κατόπιν, εξουδετερώνεται το υδρίδιο του νατρίου με NH_4Cl σε πάγο, το μίγμα συμπυκνώνεται, εκχυλίζεται με EtOAc , πλένεται με νερό και Brine, ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται.

Συλλέγονται 120 mg (0.24 mmol) υπόλευκου στερεού.

Απόδοση 25%

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.39 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.12 (td, $J = 9.6, 2.1$ Hz, 2H), 4.27 (dd, $J = 12.7, 5.0$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 12.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.00 – 3.84 (m, 1H), 2.20 – 1.90 (m, 12H) ppm

(*Z/E*)-1-(β -*D*-Γλυκοπυρανοζυλο)-2-οξο-2,3-διυδροπυριμιδιν-4(1*H*)-υλιδενο)οξικός αιθυλεστέρας (**58b**)



Σε ξηρή σφαιρική φιάλη φέρονται (Z/E)-3-Οξο-2-(1-(2,3,4,6-τετρα-Ο-ακετυλο-β-D-γλυκοπιρανοζυλο)-2-οξο-2,3-διυδροπυριμιδιν-4(1H)υλιδενο)βουτανοϊκός αιθυλεστέρας (100 mg, 0.18 mmol, 1 eq) και 3.1 mL διαλύματος 7N NH₃/MeOH. Το μίγμα αφήνεται να αναδεύεται ο/η σε r.t. Την επόμενη μέρα συμπυκνώνεται και καταβυθίζεται από DCM.

Συλλέγονται 30 mg (0.09 mmol) κίτρινου ελαίου.

Απόδοση 52%

¹H NMR (200 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.55 – 3.39 (m, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm

ESI-MS(+) [M+H⁺] 345.49

ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

DNA	Δεοξυ-ριβονουκλεϊκό οξύ
DMSO	Διμεθυλοσουλφοξείδιο
DMF	Διμεθυλοφορμαμίδιο
Silica	Διοξείδιο του πυριτίου
DCM	Διχλωρομεθάνιο
HMDS	Εξαμεθυλοδισαλαζάνιο
r.t.	Θερμοκρασία περιβάλλοντος
Brine	Κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου
GP	Φωσφορυλάση του γλυκογόνου
MSA	Μεθανοσουλφονικό οξύ
AMP	Μονοφωσφορική αδενοσίνη
p-TsOH	π-τολουλοσουλφονικό οξύ
RNA	Ριβονουκλεϊκό οξύ
SSA	Σίλικα θειϊκού οξέος
Ki	Σταθερά Αναστολής
pKa	Σταθερά διάστασης οξέος
THF	Τετραϋδροφουράνιο
TPS	Τρισσοπτοπυλοσουλφονυλο
TMS	Τριμεθυλοσιλυλο
Mst	Τριμεθυλοφαινυλοσουλφονυλο
TBDMS	Τριτ-βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο
ATP	Τριφωσφορική αδενοσίνη
MPLC	Υγρή χρωματογραφία μέτριας πίεσης
IRS	Υποδοχέας Ινσουλίνης
ESI-MS	Φασματομετρία μάζας με την μέθοδο του ηλεκτροψεκασμού

NMR	Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού
Equiv.	Χημικά ισοδύναμα
TLC	Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας

5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Biochemistry*, fifth edit.; 2002.
- (2) Voet, D. V. and J. G. *Biochemistry*.
- (3) Horton, H.R., Moran, L.A., Scrimgeour, K.G., Perry, M.D., and Rawn, J. D. *Principles of Biochemistry*; 2006.
- (4) www.sciencephoto.com.
- (5) Oikonomakos, N. G.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Skamnaki, V. T.; Goldmann, Siegfried and Bischoff, H. Allosteric Inhibition of Glycogen Phosphorylase a by the Potential Antidiabetic Drug 3-Isopropyl. *Protein Sci.* **1999**, No. 8, 1930–1945. doi: 10.1110/ps.8.10.1930.
- (6) Benarroch, E. E. Neurons Implications of Glycogen Metabolism Metabolic Coupling between Astrocytes and Neurons. *Neurology* **2010**, No. 74, 919–923. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d3e44b.
- (7) World Health Organization. Global Report on Diabetes. *Isbn* **2016**, 978, 88. ISBN 978 92 4 156525 7.
- (8) Favaro, E.; Bensaad, K.; Chong, M. G.; Tennant, D. A.; Ferguson, D. J. P.; Snell, C.; Steers, G.; Turley, H.; Li, J. L.; Günther, U. L.; et al. Glucose Utilization via Glycogen Phosphorylase Sustains Proliferation and Prevents Premature Senescence in Cancer Cells. *Cell Metab.* **2012**, 16 (6), 751–764. doi:10.1016/j.cmet.2012.10.017.
- (9) Metarna.wordpress.com.
- (10) Zois, C. E.; Favaro, E.; Harris, A. L. Glycogen Metabolism in Cancer. *Biochem. Pharmacol.* **2014**, 92 (1), 3–11. doi:10.1016/j.bcp.2014.09.001.
- (11) Ma, D.; Wang, J.; Zhao, P. Y.; Lee, W. P.; Xiao, J.; Go, V. L. W.; Wang, Q.; Recker, P. R. R.; Xiao, G. G. Inhibition of Glycogen Phosphorylation Induces Changes in Cellular Proteome and Signaling Pathways in MIA Pancreatic Cancer Cells. *Pancreas* **2012**, 41 (3), 397–408. doi:10.1097/mpa.0b013e318236f022.
- (12) T.Gimisis. Synthesis of N-Glucopyranosidic Derivatives as Potential Inhibitors That Bind at the Catalytic Site of Glycogen Phosphorylase. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2010**, 10 (12), 1127–1138.
- (13) Mamais, M.; Esposti, A. D.; Kouloumoundra, V.; Gustavsson, T.; Monti, F.; Venturini, A.; Chrysina, E. D.; Markovitsi, D.; Gimisis, T. A New Potent Inhibitor of Glycogen Phosphorylase Reveals the Basicity of the Catalytic Site. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23, 8800–8805. doi:10.1002/chem.201701591.
- (14) Palasz, A. In the Search of Glycoside - Based Molecules as Antidiabetic. *Top. Curr. Chem.* **2019**, No. 19, 377. doi: 10.1007/s41061-019-0243-6.
- (15) Gabriel, S. Notizen Über Brom-Dihydrouracil. *Chem. Ber.* **1905**, 38, 1689–1691.

- (16) Yemul, S. S.; Kagan, H. B. Selective Fluorination by C₁₉XeF₆. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 277–280. doi: 10.1016/S0040-4039(00)71188-9.
- (17) Keshishyan, S.; Sehdev, V.; Reeves, D.; Ray, S. D. *Cytostatic Agents*, 1st ed.; Elsevier B.V., 2015; Vol. 37. doi:10.1016/bs.seda.2015.08.009.
- (18) Brown, J. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*; 1994; Vol. 52.
- (19) Wallis, M. P.; Spiers, D.; Schwalbe, C. H.; Fraser, W. Direct Synthesis, Substitution, and Structure of 1-(2'-Deoxy-D-Erythro-Pentofuranosyl)-4-Pentafluorophenylpyrimidin-2H-One. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (21), 3759–3762. doi: 10.1016/0040-4039(95)00587-3.
- (20) Sung, W. L. Chemical Conversion of Thymidine into 5-Methyl-2' - Deoxycytidine. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1089. doi:10.1039/C3981001089A.
- (21) Takamura-nya, T.; Enomoto, S.; Wakabayashi, K. Palladium-Catalyzed Direct N -Arylation of Nucleosides , Nucleotides , and Oligonucleotides for Efficient Preparation of dG-N² Adducts with Carcinogenic Amino- / Nitroarenes. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (15), 5599–5606. doi: 10.1021/jo0605243.
- (22) Blanalt-feidt, S.; Doronina, S. O.; and Behr, J.-P. Synthesis of Non-Natural Pyrimidine Nucleosides. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2006**, 8311 (1999), 17–19. doi:10.1080/15257779908041511.
- (23) Bischofberger, N. Synthesis of 4-C Substituted Pyrimidine Nucleosides. *Tetrahedron Lett.* **1987**, No. 25, 2821–2824. doi:10.1016/S0040-4039(00)96218-X.
- (24) Hilbert, G. E.; Johnson, T. B. Researches on Pyrimidines. CXVII. A Method for the Synthesis of Nucleosides. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52 (11), 4489–4494.
- (25) Vorbrüggen, H. Adventures in Silicon-Organic Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28 (12), 509–520. doi:10.1021/ar00060a007.
- (26) Chin, T. M.; Chung, K. Y.; Chen, J. J.; Lin, W. .; Kan, L. S. The Synthesis of N⁴-(6-Aminopyridin-2-Yl)-2'-deoxycytidine for Recognizing the CG Base Pair at Neutral pH by Oligodeoxyribonucleotide-Directed Triple Helix Formation. *J. Chinsese Chem. Soc.* **1999**, 46, 751–758. doi:10.1002/jccs.199900103.
- (27) Cismas, C.; Gimisis, T. Exo-N-[2-(4-Azido-2,3,5,6-Tetrafluorobenzamido)ethyl]-dCa Novel Intermediate in the Synthesis of dCTP Derivatives for Photoaffinity Labelling. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1336–1339. doi:10.1016/j.tetlet.2007.12.083.
- (28) Kaloudis, P.; Paris, C.; Vrantza, D.; Encinas, S.; Raul, P.; Miranda, M. A.; Gimisis, T. Photolabile N -Hydroxypyrid-2(1H)-One Derivatives of Guanine Nucleosides : A New Method for Independent Guanine Radical Generation. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 2, 4965–4972. doi:10.1039/b909138f.

- (29) Kaloudis, P.; Leondiadis, L.; Gimisis, T.; Vougioukalakis, C.; Orfanopoulos, M.; Gasparutto, D.; Cadet, J.; Encinas, S.; Paris, C.; Miranda, M. A. Modification of Guanine with Photolabile N - Hydroxypyridine-2(1H)-Thione: Monomer Synthesis , Oligonucleotide Elaboration , and Photochemical Studies. *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 2371–2386. doi:10.1002/hlca.200690220.
- (30) Kraszewski, A.; Chimie, D.; Delort, A. M.; Teoule, R.; Recherche, D.; Grenoble, D. Synthesis of *N*⁴-Mono and Dialkyl-2'-deoxycytidines and Their Insertion into an Oligonucleotide. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 (7), 861–864. doi:10.1016/S0040-4039(00)84121-0.
- (31) Wempen, I.; Duschinsky, R.; Kaplan, L.; Fox, J. J. Thiation of Nucleosides.IV.The Synthesis of 5-Fluoro-2'-deoxycytidine and Related Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83 (23), 4755–4766. doi:10.1021/ja01484a016.
- (32) Fox, J. J.; Van Praag, D.; Wempen, I.; Doerr, I. L.; Cheong, L.; Knoll, J. E.; Eidinoff, M. L.; Bendich, A.; Bosworth Brown, G. Thiation of Nucleosides. 1 1 . Synthesis of 5-Methyl-2 '-Deoxycytidine and Related Pyrimidine Nucleosides'. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81 (1), 178–187. doi:10.1021/ja01510a042.
- (33) Lin, T. S.; Mancini, W. R. Synthesis and Antineoplastic Activity of 3'-Azido and 3'-Amino Analogues of Pyrimidine Deoxyribonucleoside. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 26 (4), 544–548. doi:10.1021/jm00358a016.
- (34) Divakar, K J and Reese, C. B. 4-(1,2,4-Triazol-1-Yl)- and 4-(3-Nitro-1,2,4-Triazol-1-Yl)-1-(β-D-2,3,5-Tri-O-Acetyl arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-Ones. Valuable Intermediates in the Synthesis of Derivatives of 1-(β-D-Arabinofuranosyl)cytosine (Ara-C). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1, 1171–1176. doi:10.1039/P19820001171.
- (35) Kamaike, K.; Takahashi, M.; Utsugi, K.; Tomizuka, K. An Efficient Method for the Synthesis of [4-15N] Cytidine and [6-15N] Adenosine Derivatives from Uridine and Inosine. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (I), 91–94. doi:10.1016/0040-4039(94)02173-9.
- (36) Akula, H. K.; Kokatla, H.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Schols, D.; Balzarini, J.; Yang, L.; Lakshman, M. K. Biomolecular Chemistry Facile Functionalization at the C4 Position of Pyrimidine Nucleosides via Amide Group Activation. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, No. 15, 1130–1139. doi:10.1039/c6ob02334g.
- (37) Ueda, J Fox, T. Nucleosides. XVII. Pyrimidinyl Amino Acids. *Pyrimidinyl Amin. Acids* **1963**, 178 (1859), 697–701.
- (38) Maddess, L. M.; Carter, R. SNAr Reactions of 2-Methylthio-4-Pyrimidinones in Pivalic Acid: Access to Functionalized Pyrimidinones and Pyrimidines. *Synthesis (Stuttg).* **2012**, 44, 1109–1118. doi:10.1055/s-0031-1289744.
- (39) Seebach, D. Methods of Reactivity Umpolung. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1979**, 18 (4), 239–258. doi:10.1002/anie.197902393.

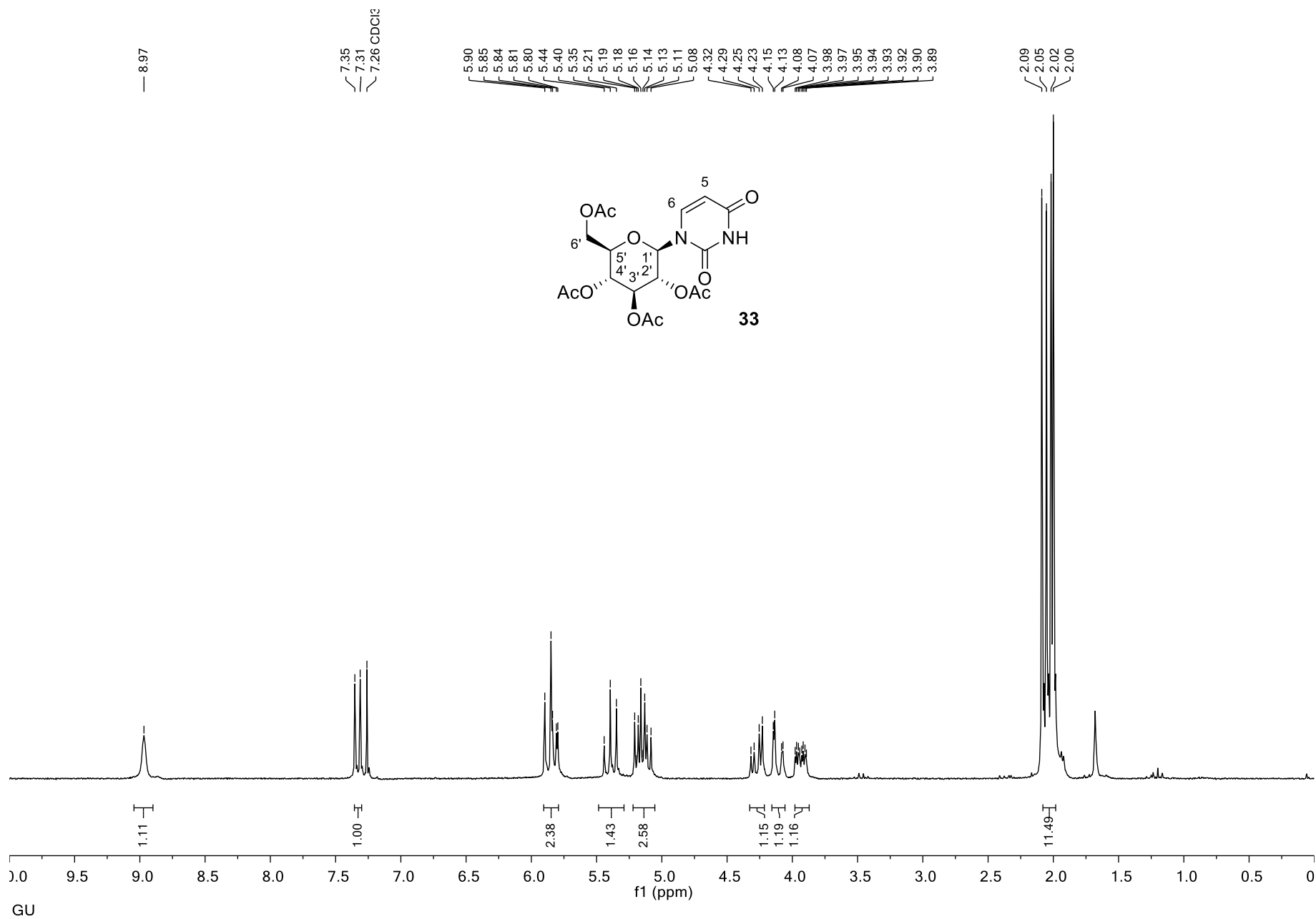
- (40) Sano, T.; Kaya, K. Synthesis of N-(1-Nitropyren-6-yl and 8-yl)-2'-deoxyribonucleosides. *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, 8 (5), 699–702. doi:10.1021/tx00047a009.
- (41) Dai, Q.; Ran, C.; Harvey, R. G. Regioselective Arylation of 2'-Deoxyribonucleosides on Amido or Imino Sites by Copper (II) -Mediated Direct Coupling with Arylboronic Acids. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1764–1771. doi:10.1016/j.tet.2005.11.072.
- (42) Ruiz-castillo, P.; Buchwald, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2016**. doi:10.1021/acs.chemrev.6b00512.
- (43) Mamais, M.; Kouloumoundra, V.; Smyrli, E.; Grammatopoulos, P.; Chrysina, E. D.; Gimisis, T. Synthesis of N⁴-Aryl-β-D-Glucopyranosylcytosines : A Methodology Study. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5549–5552. doi:10.1016/j.tetlet.2015.08.037.
- (44) Πετροπούλου, Ι. Μοριακή Πρόσδεση Και Ποσοτικές Σχέσεις Δομής Δράσης Σε Συνθετικά Παράγωγα β-D-Γλυκοκυρανόζης, Αναστολέων Της Φωσφορυλάσης Του Γλυκογόνου, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2016.
- (45) Μπρουμίδης, Ε.; Γιαννόπουλος, Ν. Ανάπτυξη Συνθετικής Μεθοδολογίας Για Τη Σύνθεση N¹-(β-D-Γλυκοκυρανοζυλο)-N⁴-(2-Αρυλο-1,3-Διοξοϊσοινδολιν-5-Υλο)κυτοσινών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2016.
- (46) Karimi-Jaberi, Z.; Amiri, M. An Efficient and Inexpensive Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles in Water Using Boric Acid at Room Temperature. *E- J. Chem.* **2012**, 9 (1), 167–170. doi:10.1155/2012/793978.
- (47) Shi, L.; Wu, T.; Wang, Z.; Xue, J.; Xu, Y. Discovery of N-(2-Phenyl-1H -Benzo[D]Imidazol-5-yl) Quinolin-4-Amine Derivatives as Novel VEGFR-2 Kinase Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 84, 698–707. doi:10.1016/j.ejmech.2014.07.071.
- (48) René, O.; Souverneva, A.; Magnuson, S. R.; Fauber, B. P. Efficient Syntheses of 2-Fluoroalkylbenzimidazoles and -Benzothiazoles. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (3), 201–204. doi:10.1016/j.tetlet.2012.09.069.
- (49) Chari, M. A.; -Mosaa, Z.-A.; Shobha, D.; Malayalama, S. Synthesis of Multifunctionalised 2-Substituted Benzimidazoles Using Copper (II) Hydroxide as Efficient Solid Catalyst. *Int. J. Org. Chem.* **2013**, 3 (December), 243–250. doi:10.4236/ijoc.2013.34035.
- (50) Alaimo, R. J.; Spencer, C. F.; Sheffer, J. B.; Storrin, R. J.; Hatton, C. J.; Kohls, R. E. Synthesis and Anthelmintic Activity of a Series of Imidazo[4,5-F]quinolin-9-Ols. *J. Med. Chem.* **1978**, 21 (3), 298–300.
- (51) Ridley, H. F.; Spickett, R. G. W.; Timmis, G. M. New Synthesis of Benzimidazoles and Aza-Analogs. *J. Eterocyclic Chem.* **1965**, 2 (4), 453–

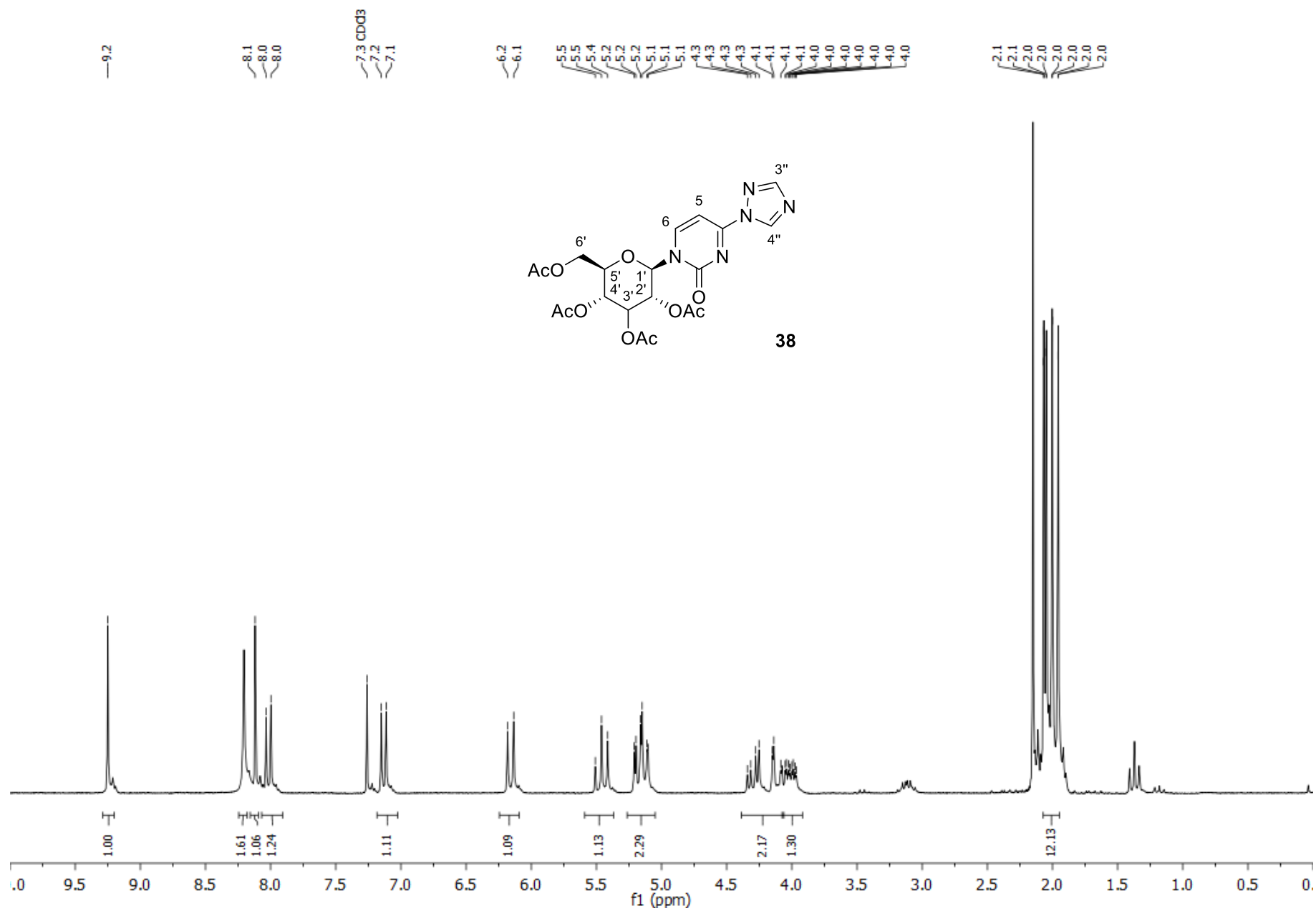
456. doi:10.1002/jhet.5570020424.
- (52) Eren, B.; Bekdemir, Y. Simple, Mild, and Highly Efficient Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles and Bisbenzimidazoles. *Quim. Nova* **2014**, 37 (4), 643–647. doi:10.5935/0100-4042.20140096.
 - (53) Skerlj, R. T.; Lansbury, P. T.; Good, A. C.; Bourque, E. M. Substituted imidazo[1,5-A]pyrimidines and Their Use in the Treatment of Medical Disorders. JoseeWO2016/73889, 2016.
 - (54) Bailleux, V.; Vallee, L.; Nuyts, J.-P.; and Vamecq, J. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some N-Phenylphthalimides. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42 (9), 1817–1821.
 - (55) Davood, A.; Shafaroodi, H.; Amini, M.; Nematollahi, A.; Shirazi, M. Design , Synthesis and Protection Against Pentylene-tetrazole-Induced Seizure of N -Aryl Derivatives of the Phthalimide Pharmacophore. *Med. Chem. (Los. Angeles)*. **2012**, 8 (5), 953–963.
 - (56) Drew, H. D. K.; Pearman, F. H. The Effect of Substituents on the Closure of Phthalhydrazides to 5- and 6-Membered Rings. *Chemilumin. Org. Compd. Part II* **1930**, No. 26.
 - (57) Sandmeyer, T. Über Die Ersetzung Der Amid-Gruppe Durch Chlor in Der Aromatischen Substanzen. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft banner* **1884**, 17 (2), 1633–1635. doi:10.1002/cber.18840170219.
 - (58) Abou-Elkhair, R. A. I.; Netzel, T. L. Synthesis of Two 8- [(Anthraquinone-2-Yl) -Linked]-2'-Deoxyadenosine 3'-Benzyl Hydrogen Phosphates for Studies of Photoinduced Hole Transport in DNA. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2005**, 24 (2), 85–110. doi:10.1081/NCN-51894.
 - (59) Zarei, A.; Hajipour, A. R.; Khazdooz, L. A One-Pot Method for the Iodination of Aryl Amines via Stable Aryl Diazonium Silica Sulfates Under Solvent-Free Conditions. *Synthesis (Stuttg)*. **2008**, 6, 941–944. doi:10.1055/s-0028-1087981.
 - (60) Häupler, B.; Burges, R.; Friebe, C.; Janoschka, T.; Schmidt, D.; Wild, A.; Schubert, U. S. Poly (exTTF): A Novel Redox-Active Polymer as Active Material for Li-Organic Batteries. *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, 1367–1371. doi:10.1002/marc.201400167.
 - (61) Κωτσόγιαννη-Τεφτσόγλου, Ι. Α.; Μαυρέας, Κ. Φ. Σύνθεση Πουρίνο - Και πυριμιδινό-β-D-Γλυκοπυρανοζυλο πυριμιδινών με τη μέθοδο υποκατάστασης Του 1,2,4-τριαζολίου ως αναστολείς της Φωσφορυλάσης Του Γλυκογόνου., Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2014.
 - (62) Εμμανουήλ, Ε.; Μηναδάκης, Μ.-Π. Σύνθεση παραγώγων β-D-γλυκοπυρανοζυλο πυριμιδινών ως πιθανών αναστολέων της Φωσφορυλάσης του γλυκογόνου και φωτομετρικός προσδιορισμός pKa αναστολέων του καταλυτικού κέντρου, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2017.

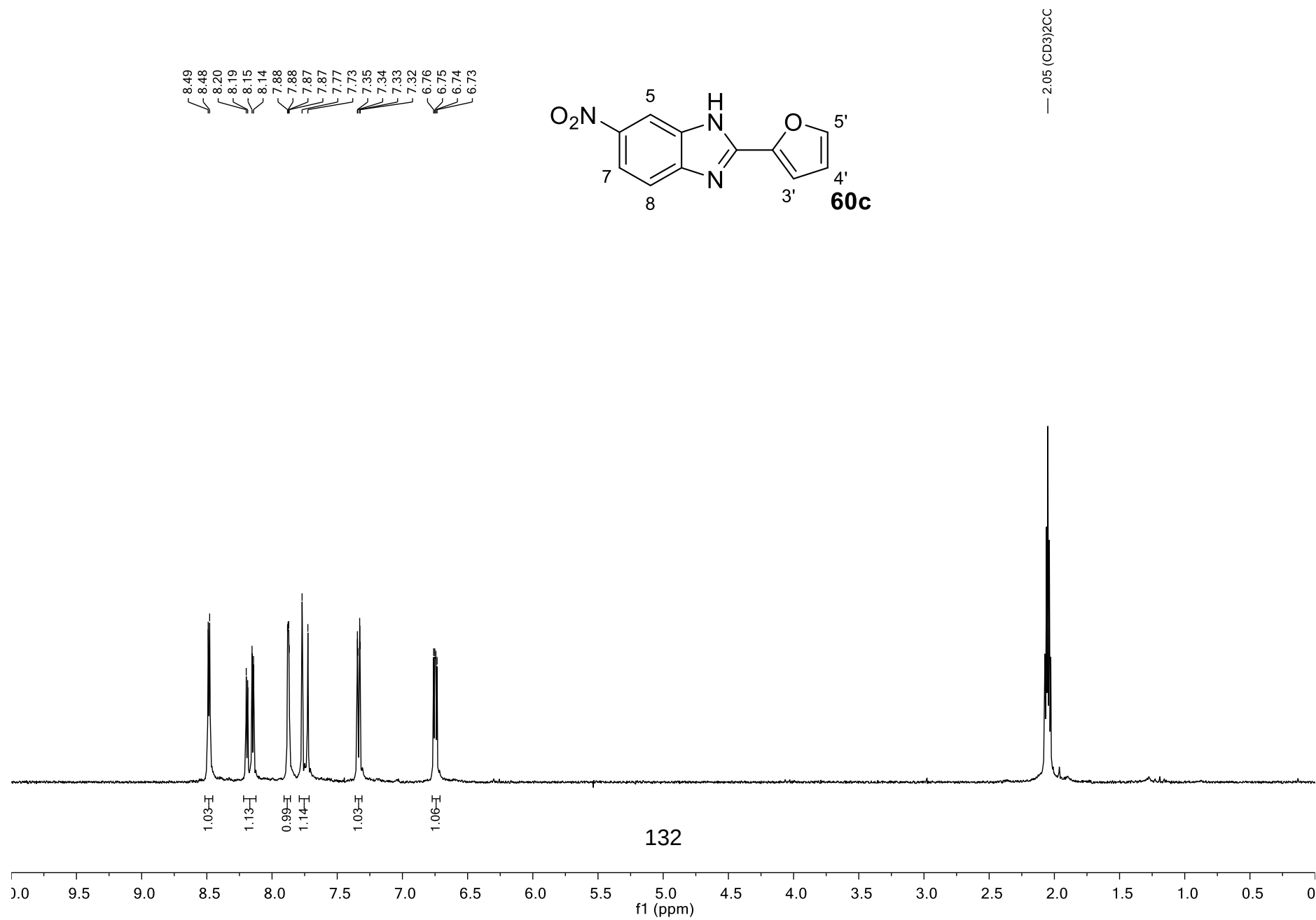
- (63) Liang, C.; Ju, W.; Ding, S.; Sun, H.; Mao, G. Supplementary Materials : Effective Synthesis of Nucleosides Utilizing Acetyl-Glycosyl Chlorides as Glycosyl Donors in the Absence of Catalyst : Mechanism Revision and Application to Silyl-Hilbert-Johnson Reaction. *Molecules* **2017**, No. 22, 84. doi:10.3390/molecules22010084.
- (64) Amatore, C.; Jutand, A. Role of Dba in the Reactivity of Palladium (0) Complexes Generated in Situ from Mixtures of Pd (Dba) and Phosphines. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 180, 511–528.
- (65) Zemplén, G.; Kunz, A. Studien Über Amygdalin, IV: Synthese Des Natürlichen l-Amygdalins. *Chem. Ber.* **1924**, 57b, 1357.
- (66) You, W.; Wang, L.; Wang, Q.; Yu, L. Synthesis and Structure / Property Correlation of Fully Functionalized Photorefractive Polymers. *Macromolecules* **2002**, 35, 4636–4645. doi:10.1021/ma020078v.
- (67) He, Q.; Liang, Y.; Xu, C.; Yao, X.; Cao, H.; Yao, H. Highly Regioselective, Acid Catalyzed , Three-Component Cascade Reaction for the Synthesis of 2-Aminopyridine-Decorated Imidazo [1,2-a] Pyridine Highly Regioselective , Acid Catalyzed , Three-Component Cascade the. *ACS Comb. Sci.* **2019**. doi:10.1021/acscombsci.8b00149.

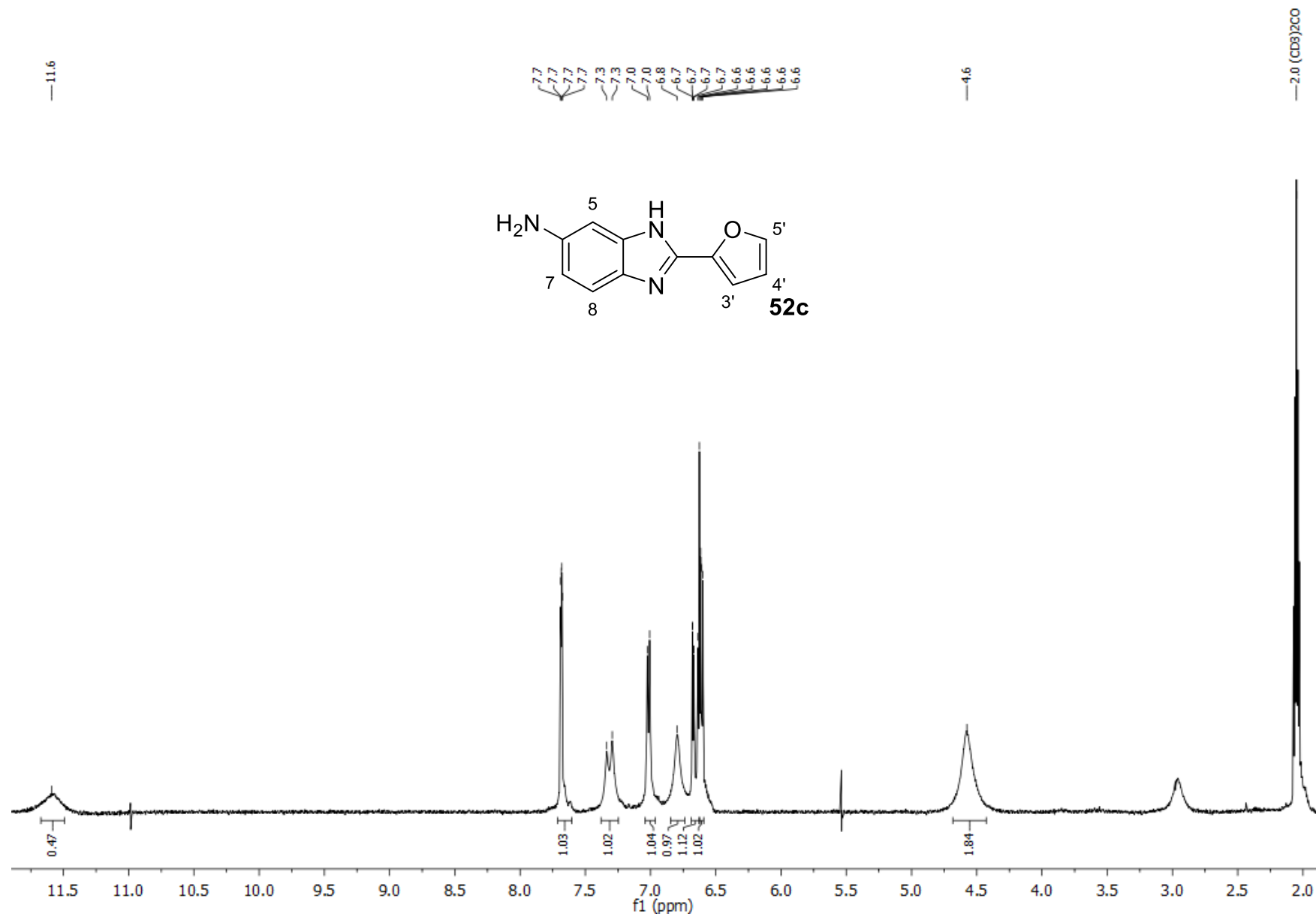
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

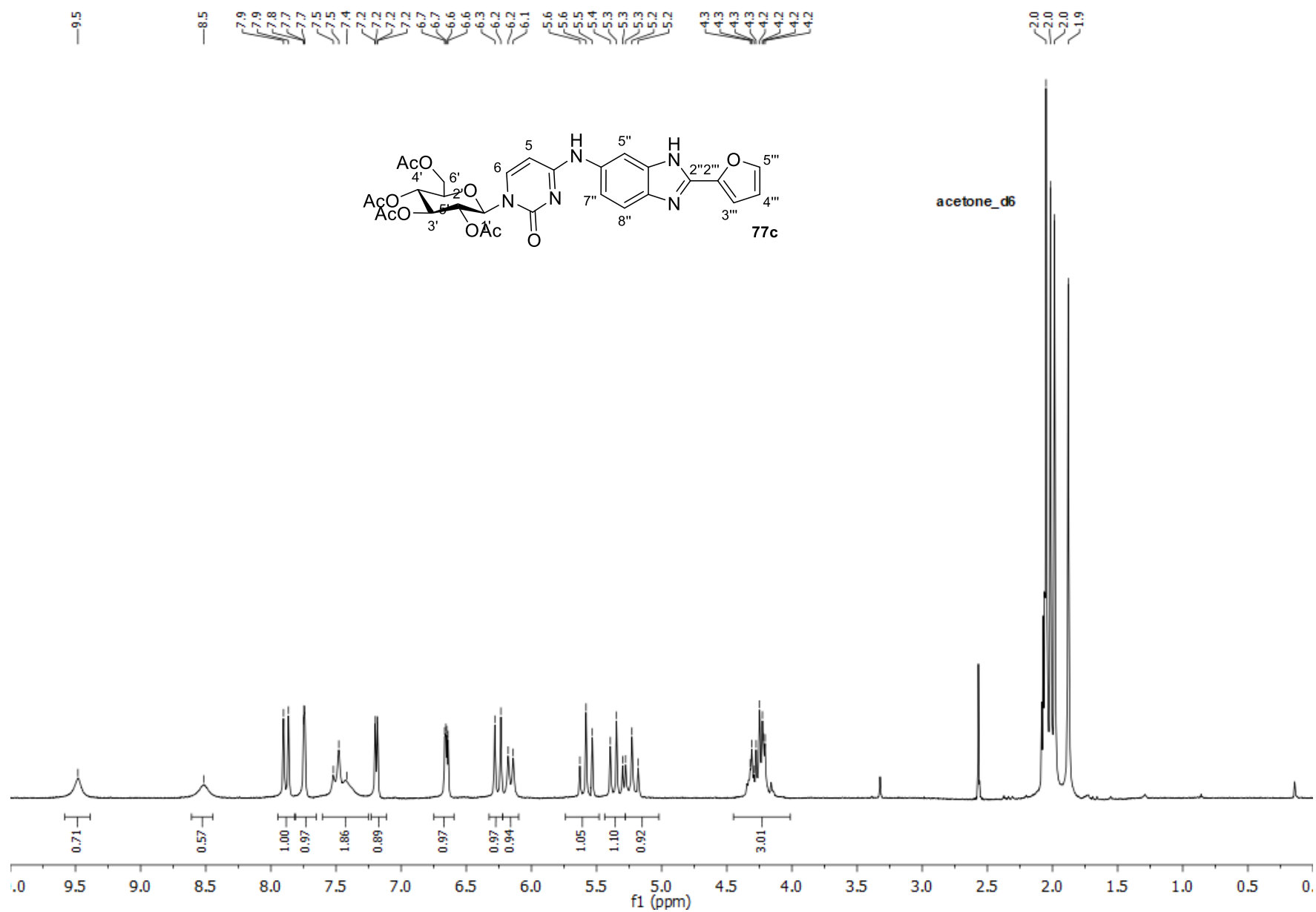
Φασματοσκοπικά Δεδομένα

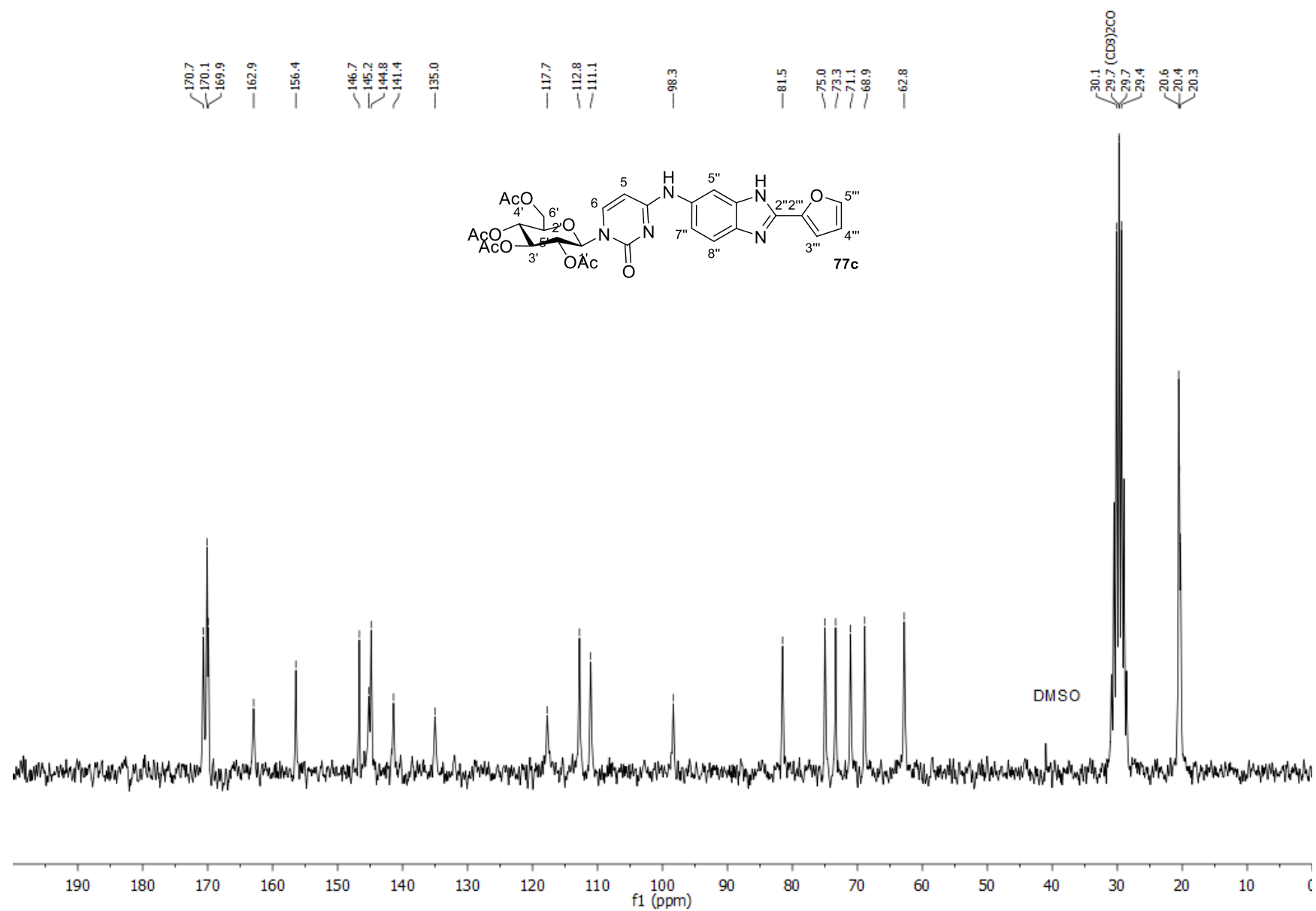


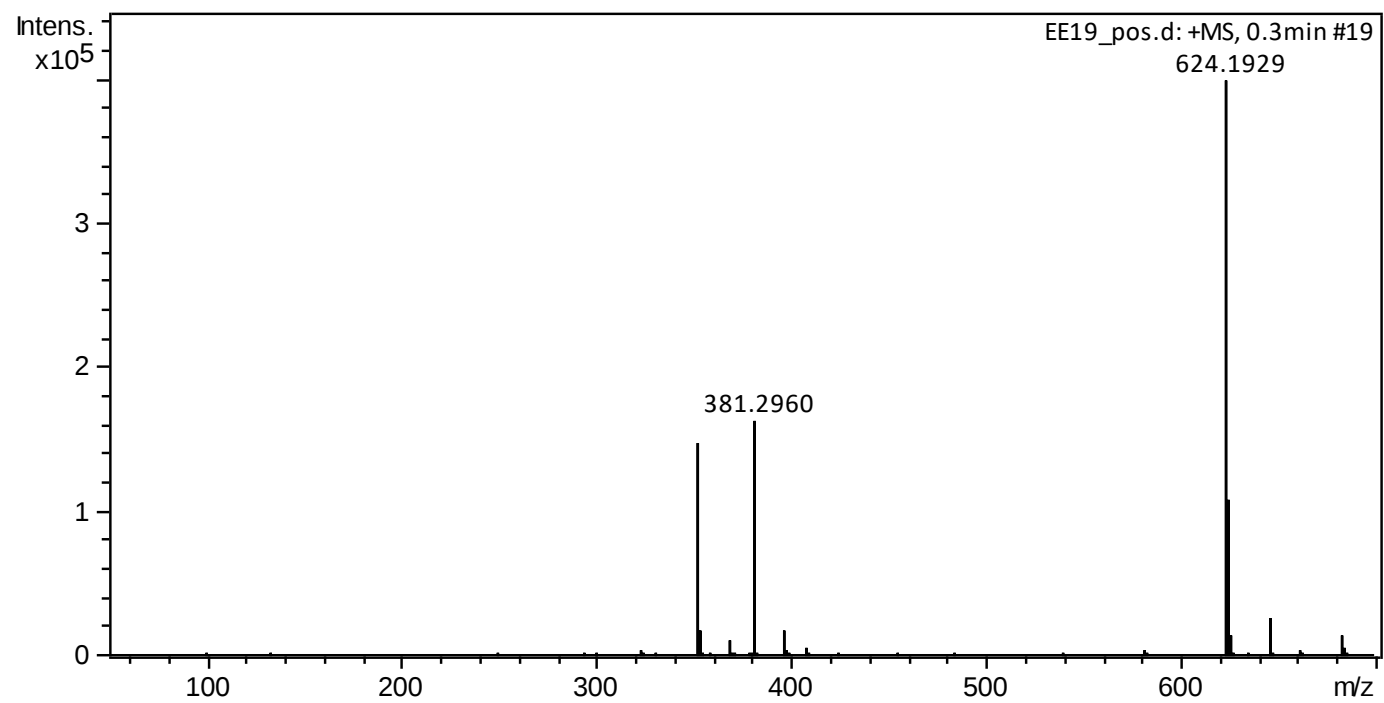
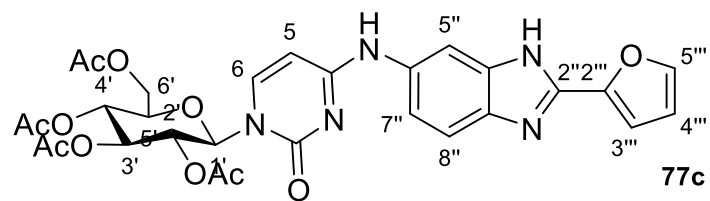


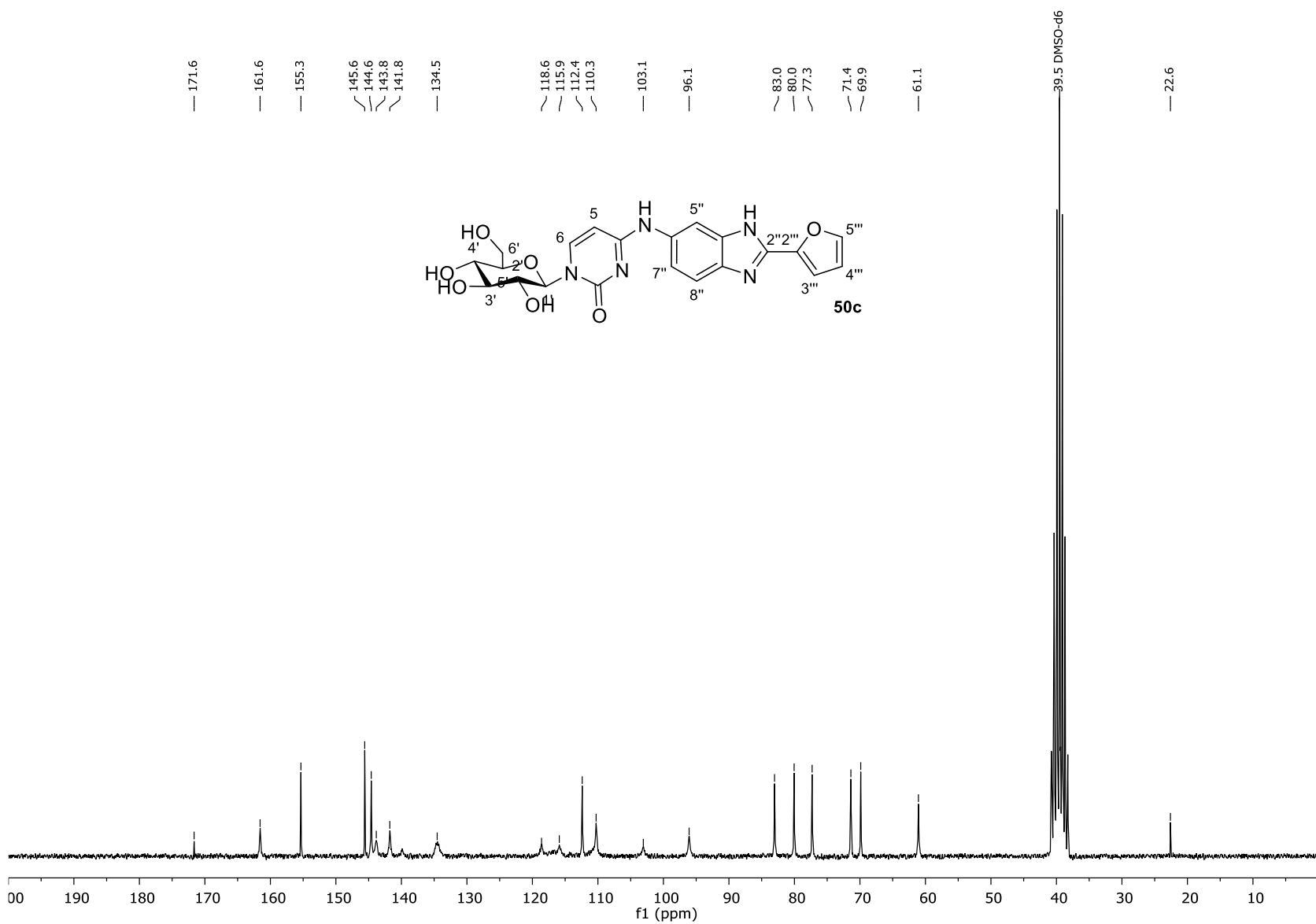


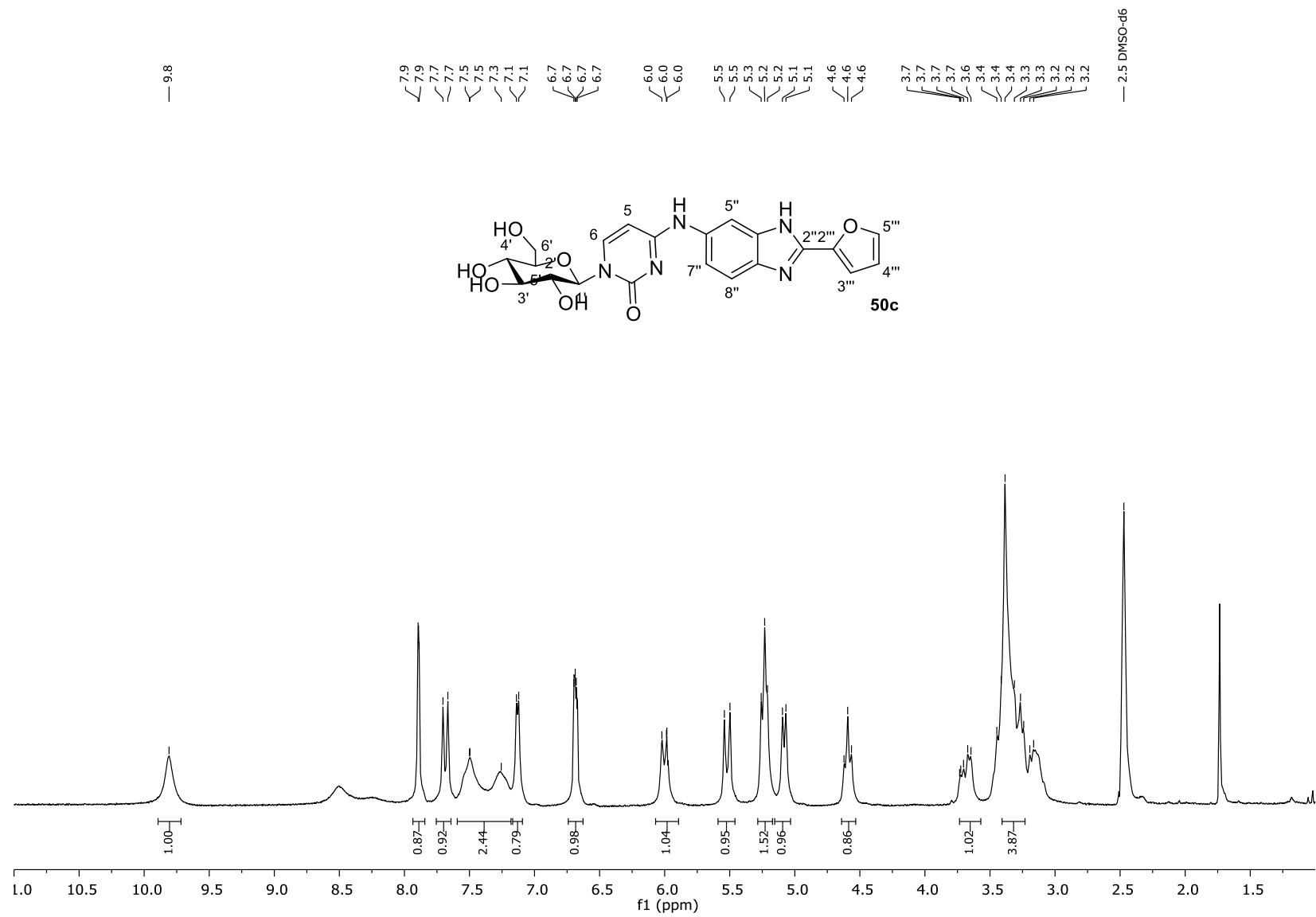


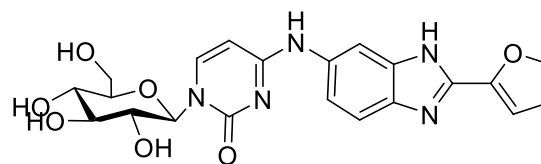




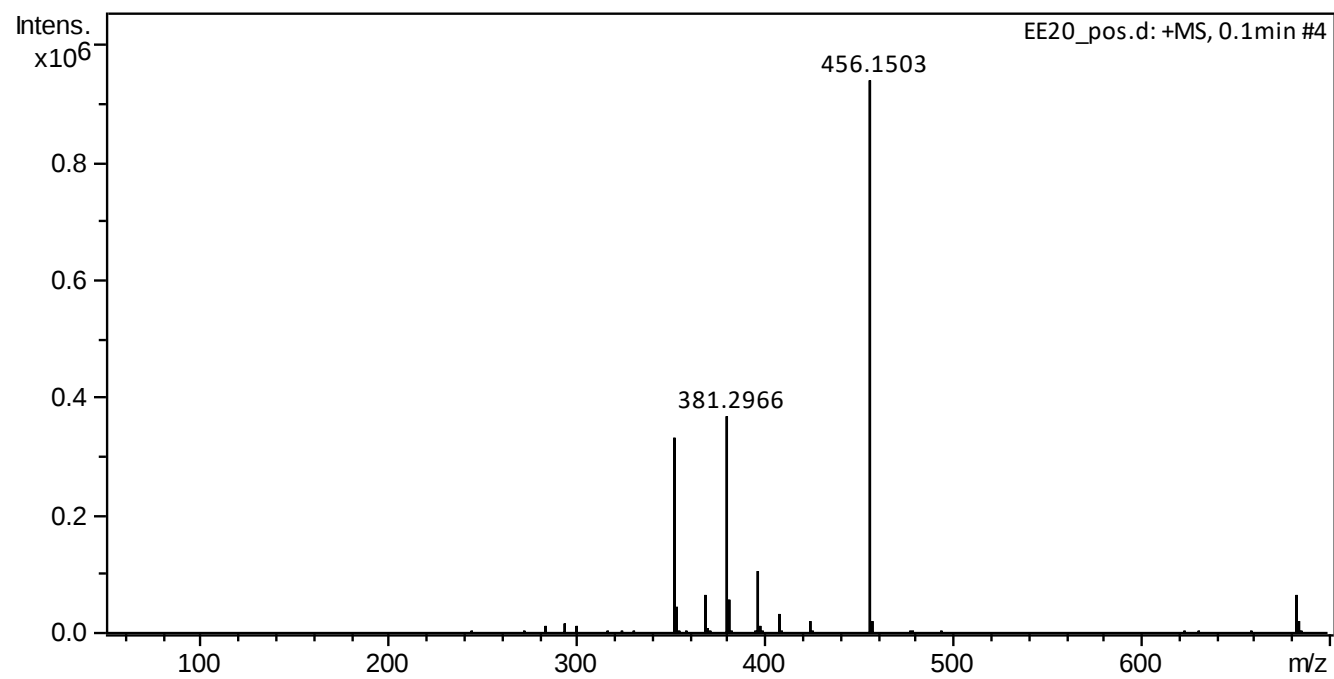








Exact Mass: 455,1441



8.8
8.8
8.8
8.8
8.8
8.8
8.3
8.3
8.3
8.2

