

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΓΕΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ»**

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

**ΤΙΤΛΟΣ: Μελέτη Μηχανισμού Σχηματισμού N^3 -Υποκατεστημένων 2H-
Πυριδο-[1,2,α][1,3,5]-τριαζινο-2,4-(3H)-διονών και Ανάπτυξη
Πρωτοκόλλων Σύνθεσης N^4 -Αρυλο- N^1 -(β-D-
γλυκοπυρανοζυλο)κυτοσινών.**

ΓΙΩΡΓΟΣ ΑΤΣΑΒΕΣ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2020

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

ΤΙΤΛΟΣ: Μελέτη Μηχανισμού Σχηματισμού Ν³-Υποκατεστημένων 2H-Πυριδο-[1,2,α][1,3,5]-τριαζινο-2,4-(3H)-διονών και Ανάπτυξη Πρωτοκόλλων Σύνθεσης Ν⁴-Αρυλο-Ν¹-(β-D-γλυκοκυρανοζυλο)κυτοσινών.

ΑΤΣΑΒΕΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

A.M.:181503

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Γκιμήσης Αθανάσιος, Καθηγητής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αθανάσιος Γκιμήσης, Καθηγητής

Βικτωρία Μαγκριώτη, Αναπληρώτρια καθηγήτρια

Γιώργος Βουγιουκαλάκης, Αναπληρωτής καθηγητής

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

9/10/2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο πρώτο μέρος της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε διερεύνηση του πιθανού μηχανισμού παραγωγής 2H-πυριδο-[1,2-α]-[1,3,5]-τριαζινο-2,4-(3H)-δίων από την αντίδραση υδροξυκαρβαμύλο-παραγώγων αμινοξέων παρουσία τρισφωσγενίου και πυριδίνης, μιας πρότυπης μεθοδολογίας που έχει αναπτυχθεί στο εργαστήριό μας. Για το σκοπό αυτό συντέθηκε το μεθοξυκαρβαμύλο παράγωγο του αιθυλεστέρα της γλυκίνης, αντίδραση του οποίου οδήγησε σε ένα νέο προϊόν το οποίο χαρακτηρίστηκε πλήρως. Ταυτόχρονα πραγματοποιήθηκε η σύνθεση ενός υδροξυκαρβαμύλο-παραγώγου δευτεροταγούς αμίνης (μορφολίνης) και υποβλήθηκε στις συνθήκες της παραπάνω αντίδρασης σε μια προσπάθεια απομόνωσης ενός πιθανού προτεινόμενου ενδιάμεσου. Τα παραπάνω πειράματα παρέχουν στοιχεία που βοηθούν στη διαλεύκανση του μηχανισμού της αντίδρασης.

Στα δεύτερο μέρος της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε εφαρμογή δύο νέων πρωτοκόλλων σύνθεσης N^4 -αρυλο- N^1 -(β-D-γλυκοπυρανοζυλο)κυτοσινών ως πιθανών αναστολέων του καταλυτικού κέντρου της φωσφορυλάσης τους γλυκογόνου. Στη Μέθοδο A, η σύνθεση των μορίων στόχων στηρίζεται στο στάδιο κλειδί σε μια αντίδραση τύπου Buchwald-Hartwig ακετυλο-προστατευμένης β-D-γλυκοπυρανοζυλοκυτοσίνης με αρυλο-ιωδίδια παρουσία καταλύτη παλλαδίου. Στη Μέθοδο B, γίνεται χρήση όξινων συνθηκών, και συγκεκριμένα παρουσία πιβαλικού οξέος πραγματοποιείται υποκατάσταση 4-(1,2,4-τριαζολ-1-υλο)-παραγώγων πυριμιδινών από αρυλαμίνες. Τα παραπάνω πειράματα βοήθησαν στην επέκταση των εφαρμογών των δύο μεθόδων και έδωσαν χρήσιμα συμπεράσματα ως προς την ευρύτητα της κάθε μεθόδου.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Οργανική Σύνθεση

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αναστολείς, φωσφορυλάση του γλυκογόνου, ισατίνη, αντίδραση Buchwald-Hartwig, 2H-πυριδο-[1,2-α]-[1,3,5]-τριαζινο-2,4-(3H)-διόνη..

ABSTRACT

The first part of this master thesis deals with the investigation of the possible mechanism of formation of 2H-pyrido-[1,2- α]-[1,3,5]-triazino-2,4-(3H)-diones through the reaction of *N*-(hydroxycarbamoyl) derivatives of amino acids in the presence of triphosgene and pyridine. For this purpose, the methoxycarbamoyl derivative of ethyl glycinate was synthesized and allowed to react under the above conditions, leading to a new product that was fully characterized. Furthermore the synthesis of a hydroxycarbamoyl derivative of a secondary amine (morpholine) was performed and the product was subjected to the same conditions in an attempt to isolate a key postulated intermediate of the proposed mechanism. The above experiments provided evidence that aided the clarification of the reaction mechanism.

In the second part of the present thesis, two new protocols were applied to the synthesis of N4-aryl-N1-(β -D-glucopyranosyl)-cytosines, as potential inhibitors for the catalytic site of glycogen phosphorylase. In Method A, the synthesis of the target compounds is based, on the key step, on a Buchwald-Hartwig-type reaction of acetyl-protected β -D-glucopyranosylcytosine with aryl iodides in the presence of a Palladium catalyst. In Method B, protic acid conditions are used and specifically, in the presence of pivalic acid, a substitution reaction of 4-(1,2,4-triazol-1-yl) pyrimidine derivatives from arylamines takes place. The above experiments helped to expand the application of the two methods with new substrates and gave useful conclusions on the scope of each method.

SUBJECT AREA: ORGANIC CHEMISTRY

KEYWORDS: Inhibitors, glycogen phosphorylase, isatin, Buchwald-Hartwig reaction, 2H-pyrido-[1,2- α]-[1,3,5]-triazin-2,4-(3H)-dione.

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, 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, την αναπληρωτή καθηγήτρια κυρία Βικτωρία Μαγκριώτη, καθώς και τον επίκουρο καθηγητή κύριο Γεώργιο Βουγιουκαλάκη για τις εύστοχες υποδείξεις και συμβουλές. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Δρ. Εσθήρ Σακκή για τη λήψη των φασμάτων μαζών ESI-MS.

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 Κατερίνα Δαλαλάκη και για την υποστήριξη της εντός και εκτός εργαστηρίου, καθώς επίσης και την υποψήφια διδάκτορα Ειρήνη Εμμανουήλ για τις πολύτιμες συμβουλές, την ψυχολογική υποστήριξη και την υπομονή της κατά την διάρκεια τόσο της εκπόνησης όσο και της συγγραφής της παρούσας εργασίας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω και την οικογένεια μου για την αμέριστη συμπαράσταση τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1	ΜΕΡΟΣ Α.....	21
1.1	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	21
1.2	ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	23
1.3	Υποκατεστημένες Ουρίες.....	23
1.3.1	N-υδροξουρίες	27
1.3.2	Βιολογική και βιομηχανική δράση υποκατεστημένων ουριών	29
1.4	1,3,5-Τριαζίνες και παράγωγα.....	30
1.4.1	1,3,5-τριαζινο-2,4-(1H, 3H)-διόνες και παράγωγά τους	32
2	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ	35
2.1	Σύνθεση N-υδροξουρίας 1b και N-μεθοξουρίας 1c	36
2.1.1	Αντίδραση του υδροξυκαρβαμοϋλο- και μεθοξυκαρβαμοϋλο-γλυκινικού αιθυλεστέρα με BTC, παρουσία πυριδίνης	39
2.2	Προσπάθεια σύνθεσης υποκατεστημένων πυριδινών στη 2-θέση.....	45
3	Συμπεράσματα.....	49
4	ΜΕΡΟΣ Β.....	50
4.1	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	50
4.2	ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	52
4.3	Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου (GP)	52
4.3.1	Δομή και φυσιολογία του ενζύμου	52
4.3.2	Ο ρόλος της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 53	
4.3.3	Σύνθεση αναστολέων της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου.....	54
4.4	Πυριμιδίνες	55
4.4.1	Υποκατάσταση της N ⁴ -θέσης πυριμιδινών	57
4.4.2	Αντίδραση Buchwald-Hartwig σύζευξης αμινών με αρυλοϊωδίδια.....	61
4.5	Χρήση της αντίδρασης υποκατάστασης στο εργαστήριο μας	62
5	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ	65

5.1	Σύνθεση ετεροκυκλικών αρυλαμινών και αρυλοϊωδιδίων για την εφαρμογή των μεθόδων A και B.....	65
5.1.1	Σύνθεση αρυλοϊωδιδίων.....	65
5.2	Αντίδραση σύζευξης.....	74
5.2.1	ΜΕΘΟΔΟΣ Α.....	74
5.2.2	ΜΕΘΟΔΟΣ Β: Σύζευξη παρουσία πιβαλικού οξέος.....	76
5.3	Αποπροστασία της 71g.....	80
5.4	Κινητική μελέτη του αναστολέα 66a	82
6	Συμπεράσματα.....	83
7	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	85
7.1	Γενικό πειραματικό μέρος.....	85
7.1.1	Όργανα και διατάξεις.....	85
7.2	Πειραματικές μέθοδοι	86
8	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	115
9	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ.....	127

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 1c σε DMSO-d_6	39
Εικόνα 2. Σύγκριση φασμάτων ^1H -NMR (CDCl_3) της νέας ένωσης 52(A) και της ένωσης 2a(B).....	41
Εικόνα 3. Φάσμα ^1H NMR (A) της ένωσης 2a και (B) της νέας ακαθάριστης αρωματικής ένωσης σε DMSO-d_6	42
Εικόνα 4. Φάσμα COSY της ένωσης 52.....	43
Εικόνα 5. Φάσματα HMBC της ένωσης 52.....	44
Εικόνα 6. Φάσμα HMBC της ένωσης 2a	44
Εικόνα 8. Κρυσταλλογραφική δομή της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου(GP).....	53
Εικόνα 9. ^1H NMR της ένωσης 73g σε DMSO-d_6	69
Εικόνα 10. Σύγκριση ^{13}C NMR (DMSO-d_6) της ένωσης 105 με την αντίστοιχη πρόβλεψη (Μπονα)	72
Εικόνα 11. Φάσμα ESI-MS της ένωσης 105.....	72
Εικόνα 12. ^1H NMR της ένωσης 72 σε CDCl_3	73
Εικόνα 13. ^1H NMR της ένωσης 71g σε DMSO-d_6	80
Εικόνα 14. ^1H NMR της ένωσης 66a σε DMSO-d_6	81

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Μέθοδοι σύνθεσης N-υδροξυ και N-μεθοξουριών	38
Πίνακας 2. Συνθήκες απομόνωσης 54a.....	47
Πίνακας 3. Αντιδράσεις ιωδίωσης. ⁹¹	66
Πίνακας 4. Αντιδράσεις σύζευξης τύπου Buchwald-Hartwig.....	75
Πίνακας 5. Αποτελέσματα σύζευξης.....	78
Πίνακας 6 Σύγκριση όλων των μεθόδων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην περίπτωση του φλουορενίου.....	83

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα. 1. Σύνθεση τριαζινο-2,4-(3H)-δινών παρουσία BTC και πυριδίνης.....	21
Σχήμα. 2. Προτεινόμενος μηχανισμός «Ο» σχηματισμού της ένωσης 46 από το Μ.Δ.Ε Κ. Δούκα.....	21
Σχήμα. 3 Συνθετικό πρωτόκολλο του Izdebski.	23
Σχήμα. 4 Σύνθεση ασύμμετρων ουριών με τη χρήση φωσγενίου.	24
Σχήμα. 5 Παρασκευή <i>N,N</i> -μη συμμετρικών ουριών από <i>N</i> -OC προστατευμένες πρωτοταγείς αμίνες και ανιλίνες.	25
Σχήμα 6. Συνθετικό σχήμα του Battey, Santhakumar.....	25
Σχήμα 7. Παράγωγα τετρα-υποκατεστημένων ουριών	26
Σχήμα 8. Σύνθεση υποκατεστημένων ουριών με τη χρήση τριαλογονοακετοχλωριδίων. 26	
Σχήμα 9. Μετάθεση Hoffman.	27
Σχήμα 10. Γενικός τύπος <i>N</i> -υδροξουρίας.....	27
Σχήμα 11. Σύνθεση υδροξουρίας, από αντίδραση αμινών με τετρ-βουτυλομεσιτυλενοσουλφονυλοξυ-καρβαμικό εστέρα	28
Σχήμα 12. Γενικό συνθετικό σχήμα παρασκευής <i>N</i> -υδροξουριών από την ομάδα του Paz και την ομάδα του Zeng.....	28
Σχήμα 13. Τρόποι σύνθεσης <i>N</i> -υδροξυ και <i>N</i> -μεθοξουριών από την ομάδα Biswas ²¹ και Bridger.	29
Σχήμα. 14. Οι τρεις ισομερείς μορφές της τριαζίνης.....	30
Σχήμα 15. Ο σχηματισμός 2,4 διυποκατεστημένων <i>s</i> -τριαζινών από αμιδίνες και <i>N,N</i> -διμεθυλοφορμαμιδοδισουλφακεταλη.	31
Σχήμα 16. Συνθετικές στρατηγικές για παράγωγα τριαζίνης	31
Σχήμα 17. Συνθετικό πλάνο Gopalsam και Yang.	32
Σχήμα 18. <i>N</i> ⁶ υποκατεστημένες 2H-πυριδο[1,2-α]- [1,3,5] -τριαζινο-2,4-(3H)-διόνες	33
Σχήμα 19. Σύνθεση και υποκατάσταση της 2H-πυριδο-[1,2,α]- [1,3,5]-τριαζινο-2,4-(3H)-διόνη.	33
Σχήμα 20. Σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος με τη χρήση ισοκυανικού χλωροκαρβονυλίου..	33
Σχήμα 21. . Συνθήκες: i) 1,4 διοξάνη, 5 ώρες θέρμανση, 73%.	34
Σχήμα 22. Συνθετική μέθοδος των Fiksdahl και Wentrup.....	34

Σχήμα 23. Εναλλακτικός μηχανισμός σύνθεσης N ³ -2H-πυριδο-[1,2,α]-[1,3,5]-τριαζινο-2,4-(3H)-διονών.	35
Σχήμα. 24 Προτεινόμενος μηχανισμός για την απομόνωση του ενδιαμέσου V	36
Σχήμα 25. Ρετροσυνθετική απεικόνιση των επιθυμητών ενώσεων-στόχων.....	36
Σχήμα 26. Συνθετικές προσεγγίσεις στα επιθυμητά προϊόντα 1a,1b.	37
Σχήμα. 27 Αντίδρασης της ένωσης 1b για σχηματισμό της ένωσης 2a παρουσία BTC και πυριδίνης.	39
Σχήμα 28. Προτεινόμενες δομές του ενδιαμέσου και αναμενόμενα προϊόντα αρωματοποίησης μετά από θέρμανση.....	40
Σχήμα 29. Ρετροσυνθετική απεικόνιση για το σχηματισμό 2-υποκατεστημένων πυριδινών.	45
Σχήμα 30. Αναμενόμενο προϊόν με τη χρήση 1-μορφολινο-3-υδροξουρίας ως υπόστρωμα στην αντίδραση παρουσία τρισφωσγενίου και πυριδίνης.	45
Σχήμα 31. Σύνθεση N-οξουριών από την ομάδα του Allen.	45
Σχήμα 32. Απομόνωση της 1-μορφολινο-3-υδροξουρίας.	46
Σχήμα 33. Βιβλιογραφικές αναφορές σύνθεσης του προϊόντος 54a.	46
Σχήμα 34. Γενική δομή αναστολέων.....	50
Σχήμα. 35. Γνωστοί συμπυκνωμένοι ετεροαρωματικοί υποκαταστάτες στη θέση N ⁴ της κυτιδίνης, με ισχυρές σταθερές αναστολής της GP.....	50
Σχήμα 36. Ρετροσυνθετικό σχήμα των δύο στρατηγικών που αναπτύχθηκαν πρόσφατα στο εργαστήριο μας.	51
Σχήμα 37. Αντίδραση φωσφορυλάσης του γλυκογόνου από τη GP2.	52
Σχήμα 38. . Γλυκοζιτικά ανάλογα φυσικών νουκλεοζιτών ως αναστολείς της GP.....	54
Σχήμα 39. Υποκατάσταση της N ⁴ -θέσης της κυτοσίνης με ακριδόνη οδηγεί τη μείωση της IC ₅₀ στα 72 nM	55
Σχήμα 40. . Οι πιο γνωστές πυριμιδίνες.....	55
Σχήμα 41. Αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης του πυριμιδινικού δακτυλίου της ουρακίλης.	56
Σχήμα 42. Η 5-φθορο-ουρακίλη χρησιμοποιείται ως αντικαρκινικό φάρμακο μέχρι και σήμερα.....	56
Σχήμα 43. Διχλωρίωση της 6-τριφθοροουρακίλης.	57
Σχήμα 44. Σύνθεση της κυτιδίνης από τους Hibert-Johnson.	58

Σχήμα 45. Two step, one pot σύνθεση ενεργοποίηση και υποκατάσταση (i) πυριδίνη, τριαζοροξικός ανυδρίτης, 24 ώρες, 0 °C-θ.δ., ii) πενταφθοροφαινόλη, 48 ώρες, θ.δ., iii) R-NH ₂ , 1,4-διοξάνιο).....	58
Σχήμα 46. Σύνθεση της 2'-δεοξυ-5-μεθυλοκυτιδίνης από το Sung (i) 1,2,4 τριαζολιο,C ₆ HCl ₃ O ₂ P, πυριδίνη, θ.δ., 3 μέρες, ii)NH ₄ OH, 1,4-διοξάνιο, θ.δ., 1 ώρα)	59
Σχήμα 47. . Συνθήκες: i) 4,4 ισοδύναμα TBDMS-Cl, 8.8 ισοδύναμα ιμιδαζολίου, ξηρό DMF, 24 ώρες, 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%.....	59
Σχήμα. 48. Σύνθεση και υποκατάσταση 2'-δεοξυ-4-θειουριδίνης.	60
Σχήμα 49. Ενεργοποιημένα παράγωγα θυμιδίνης.(80a-b, 80c, 80d, 80e, 80f)	60
Σχήμα 50. Συνθετικό πρωτόκολλο των Maddess&Carter.	61
Σχήμα. 51. Αντίδραση τύπου Buchwald-Hartwig από την ομάδα του Wakabayashi.	62
Σχήμα 52. Ενεργοποιημένα παράγωγα β-D-γλυκοκυρανόζυλο ουρακίλης.	62
Σχήμα. 53. . Συνθήκες i) HMDS, (NH ₄) ₂ SO ₄ , 120 °C 5 ώρες, ποσοτικά, ii) Ac ₂ O, οξικό οξύ, iii) TMSOTf, DCE, 85 °C, 1 ώρες, 75%, iv) 1,2,4-τριαζόλιο, POCl ₃ , Et ₃ N, 0°C, 85%, v) RNH ₂ , Silica gel, MW.	63
Σχήμα 54. . Βελτιστοποιημένο πρωτόκολλο σύζευξης.	64
Σχήμα 55. Μεθοδολογία Stolle.	68
Σχήμα 56. Σύνθεση 5-ιωδοϊσατίνης.	69
Σχήμα 57. Προτεινόμενος μηχανισμός για το σχηματισμό της 5-ιωδοϊσατίνης.	70
Σχήμα 58. Προσπάθεια αναγωγής της 5-νιτροϊσατίνης	71
Σχήμα 59. Αναγωγή της 5-νιτροϊσατίνης με αντίδραση υδρογόνωσης.	71
Σχήμα 60. Αμινόλυση του ενδιαμέσου 74.....	73
Σχήμα 61. Υποκατάσταση με στρατηγική αντίστροφης πολικότητας.....	74
Σχήμα 62 Πιβαλικό οξύ.	77
Σχήμα. 63. Πυρηνόφιλη προσβολή αρυλαμινών στο τριαζολο-παράγωγο.....	77
Σχήμα 64. Υποστρώματα που δοκιμάστηκαν με τη χρήση πιβαλικού οξέος.....	78
Σχήμα. 65. Απομάκρυνση των προστατευτικών ακετυλο-ομάδων της ένωσης 71g.	81
Σχήμα 66. Συγκεντρωτικό σχήμα παραγώγων που συντέθηκαν και με τις δύο μεθόδους στη παρούσα εργασία (σε μωβ) και σε προηγούμενο Μ.Δ.Ε (σε μπλε).	84

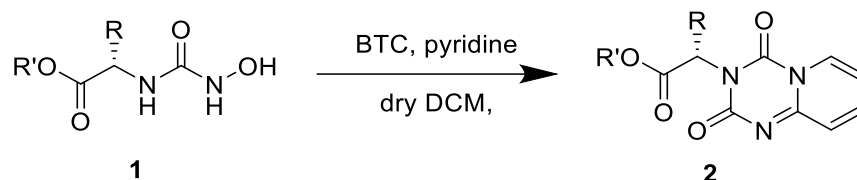
ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο εργαστήριο ορθολογικού σχεδιασμού φαρμάκων του 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 2018 και ολοκληρώθηκε τον Ιούλιο του 2020.

1 ΜΕΡΟΣ Α

1.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

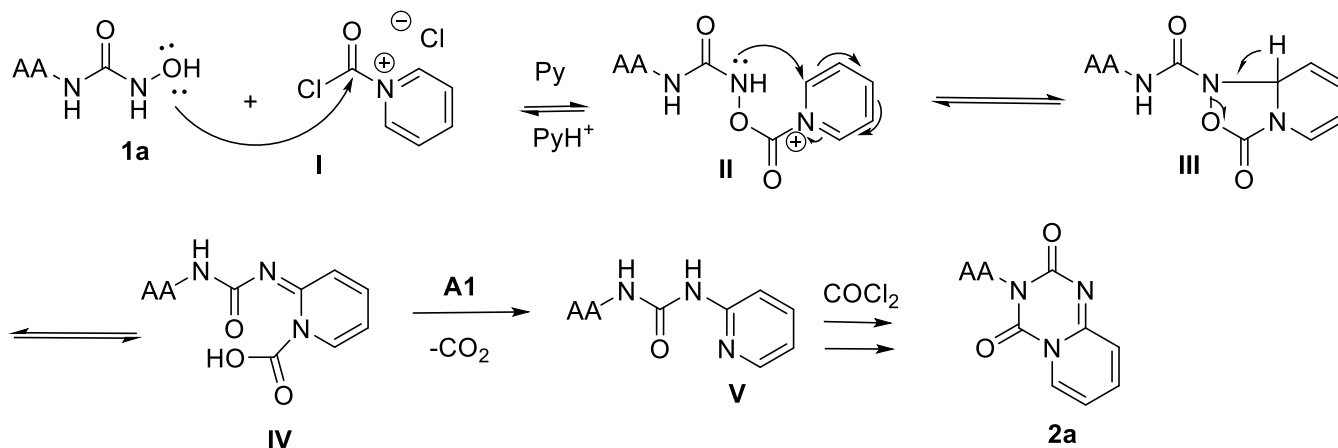
Ο στόχος στο πρώτο μέρος του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης ήταν η διερεύνηση του μηχανισμού σύνθεσης 2H-πυριδο-[1,2-α]-[1,3,5]-τριαζινο-2,4-(3H)-διονών (**2**) μέσω της αντίδρασης υδροξυκαρβαμυλο-παραγώγων αμινοξέων παρουσία τρισφωσγενίου [BTC, Bis(Trichloromethyl) Carbonate] και πυριδίνης (**Σχήμα 1**).



Σχήμα. 1. Σύνθεση τριαζινο-2,4-(3H)-διονών παρουσία BTC και πυριδίνης.

Στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής της υποψήφιας διδάκτωρος Βερόνικας Τσουλουγκιάν ανακαλύφθηκε η παραπάνω αξιοσημείωτη αντίδραση και συντέθηκε ένας αριθμός παραγώγων **2** με τη χρήση μια πρωτότυπης μεθοδολογίας.

Ο μηχανισμός αυτής της αντίδρασης μελετήθηκε στα πλαίσια του Μ.Δ.Ε του κ. Κωνσταντίνου Δούκα¹ με τη χρήση θεωρητικών-DFT (Density Functional Theory) υπολογισμών με τη χρήση του προγράμματος Gaussian98. Από την παραπάνω μελέτη προτάθηκε ο μηχανισμός που φαίνεται στο **Σχήμα 2**.



Σχήμα. 2. Προτεινόμενος μηχανισμός «O» σχηματισμού της ένωσης 46 από το Μ.Δ.Ε Κ. Δούκα.¹

Ο προτεινόμενος μηχανισμός «O» θεωρεί ως πρώτο βήμα την αντίδραση του οξυγόνου της N-υδροξυ ομάδας με το ενεργοποιημένο από τη πυριδίνη τριφωσγένιο (**Σχήμα 2**). Σε μια

εναλλακτική ανάλυση που πραγματοποιήσαμε στη παρούσα εργασία θεωρήσαμε τη πιθανότητα της αντίδρασης ενός από τα 2 άζωτα της ουρίας με το ενεργοποιημένο τριφωσγένιο στο πρώτο στάδιο της αντίδρασης και σχεδιάσαμε παράγωγα για την επιβεβαίωση ή απόρριψη του κάθε μηχανισμού όπως θα αναλυθεί στο Κεφάλαιο των αποτελεσμάτων. Παρακάτω θα αναλυθούν οι βιβλιογραφικές μέθοδοι σύνθεσης των υποκατεστημένων ουριών και τριαζίνων.

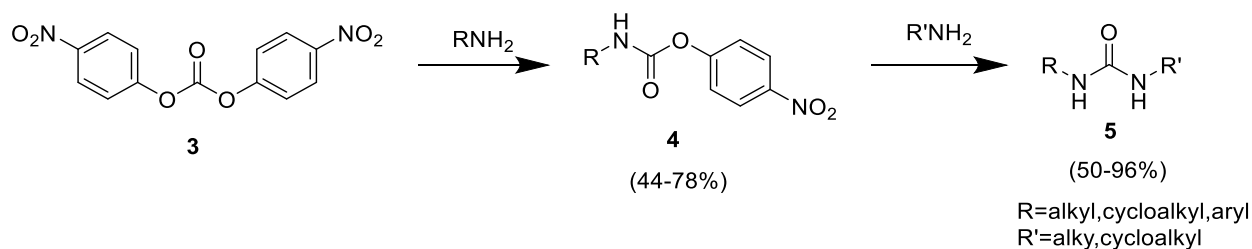
1.2 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.3 Υποκατεστημένες Ουρίες

Οι ουρίες είναι μια τάξη οργανικών ενώσεων με τον τύπο $(R_2N)_2CO$ όπου $R = H$, αλκύλιο, αρύλιο κλπ. Έτσι, εκτός από την περιγραφή μιας συγκεκριμένης χημικής ένωσης $((H_2N)_2CO)$, η ουρία είναι το όνομα μιας λειτουργικής ομάδας που βρίσκεται σε πολλές ενώσεις και υλικά πρακτικού και θεωρητικού ενδιαφέροντος. Γενικά οι ουρίες είναι άχρωμα κρυσταλλικά στερεά, τα οποία, λόγω της παρουσίας λιγότερων δεσμών υδρογόνου, παρουσιάζουν σημεία τήξης χαμηλότερα από αυτά της ίδιας της ουρίας.

Οι οργανικές ενώσεις αυτής της κατηγορίας αναφέρθηκαν από πολύ νωρίς αφού ήδη από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα ο Wurtz² το 1848 έλαβε μια συμμετρική διμεθυλουρία για πρώτη φορά με κατεργασία ισοκυανικού μεθυλεστέρα με νερό. Ένας αρχικός τρόπος σύνθεσης προέκυψε μέσω της αποικοδόμησης των ουριών σε αμμωνία και ισοκυανικό οξύ και στη συνέχεια η αντίδραση με αμίνες για σχηματισμό μονοϋποκατεστημένων ουριών.

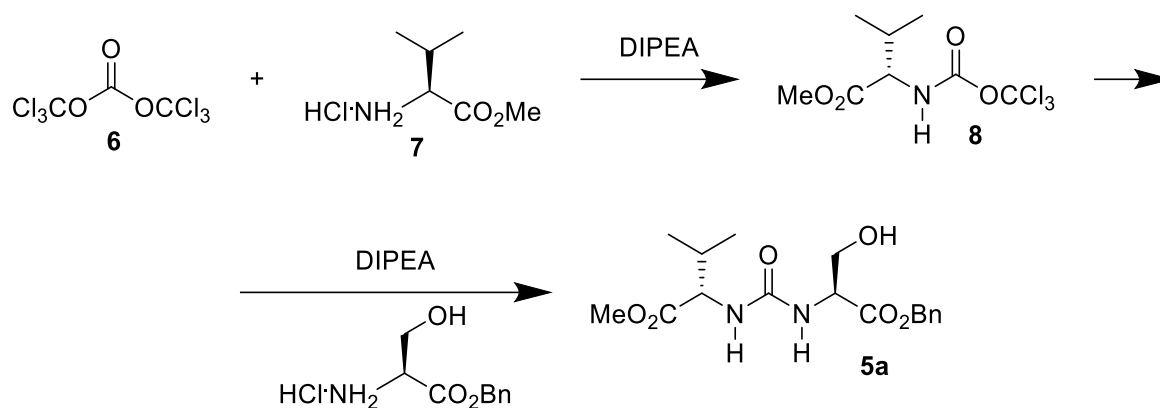
Το 1875 ο Michler³ παρατήρησε το σχηματισμό μιας υποκατεστημένης ουρίας με αντίδραση μιας αμίνης με φωσγένιο ($COCl_2$) μέσω ενός ενδιάμεσου καρβαμοϋλοχλωριδίου. Οι αντιδράσεις πρωτοταγών και δευτεροταγών αμινών με φωσγένιο αποτέλεσε έναν από τους πιο σημαντικούς τρόπους σύνθεσης *N*-αλκυλο/άρυλο υποκατεστημένων ουριών. Λόγω της υψηλής τοξικότητας του φωσγενίου και των ισοκυανικών εστέρων με την πάροδο του χρόνου ανακαλύφθηκαν νέοι μέθοδοι σύνθεσης υποκατεστημένων ουριών. Χαρακτηριστικά αναφέρεται από τον Izdebski⁴ το 1989 η χρήση του δις(4-νιτροφαινυλο)ανθρακικού για τη σύνθεση μιας σειράς ενώσεων συμμετρικών και ασύμμετρων ουριών (**Σχήμα 3**).



Σχήμα 3 Συνθετικό πρωτόκολλο του Izdebski.⁴

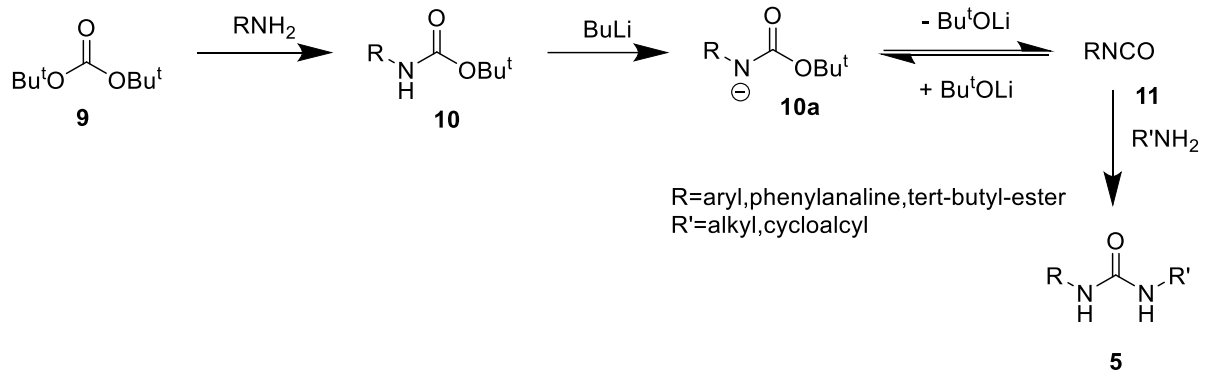
Το 1993 η ομάδα του Majer και Randad⁵ χρησιμοποίησε το τριφωσγένιο ένα κρυσταλλικό στερεό, με μοριακό τύπο $C_3Cl_6O_3$, παρουσία βάσης για τη μετατροπή του υδροχλωρικού μεθυλεστέρα

της βανιλίνης σε μια ασύμμετρη ουρία (**5a**) με απόδοση 89% μέσω μιας τυπικής διαδοχικής αντίδρασης τριών συστατικών όπως φαίνεται στο **Σχήμα 4**.



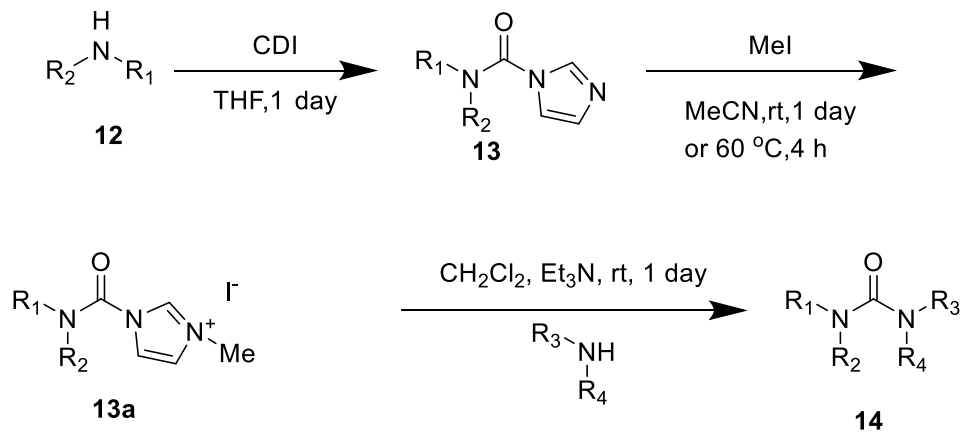
Σχήμα. 4 Σύνθεση ασύμμετρων ουριών με τη χρήση φωσγενίου.⁵

Ένα ακόμα παράδειγμα για τη σύνθεση τέτοιων ενώσεων έδωσε η ομάδα Lamothe, Perez⁶ με τη χρήση του δι-τερτ-βουτυλοδιανθρακικού εστέρα, μιας κλασσικής αντίδρασης, που χρησιμοποιείται για την προστασία της αμινομάδας στις *N*-BOC-πρωτοταγείς αμίνες **10** με υψηλή απόδοση και εκλεκτικότητα (**Σχήμα 5**). Τα ενδιάμεσα **10** μπορούν να μετατραπούν σε ασύμμετρες υποκατεστημένες ουρίες με αντίδραση με μια δεύτερη αμίνη. Η αντίδραση απαιτεί τη χρήση ισχυρών βάσεων για τη μετατροπή των ενώσεων τύπου **10** στο ισοκυανικό εστέρα **11** και στη συνέχεια προσθήκη μίας δεύτερης αμίνης παρέχει την τελική ασύμμετρη ουρία σε υψηλές αποδόσεις (**Σχήμα 5**). Στη σύνθεση αυτή αποδείχθηκε αργότερα ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν και πιο ήπιες οργανικές βάσεις όπως η 4-διμεθυλαμινοπυριδίνη (DMAP), δίνοντας τα επιθυμητά προϊόντα σε εξαιρετικές αποδόσεις (80-99%) με ανάδευση του μίγματος της αντίδρασης για 14 ώρες στους 40 °C.⁷ Ο κρίσιμος ρόλος των ισοκυανικών εστέρων ως ενδιάμεσων στην προσέγγιση αυτή επιβεβαιώνεται από μια λεπτομερή μηχανιστική μελέτη που κατέδειξε ότι τα καρβαμικά είναι παραπροϊόντα που δεν μετατρέπονται σε ουρίες.

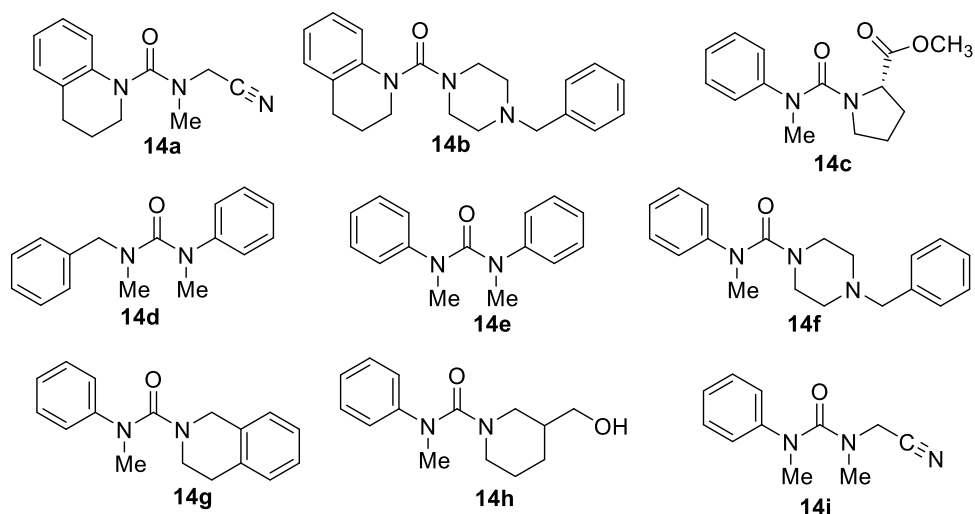


Σχήμα. 5 Παρασκευή *N,N*-μη συμμετρικών ουριών από *N*-BOC προστατευμένες πρωτοταγείς αμίνες και ανιλίνες.⁶

Το 1998 οι Santhakumar, Battey⁸ ανέπτυξαν ένα νέο πρωτόκολλο για τη σύνθεση ασύμμετρων τρι- και τετρα-υποκατεστημένων ουριών με τη χρήση του εμπορικά διαθέσιμου αντιδραστήριου *N,N* καρβονυλοδιιμιδαζολίου. Το καρβαμυλιμιδαζόλιο που προκύπτει μέσω της αντίδρασης του CDI με μια δευτεροταγή αμίνη, ακολουθείται από αλκυλίωση με MeI. Προσθήκη μιας δεύτερης δευτεροταγούς αμίνης στο αντίστοιχο άλας του ιμιδαζολίου, **13a** σε θερμοκρασία δωματίου δίνει τα επιθυμητά προϊόντα με εξαιρετικές αποδόσεις. (Σχήμα 6,7)

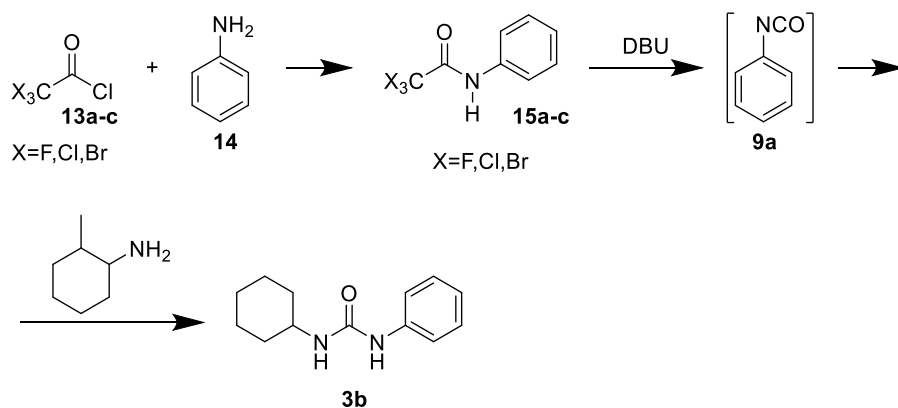


Σχήμα 6. Συνθετικό σχήμα του Battey, Santhakumar⁸



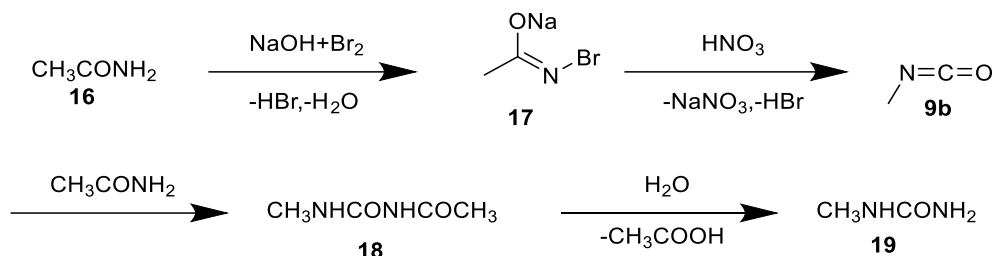
Σχήμα 7. Παράγωγα τετρα-υποκατεστημένων ουριών⁸

Ένα επιπλέον πρωτόκολλο αναπτύχθηκε από την ομάδα του Braverman.⁹ Σε αυτήν την περίπτωση γίνεται χρήση τριαλογονοακετυλοχλωριδίων τα οποία μπορούν να μετατραπούν ποσοτικά στα αντίστοιχα τριαλογονοακεταμίδια **15a-c** (80-90%) αφού αντιδράσουν με κατάλληλες αρωματικές ή αλειφατικές αμίνες (**Σχήμα 8**). Αυτές οι ενώσεις αντιδρούν με διαφορετικές αλειφατικές αμίνες παρουσία βάσης DBU δίνοντας ασύμμετρες ουρίες. Σύμφωνα με το μηχανισμό της αντίδρασης, οι ρυθμοί της αντίδρασης των ενδιαμέσων **15a-c** με βάσεις παρουσιάζουν ισχυρή εξάρτηση από τη φύση της τριαλογονομεθυλομάδας. Το μεγάλο πλεονέκτημα της σύνθεσης αυτής σε σχέση με άλλες μεθοδολογίες που χρησιμοποιούν διαθέσιμα τριαλογονοακεταμίδια είναι ότι δε χρειάζεται την απομόνωση των τοξικών ισοκυανικών εστέρων.



Σχήμα 8. Σύνθεση υποκατεστημένων ουριών με τη χρήση τριαλογονοακετοχλωριδίων.⁹

Αξιοσημείωτη παραμένει η Μετάθεση Hoffman¹⁰ (Hoffman Rearrangement) ο οποίος το 1881 παρατήρησε ότι η αντίδραση αμιδίων με βρώμιο παρουσία βάσης οδηγεί στο σχηματισμό 1,3-αλκυλακυλουριών, οι οποίες μετατρέπονται σε αλκυουρίες παρουσία νιτρικού οξέος.

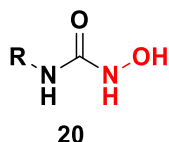


Σχήμα 9. Μετάθεση Hoffman.¹⁰

Οι αντίστοιχες *N,N'*-διαλκυλο-*N'*-αρυλουρίες λαμβάνονται σε απόδοση 20-60% από αρωματικά αμιδικά οξέα και δευτεροταγείς αμίνες παρουσία υπερχλωριούχου καλίου.

1.3.1 *N*-υδροξουρίες

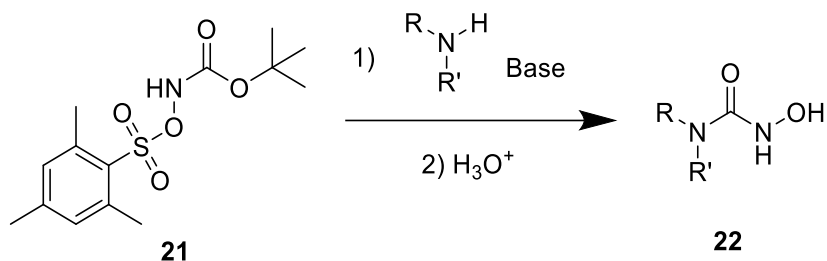
Οι *N*-αλκυλο-*N*-υδροξουρίες είναι μια ομάδα οργανικών ενώσεων με μια σχετική βιολογική δραστηριότητα. Η λειτουργική ομάδα της υδροξουρίας αλληλεπιδρά με μια ποικιλία πρωτεϊνών δημιουργώντας χηλικά σύμπλοκα και συμμετέχοντας σε αντιδράσεις οξειδοαναγωγής¹¹. Η απλή *N*-υδροξουρία βρίσκει εφαρμογές σήμερα για τη θεραπεία πολλών ειδών καρκίνων και της δρεπανοκυτταρικής ανемίας.^{12,13}



Σχήμα 10. Γενικός τύπος *N*-υδροξουρίας.

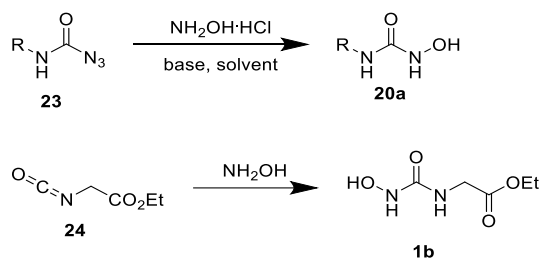
Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί διάφοροι τρόποι σύνθεσης αυτής της ομάδας οργανικών ενώσεων. Ο πιο χαρακτηριστικός τρόπος για τη σύνθεση είναι από αμίνες με ακυλίωση μέσω της χρήσης φωσγενίου ή τριφωσγενίου, και στη συνέχεια υδροξυλαμίνωση του ενδιάμεσου καρβαμυλοχλωριδίου ή ισοκυανικού εστέρα με υδροξυλαμίνη παρουσία βάσης.¹⁴ Ένας εναλλακτικός τρόπος σύνθεσης είναι η αντίδραση μιας αμίνης με 4-νιτροφαινυλο-χλωροφορμικό ανιόν και επίδραση με υδροξυλαμίνη για τη παραλαβή του τελικού προϊόντος, αν και σε χαμηλή απόδοση 30% και για τα δύο στάδια αντίδρασης.¹⁵

Η αντίδραση μίας αμίνης με ενώσεις όπως είναι τα *N*-υδροξυκαρβαμικά φαινύλια,¹⁶ *N*-βενζυλοξυκαρβαμικούς εστέρες¹⁷ (που ακολουθείται από αναγωγή) ή *N*-μεσιτυλενοσουλφονυλοξυκαρβαμικό, τερτ-βουτυλεστέρα,¹⁸ που ακολουθείται από όξινη υδρόλυση (**Σχήμα 11**) επίσης δίνουν καλά αποτελέσματα σε συγκεκριμένες περιπτώσεις.



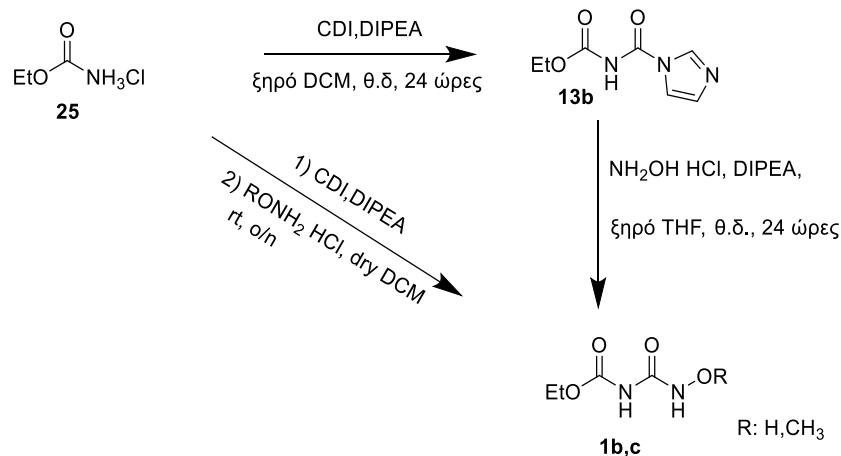
Σχήμα 11. Σύνθεση υδροξουρίας, από αντίδραση αμινών με τερτ-βουτυλομεσιτυλενοσουλφονυλοξυκαρβαμικό εστέρα¹⁸

Πιο πρόσφατα παρουσιάστηκε ένας ακόμη τρόπος παρασκευής *N*-υδροξουριών από την ομάδα του Paz¹⁹ όπου χρησιμοποιήθηκαν καρβαμυλο-αζίδια και καρβαμυλο-νιτρίλια (γνωστά και ως κυανοφορμαμίδια) παρουσία υδροξυλαμίνης και βάσης ενώ και η ομάδα του Zeng²⁰ έχει παρασκευάσει τέτοιες ενώσεις με τη χρήση αιθυλοισοκυανικού εστέρα παρουσία υδροξυλαμίνης.



Σχήμα 12. Γενικό συνθετικό σχήμα παρασκευής *N*-υδροξουριών από την ομάδα του Paz¹⁹ και την ομάδα του Zeng.²⁰

Μια ενδιαφέρουσα μεθοδολογία για τη σύνθεση *N*-υδροξουριών από αμινοξέα, την οποία και χρησιμοποιήσαμε στο πειραματικό μας, έχει αναφερθεί από την ομάδα του Biswas²¹ και περιλαμβάνει την αντίδραση μεταξύ τροποποιημένων πεπτιδίων παρουσία καρβοδιιμιδαζολίου, βάσης DIPEA και υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης μέσω μιας τυπικής διαδοχικής αντίδρασης δύο σταδίων όπως φαίνεται στο **Σχήμα 13**. Τέλος, η ομάδα του Bridger²² ανέπτυξε μια παρόμοια μεθοδολογία σχηματισμού *N*-υδροξουριών χωρίς απομόνωση του ιμιδαζολυλο καρβαμικού ενδιάμεσου, παρουσία βάσης DIPEA δίνοντας εξαιρετικές αποδόσεις όπως φαίνεται στο **Σχήμα 13**.



Σχήμα 13. Τρόποι σύνθεσης N-υδροξυ και N-μεθοξουριών από την ομάδα Biswas²¹ και Bridger.²²

1.3.2 Βιολογική και βιομηχανική δράση υποκατεστημένων ουριών

Οι υποκατεστημένες ουρίες έχουν προσελκύσει μεγάλο ενδιαφέρον λόγω της ευρείας ποικιλίας των εφαρμογών τους στη βιομηχανία, στη μηχανική, τη γεωργία αλλά και στην ιατρική. Αναλυτικότερα οι υποκατεστημένες ουρίες, βρίσκουν εκτεταμένες εφαρμογές στη γεωργία καθώς χρησιμοποιούνται σε πολλά φυτοφάρμακα και ζιζανιοκτόνα.²³

Ακόμα ένα πεδίο στο οποίο οι υποκατεστημένες ουρίες είναι ευρέως γνωστές είναι στο τομέα της φαρμακευτικής χρήσης με τη παραγωγή δραστικών ουσιών και φαρμακευτικών σκευασμάτων, κυρίως με ηρεμιστικές και αντισπασμωδικές δραστηριότητες²⁴. Διάφορες N-αλκυλο-N'-αμινοφαινοξουρίες χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του άσθματος και άλλων ασθενειών της αναπνευστικής οδού ενώ υποκατεστημένες ουρίες χρησιμοποιούνται ως συστατικά φαρμακευτικών παρασκευασμάτων για τη θεραπεία καρδιακών νόσων και τέλος ορισμένες νιτροουρίες βρίσκουν αντικαρκινική δράση και κατά της λευχαιμίας.²⁵⁻²⁷

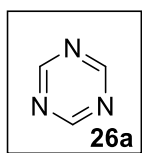
Οι σουλφονουρίες και οι 1-αμιδινο-3-φαινυλουρίες παρουσιάζουν δερματολογικές ιδιότητες. Οι τελευταίες μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και στη θεραπεία της αυξημένης οξύτητας και έλκους στομάχου. N-αλκυλο-N'-διαλκυλαμινοαιθυλουρίες και πυραζινουρίες έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία γαστρεντερικών ασθενειών. Ορισμένες φαινυλουρίες είναι ικανές να αναστέλλουν την αποικοδόμηση του συνδετικού ιστού σε θερμόαιμα ζώα και στον άνθρωπο. Τέλος ετεροκυκλικές ουρίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ρυθμιστές ανοσοαποκρίσεων, και ως υπογλυκαιμικές ουσίες.²⁸

.Σημαντική είναι και η χρήση υποκατεστημένων ουριών και στο τομέα της βιομηχανίας καθώς δείχνουν ότι είναι αποτελεσματικά πρόσθετα σε έλαια υδρογονανθράκων και καύσιμα πολυμερών

υλικών, ενώ έχουν μελετηθεί λεπτομερώς ως αντιοξειδωτικά σε διάφορους τύπους καυσίμων για μηχανές εσωτερικής καύσης. Έτσι, η μελέτη διαφόρων παραγώγων της π-υδροξυφαινυλουρίας έδειξε ότι η υποκατάσταση του υδρογόνου στο άτομο αζώτου από διάφορες αλειφατικές και αρωματικές ομάδες οδηγεί στην εμφάνιση αξιόλογου αντιοξειδωτικού αποτελέσματος, ενώ η ίδια η π-υδροξυφαινυλουρία δεν αναστέλλει τις οξειδωτικές διεργασίες στη βενζίνη. Γι' αυτούς και για πολλούς ακόμα λόγους οι υποκατεστημένες ουρίες εμφανίζουν σημαντικό χημικό και συνθετικό ενδιαφέρον.²⁸.

1.4 1,3,5-Τριαζίνες και παράγωγα

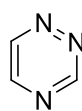
Οι τριαζίνες είναι μια κατηγορία ετεροκυκλικών ενώσεων που περιέχουν άτομα αζώτου. Ο μοριακός τύπος των ενώσεων αυτών είναι $C_3H_3N_3$. Οι τριαζίνες έχουν έναν επίπεδο εξαμελή δακτύλιο τύπου βενζολίου αλλά τρεις άνθρακες έχουν αντικατασταθεί από άτομα αζώτου. Συναντώνται ως τρία πιθανά ισομερή ανάλογα με τις θέσεις των ατόμων αζώτου πάνω στον εξαμελή δακτύλιο και τα τρία αυτά ισομερή μόρια αναφέρονται ως 1,2,3-τριαζίνη, 1,2,4-τριαζίνη και 1,3,5-τριαζίνη με την πιο διαδεδομένη να είναι η τελευταία.



1,3,5 τριαζίνη



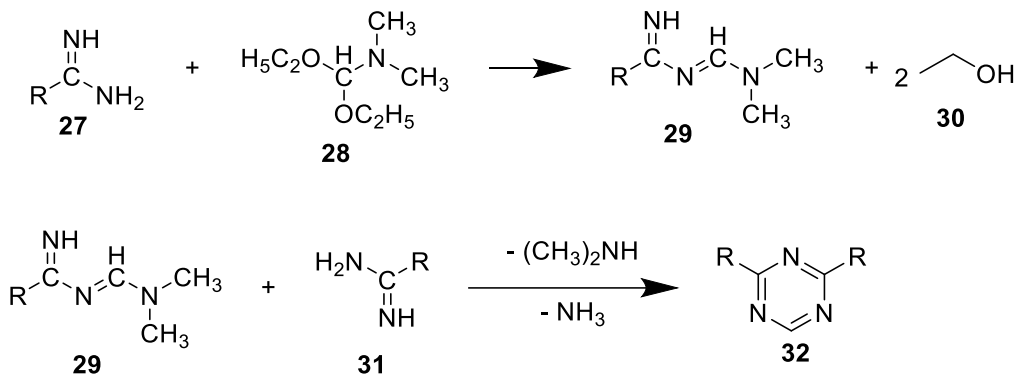
1,2,3 τριαζίνη
26b



1,2,4 τριαζίνη
26c

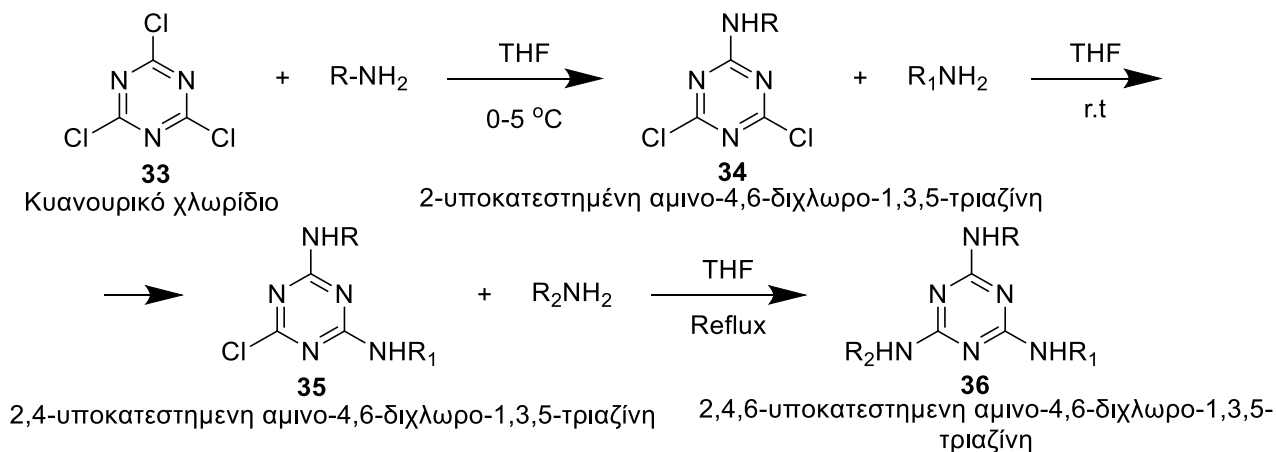
Σχήμα. 14. Οι τρεις ισομερείς μορφές της τριαζίνης

Από τα μέσα του 20ου αιώνα, η ομάδα των Schaefer και Peter²⁹ συνέθεσε μονοϋποκατεστημένες 1,3,5 τριαζίνες από ανοιχτές τριαζίνες και ιμίδια. Σχεδόν ταυτόχρονα η ομάδα του καθηγητή Brederick³⁰ ανέφερε τη σύνθεση διυποκατεστημένων τριαζίνων στις θέσεις 2 και 4 από αμιδίνες και *N,N*-διμεθυλοφορμαμιδοδιαιθυλακετάλη (28) (Σχήμα 15).



Σχήμα 15. Ο σχηματισμός 2,4 διυποκατεστημένων s-τριαζινών από αμιδίνες και N,N-διμεθυλοφορμαμιδοδιαιθυλακεταλη.³⁰

Ακολούθησε μία πληθώρα δημοσιεύσεων^{31,32} οι οποίες αφορούσαν την ευρεία χρήση της 1,3,5-τριαζίνης (s-τριαζίνη) και πολλών παραγώγων της όπως το κυανουρικό χλωρίδιο (**33**) (Σχήμα 16) σε οργανικές αντιδράσεις που είχε ως αποτέλεσμα τη πρόσβαση σε ένα πλήθος χρήσιμων μορίων λόγω της ειδικής δομής και των ηλεκτρονικών ιδιοτήτων της ένωσης **33**. Το αυξημένο ενδιαφέρον σε αυτές τις ενώσεις έγκειται στη διαφορετική δραστηριότητα που έχουν τα άτομα χλωρίου στις θέσεις 2-, 4- και 6 που ελέγχονται από τη θερμοκρασία, και έτσι επιτρέπουν τη διαδοχική εισαγωγή διαφόρων υποκατάστατων για την παρασκευή μονο-, δι- και τρι-υποκατεστημένων τριαζινών.³² Λόγω της τεράστιας συνθετικής σημασίας και της ποικίλης βιολογικής δράσης αυτών των παραγώγων, έγιναν προσπάθειες για δημιουργία βιβλιοθηκών αυτών των ενώσεων.



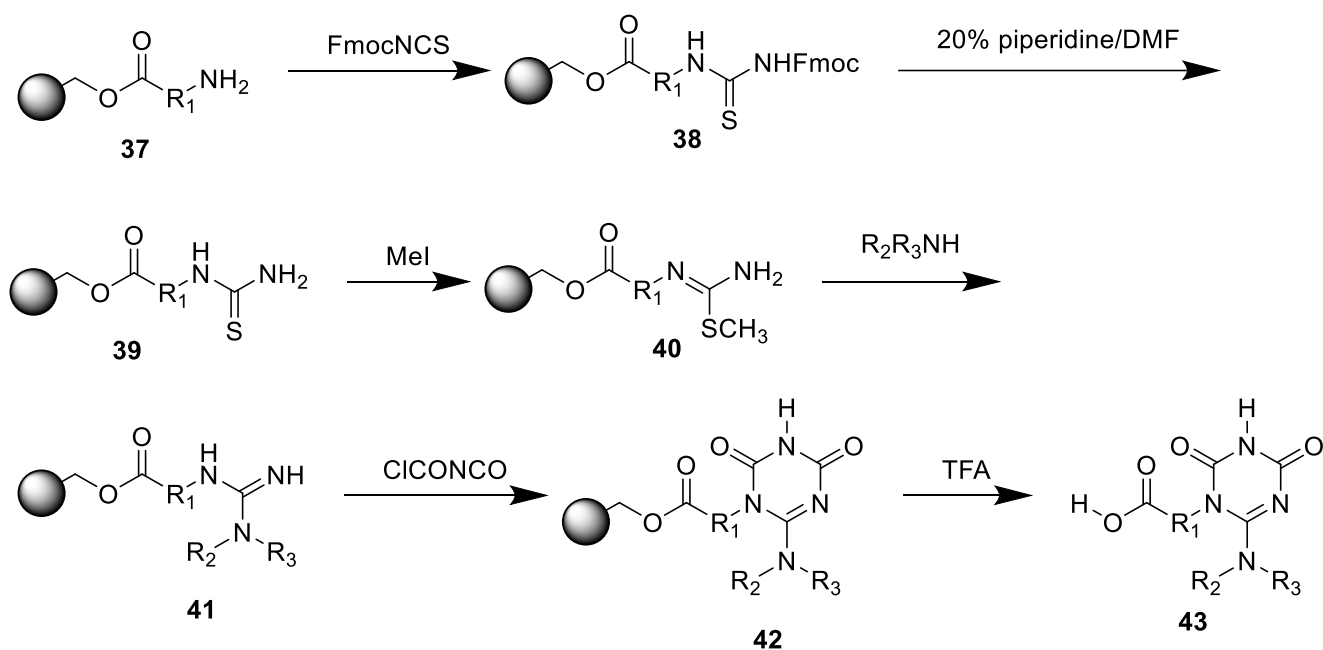
Σχήμα 16. Συνθετικές στρατηγικές για παράγωγα τριαζίνης

Το ετεροκυκλικό μοτίβο της τριαζίνης φαίνεται να είναι το “σημείο κλειδί”, επιδρώντας με διαφορετικούς στόχους και επιτρέποντας ποικίλες φαρμακολογικές δράσεις με την αναστολή της

δράσης μιας επαγωγίσιμης μεμβράνης πρωτεΐνης με φυσιολογική λειτουργία την αύξηση της εκροής κυτταροτοξικών παραγόντων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η δομή **36** να λειτουργεί ως βάση για τον σχεδιασμό βιολογικά συναφών μορίων με εκτεταμένες εφαρμογές όπως κατά των πρωτόζωων, της ελονοσίας και αντικαρκινική, αντιική και αντιμικροβιακή δράση.³³⁻³⁷ Η τριαζίνη είναι επίσης η βασική δομή ορισμένων ζιζανιοκτόνων όπως αμιπόλη, ατραζίνη, κυαναζίνη, σιμαζίνη, τριαταζίνη και τροποποιητών ρητίνης όπως μελαμίνη και βενζογουναμίνη.³⁸

1.4.1 1,3,5-τριαζινο-2,4-(1H, 3H)-διόνες και παράγωγά τους

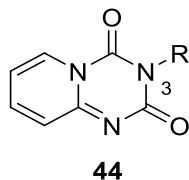
Σημαντικές ενώσεις είναι τα παράγωγα τριαζινίνης που είναι γνωστά ως 1,3,5-τριαζινο-2,4-(1H, 3H)-διόνες. Ένας τρόπος σύνθεσης αυτών των ενώσεων είναι σε στερεή φάση από ισοκυανικά και αμίνες.³⁹ Μία εναλλακτική σύνθεση υποστηριζόμενη από στερεά παράγωγα 1,3,5-τριαζινο-2,4-διόνης αναπτύχθηκε από τους Gopalsamy και Yang.⁴⁰ Η αμίνη μετατράπηκε εύκολα στην αντίστοιχη συνδεδεμένη με το πολυμερές S-μεθυλοθειοψευδοουρία **34**, η οποία, κατά την αντίδραση με δευτεροταγείς αμίνες, έδωσε τις διυποκατεστημένες γουανιδίνες **35**. Η κυκλοποίηση των συνδεδεμένων, με το πολυμερές, γουανιδινών με χλωροκαρβονυλοϊσοκυανικό εστέρα και απομάκρυνση του πολυμερούς έδωσε τη τριαζινοδιόνη **38**.



Σχήμα 17. Συνθετικό πλάνο Gopalsam και Yang.⁴⁰

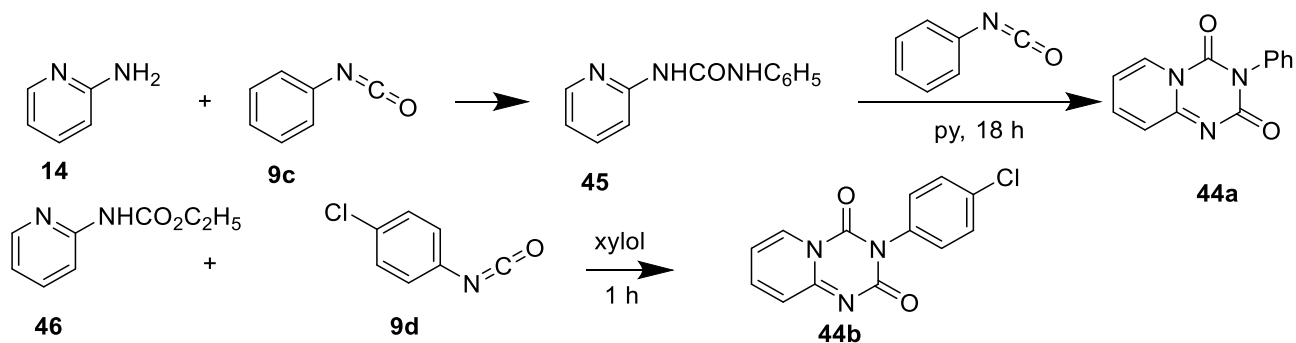
Ένα σημαντικό υποκατάστατο της 1,3,5-τριαζινο-2,4-(1H,3H)-διόνης είναι η υποκατεστημένη στη θέση N²-2H-πυριδο-[1,2-α] [1,3,5]-τριαζινο-2,4-(3H)-διόνη **44** (Σχήμα 18) η οποία είναι δομικό

υλικό για ενώσεις με φαρμακευτικό ενδιαφέρον, όπως για παράδειγμα ενώσεις που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι ενώσεις **44** χρησιμοποιούνται επίσης ως δομικό υλικό σε φαρμακευτικές ενώσεις που είναι ειδικοί αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνάσεων οστέος καθώς αυτές συσχετίζονται με διάφορες σοβαρές ασθένειες συμπεριλαμβανομένου της αρθρίτιδας και του καρκίνου.^{41,42}



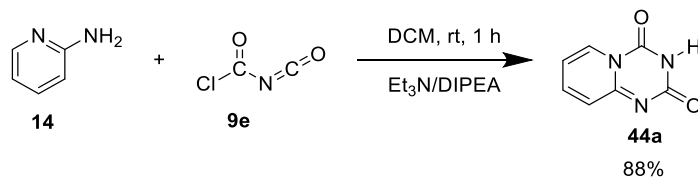
Σχήμα 18. *N*³ υποκατεστημένες 2H-πυριδο[1,2-α]-[1,3,5]-τριαζινο-2,4-(3H)-διόνες

Το 1976 όταν ο Stadlbauer, Sehmüt και ο Kappe⁴³ περιέγραψαν την αντίδραση των 1-φαινυλο-3-(2-πυριδυλο) ουρίας **40** ή N-(2-πυριδυλ)-καρβαμινικών εστέρων, **41** που σχηματίζονται από 2-αμινοπυριδίνες **14**, με αρυλοϊσοκυανικούς εστέρες **9c** για το σχηματισμό 3-αρυλο-υποκατεστημένων-πυριδο-[1,2-α]-s-τριαζινο-2,4-διονίων **39b**.

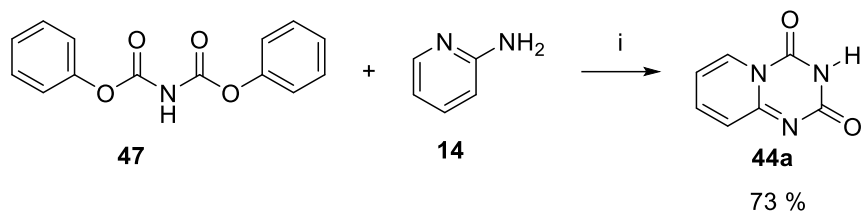


Σχήμα 19. Σύνθεση και υποκατάσταση της 2H-πυριδο-[1,2,α]-[1,3,5]-τριαζινο-2,4-(3H)-διόνη.⁴³

Το 1985 η ομάδα του Kamal⁴⁴ σχημάτισε το επιθυμητό προϊόν σε εξαιρετική απόδοση (88%) χρησιμοποιώντας χλωροκαρβαμυλοϊσοκυανικό εστέρα και 2-αμινοπυριδίνη παρουσία βάσης (τριαιθυλαμίνη ή διισοπροπυλαιθυλαμίνη), ενώ το 1993 ο Usui και η ομάδα του⁴⁵ εισήγαγε στη βιβλιογραφία μία νέα μέθοδο με αντίδραση της 2-αμινοπυριδίνης με την ένωση **47** (**Σχήμα 21**). Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε 1,4-διοξάνιο για 3 ώρες με θέρμανση παραλαμβάνοντας το προϊόν σε απόδοση 73%.

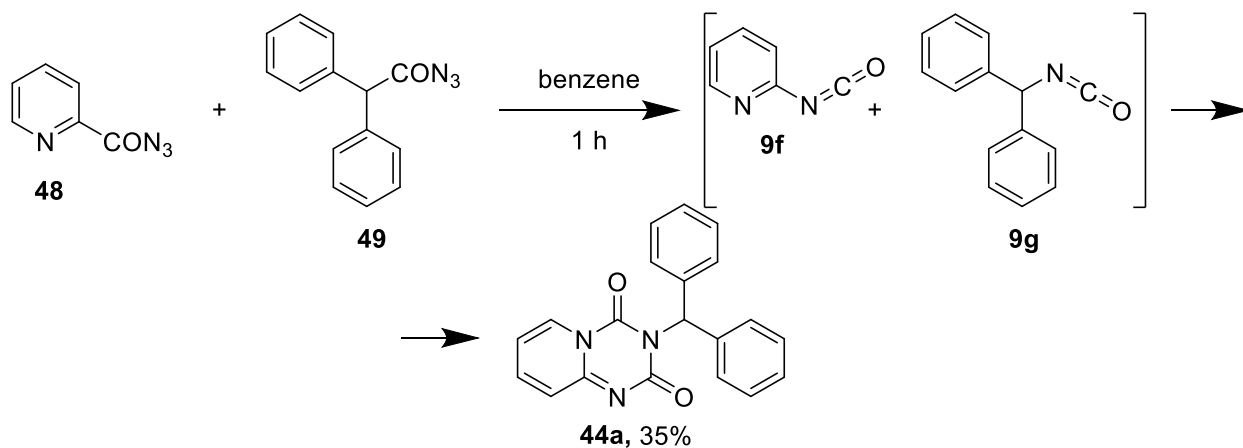


Σχήμα 20. Σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος με τη χρήση ισοκυανικού χλωροκαρβονυλίου.⁴⁴



Σχήμα 21. . Συνθήκες: i) 1,4 διοξάνη, 5 ώρες θέρμανση, 73%.⁴⁵

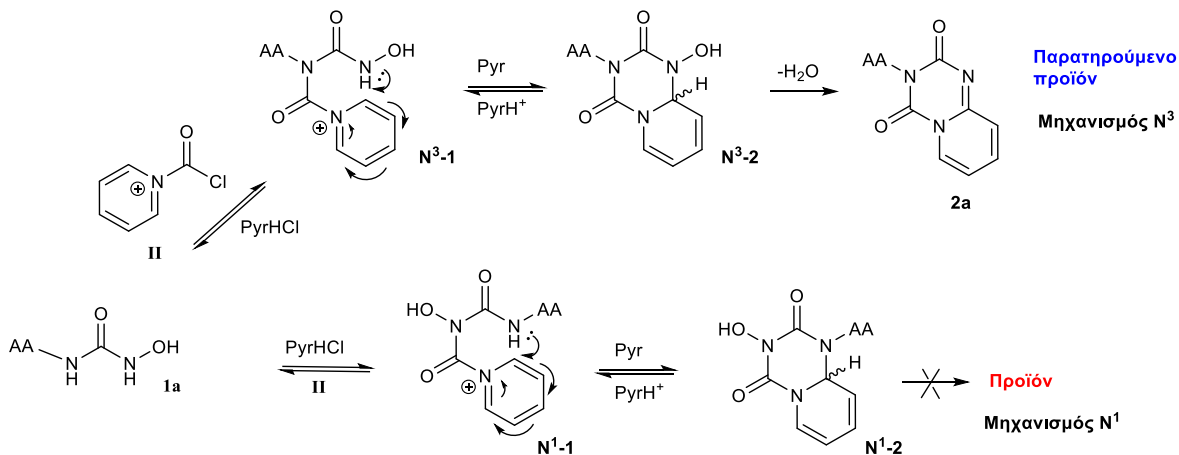
Τέλος, η πιο πρόσφατη προσπάθεια σημειώθηκε από την ομάδα των Fiksdahl και Wentrup⁴⁶ όπου ο 2-πυριδιλο-ισοκυανικός εστέρας και ο διφαινυλο-ισοκυανικός εστέρας, που σχηματίζονται *in situ* από 2-πικολινουλαζίδιο και διφαινυλοακετυλοαζίδιο αντίστοιχα, αντέδρασαν και έδωσαν ένα 3-υποκατεστημένο προϊόν της επιθυμητής ένωσης.



Σχήμα 22. Συνθετική μέθοδος των Fiksdahl και Wentrup.⁴⁶

2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ

Όπως αναφέρθηκε και στον σκοπό της εργασίας ο μηχανισμός ο οποίος είχε αρχικά προταθεί και μελετηθεί¹ για να εξηγήσει το σχηματισμό των 2H-πυριδο-[1,2-α]-[1,3,5]-τριαζινο-2,4-(3H)-διονών εμπειρείχε ως πρώτο βήμα την αντίδραση του υδροξυλίου των *N*-υδροξουριών με το υδροχλωρικό αλάτι της πυριδίνης (**Σχήμα 2**). Μπορούμε όμως να θεωρήσουμε δύο εναλλακτικές πορείες, στις οποίες το N¹ ή N³ αντιδρά με το ενεργοποιημένο φωσγένιο (**Σχήμα 23**).



Σχήμα 23. Εναλλακτικός μηχανισμός σύνθεσης N³-2H-πυριδο-[1,2,α]-[1,3,5]-τριαζινο-2,4-(3H)-διονών.

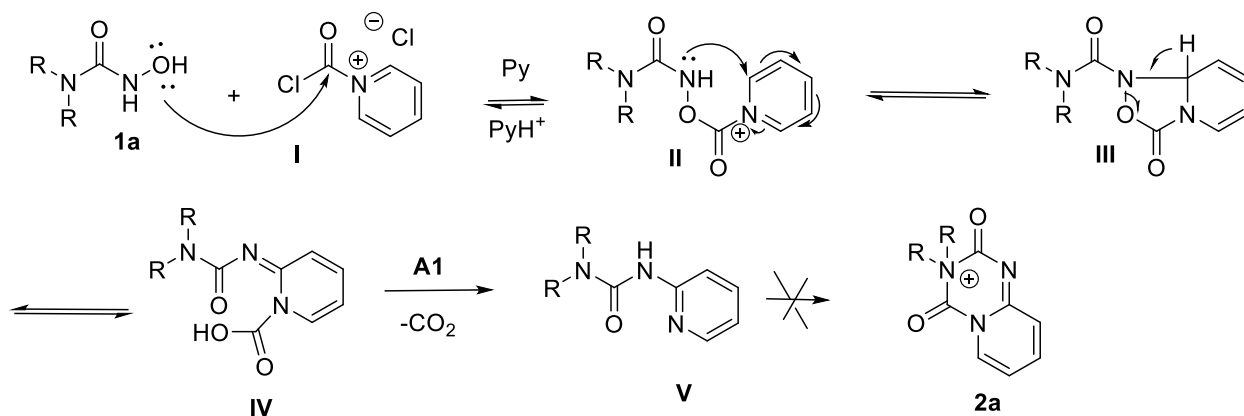
(AA-NH₂ = αμινοξύ)

Σύμφωνα με το παραπάνω σχήμα στην περίπτωση που αντιδρά το N³ αναμένεται να σχηματιστεί το ενδιάμεσο N³-1 το οποίο μέσω μιας 6-εξο-κυκλοποίησης σε ένα επόμενο βήμα δίνει το ενδιάμεσο N³-2. Αποβολή ενός μορίου νερού οδηγεί στο σχηματισμό του παρατηρούμενου προϊόντος. Όμως μπορούμε να προβλέψουμε ότι μεταξύ των δύο αζώτων, το πλέον πυρηνόφιλο αναμένεται να είναι το N¹, λόγω του α-υδροξυλίου το οποίο δρα ως συζυγιακός δότης ηλεκτρονίων. Στην περίπτωση που αρχικά αντιδράσει το N¹ αναμένεται να σχηματιστεί το ενδιάμεσο N¹-1 το οποίο μετά από μια παρόμοια 6-εξο κυκλοποίηση να δώσει το ενδιάμεσο N¹-2, το οποίο είναι τοποϊσομερές του N³-2. Όπως φαίνεται στο **σχήμα 23** το ενδιάμεσο N¹-2 δε μπορεί να αφυδατωθεί όπως στην προηγούμενη περίπτωση και άρα δεν αναμένεται να οδηγεί στο παρατηρούμενο προϊόν

Για να προσδιορίσουμε πειραματικά ποιος από τους δύο μηχανισμούς (N³ ή N¹) δρα σε αυτό το σύστημα, θα πρέπει να αποκλείσουμε το μηχανισμό «Ο» (**Σχήμα 2**). Για τον σκοπό αυτό αποφασίσαμε να συνθέσουμε το παράγωγο της γλυκίνης **1c** το οποίο περιέχει μια *N*-μεθοξουρία που θεωρητικά δε μπορεί να δώσει το παρατηρούμενο προϊόν μέσω του μηχανισμού «Ο» αλλά μόνο μέσω του μηχανισμού N³, ενώ μέσω του μηχανισμού N¹ αναμένεται να οδηγήσει στην

καλύτερη περίπτωση σε διαφορετικό προϊόν. Συγχρόνως και για σύγκριση επαναλάβαμε τη σύνθεση N-υδροξουρίας **1b** και εφαρμόσαμε τις βέλτιστες συνθήκες για την παραγωγή της επιθυμητής τριαζινοδιόνης **2a**.

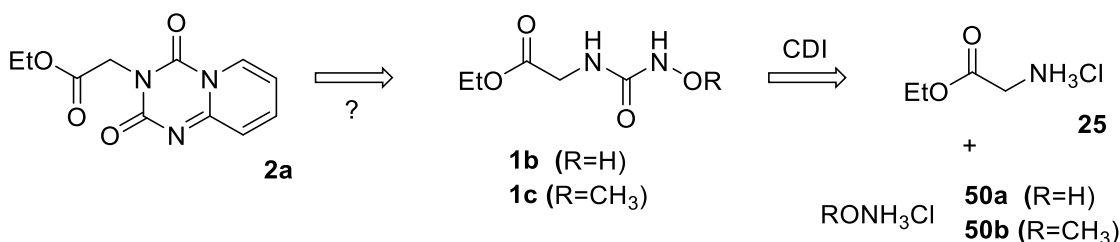
Παράλληλα ως έναν επιπλέον στόχο προτείναμε και συνθέσαμε παράγωγα στα οποία το ένα άζωτο (N³) θα είναι διυποκατεστημένο και επομένως σύμφωνα με το μηχανισμό «O» οποίος περνάει μέσα από το ενδιάμεσο V θα σταματήσει σε αυτό το ενδιάμεσο λόγω διυποκατάστασης του N³ και δε θα δώσει το προϊόν **2a** (Σχήμα 24).



Σχήμα. 24 Προτεινόμενος μηχανισμός για την απομόνωση του ενδιαμέσου V

2.1 Σύνθεση N-υδροξουρίας **1b** και N-μεθοξουρίας **1c**

Στο Σχήμα 25 δίνεται συνοπτικά η ρετροσυνθετική ανάλυση του προϊόντος **2a**.

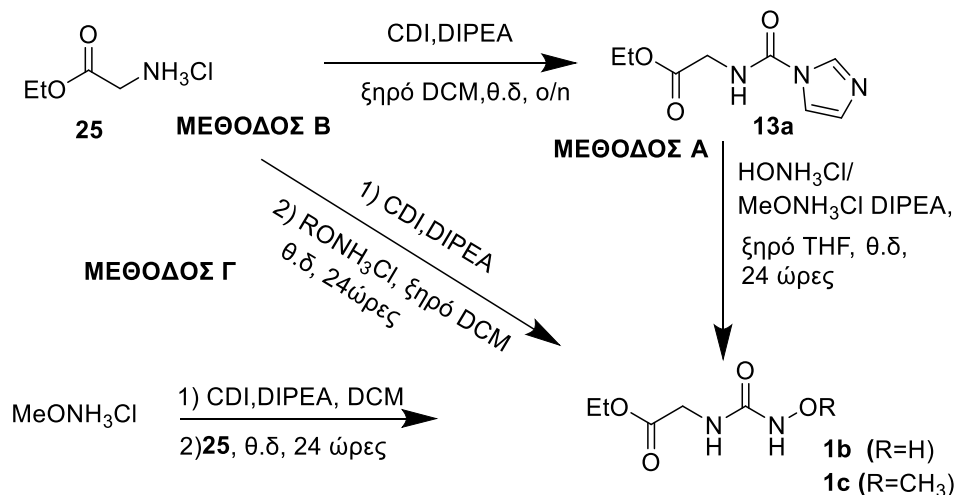


Σχήμα 25. Ρετροσυνθετική απεικόνιση των επιθυμητών ενώσεων-στόχων.

Όπως αναφέρθηκε στη θεωρία της σύνθεσης (Κεφάλαιο 1), η ένωση **1b** έχει παρασκευαστεί από τις ομάδες των Zeng²⁰ και Paz.¹⁹

Εμείς χρησιμοποιήσαμε τη μεθοδολογία που αναφέρθηκε από την ομάδα του Biswas²¹ καθώς οι ενώσεις **1b,c** μπορούν να συντεθούν από την αντίδραση μεταξύ του αιθυλεστέρα της υδροχλωρικής γλυκίνης παρουσία καρβοδιιμιδαζολίου, βάσης DIPEA και υδροχλωρικής

υδροξυλαμίνης ή μεθοξυλαμίνης, αντίστοιχα, μέσω μιας τυπικής διαδοχικής αντίδρασης δύο σταδίων όπως φαίνεται στο **σχήμα 26** (Μέθοδος Α). Η σύνθεση των παραπάνω ενώσεων **1b,c** προσεγγίστηκε και με τη μέθοδο δύο σταδίων σε ένα δοχείο αντίδρασης (two-step, one-pot) του Bridger²² παρουσία βάσης DIPEA σε διαλύτη DCM, δίνοντας εξαιρετική απόδοση στη περίπτωση της ένωσης **1b** (88%, Πίνακας 1, Μέθοδος Β).

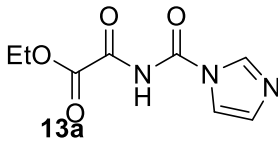
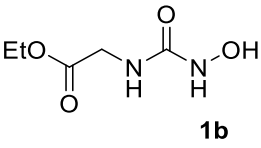
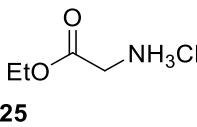
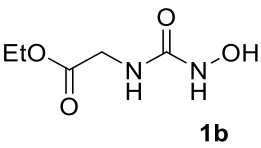
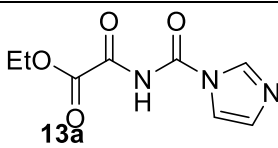
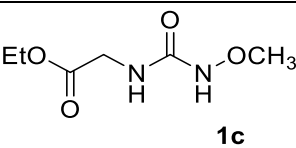
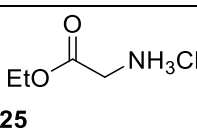
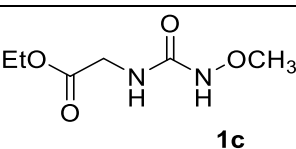
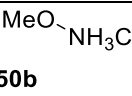
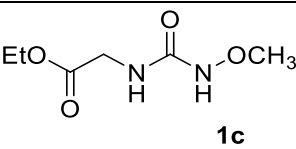


Σχήμα 26. Συνθετικές προσεγγίσεις στα επιθυμητά προϊόντα **1a,1b**.

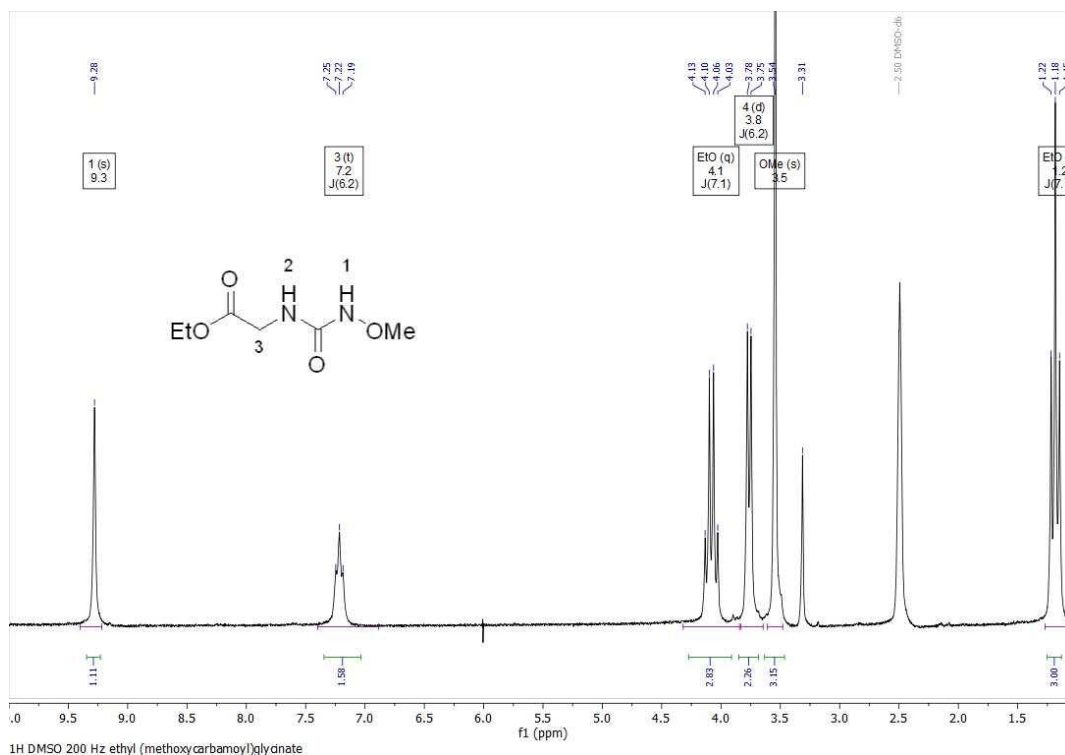
Όταν εφαρμόσαμε τη δεύτερη two-step one-pot μέθοδο²¹ για τη σύνθεση της ένωσης **1b**, παρόλο που παρατηρήσαμε τη δημιουργία του ενδιάμεσου **13a** στο TLC, προσθήκη της υδροχλωρικής μεθοξυλαμίνης δεν οδήγησε στο σχηματισμό της ένωσης **1b** ακόμα και μετά από παρατεταμένο χρόνο αντίδρασης. Για το λόγο αυτό αντιστρέψαμε τη σειρά προσθήκης των αντιδραστηρίων αφήνοντας πρώτα να αντιδράσει η υδροχλωρική υδροξυλαμίνη με CDI, παρουσία περίσσειας βάσης DIPEA (3 eq), και στη συνέχεια προσθέσαμε το άλας του αιθυλεστέρα της γλυκίνης. Με αυτή τη σειρά προσθήκης το προϊόν **1b** απομονώθηκε σε απόδοση 85% (**Μέθοδος Γ, Πίνακας 1**)

Τα αποτελέσματα εφαρμογής των παραπάνω μεθόδων σύνθεσης για τις ενώσεις **1a,b** συνοψίζονται στον **Πίνακα 1**

Πίνακας 1. Μέθοδοι σύνθεσης N-υδροξυ και N-μεθοξουριών

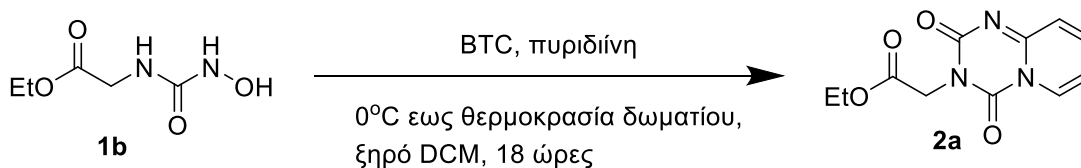
ΑΝΤΙΔΡΩΝ	ΠΡΟΪΟΝ	ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΔΟΣΗ %
 <p>13a</p>	 <p>1b</p>	A	80
 <p>25</p>	 <p>1b</p>	B	88
 <p>13a</p>	 <p>1c</p>	A	78
 <p>25</p>	 <p>1c</p>	B	-
 <p>50b</p>	 <p>1c</p>	C	85

Στην **Εικόνα 1** παρουσιάζεται το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης **1c**. Αξίζει να αναφερθεί ότι το αντιδραστήριο της υδροχλωρικής μεθοξυλαμίνης απαιτούσε ιδιαίτερο χειρισμό λόγω της μεγάλης υγροσκοπικότητας του, ενώ σε όλες τις περιπτώσεις η κατεργασία που ακολουθήθηκε ήταν απευθείας συμπύκνωση του μίγματος της αντίδρασης, χωρίς υδατική κατεργασία και απευθείας καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης, αφού τα προϊόντα αποδείχθηκαν ιδιαίτερα υδατοδιαλυτά.



Εικόνα 1 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **1c** σε DMSO- d_6

2.1.1 Αντίδραση του υδροξυκαρβαμύλο- και μεθοξυκαρβαμύλο-γλυκινικού αιθυλεστέρα με BTC, παρουσία πυριδίνης.

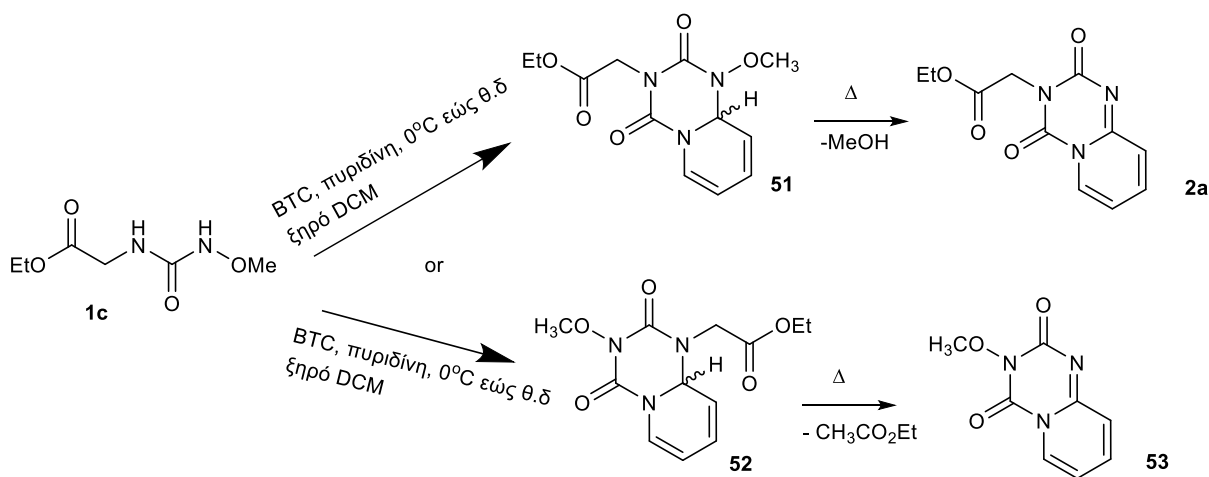


Σχήμα. 27 Αντίδρασης της ένωσης **1b** για σχηματισμό της ένωσης **2a** παρουσία BTC και πυριδίνης.

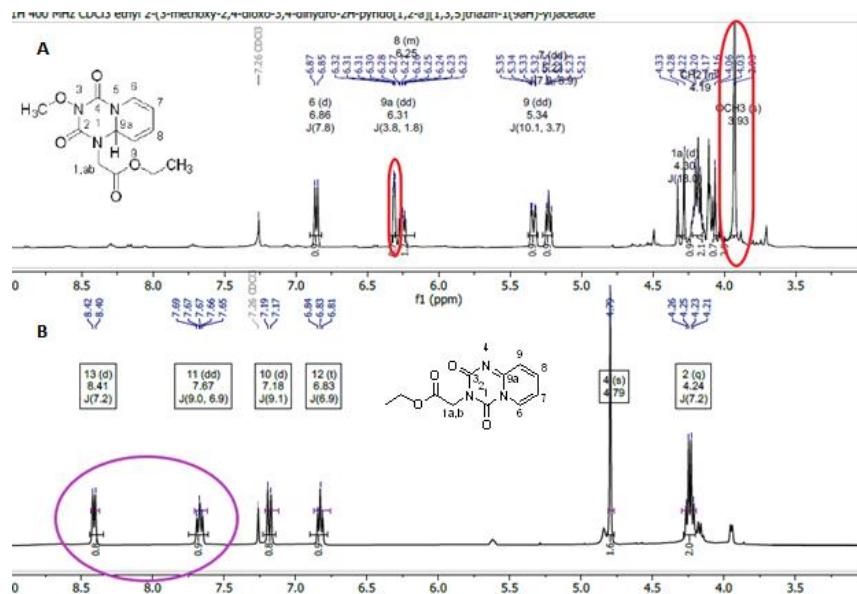
Αρχικά επιβεβαιώσαμε το σχηματισμό της 3-αιθοξυκαρβονυλομεθυλο-2H-πυριδο-[1,2-α]-[1,3,5]-τριαζινο-2,4-(3H)-διόνης (**2a**) κάτω από τις συνθήκες οι οποίες είχαν αναπτυχθεί από την υποψήφια διαδάκτωρα Β.Τσουλογκιάν. Συγκεκριμένα, επίδραση 0,68 eq τριφωσγενίου σε ένα διάλυμα της ένωσης **1b** σε πυριδίνη:DCM (1:1), έδωσε μετά από 18 ώρες σε θερμοκρασία 0 °C-r.t., την επιθυμητή ένωση **2a** η οποία απομονώθηκε σε 60% απόδοση (Σχήμα 27).

Όταν οι ίδιες συνθήκες εφαρμόστηκαν στην ένωση **1c**, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός ενός νέου προϊόντος, λιγότερο πολικού ($R_f=0.6$ (5%MeOH/EtOAc)) από την ένωση **2a** ($R_f=0.3$ (5%MeOH/EtOAc)). Το νέο αυτό προϊόν αποδείχθηκε ασταθές όπως επιβεβαιώθηκε με TLC δύο διαστάσεων και αποικοδομήθηκε κατά την παραμονή του σε πυκνά διαλύματα ακόμα και σε

χαμηλές θερμοκρασίες. Αν και κατέσκει δυνατή η απομόνωση του σε καθαρή μορφή μέσω χρωματογραφίας στήλης, το νέο προϊόν απομονώθηκε σε χαμηλή απόδοση (17%), λόγω αποικοδόμησης. Σύγκριση του φάσματος πρωτονίου NMR, το οποίο λήφθηκε αμέσως μετά την απομόνωση του, με το αναμενόμενο προϊόν **2a** δίνεται στην **Εικόνα 2**. Όπως παρατηρούμε, το φάσμα πρωτονίου περιέχει βινυλικού τύπου σήματα (6.5-6.9 ppm) σε υψηλότερα πεδία σε σχέση με τα πυριδινικά πρωτόνια της ένωσης **2a**, τα οποία συντονίζονται στα 6.8-8.5 ppm. Η ύπαρξη σήματος που αντιστοιχεί σε μια μεθόξυ ομάδα στα 3.93 ppm μας οδήγησε στην εικασία ότι η νέα ένωση αντιστοιχεί στο μεθόξυ παράγωγο (ένωση **51**, **Σχήμα 28**) του ενδιάμεσου **N³-2** του προτεινόμενου μηχανισμού (**Σχήμα 23**). Θεωρήθηκε ότι η ύπαρξη του μεθόξυ υποκαταστάτη στη θέση της υδρόξυ ομάδας του αρχικού συστήματος θα μπορούσε να προσδώσει μια σχετική σταθερότητα σε αυτό το ενδιάμεσο, σε βαθμό που αυτό θα ήταν απομονώσιμο και χαρακτηρίσιμο.



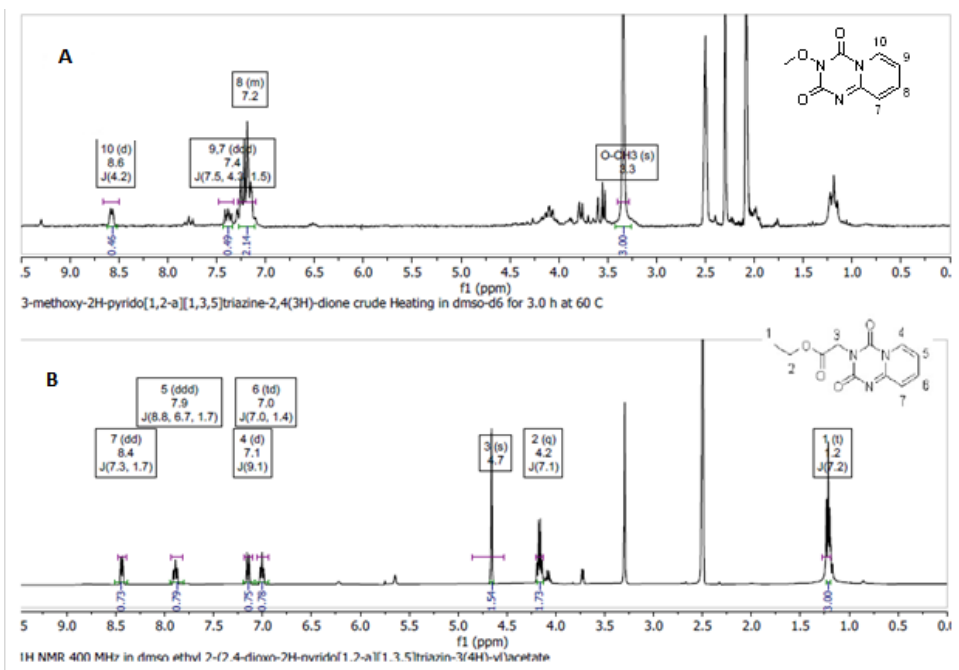
Σχήμα 28. Προτεινόμενες δομές του ενδιάμεσου και αναμενόμενα προϊόντα αρωματοποίησης μετά από θέρμανση.



Εικόνα 2. Σύγκριση φασμάτων $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) της νέας ένωσης **52(A)** και της ένωσης **2a(B)**

Για να το επιβεβαιώσουμε και θεωρώντας ότι απλή θέρμανση θα μπορούσε να οδηγήσει στην αποβολή ενός μορίου μεθανόλης και παραγωγή της επιθυμητής ένωσης **2a**, διαλύσαμε το προϊόν που λάβαμε ποσοτικά μετά από υδατική κατεργασία της αντίδρασης σε διαλυτή δευτεριωμένο χλωροφόρμιο ή δευτεριωμένο DMSO και λάβαμε φάσματα NMR θερμαίνοντας στους $50\text{ }^\circ\text{C}$ ή $65\text{ }^\circ\text{C}$ αντίστοιχα. Στην περίπτωση που είχαμε ως διαλυτή δευτεριωμένο χλωροφόρμιο στους $50\text{ }^\circ\text{C}$ παρακολουθώντας την αντίδραση μέσω χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας και μέσω $^1\text{H NMR}$ το αντιδρών παρέμεινε αμετάβλητο. Αντίθετα με τη χρήση δευτεριωμένου DMSO και θερμαίνοντας στους $65\text{ }^\circ\text{C}$ για 3 ώρες, παρατηρήθηκε σχηματισμός ενός νέου αρωματικού συστήματος που προσομοιάζει το αναμενόμενο προϊόν **2a**, όπως φαίνεται μετά από σύγκριση των φασμάτων $^1\text{H NMR}$ (Εικόνα 2), αλλά αντιστοιχεί σε μια νέα ένωση η οποία περιέχει ένα μεθόξυ υποκαταστάτη. Συγχρόνως, η απουσία του σήματος που αντιστοιχεί στο μεθυλενικό πρωτόνιο της γλυκίνης μας οδήγησε να προτείνουμε τη δομή **53**, γι' αυτή τη νέα ένωση, ωστόσο δεν προχωρήσαμε στον πλήρη χαρακτηρισμό της.

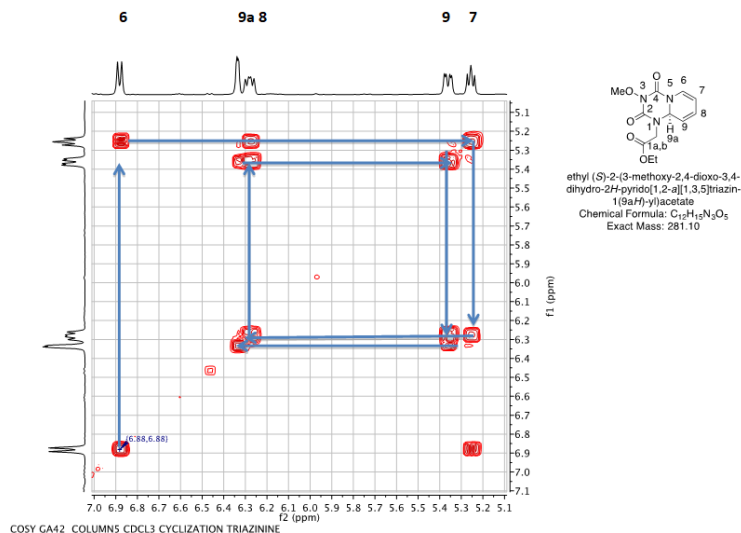
Σύμφωνα με το Σχήμα 28 η ένωση **53** θα μπορούσε να προκύψει από την εναλλακτική δομή **52** με αποβολή ενός μορίου οξικού αιθυλεστέρα. Είναι εμφανές ότι αν και η αιθοξυκαρβονυλομεθυλενο ομάδα μπορεί να δράσει ως αποχωρούσα ομάδα, η αποχώρηση της απαιτεί θέρμανση.



Εικόνα 3. Φάσμα ^1H NMR (A) της ένωσης **2a και (B) της νέας ακαθάρσιτης αρωματικής ένωσης σε DMSO-d_6**

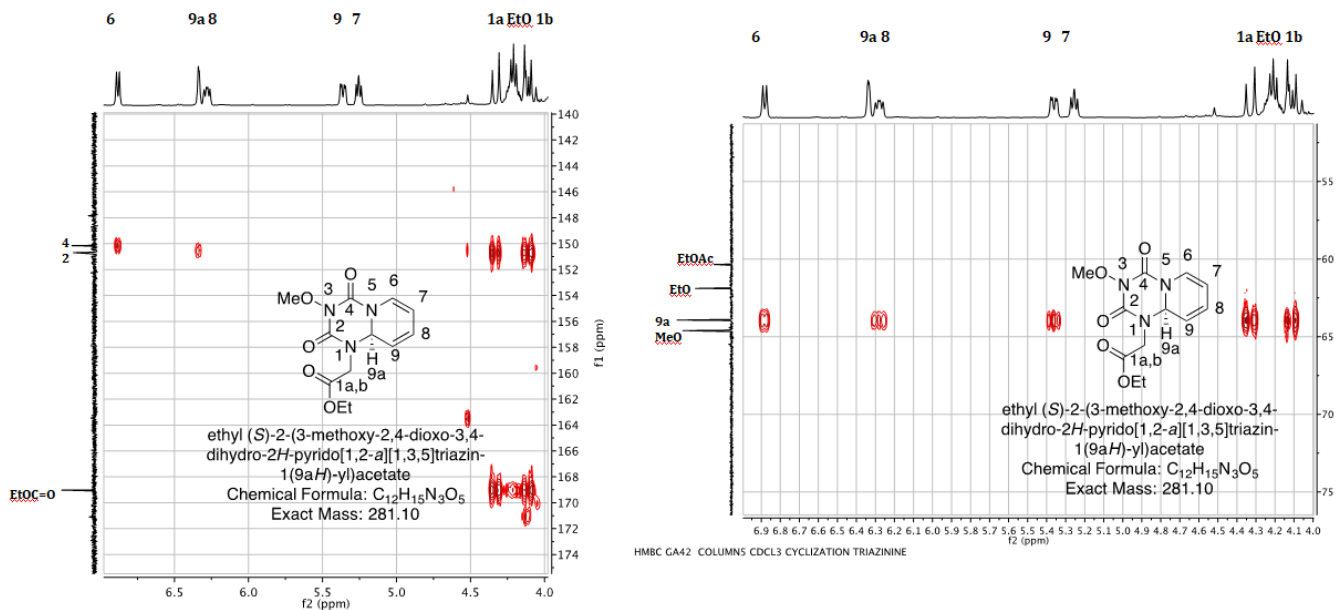
Η τελική ταυτοποίηση της ένωσης **52** έγινε με τη χρήση φασμάτων ^1H -, ^{13}C -, και των αντίστοιχων δισδιάστατων φασμάτων COSY, HSQC και HMBC, ενώ ο μοριακός τύπος επιβεβαιώθηκε με ESI-MS και HRMS. Τα δισδιάστατα φάσματα επέτρεψαν τον χαρακτηρισμό όλων των κορυφών στα φάσματα ^1H και ^{13}C των ενώσεων **2a** και **52**.

Για παράδειγμα, όπως φαίνεται από το δισδιάστατο φάσμα COSY (**Εικόνα 4**) το πρωτόνιο της γέφυρας των δύο δακτυλίων (H-9^a) συμμετέχει σε δίκτυο ^3J αλληλεπιδράσεων που συνδέει τα πρωτόνια H-6 , H-7 , H-8 , H-9 και H-9^a .

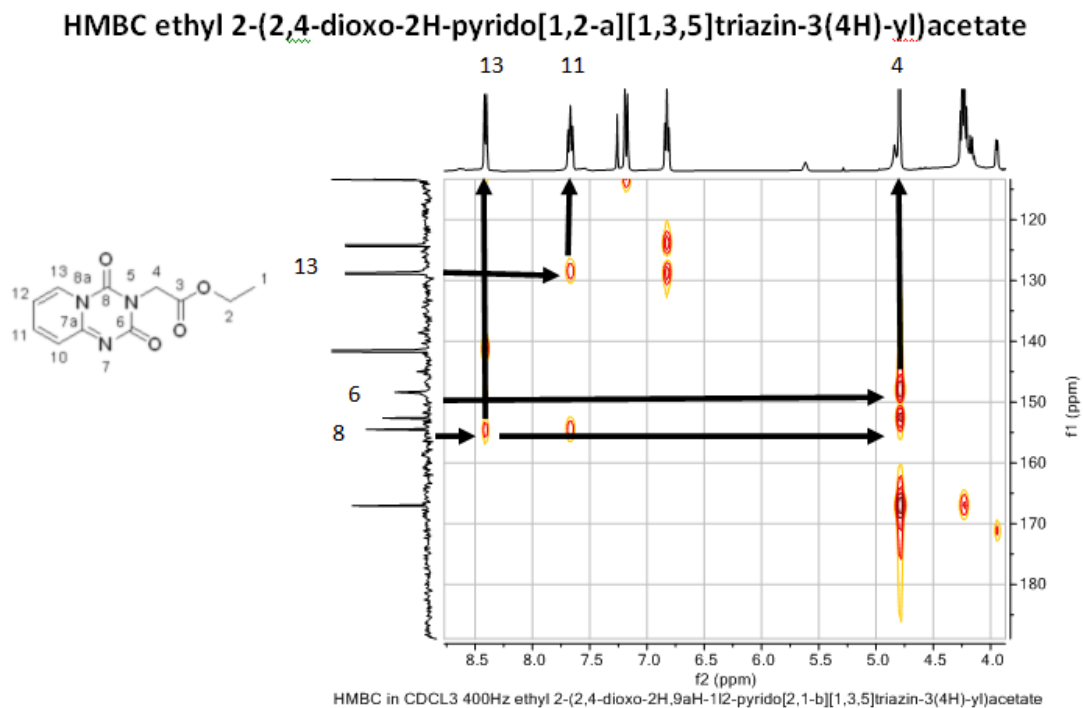


Εικόνα 4. Φάσμα COSY της ένωσης 52

Ιδιαίτερα κρίσιμο για την ταυτοποίηση της ένωσης αποδείχθηκε το δισδιάστατο φάσμα HMBC καθώς παρατηρήθηκαν διαφορετικές σχέσεις J^3 σε σχέση με το HMBC της ένωσης **2a**. Επομένως παρατηρούμε μια σχέση J^3 μεταξύ των δυο διαστερεοτοπικών πρωτονίων του μεθυλενίου με τον άνθρακα της γέφυρας των δύο δακτυλίων καθώς και σχέσεις J^3 του πρωτονίου της γέφυρας των δύο δακτυλίων με τους δυο άνθρακες των καρβονυλίων του δακτυλίου της τριαζίνης. Αντίθετα στη περίπτωση της ένωσης **2a** δε παρατηρείται κάποια σχέση J^3 με τα δυο καρβονύλια της τριαζίνης. Επίσης παρατηρώντας το δισδιάστατο φάσμα HMBC της ένωσης **2a** βλέπουμε ακόμα δυο σχέσεις J^3 μεταξύ των διαστερεοτοπικών πρωτονίων της μεθυλενομάδας και των δυο καρβονυλίων της τριαζίνης σε αντίθεση με το φάσμα HMBC της ένωσης **52** όπου βλέπουμε μόνο μια σχέση μεταξύ των διαστερεοτοπικών πρωτονίων της μεθυλενομάδας και του καρβονυλίου -2 της τριαζίνης (**Εικόνα 5,6**).



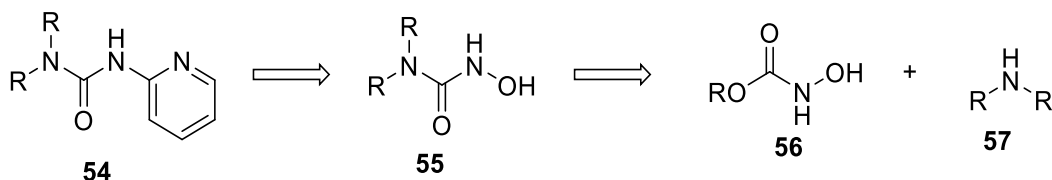
Εικόνα 5. Φάσματα HMBC της ένωσης 52



Εικόνα 6. Φάσμα HMBC της ένωσης 2a

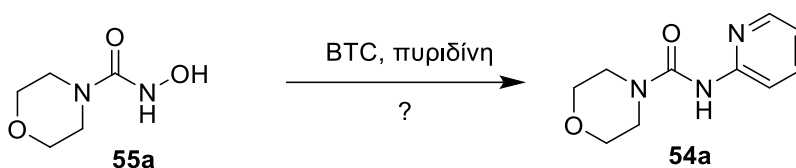
2.2 Προσπάθεια σύνθεσης υποκατεστημένων πυριδινών στη 2-θέση

Για τους παραπάνω λόγους, τέθηκε ως 2ος στόχος, στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, η μετατροπή μιας δευτεροταγούς αμίνης σε υποκατεστημένη N-υδροξουρία και στη συνέχεια η προσπάθεια μετατροπής της σε μια 2-υποκατεστημένη πυριδίνη, χρησιμοποιώντας το ίδιο συνθετικό πρωτόκολλο όπως φαίνεται στο παρακάτω ρετροσυνθετικό σχήμα.



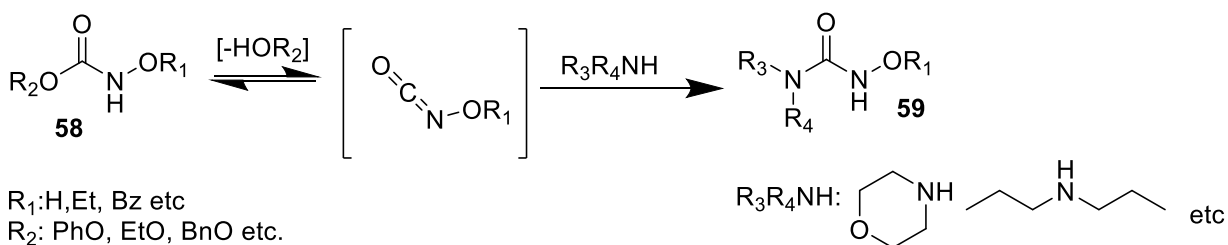
Σχήμα 29. Ρετροσυνθετική απεικόνιση για το σχηματισμό 2-υποκατεστημένων πυριδινών.

Για την απομόνωση του ενδιάμεσου αυτού προϊόντος χρησιμοποιήσαμε την ένωση 1-μορφολινο-3-υδροξουρία **54a** ως υπόστρωμα δοκιμών όπως φαίνεται στο παρακάτω ρετροσυνθετικό σχήμα.



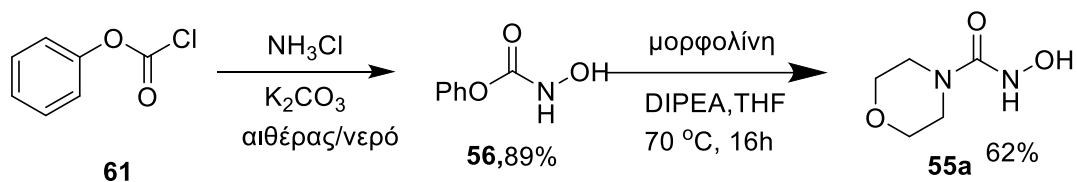
Σχήμα 30. Αναμενόμενο προϊόν με τη χρήση 1-μορφολινο-3-υδροξουρίας ως υπόστρωμα στην αντίδραση παρουσία τρισφωσγενίου και πυριδίνης.

Για τη σύνθεση της ένωσης **55a** χρησιμοποιήσαμε το πρωτόκολλο της αντίδρασης που περιγράφεται από την ομάδα του Allen⁴⁷ όπου εφαρμόζονται αντιδράσεις υποκατάστασης αμινών με οξυ-καρβαμικούς ή ορθοϊσοκυανικούς εστέρες για το σχηματισμό N-υδροξουριών.



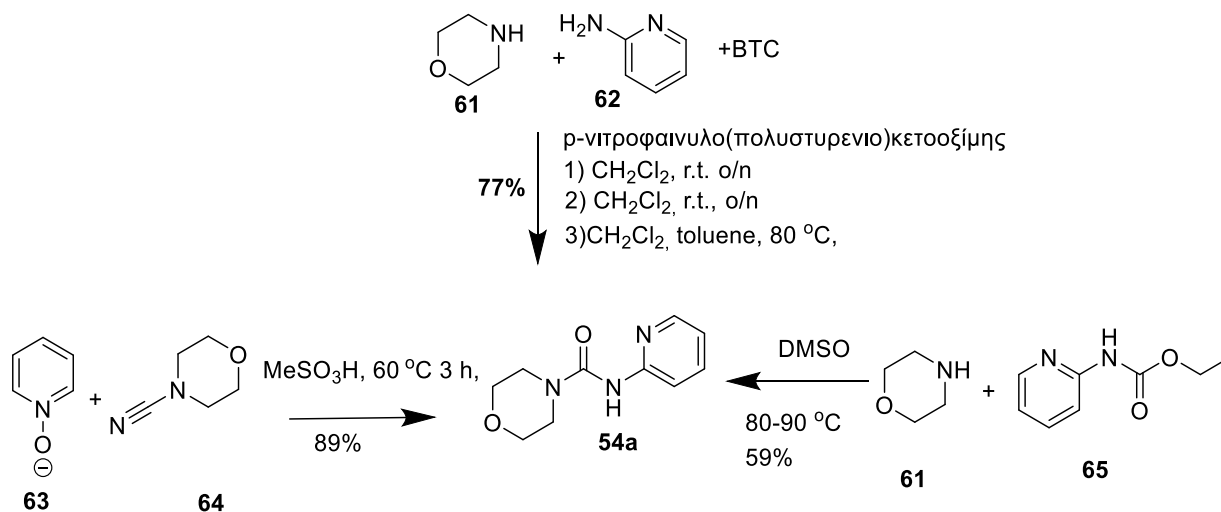
Σχήμα 31. Σύνθεση N-οξουριών από την ομάδα του Allen.

Ακολουθώντας αυτό το πρωτόκολλο απομονώσαμε την επιθυμητή γνωστή ένωση **55a** σε απόδοση 62%, συνθέτοντας σε πρώτο στάδιο τον φαινυλοϋδροξυκαρβαμιδικό εστέρα (**56**) μέσω της αντίδρασης του φαινυλανθρακικού χλωριδίου με υδροξυλαμίνη και στη συνέχεια αντίδραση του **56**, παρουσία βάσης DIPEA, μορφολίνης σε THF, (70 °C, 16 ώρες, **Σχήμα 31**).



Σχήμα 32. Απομόνωση της 1-μορφολινο-3-υδροξουρίας.

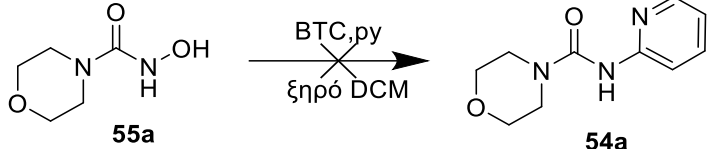
Έχοντας συνθέσει την ένωση **55a** προσπαθήσαμε να συνθέσουμε την ένωση **54a**. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί τρεις διαφορετικοί τρόποι σύνθεσης της ένωσης αυτής. Το 1980 η ομάδα Ohsawa⁴⁸ χρησιμοποιώντας μορφολίνη 2H-(1,2,4)-οξαδιαζολο-(2,3-α)-πυριδινο-2-θειόνη παρουσία διμεθυλοσουλφοξειδίου στους 80-90 °C για 2 ώρες απομόνωσε το επιθυμητό προϊόν σε απόδοση 59% ενώ η ομάδα του Scialdone⁴⁹ χρησιμοποιώντας μορφολίνη, 2-αμινοπυριδίνη, BTC και p-νιτροφαινυλο-πολυστηρένιο συνθέσε την ένωση σε απόδοση 77%. Τέλος η πιο σύγχρονη βιβλιογραφική αναφορά έγινε από την ομάδα του Rassadin⁵⁰ καθώς το 2016 απομόνωσε την ένωση σε απόδοση 89% το 2016 χρησιμοποιώντας ένα μορφολινο-4-καρβονιλίτριλιο και οξείδιο πυριδίνης παρουσία μεθανοσουλφονικού οξέος.



Σχήμα 33. Βιβλιογραφικές αναφορές σύνθεσης του προϊόντος **54a**.^{48,50,51}

Για τη σύνθεση της ένωσης **54a**, όπως προαναφέρθηκε, χρησιμοποιήσαμε ως υπόστρωμα δοκιμών την ένωση **55a** εφαρμόζοντας τις αρχικές αλλά και τροποποιημένες συνθήκες καθώς και διαφορετικές κατεργασίες του πρωτοκόλλου που αναπτύξαμε στο εργαστήριό μας. Τα αποτελέσματα των πειραμάτων αυτών περιγράφονται στον Πίνακα 2 (α/α 1-6).

Πίνακας 2. Συνθήκες απομόνωσης 54a

					
A/A	Αντιδρών	Προϊόν	Συνθήκες	Κατεργασία	Απόδοση
1	55a	54a	BTC, πυριδίνη, ξηρό DCM, 0°C σε θ.δ., 18 ώρες	Εκχυλίσεις	-
2	55a	54a	BTC, πυριδίνη, ξηρό DCM, 0°C σε θ.δ., 18 ώρες	pH = 5,5 Εκχυλίσεις	-
3	55a	54a	BTC, πυριδίνη, ξηρό DCM, 0°C σε θ.δ.,	-	-
4	55a	54a	BTC, πυριδίνη, ξηρό DCM, 0°C σε θ.δ.,	pH = 7	-
5	55a	54a	BTC, πυριδίνη, 0°C σε θ.δ.,	Εκχυλίσεις	-
6	55a	54a	BTC, πυριδίνη, 60°C	-	-

Κάτω από τις συνθήκες της **α/α 1** μετά από έλεγχο με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας Κάτω από τις κλασσικές συνθήκες της **α/α 1** μετά από έλεγχο με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας διαπιστώσαμε ότι το προϊόν δεν είχε καταναλωθεί πλήρως μέχρι και μετά από 5 ώρες αντίδραση. Συνέχιση όμως της ανάδευσης κατά τη διάρκεια της νύχτας οδήγούσε στην κατανάλωση του αντιδρώντος. Στη συνέχεια, εκχύλιση του μίγματος της αντίδρασης με οξικό αιθυλεστέρα και κλασσική κατεργασία έδωσε το ακαθάριστο προϊόν. Με τη λήψη φάσματος ^1H NMR παρατηρήσαμε ότι το μόνο παρατηρούμενο προϊόν ήταν το υδροχλωρικό άλας της πυριδίνης, αλλά απουσίαζαν πλήρως τα σήματα της μορφολίνης. Στη συνέχεια ακολουθήσαμε τις ίδιες συνθήκες αλλά αυτή τη φορά πριν το στάδιο της κατεργασίας (**α/α 2**) συμπυκνώσαμε το μίγμα μας για την απομάκρυνση της περίσσειας πυριδίνης. Έπειτα προσθέσαμε νερό, μετρήσαμε το pH (= 5,5) και εκχυλίσαμε με οξικό αιθυλεστέρα όμως και πάλι καταλήξαμε στις ίδιες παρατηρήσεις στα φάσματα πρωτονίου. Στην αντίδραση **α/α 3** δε πραγματοποιήθηκε κατεργασία αλλά προτιμήθηκε η απευθείας συμπύκνωση του μίγματος όμως και αυτή τη φορά παρατηρήθηκε ως κύριες κορυφές αυτές της υδροχλωρικής πυριδίνης καθώς και μικρές κορυφές στην περιοχή 3,0-3,5 ppm που αντιστοιχούσαν στα σήματα της μορφολίνης.

Για αυτό το λόγο, κάτω από τις συνθήκες **α/α 4**, έπειτα από μία ώρα αντίδρασης, μικρή ποσότητα μίγματος της αντίδρασης αραιώθηκε με μεθανόλη για την απομάκρυνση της πυριδίνης και συμπυκνώθηκε. Στη συνέχεια προσθέσαμε Al_2O_3 μέχρι $\text{pH} = 7$ ώστε να εξουδετερωθεί η υδροχλωρική πυριδίνη και μετά από διήθηση και ξήρανση σε υψηλό κενό παρατηρήσαμε ότι δεν υπήρχε η χαρακτηριστική οσμή της πυριδίνης. Στο φάσμα $^1\text{H NMR}$ παρατηρήσαμε την απουσία σημάτων της πυριδίνης (ή του επιθυμητού 2-υποκατεστημένου παραγώγου της) και μόνο σήματα στην περιοχή της μορφολίνης (3,0-3,5 ppm). Επομένως μπορούσαμε με βεβαιότητα να συμπεράνουμε ότι δεν είχαμε σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε ξανά σε πυριδίνη, χωρίς τη χρήση DCM ως διαλύτη (**α/α 5**) και με εκχυλίσαις με οξικό αιθυλεστέρα το αποτέλεσμα ήταν και πάλι αρνητικό. Τέλος, σε μία τελευταία προσέγγιση (**α/α 6**) το μίγμα της αντίδρασης θερμάνθηκε στους $60\text{ }^\circ\text{C}$ και μετά το πέρας της αντίδρασης το μίγμα αραιώθηκε με μεθανόλη, συμπυκνώθηκε για την απομάκρυνση της περίσσειας πυριδίνης και εξουδετερώθηκε με βασική αλουμίνα, όπως και παραπάνω, χωρίς όμως ούτε και αυτή τη φορά να έχουμε ενδείξεις σχηματισμού της ένωσης **54a**.

3 Συμπεράσματα

Τα παραπάνω αποτελέσματα έδειξαν ότι ο εναλλακτικός μηχανισμός που προτείναμε στο **Σχήμα 23** δεν οδηγεί στο σχηματισμό της 3-αιθοξυκαρβονυλομεθυλο-2H-πυριδο-[1,2-α]-[1,3,5]-τριαζινο-2,4-(3H)-δiónης (**2a**). Άρα μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το πρώτο βήμα στο μηχανισμό σχηματισμού της ένωσης **2a** από την αντίδραση του υδροξυκαρβαμοϋλογλυκινικού αιθυλεστέρα παρουσία τριφωσγενίου σε πυριδίνη:DCM είναι πιο πιθανό να περιλαμβάνει την αντίδραση του οξυγόνου της *N*-υδροξουρίας με το ενεργοποιημένο από πυριδίνη παράγωγο του φωσγενίου όπως αρχικά περιγράφηκε στο **Σχήμα 2**. Ο μηχανισμός του σχήματος 2 προβλέπει ως πιθανό ενδιάμεσο μία *N*(πυριδιν-2-υλο)ουρία (ένωση **V**). Επειδή βρέθηκε στους θεωρητικούς υπολογισμούς¹ ότι το ενδιάμεσο **V** είναι ιδιαίτερα σταθερό και με σκοπό να επιβεβαιώσουμε την ύπαρξη ενός τέτοιου ενδιαμέσου θεωρήσαμε ότι θα ήταν πιθανά δυνατή η απομόνωση του, αλλάζοντας τη δομή της αντιδρώντος *N*-υδροξουρίας ώστε να εμπεριέχει ένα διυποκατεστημένο άζωτο. Παρόλο αυτά η παρατήρηση αυτού του ενδιαμέσου με τη πραγματοποίηση κάποιων προκαταρκτικών πειραμάτων δε κατέστη δυνατή.

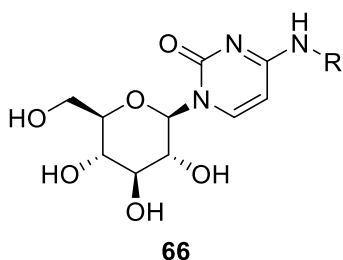
Τέλος χρησιμοποιώντας ένα μεθοξυκαρβαμοϋλο παράγωγο αμινοξέος αντι για ένα υδρόξυ-οδηγηθήκαμε στο συμπέρασμα της πιθανότητας ύπαρξης δύο πιθανών καινούριων μηχανιστικών πορειών αφού προέκυψε ένα νέο προϊόν.

4 ΜΕΡΟΣ Β

4.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

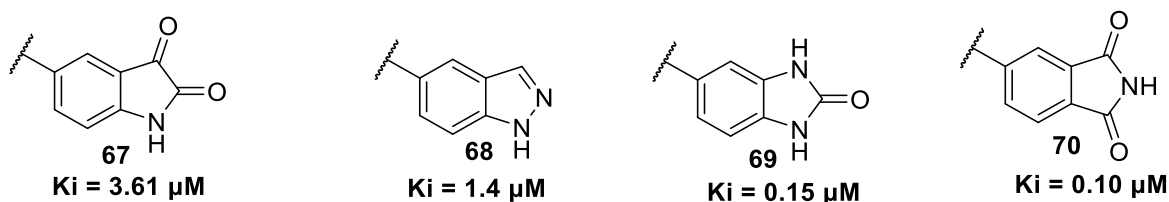
Ο στόχος του δεύτερου μέρους της παρούσας εργασίας ήταν η σύνθεση παραγώγων β -D-γλυκοπυρανοζυλο νουκλεοζιτών πιθανών αναστολέων του καταλυτικού κέντρου της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου (GP) μέσω χρήσης δυο διαφορετικών πρωτοκόλλων τα οποία έχουν αναπτυχθεί πρόσφατα στο εργαστήριό μας.⁵²

Στο εργαστήριό μας έχει συντεθεί πληθώρα ενώσεων, αναστολέων του καταλυτικού κέντρου της GP με τους πιο ισχυρούς αναστολείς να ανήκουν στην οικογένεια των N^4 -αρυλο- N^1 -(β -D-γλυκοπυρανοζυλο)κυτιδινών (**Σχήμα 34**).



Σχήμα 34. Γενική δομή αναστολέων.

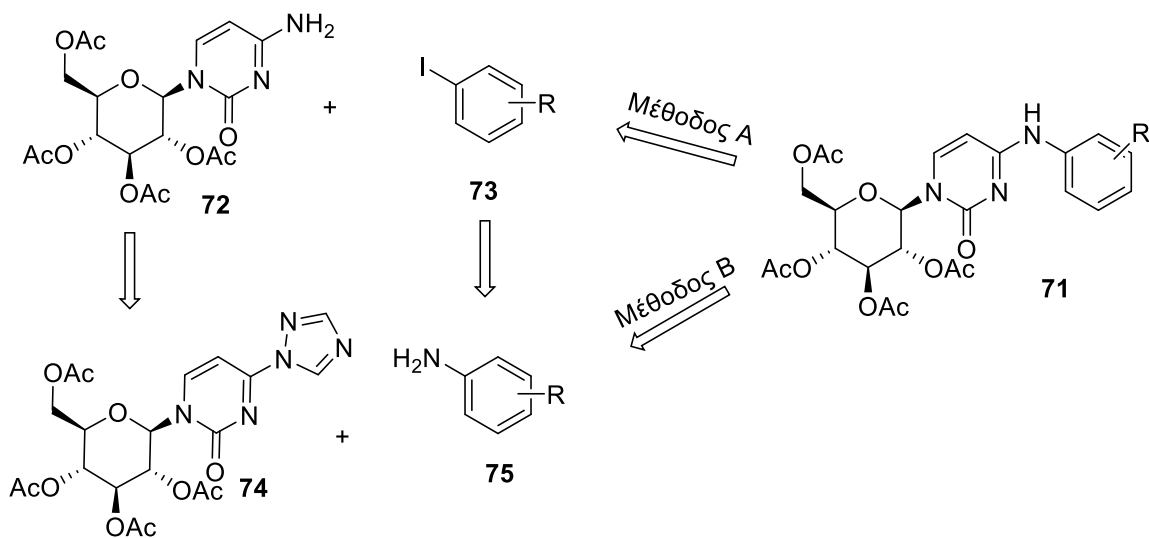
Σε κάθε περίπτωση, η ύπαρξη αρωματικού δακτυλίου συνδεδεμένου με την εξωκυκλική 4-αμινομάδα της κυτιδίνης έχει αποδειχτεί ότι έχει θετική επίδραση στη σταθερά αναστολής. Συγχρόνως, δικυκλικοί, συμπυκνωμένοι, ετεροκυκλικοί, αρωματικοί δακτύλιοι οι οποίοι περιέχουν σε συγκεκριμένες θέσεις ετεροάτομα αζώτου και οξυγόνου, οι οποίοι μπορούν να δράσουν ως δότες-δέκτες δεσμών υδρογόνου με τα αμινοξέα του καταλυτικού κέντρου, έχει βρεθεί ότι έχουν θετική επίδραση στη σταθερά αναστολής (**Σχήμα 35**).



Σχήμα. 35. Γνωστοί συμπυκνωμένοι ετεροαρωματικοί υποκαταστάτες στη θέση N^4 της κυτιδίνης, με ισχυρές σταθερές αναστολής της GP.

Σε προηγούμενο Μ.Δ.Ε⁵² χρησιμοποιήθηκαν δύο νέα πρωτόκολλα σύνθεσης ενώσεων του τύπου **66** (**Σχήμα 34**), ένα που βασίζεται στην αντίδραση 4-τριαζόλυλο παράγωγων με αρυλαμίνες σε

διαλύτη πιβαλικό οξύ και ένα βασισμένο στην αντιστροφή πολικότητας των αντιδρώντων (Umpolung),⁵³ στο οποίο οι αρυλαμίνες μετατρέπονται σε «ηλεκτρονιόφιλα» αρυλοϊωδίδια και το τριαζόλυλο παράγωγο σε μια «πυρηνόφιλη» κυτιδίνη όπως φαίνεται στο παρακάτω συνοπτικό ρετροσυνθετικό **Σχήμα 36**. Επομένως, ο στόχος στην παρούσα εργασία ήταν η διερεύνηση της ευρύτητας εφαρμογών στη σύνθεση αναστολέων της μορφής των ενώσεων **66** με τη χρησιμοποίηση των παραπάνω πρωτοκόλλων για τη σύνθεση αναστολέων αυτού του τύπου.



Σχήμα 36. Ρετροσυνθετικό σχήμα των δύο στρατηγικών που αναπτύχθηκαν πρόσφατα στο εργαστήριό μας.
52

Όπως θα δούμε στην παρουσίαση των αποτελεσμάτων, ορισμένες ενώσεις ήταν προσβάσιμες με την μέθοδο A ή/και τη μέθοδο B του **Σχήματος 36**. Σύμφωνα με όσα θα αναφερθούν στη θεωρία της σύνθεσης, το προτεινόμενο στάδιο κλειδί, στην κλασική μέθοδο B για την σύνθεση των μορίων στόχων, αποτελεί βελτίωση δημοσιευμένου πρωτοκόλλου του εργαστηρίου.⁵⁴

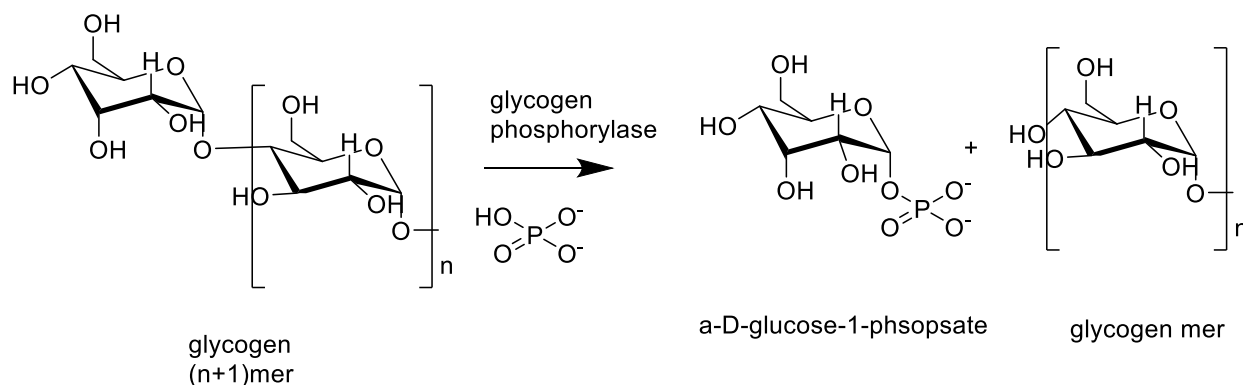
Παρακάτω θα δοθούν συνοπτικά ορισμένα βασικά στοιχεία που αφορούν το ένζυμο στόχο (GP) και την ανάπτυξη αναστολέων του καταλυτικού κέντρου της GP, όπως έχει εξελιχθεί μέσω διαδοχικών κύκλων κατευθυνόμενου από τη δομή ορθολογικού σχεδιασμού, η οποία πραγματοποιείται τα τελευταία χρόνια στο εργαστήριό μας.

4.2 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.3 Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου (GP)

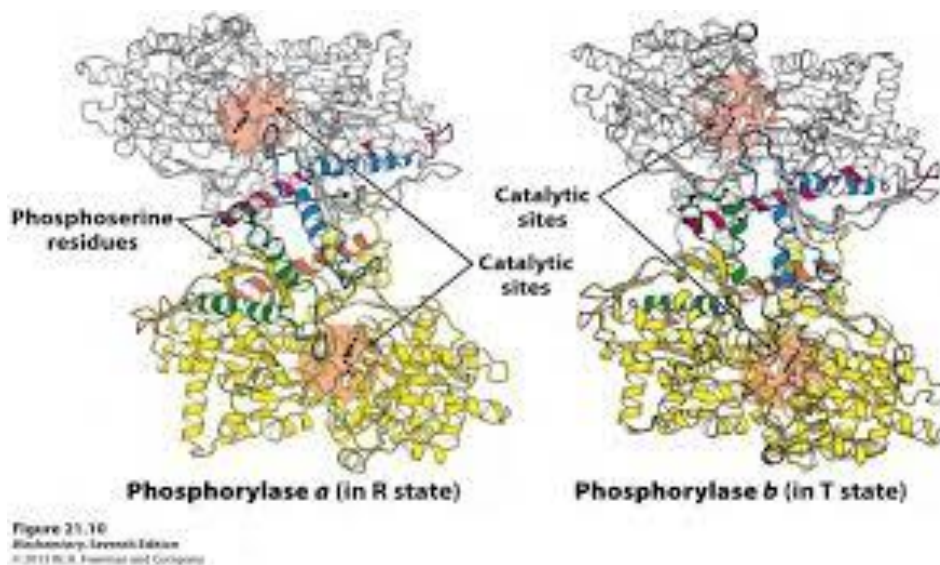
4.3.1 Δομή και φυσιολογία του ενζύμου

Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου (GP) είναι ένα ένζυμο που συναντάται σε μυϊκά και σε ηπατικά κύτταρα, αλλά και στα αστροκύτταρα του εγκεφάλου, σε διαφορετικές ισομορφές.⁵⁵



Σχήμα 37. Αντίδραση φωσφορυλάσης του γλυκογόνου από τη GP2.⁵⁶

Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου πραγματοποιεί την αντίδραση διάσπασης 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 (Σχήμα 37).⁵⁷ Με αυτό το τρόπο γίνεται η απελευθέρωση της 1-φωσφορικής γλυκόζης, όπου στη συνέχεια μετατρέπεται από τη φωσφογλυκομουτάση στην 6-φωσφορική γλυκόζη έτσι ώστε αξιοποιηθεί από το κύτταρο σύμφωνα με τις τρέχουσες ανάγκες.⁵⁵ Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου πρόκειται για ένα ομοδιμερές ένζυμο, όπου κάθε υπομονάδα των 97 kD συνιστάται από μία αμινο-τελική περιοχή αποτελούμενη από 480 αμινοξέα όπου 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 8).⁵⁸ Η αμινο- και καρβοξυ-τελική περιοχή σχηματίζουν μία υδρόφοβη θηλιά, η οποία έχει βάθος 15 Å, στο τέλος της οποίας βρίσκεται το καταλυτικό κέντρο του ενζύμου.



Εικόνα 7. Κρυσταλλογραφική δομή της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου(GP).

Το ένζυμο βρίσκεται σε δύο αλληλομετατρέπόμενες μορφές: την φωσφορυλιωμένη και καταλυτικά ενεργή μορφή a και την ανενεργή μορφή b.⁵⁷ Φωσφορυλίωση της σερίνης 14 από την κινάση της φωσφορυλάσης έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή της μορφής b στην αντίστοιχη a. Παράλληλα, κάθε μορφή συναντάται σε δύο καταστάσεις, την κατάσταση R (Relaxed) και T (Tense). Στη κατάσταση R απαντάται τις περισσότερες φορές η φωσφορυλιωμένη μορφή a, ενώ η κατάσταση T συνήθως στην ανενεργή μορφή της b.⁵⁷

Η διαφοροποίηση στις ισομορφές του ενζύμου αφορά κυρίως στη ρύθμιση της λειτουργίας τους. Η καταλυτική ενεργή μορφή a και η κατάσταση R συναντάται κυρίως στην ηπατική ισομορφή, καθώς υπάρχει διαρκής ανάγκη για αποικοδόμηση γλυκογόνου, ενώ μεταπίπτει στην κατάσταση T όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι ικανοποιητικά. Σε αντίθεση, η μυϊκή ισομορφή της GP βρίσκεται συνήθως στην μορφή b και την κατάσταση T, καθώς διασπά το γλυκογόνο μόνο όταν υπάρχει ανάγκη.

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

Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου αποτελεί εδώ και χρόνια μόριο-στόχο στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη. Ο σακχαρώδης διαβήτης στην πραγματικότητα είναι μια ομάδα μεταβολικών ασθενειών που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία που προκύπτει ως συνέπεια σχετικής ή απόλυτης ανεπάρκειας της έκκρισης της ινσουλίνης, την αντίσταση στην δράση της

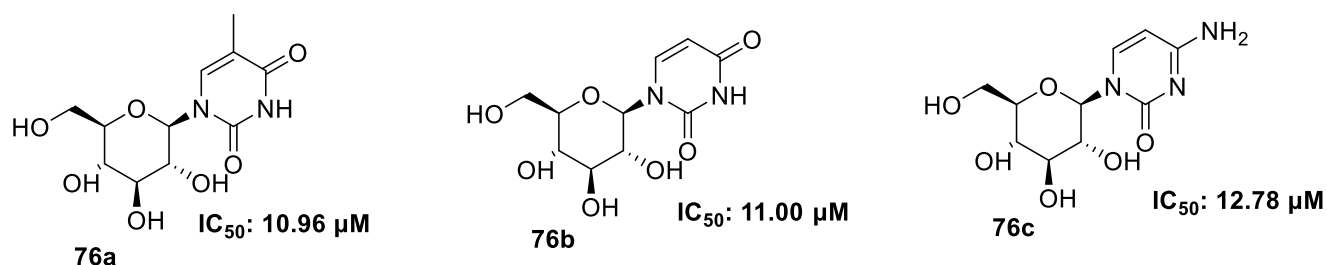
ινσουλίνης ή και τα δύο. Παρόλο που ο σακχαρώδης διαβήτης αναγνωρίζεται από τη χαρακτηριστική υπεργλυκαιμία του, οι μεταβολικές διαταραχές είναι πιο διαδεδομένες, συμπεριλαμβανομένου του αλλοιωμένου μεταβολισμού υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών. Ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να προκαλέσει τραγικές μακροχρόνιες βλάβες, δυσλειτουργία και αποτυχία διαφόρων οργάνων, ειδικά των οφθαλμών, νεφρών, νεύρων, καρδιάς και αιμοφόρων αγγείων, γεγονός που την καθιστά μία θανατηφόρα μάστιγα της σύγχρονης εποχής.⁵⁹

Ο σακχαρώδης διαβήτης διακρίνεται σε 3 τύπους:

- Ο διαβήτης τύπου 1 οφείλεται συνήθως σε ανοσομεσολαβούμενη καταστροφή παγκρεατικών β-κυττάρων με συνέπεια την ανεπαρκή ή πλήρη έλλειψη της ινσουλίνης.
- Διαβήτης τύπου 2, η πιο συχνά εμφανιζόμενη μορφή διαβήτη, προκαλείται από την διαρκώς μειούμενη απόκριση του ήπατος στη δράση της ινσουλίνης.
- Διαβήτης κύησης

4.3.3 Σύνθεση αναστολέων της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου

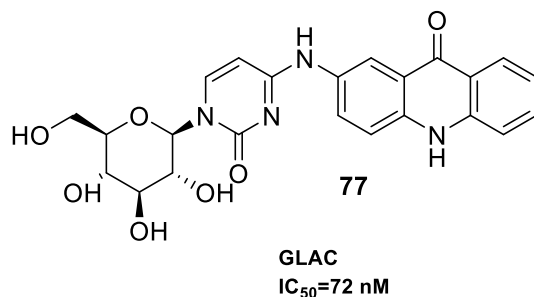
Στο εργαστήριο μας έχει συντεθεί μια πληθώρα αναστολέων του καταλυτικού κέντρου της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου. Τα πειραματικά αποτελέσματα που προέκυψαν ύστερα από επαναλαμβανόμενους κύκλους ορθολογικού σχεδιασμού, κινητικά πειράματα και κρυσταλλογραφία ακτινών Χ, υπέδειξαν αρχικά ότι τα β-D-γλυκοπυρανοζυλο ανάλογα φυσικών νουκλεοζιτών εμφανίζουν σημαντική ανασταλτική δράση (**Σχήμα 38**) στη λειτουργία της GP.⁶⁰



Σχήμα 38. Γλυκοζιτικά ανάλογα φυσικών νουκλεοζιτών ως αναστολείς της GP.⁶⁰

Η υποκατάσταση της εξωκυκλικής αμινομάδας της γλυκοπυρανοζυλοκυτοσίνης (**76c**) εμφάνισε περαιτέρω μείωση των τιμών σταθεράς αναστολής. Συγκεκριμένα, η υποκατάσταση της 4-θέσης του πυριμιδινικού δακτυλίου από συστήματα που διαθέτουν αρωματικότητα οδήγησε σε

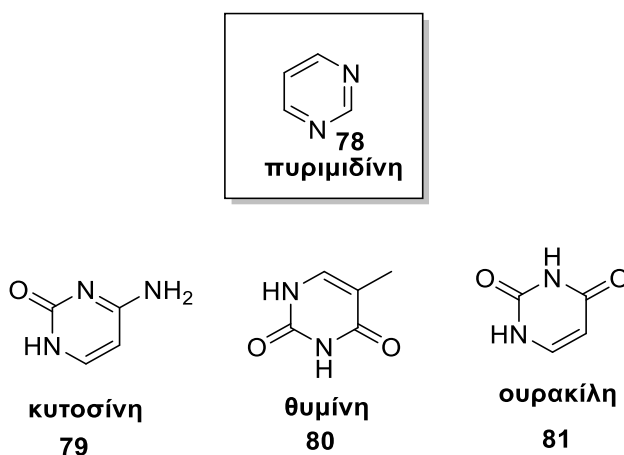
χαμηλότερες τιμές σταθεράς αναστολής, με τον GLAC (**77**, **Σχήμα 39**)⁶¹ να αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους αναστολείς που έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία.⁶² Η υποκατάσταση στη θέση 4 του πυριμιδινικού δακτυλίου δεν είναι πάντα τόσο εύκολο να πραγματοποιηθεί, όμως το γεγονός ότι οι πυριμιδίνες αποτελούν μόρια-φορείς της γενετικής πληροφορίας καθιστά εξαιρετικά ενδιαφέρονσα τη μελέτη της χημικής δραστηριότητας των ενώσεων αυτών.



Σχήμα 39. Υποκατάσταση της N⁴-θέσης της κυτοσίνης με ακριδόνη οδηγεί τη μείωση της IC₅₀ στα 72 nM

4.4 Πυριμιδίνες

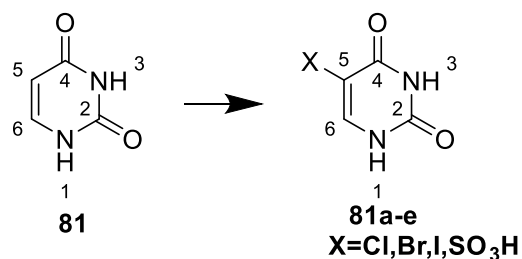
Οι πυριμιδίνες είναι ετεροκυκλικές ενώσεις αποτελούμενες από εξαμελείς δακτυλίους με 4 άτομα άνθρακα και 2 άτομα αζώτου και παρουσιάζουν σημαντική βιολογική δράση. Οι πιο γνωστές πυριμιδίνες είναι βάσεις που βρίσκονται στο RNA και DNA, δηλαδή η θυμίνη, η κυτοσίνη και η ουρακίλη.



Σχήμα 40. . Οι πιο γνωστές πυριμιδίνες.

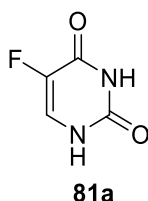
Η χημεία αυτών των ετεροκυκλικών ενώσεων έχει μελετηθεί ήδη από τις αρχές του 20ου αιώνα, όπου η ομάδα του Johnson ανέφερε την υποκατάσταση της 5-θέσης της ουρακίλης από ένα

άτομο ιωδίου. Το 1982 η ομάδα του Robbins⁶³ ανέφερε την υποκατάσταση της 5 θέσης της ουρακίλης (**81**) από ένα άτομο χλωρίου ενώ η ομάδα του Ganguly⁶⁴ το 2005 πέτυχε τη βρωμίωση της ίδιας θέσης σε απόδοση 96%. Ακολούθησε μία πληθώρα δημοσιεύσεων οι οποίες αφορούσαν την αλογόνωση στη 5-θέση της ουρακίλης καθώς αυτή η θέση εμφανίζει και τη μεγαλύτερη δραστικότητα σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης (**Σχήμα 41**).



Σχήμα 41. Αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης του πυριμιδινικού δακτυλίου της ουρακίλης.

Μια ακόμα αντίδραση ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης είναι η φθορίωση της ουρακίλης που πραγματοποιήθηκε από την ομάδα του R.Setton⁶⁵ με τη χρησιμοποίηση του αντιδραστήριου C₁₉XeF₆ παραλαμβάνοντας το προϊόν 5-φθορο-ουρακίλη σε απόδοση 90%. Το προϊόν αυτό είναι μέχρι και σήμερα ένα από τα πιο διαδεδομένα χρησιμοποιούμενα αντικαρκινικά φάρμακα.⁶⁶

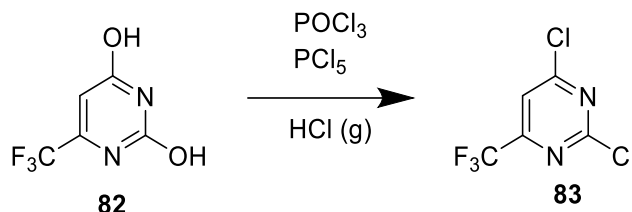


Σχήμα 42. Η 5-φθορο-ουρακίλη χρησιμοποιείται ως αντικαρκινικό φάρμακο μέχρι και σήμερα.

Οι πυριμιδίνες είναι ετεροκυκλικές ενώσεις που έχουν έλλειψη p-ηλεκτρονίων λόγω των δύο ηλεκτροαρνητικών ατόμων αζώτου. Η θέση 5 εμφανίζει τη χαμηλότερη πυκνότητα p-ηλεκτρονίων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η θέση 5 του πυριμιδινικού δακτυλίου να εμφανίζει την μεγαλύτερη δραστικότητα, ενώ οι θέσεις 2, 4 και 6 να είναι αδρανείς, σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης, ενώ οι άλλες θέσεις δεν εμφανίζουν σημαντική δραστικότητα ούτε σε αντιδράσεις πυρηνόφιλης υποκατάστασης.⁶⁷

Μία από τις κλασικές αντιδράσεις πυριμιδινών που αφορούν αντιδράσεις πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης είναι η χλωρίωση των αμιδικών οξυγόνων του δακτυλίου. Για

παράδειγμα, το 1983 όταν ο Gershon⁶⁸ και η ομάδα του ανέφερε τη διχλωρίωση της 6-τριφθορομεθυλουρακίλης χρησιμοποιώντας φωσφορυλοχλωρίδιο, πενταχλωριούχο φωσφόρο και αέριο υδροχλώριο.



6-Τριφθορομεθυλουρακίλης

Σχήμα 43. Διχλωρίωση της 6-τριφθοροουρακίλης.⁶⁸

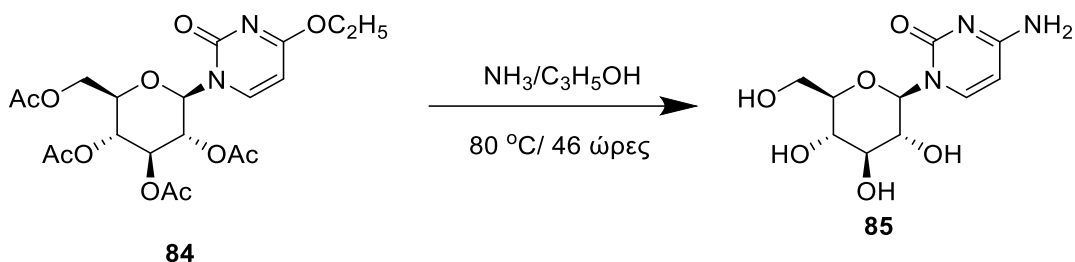
4.4.1 Υποκατάσταση της *N*⁴-θέσης πυριμιδινών

Στόχο της παρούσας διπλωματικής εργασίας, όπως θα αναλυθεί και πιο κάτω εκτενέστερα, αποτελεί η μελέτη των συνθηκών για τον σχηματισμό *C*⁴-*N* δεσμών μετά από ενεργοποίηση της 4-θέσης και υποκατάσταση από πυρηνόφιλες αρυλαμίνες ή μετά από σύζευξη της ασθενούς πυρηνόφιλης 4-NH₂ της κυτοσίνης με αρυλομάδες. Η ενεργοποίηση του ηλεκτρονιόφιλου ή πυρηνόφιλου κέντρου της αντίδρασης είναι σημαντική έτσι ώστε να επιτευχθεί αυτή η αντίδραση και παρουσία αρυλαμινών χαμηλής πυρηνοφιλικότητας. Για την επίτευξη αυτού του στόχου στη βιβλιογραφία έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο όξινες όσο και βασικές συνθήκες, οι οποίες στοχεύουν σε διαφορετικού είδους ενεργοποίηση.

Αντιδράσεις υποκατάστασης στην 4-θέση του πυριμιδινικού δακτυλίου τόσο σε ριβο-, αραβινο-, δεοξυ-, όσο και γλυκοπυρανοζυλο- ανάλογα ελεύθερων ή προστατευμένων νουκλεοζιτών είναι εκτενείς στη βιβλιογραφία.⁶⁹⁻⁷³ Στη περίπτωση της ουρακίλης και θυμίνης, οι αντιδράσεις αυτές επιτυγχάνονται μέσω της παραγωγοποίησης του καρβονυλίου στη θέση 4, ενώ στη περίπτωση της κυτοσίνης απαιτείται αλλαγή της χημείας και αναστροφή της πολικότητας με την εξωκυκλική αμινομάδα να δρα ως πυρηνόφιλο για να σχηματίσει τον *N*⁴-*C* δεσμό με την αρυλομάδα.

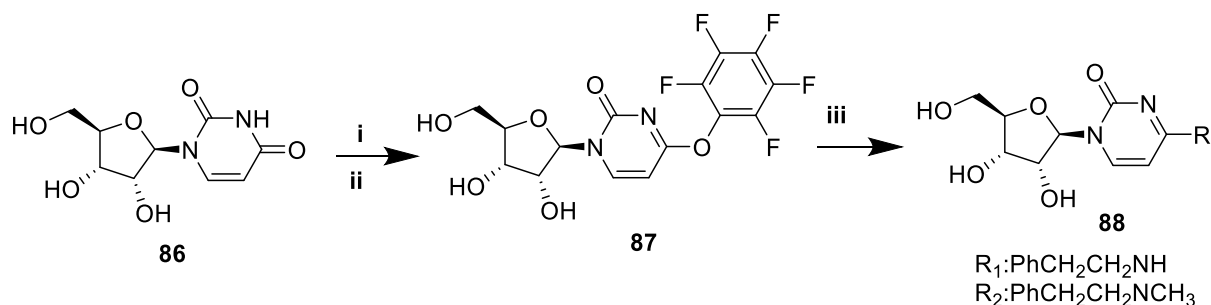
Το καρβονύλιο της 4-θέσης του πυριμιδινικού δακτυλίου, στην περίπτωση της ουρακίλης και θυμίνης, μετατρέπεται συνήθως σε μία καλώς αποχωρούσα ομάδα προκειμένου να διευκολυνθεί η πυρηνόφιλη προσβολή στην συγκεκριμένη θέση. Η αντίδραση Hilbert-Johnson⁷⁴ είναι ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα για τη σύνθεση της κυτιδίνης η οποία ακολουθεί αυτή τη στρατηγική. Αλκυλίωση του οξυγόνου του καρβονυλίου στην 4-θέση της ουριδίνης με μία αιθυλο-ομάδα και

κατόπιν προσθήκη αμμωνίας με θέρμανση, έχει ως αποτέλεσμα την μετατροπή της ουριδίνης στην αντίστοιχη κυτιδίνη. Ένα επίσης από τα πρώτα παραδείγματα ενεργοποίησης της 4-θέσης προέρχεται από την ομάδα του Vorbrüggen⁷⁵ το 1995, όπου η επιθυμητή υποκατάσταση στην 4-θέση απροστάτευτης ουριδίνης επιτυγχάνεται παρουσία HMDS και ενός οξέος Lewis. Η αντίδραση υποκατάστασης πιθανό είναι να πραγματοποιείται μέσω μηχανισμού προσθήκης-απόσπασης, ενώ η παρουσία οξέος Lewis, βοηθάει στη πρωτονίωση της αποχωρούσας ομάδας διευκολύνοντας έτσι την απομάκρυνσή της.



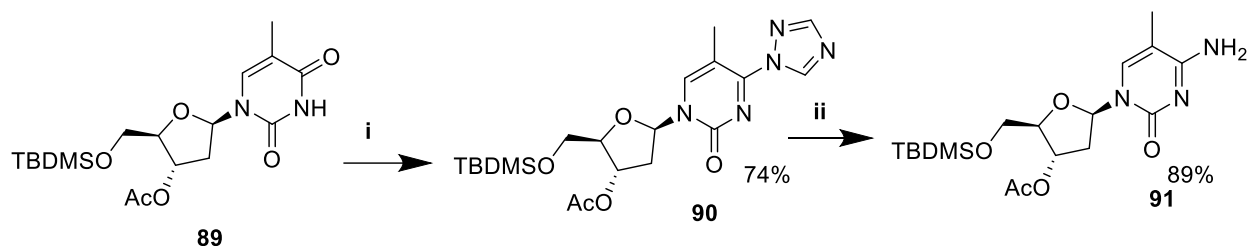
Σχήμα 44. Σύνθεση της κυτιδίνης από τους Hibert-Johnson.⁷⁴

Παράλληλα, έχουν χρησιμοποιηθεί αποχωρούσες ομάδες όπως η πενταφθοροφαινόλη από την ομάδα του Fraser,⁶⁹ όπου το ενδιάμεσο παρασκευάζεται παρουσία τριφθοροξικού ανυδρίτη, που ακολουθείται από πενταφθοροφαινόλη, σε απόδοση 78% και το τελικό επιθυμητό προϊόν παραλαμβάνεται μετά από αντίδραση με την αντίστοιχη αμίνη σε διαλύτη 1,4-διοξάνιο και θέρμανση στους 80 °C (Σχήμα 45).



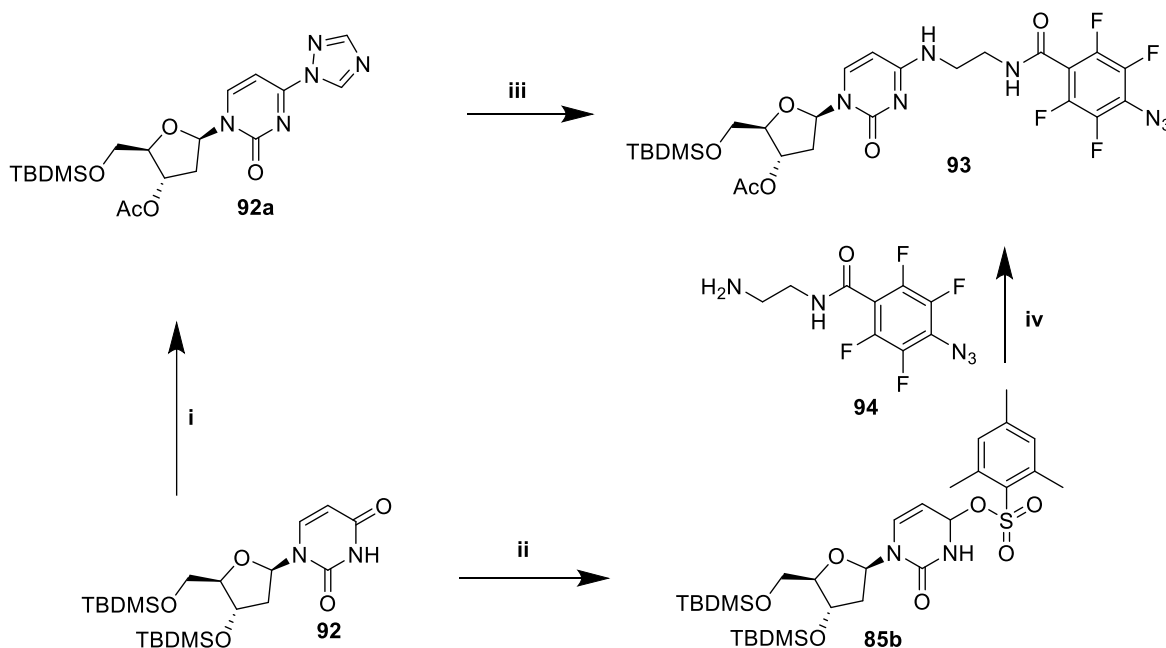
Σχήμα 45. Two step, one pot σύνθεση ενεργοποίησης και υποκατάστασης (i) πυριδίνης, τριφθοροξικός ανυδρίτης, 24 ώρες, 0 °C-θ.δ., ii) πενταφθοροφαινόλη, 48 ώρες, θ.δ., iii) R-NH₂, 1,4-διοξάνιο.⁶⁹

Το 1981 ο W.L. Sung⁷⁰ χρησιμοποιεί για πρώτη φορά ένα 4-(1,2,4-τριαζολυλο) παράγωγο ως ενδιάμεσο για την μετατροπή της προστατευμένης 2'-δεοξυ-θυμιδίνης σε 2'-δεοξυ-5-μεθυλοκυτιδίνη (Σχήμα 46).



Σχήμα 46. Σύνθεση της 2'-δεοξυ-5-μεθυλοκυτιδίνης από το Sung (i) 1,2,4 τριαζολιο, $C_6HCl_3O_2P$, πυριδίνη, θ.δ., 3 μέρες, ii) NH_4OH , 1,4-διοξάνιο, θ.δ., 1 ώρα).⁷⁰

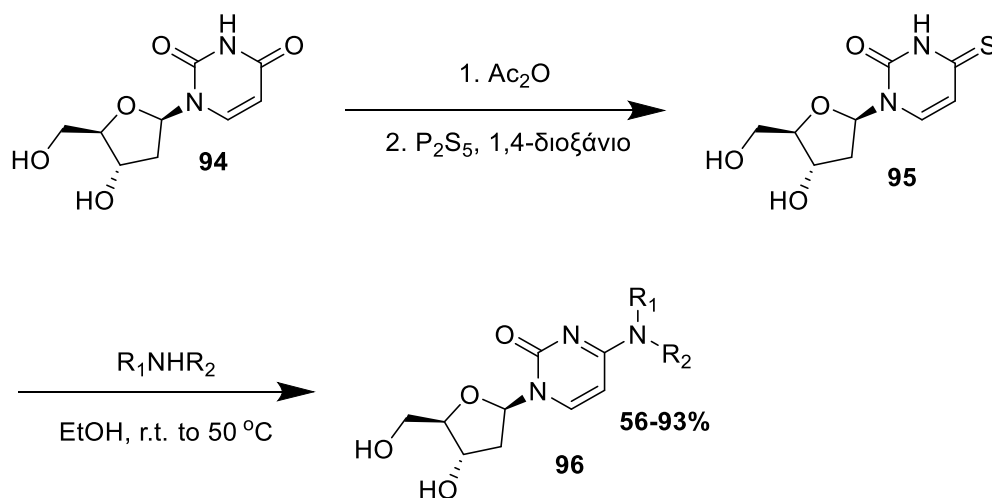
Η ομάδα του L.S. Kan⁷⁶ βελτιστοποίησε τις συνθήκες εισαγωγής της ομάδας του 1,2,4-τριαζολίου στη θέση-4 της 3',5'-O-διακετυλο-2'-δεοξουριδίνης παρουσία ξηρού ακετονιτριλίου, οξυχλωριούχου φωσφόρου και τριαιθυλαμίνης. Αυτό το παράγωγο χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στο εργαστήριο μας για τη σύνθεση ενός μορίου-παραγώγου κυτιδίνης (Σχήμα 47).⁷⁷ Για τη σύνθεση αυτή χρησιμοποιήθηκε το 1,2,4-τριαζολυλο παράγωγο ενός προστατευμένου νουκλεοζίτη με ομάδες TBDMS καθώς και το παράγωγο του ίδιου νουκλεοζίτη με μεσιτύλενο- (Mst) ομάδες. Η χρησιμοποίηση αυτού του παραγώγου σε αντίδραση υποκατάστασης, που πραγματοποιείται σε ήπιες συνθήκες, βελτιστοποίησε την απόδοση της αντίδρασης στο 65% σε σχέση με το MSt-παράγωγο το οποίο απαιτούσε χρήση μεγάλης περίσσειας πυρηνόφιλης αμίνης (10 equiv.) παρουσία βάσης (K_2CO_3), και έδωσε την ένωση **90** σε απόδοση 40%:



Σχήμα 47. . Συνθήκες: i) 4,4 ισοδύναμα TBDMS-Cl, 8,8 ισοδύναμα ιμιδαζολίου, ξηρό DMF, 24 ώρες, 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_2CO_3 , 6 ώρες, 40%

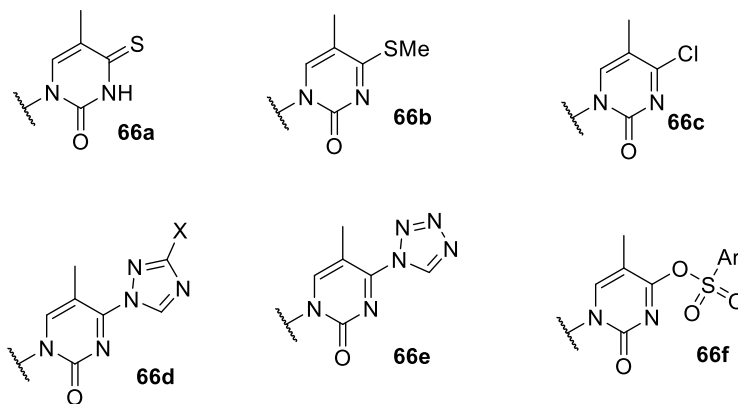
Η παραγωγιοποίηση νουκλεοζιτών με τη χρήση των μεσιτύλενο-ομάδων ως προστατευτικές ομάδες έχει βρει εφαρμογή και όσο αναφορά τη χημεία των πουρινών. Πιο συγκεκριμένα η χρησιμοποίηση *N*-οξειδία πυριδίνης παρουσία βάσης DBU ή DABCO με το *O*⁶-Mst- παράγωγο της γουανοσίνης μέσω μιας αντίδρασης πυρηνόφιλης υποκατάστασης έδωσε τα αντίστοιχα επιθυμητά προϊόντα σε σχετικά καλές αποδόσεις της τάξεως 30-55%.^{78,79}

Ένας ακόμα τρόπος ενεργοποίησης της θέσης-4 είναι η μετατροπή της ουριδίνης σε 4-θειουριδίνη με τη χρήση P₂S₅ σε διαλύτη 1,4-διοξάνης δίνοντας μετά από υποκατάσταση από αμίνες τα επιθυμητά προϊόντα σε καλές αποδόσεις (**Σχήμα 48**).⁸⁰



Σχήμα 48. Σύνθεση και υποκατάσταση 2'-δεοξυ-4-θειουριδίνης.⁸⁰

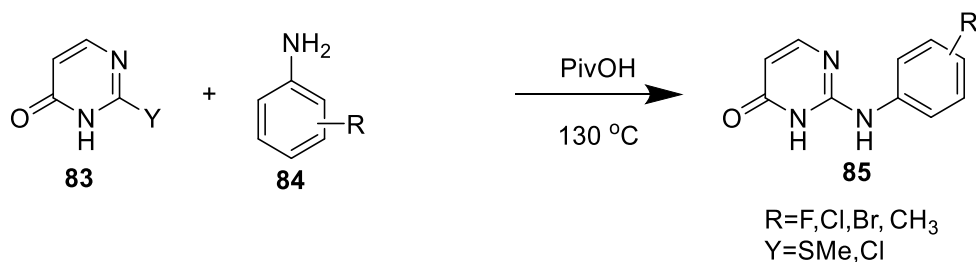
Με παρόμοια επιτυχία έχουν συντεθεί στο παρελθόν διάφορα συγγενή ενεργοποιημένα παράγωγα της θυμιδίνης, όπως παρουσιάζονται συνοπτικά στο **Σχήμα 49** τα οποία επιδεικνύουν εξαιρετική δραστικότητα σε αντιδράσεις υποκατάστασης από αλκυλαμίνες.^{73,81-85}



Σχήμα 49. Ενεργοποιημένα παράγωγα θυμιδίνης.(80a-b^{81,82}, 80c⁸³, 80d⁸⁴, 80e⁸⁵, 80f⁷³)

Το 1963 ο Fox και η ομάδα του⁸⁶ πραγματοποίησε πυρηνόφιλη προσβολή της 4-θειομεθυλοθυμιδίνης από την αμινομάδα αμινοξέων σε ασθενώς αλκαλικό υδατικό διάλυμα ανθρακικού νατρίου ενώ το 2017 ο Lakhsman⁸⁷ και η ομάδα του μελέτησε την ενεργοποίηση της θυμιδίνης στη θέση-4 χρησιμοποιώντας ως αποχωρούσα ομάδα ένα παράγωγο 1-βενζοτρίαζολίου παρουσία βάσης. Ο Lakhsman εστίασε στη βελτιστοποίηση της υποκατάστασης αυτής μέσω ελέγχου της επίδρασης της βάσης στην απόδοση της αντίδρασης και παρατήρησε ότι η χρήση 2 ισοδυνάμων DBU και της αντίστοιχης αλκυλαμίνης οδηγεί στις υψηλότερες αποδόσεις.

Η αντίδραση υποκατάστασης όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω ευνοείται και σε όξινες συνθήκες καθώς πρωτονίωση της αποχωρούσας ομάδας μπορεί να διευκολύνει την απομάκρυνσή της. Βασιζόμενοι σε αυτή τη προσέγγιση η ομάδα του Maddess⁸⁸ πραγματοποίησε το 2012 μια εκτεταμένη μελέτη της αντίδρασης υποκατάστασης ελεύθερων 2-θειομεθυλο-πυριμιδινών 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 50**). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η υποκατάσταση στη θέση-2 πυριμιδινών δεν ευνοείται ηλεκτρονικά, λόγω του ηλεκτρονιοδοτικού χαρακτήρα των δύο ατόμων αζώτου εκατέρωθεν της 2-θέσης. Για το λόγο αυτό, η επιτυχία της ενεργοποίησής της κάτω από όξινες συνθήκες θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική.



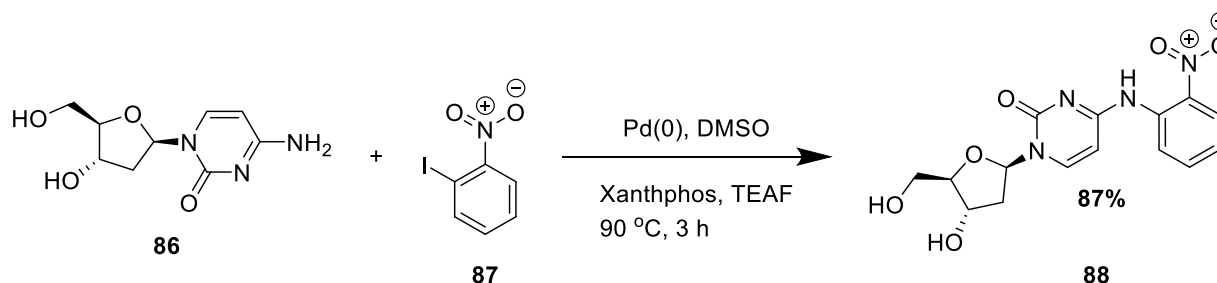
Σχήμα 50. Συνθετικό πρωτόκολλο των Maddess&Carter.⁸⁸

4.4.2 Αντίδραση Buchwald-Hartwig σύζευξης αμινών με αρυλοϊωδίδια

Η κυτοσίνη διαθέτει μια εξωκυκλική αμινομάδα η οποία μπορεί να δράσει ως πυρηνόφιλο προσβάλλοντας δραστικά ηλεκτρονιόφιλα. Αν και ο φτωχός ηλεκτρονιοδότης της πυριμιδίνης καθιστά αυτή την ομάδα εξαιρετικά αδύναμο πυρηνόφιλο, ωστόσο στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις στις οποίες η ελεύθερη εξωκυκλική αμινομάδα της κυτιδίνης έχει

χρησιμοποιηθεί σε αντιδράσεις υποκατάστασης. Η χημεία αυτή έχει επισκοπηθεί αναλυτικά σε προηγούμενο ΜΔΕ.⁵²

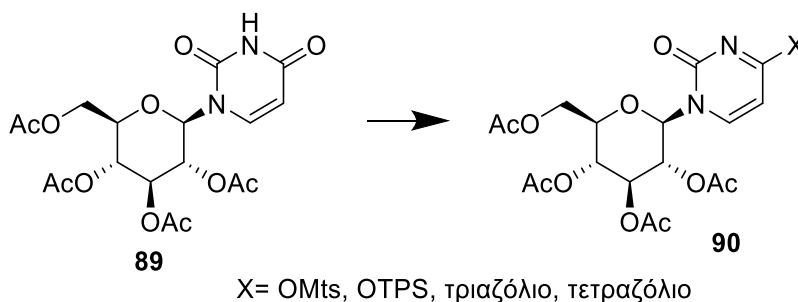
Στην εργασία μας χρησιμοποιήσαμε την πρόσφατη μέθοδο που δημοσιεύτηκε από την ομάδα του Wakabayashi.⁷¹ Για την επίτευξη της σύζευξης και τη παραλαβή των επιθυμητών προϊόντων σε αποδόσεις 90% χρησιμοποιήθηκε καταλύτης παλλαδίου. Έτσι η κυτιδίνη αντέδρασε με αρυλοϊωδιδία παρουσία καταλύτη Pd σε μια αντίδραση τύπου Buchwald-Hartwig παρέχοντας μια σημαντική εναλλακτική για απαιτητικά υποστρώματα.



Σχήμα. 51. Αντίδραση τύπου Buchwald-Hartwig από την ομάδα του Wakabayashi.⁷¹

4.5 Χρήση της αντίδρασης υποκατάστασης στο εργαστήριό μας

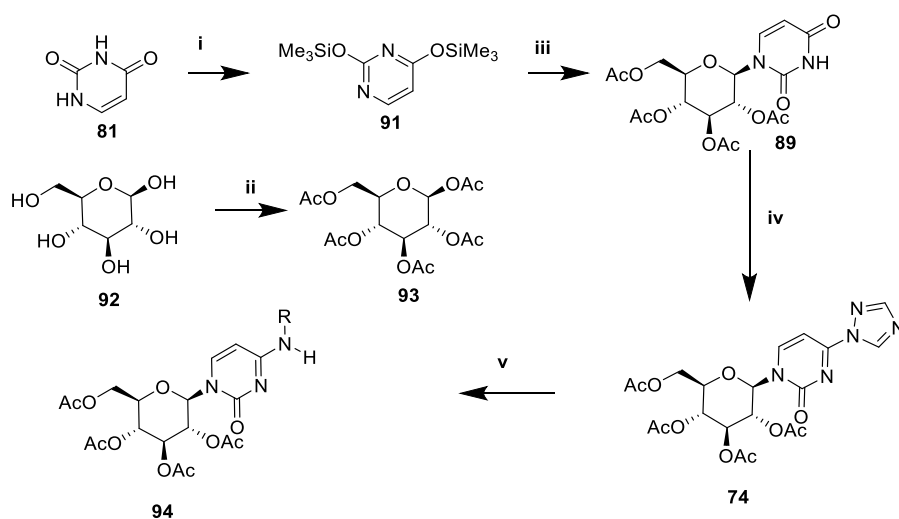
Στο εργαστήριό μας έχει συντεθεί ένας μεγάλος αριθμός *N*⁴-αρυλο-β-D γλυκοπυρανοζυλο κυτοσινών μέσω παραγωγοποίησης της 4-θέσης της β-D-γλυκοπυρανοζυλο ουρακίλης. Για το σκοπό αυτό, έχει μελετηθεί ένας αριθμός ενεργοποιητών της 4-θέσης και τα αρχικά αποτελέσματα έχουν δημοσιευθεί (Σχήμα 52).⁵⁴



Σχήμα 52. Ενεργοποιημένα παράγωγα β-D-γλυκοπυρανοζυλο ουρακίλης.⁵⁴

Αρχικά οι αντιδράσεις υποκατάστασης πραγματοποιήθηκαν με επιτυχία όταν η θέση-4 ενεργοποιήθηκε από 2,4,6-τριμεθυλο-φαινυλοσουλφονυλο- (Mst) και 2,4,6-τρισοπροπυλοσουλφόνυλο- (TPS) ομάδες. Το πλεονέκτημα της χρησιμοποίησης 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-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολ-1-υλο)-2-πυριμιδινόνη (**Σχήμα 53**). Το παράγωγο αυτό μπορούσε να συντεθεί σε υψηλή απόδοση ακολουθώντας την πειραματική πορεία του **σχήματος 53** και να απομονωθεί σε καθαρή μορφή με καταβύθιση χωρίς να απαιτείται χρωματογραφικός καθαρισμός. Συγχρόνως, το παράγωγο **74** αποδείχτηκε ιδιαίτερα δραστικό σε αντιδράσεις υποκατάστασης από αρυλαμίνες χαμηλής πυρηνοφιλικότητας.

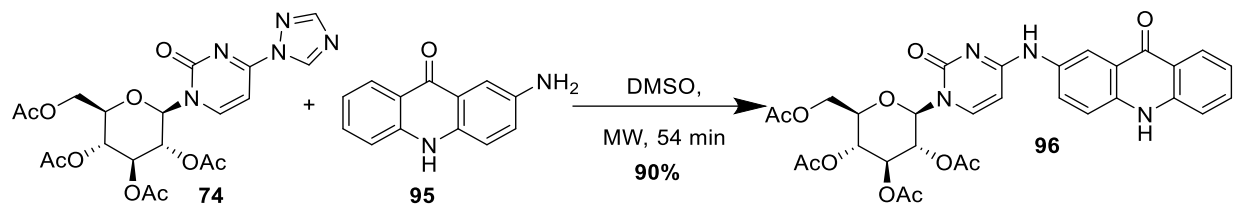


Σχήμα. 53. . Συνθήκες i) HMDS, (NH₄)₂SO₄, 120 °C 5 ώρες, ποσοτικά, ii) Ac₂O, οξικό οξύ, iii) TMSOTf, DCE, 85 °C, 1 ώρα, 75%, iv) 1,2,4-τριαζόλιο, POCl₃, Et₃N, 0°C, 85%, v) RNH₂, Silica gel, MW.⁵⁴

Η ένωση **74** προκύπτει μέσα από μία πορεία 3 σταδίων (**Σχήμα 53**) ξεκινώντας από σιλυλίωση της ελεύθερης ουρακίλης, *N*-γλυκοζυλίωση τύπου Vorbrüggen προς σχηματισμό της *N*¹-(2',3',4',6'-τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)ουρακίλης και κατόπιν υποκατάσταση του 4-καρβονυλίου από την ομάδα του 1,2,4-τριαζολίου παρέχοντας την ένωση **74**.

Βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης υποκατάστασης,⁵⁴ οδήγησε στη χρήση silica gel (SiO₂) και μικροκυματικής ακτινοβολίας για την πυρηνόφιλη υποκατάσταση από αρυλαμίνες στην 4-θέση της **74**. Πρόσφατα, επετεύχθη περαιτέρω βελτίωση του παραπάνω πρωτοκόλλου με τη χρήση DMSO ως διαλύτη της αντίδρασης και πάλι υπό την επίδραση μικροκυματικής ακτινοβολίας.⁶¹ Το πρωτόκολλο αυτό έχει πρακτικά αντικαταστήσει στο εργαστήριο μας την προηγούμενη μέθοδο και βρήκε εφαρμογή στη

σύνθεση του GLAC (**96**, Σχήμα 54),⁶¹ που όπως έχει προαναφερθεί είναι ένας από τους πλέον ισχυρούς αναστολείς της GP, που έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία.



Σχήμα 54. . Βελτιστοποιημένο πρωτόκολλο σύζευξης.⁶¹

5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ

5.1 Σύνθεση ετεροκυκλικών αρυλαμινών και αρυλοϊωδιδίων για την εφαρμογή των μεθόδων A και B

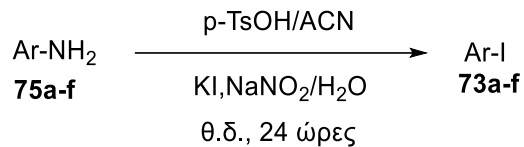
Όπως αναφέρθηκε στο σκοπό του Β Μέρους της εργασίας, στόχος ήταν η σύνθεση αναστολέων της μορφής των ενώσεων **66** (Σχήμα 34). Για το σκοπό αυτό, όπως αναφέρθηκε, χρησιμοποιήθηκαν δύο νέα πρωτόκολλα σύνθεσης ενώσεων του τύπου **66** (Σχήμα 34), ένα που βασίζεται στην αντίδραση 4-τριαζόλυλο παράγωγων με αρυλαμίνες σε διαλύτη πιβαλικό οξύ (Μέθοδος A) και ένα βασισμένο στην αντιστροφή πολικότητας των αντιδρώντων (Umrolung),⁵² στο οποίο οι αρυλαμίνες μετατρέπονται σε «ηλεκτρονιόφιλα» αρυλοϊωδιδία και το τριαζόλυλο παράγωγο σε μια «πυρηνόφιλη» κυτιδίνη (Μέθοδος B). Επομένως ο στόχος στην παρούσα εργασία ήταν η διερεύνηση της ευρύτητας εφαρμογών στη σύνθεση αναστολέων της μορφής των ενώσεων **66** με τη χρησιμοποίηση των παραπάνω πρωτοκόλλων για τη σύνθεση αναστολέων αυτού του τύπου. Η εφαρμογή των δύο μεθόδων απαιτεί την πρόσβαση σε μια σειρά αρυλαμινών και αρυλοϊωδιδίων, η σύνθεση των οποίων αναφέρεται παρακάτω.

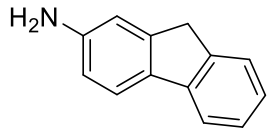
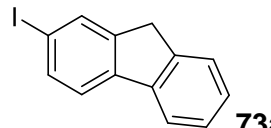
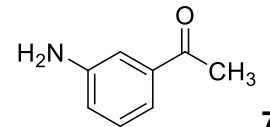
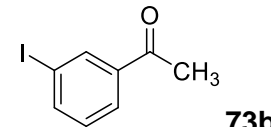
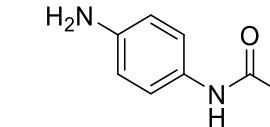
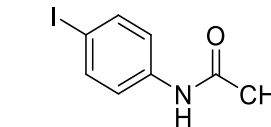
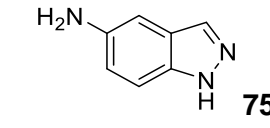
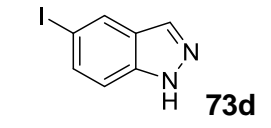
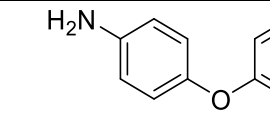
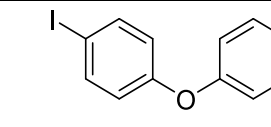
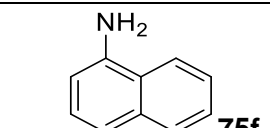
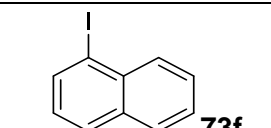
5.1.1 Σύνθεση αρυλοϊωδιδίων

Για το σχηματισμό αρυλοϊωδιδίων υπάρχουν διαφορετικές βιβλιογραφικές προσεγγίσεις όπου αρυλαμίνες μετατρέπονται προς τα αντίστοιχα αρυλοϊωδιδία μέσω διαζώτωσης που ακολουθείται από αντίδραση πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης από άλατα του ιωδίου. Εκτός από τις κλασικές συνθήκες διαζώτωσης με *in situ* παραγωγή HNO₂ παρουσία HCl και NaNO₂,⁸⁹ έχει αναφερθεί η χρήση θειϊκού οξέος προσροφημένου σε silica (Silica Sulfuric Acid, SSA),⁹⁰ που εξασφαλίζει τις απαιτούμενες όξινες συνθήκες, ενώ για τον ίδιο σκοπό, έχουν χρησιμοποιηθεί και οργανικά σουλφονικά οξέα.⁹¹ Στην παρούσα εργασία ακολουθήσαμε την τελευταία μέθοδο.⁹²

Σε όλες τις αντιδράσεις χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες συνθήκες ενώ για τη παραλαβή του τελικού προϊόντος επίμονες πλύσεις με κορεσμένο αλκαλικό διάλυμα Na₂CO₃ και υδατικό φρέσκο διάλυμα Na₂S₂O₃, για την απομάκρυνση του στοιχειακού ιωδίου. Τέλος πραγματοποιήθηκε και ο απαιτούμενος χρωματογραφικός καθαρισμός για την παραλαβή των αντίστοιχων αρυλοϊωδιδίων σε πολύ καλές αποδόσεις (Πίνακας 3).

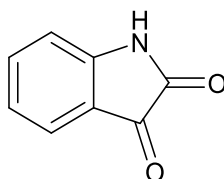
Πίνακας 3. Αντιδράσεις ιωδίωσης.⁹¹



α/α	Αντιδρών	Προϊόν	Απόδοση
1	 75a	 73a	62%
2	 75b	 73b	67%
3	 75c	 73c	62%
4	 75d	 73d	70%
5	 75e	 73e	75%
6	 75f	 73f	72%

5.1.1.1 Ισατίνη, αναγωγή 5-νιτροισατίνης και σύνθεση της 5-ιωδοϊσατίνης.

Η ισατίνη, επίσης γνωστή ως τριβουλίνη, είναι μια οργανική ένωση που προέρχεται από το ινδόλιο με τον τύπο $C_8H_5NO_2$. Η ένωση παρασκευάστηκε για πρώτη φορά από τους Otto Linné Erdman⁹³ το 1840 ως προϊόν από την οξείδωση της ινδικής χρωστικής από νιτρικό οξύ και χρωμικά οξέα. Επίσης η ισατίνη είναι ένα πολύ γνωστό φυσικό προϊόν που απαντάται σε φυτά του γένους *Isatis*,⁹⁴ και επίσης στον άνθρωπο, ως μεταβολικό παράγωγο της αδρεναλίνης.⁹⁵

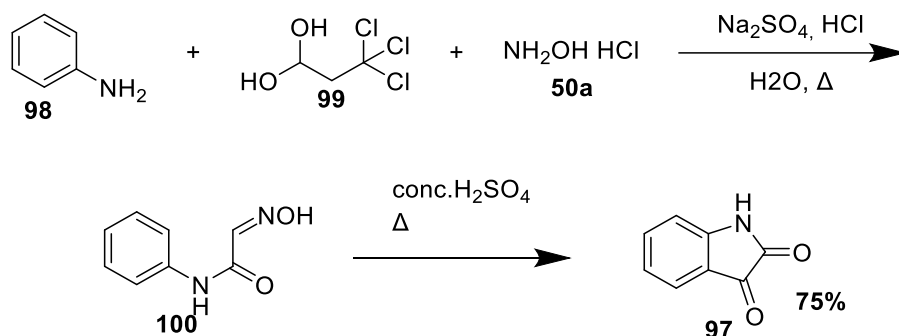


97

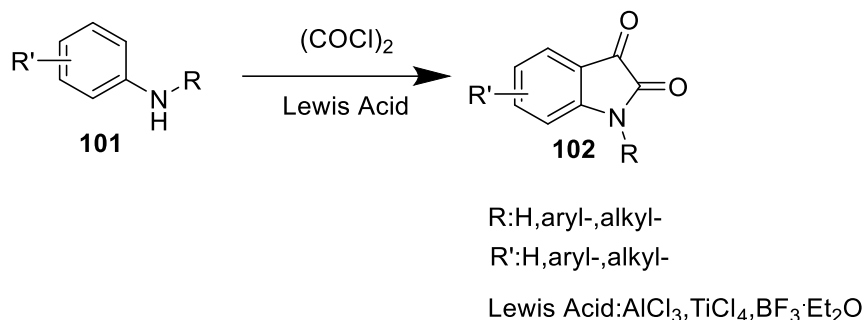
ισατίνη

Έχει τη μορφή πορτοκαλοκόκκινης σκόνης και έχει χρησιμοποιηθεί ως δομικό στοιχείο για τη σύνθεση μιας ευρείας ποικιλίας βιολογικά δραστικών ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων αντιικών, αντι-HIV, και αντικαρκινικών.⁹⁶⁻⁹⁸

Για το σχηματισμό της ισατίνης, στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές αναφορές με τη πιο διαδεδομένη και πιο παλιά να είναι η σύνθεση Sandmayer.⁹⁹ Η μέθοδος Sandmayer περιλαμβάνει στο πρώτο στάδιο τη συμπύκνωση ένυδρης χλωράλης (**99**) και μιας πρωτοταγούς αρυλαμίνης (π.χ. ανιλίνης), παρουσία υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης, σε υδατικό θειικό νάτριο για το σχηματισμό ενός ενδιάμεσου που ονομάζεται α-ισονιτροζοακετανιλίδιο (**100**). Μια ενδομοριακή ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση του **100** που προωθείται από ισχυρά οξέα (π.χ. θειικό οξύ) δίνει το επιθυμητό προϊόν της ισατίνης σε απόδοση 75%.



Μια 2^η σημαντική αναφορά για τη σύνθεση της ισατίνης είναι η μεθοδολογία Stolle.¹⁰⁰ Η μεθοδολογία Stolle θεωρείται η καλύτερη εναλλακτική λύση της μεθοδολογίας Sandmeyer για τη σύνθεση τόσο υποκατεστημένων όσο και μη υποκατεστημένων ισατινών. Σε αυτήν την περίπτωση πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς αρυλαμίνες συμπυκνώνονται με οξαλοχλωρίδιο για να σχηματίσουν ένα ενδιάμεσο χλωροοξαυλανιλίδιο το οποίο στη συνέχεια μπορεί να κυκλοποιηθεί παρουσία οξέος Lewis (π.χ. τριχλωριούχο αργίλιο, τετραχλωριούχο τιτάνιο, τριφθοριούχο βόριο, κ.λ.π).

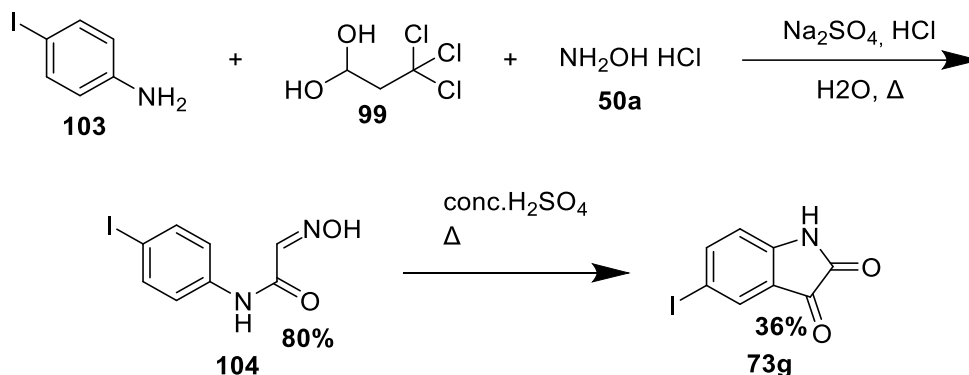


Σχήμα 55. Μεθοδολογία Stolle.¹⁰⁰

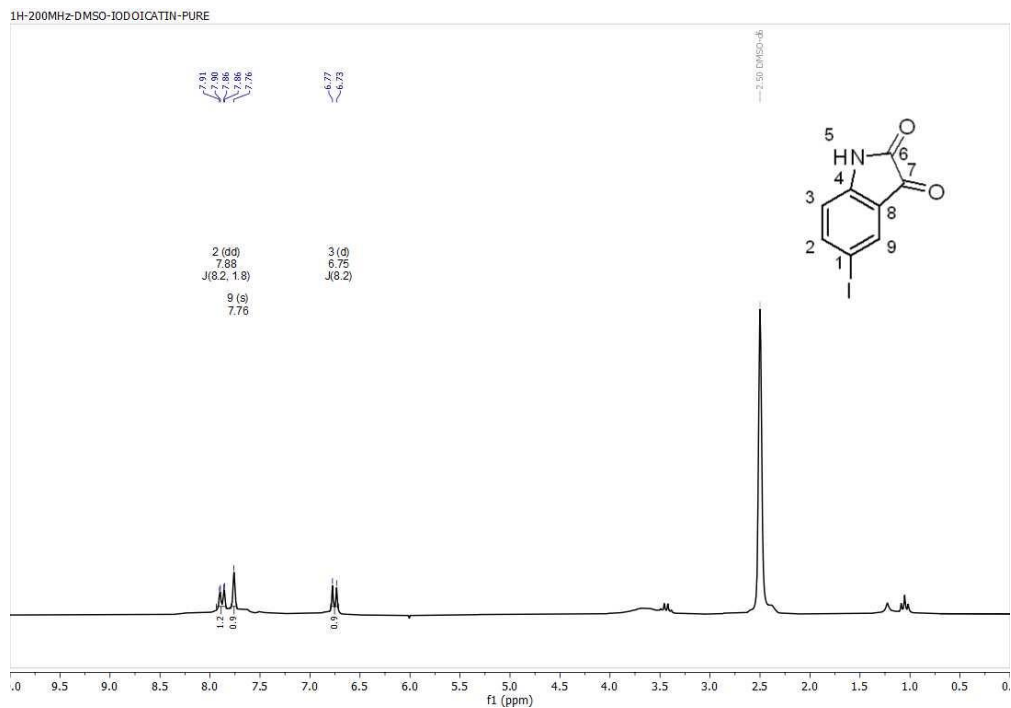
Η παρουσία ενός αρωματικού δακτυλίου, μιας κετόνης και ενός τμήματος γ-λακτάμης, δίνει στην ισατίνη τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί τόσο ως ηλεκτρονιόφιλο όσο και ως πυρηνόφιλο. Πράγματι, έχει αναφερθεί ένας μεγάλος αριθμός αντιδράσεων, όπως *N*-υποκαταστάσεις, ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση στις θέσεις C-5 και C-7 του φαινολικού δακτυλίου, πυρηνόφιλες προσθήκες στην ομάδα C-3 καρβονυλίου, χημειοεκλεκτικές αναγωγές, οξειδώσεις κ.α. Λόγω αυτής της μοναδικής δραστηριότητας, η ισατίνη θεωρείται ένα από τα πιο πολύτιμα δομικά υλικά στην οργανική σύνθεση. Για όλα τα παραπάνω, η 5-ιωδοϊσατίνη έλκυσε το συνθετικό μας ενδιαφέρον.

Για το σχηματισμό της 5-ιωδοϊσατίνης ακολουθήσαμε τη σύνθεση Sandmeyer όπου συμπύκνωση ένυδρης χλωράλης (**99**) και *p*-ιωδοανιλίνης, παρουσία υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης, σε υδατικό

θειικό νάτριο οδήγησε στο σχηματισμό του ενδιάμεσου **104** σε απόδοση 80%. Στη συνέχεια κυκλοποίηση του ενδιάμεσου παρουσία θειικού οξέος και θέρμανση έδωσε το επιθυμητό προϊόν **73g** το οποίο παρελήφθη σε απόδοση 36% ύστερα από ανακρυστάλλωση με διαλύτη αιθανόλη. Το φάσμα ^1H NMR φαίνεται στη **Εικόνα 9**.

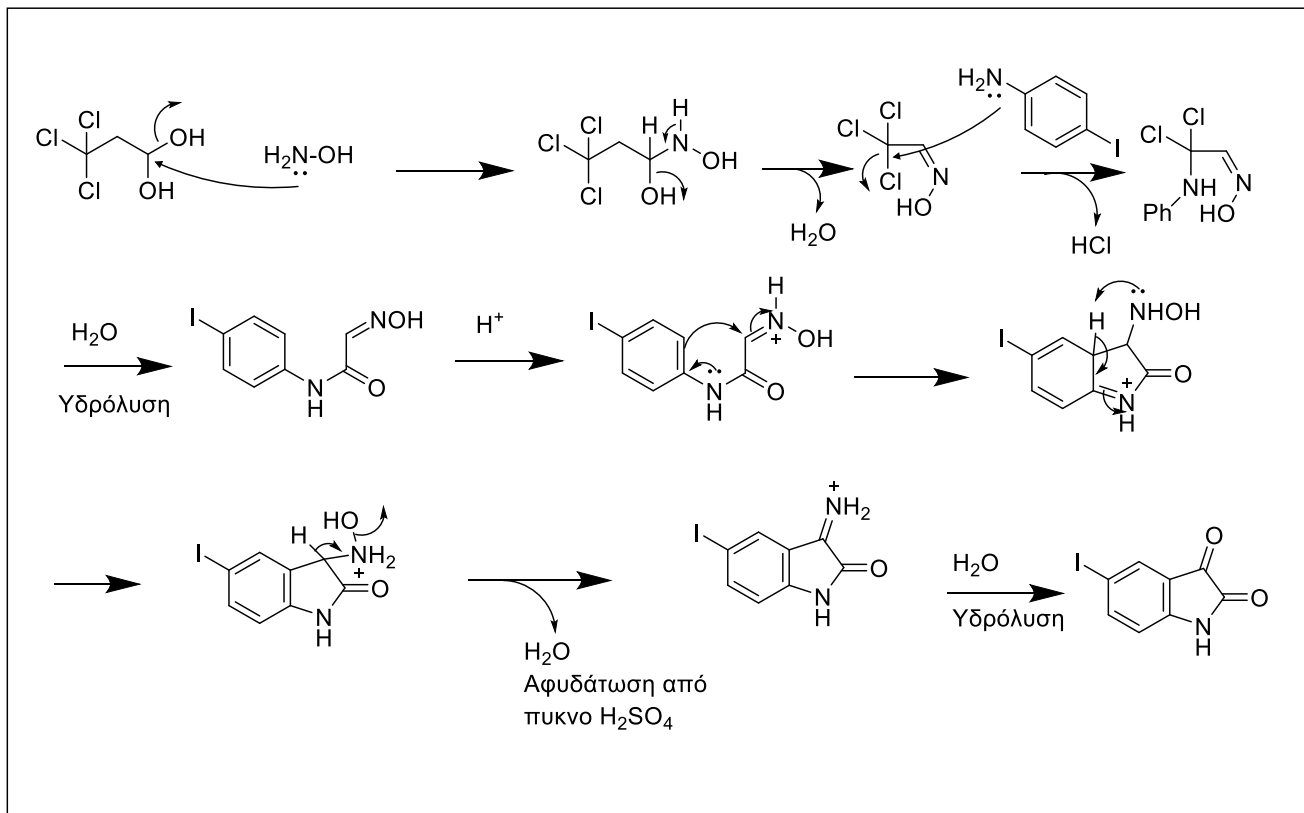


Σχήμα 56. Σύνθεση 5-ιωδοϊσατίνης.¹⁰¹



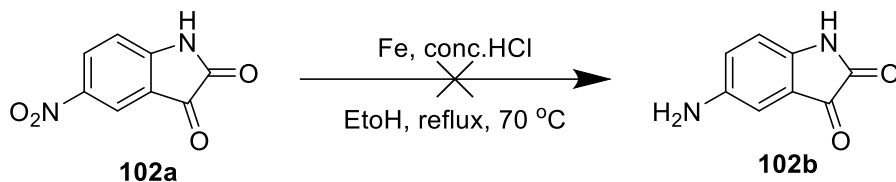
Εικόνα 8. ^1H NMR της ένωσης **73g** σε $\text{DMSO}-d_6$

Ο προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης φαίνεται στο **σχήμα 57**.



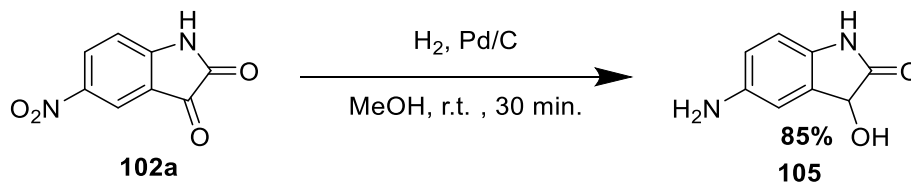
Σχήμα 57. Προτεινόμενος μηχανισμός για το σχηματισμό της 5-ιωδοϊσατίνης.

Για τη παρασκευή της 5-αμινοϊσατίνης έπρεπε να γίνει τοποελεκτική αναγωγή της νιτροομάδας της 5-νιτροϊσατίνης. Η αντίδραση αυτή για το συγκεκριμένο υπόστρωμα έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία.¹⁰² Στην εφαρμογή της βιβλιογραφικής μεθόδου χρησιμοποιήθηκε διάλυμα 5-νιτροϊσατίνης σε αιθανόλη ενώ ως αναγωγικό μέσο χρησιμοποιήθηκε σκόνη σιδήρου. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε κάτω από όξινες συνθήκες, παρουσία ποσότητας HCl , και υπό αναρροή και θέρμανση στους $70\text{ }^\circ\text{C}$ ενώ στο τέλος της αντίδρασης έγινε μια προσεκτικά ελεγχόμενη εξουδετέρωση (με όξινο ανθρακικό νάτριο) του μίγματος της αντίδρασης ώστε να μην υπάρχει κίνδυνος αποπρωτονίωσης και επαναδιάλυσης. Η αντίδραση όμως είχε αρκετά προβλήματα καθώς ο τελικός καθαρισμός της ένωσης (**102b**) 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, αφού μετά τη χρωματογραφία στήλης πήραμε ελάχιστη ποσότητα του επιθυμητού προϊόντος το οποίο όμως δεν ήταν και αυτό καθαρό.



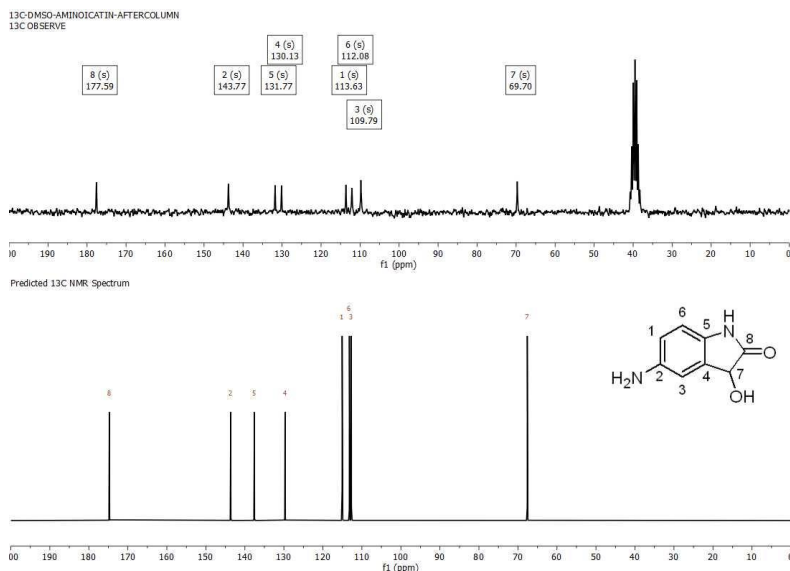
Σχήμα 58. Προσπάθεια αναγωγής της 5-νιτροϊσατίνης

Για τους παραπάνω λόγους προχωρήσαμε σε μια προσπάθεια αναγωγής της 5-νιτροϊσατίνης με τη χρήση 0.05 ισοδυνάμων καταλύτη 10% Pd/C και υπό πίεση μίας ατμόσφαιρας υδρογόνου, σε θερμοκρασία δωματίου όπως έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία.¹⁰³ Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ένωση **102a** είναι δυσδιάλυτη σε διχλωρομεθάνιο και η αναγωγή της πραγματοποιήθηκε σε MeOH ενώ η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 30 λεπτά. Το καθαρό προϊόν παρουσιάζει ασθενή φθορισμό και παρελήφθη μετά από χρωματογραφία στήλης σε απόδοση 91%.



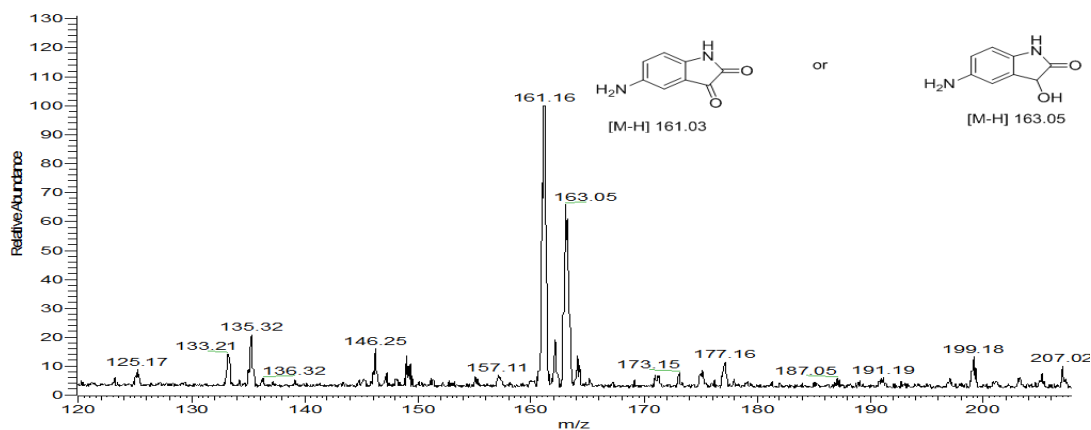
Σχήμα 59. Αναγωγή της 5-νιτροϊσατίνης με αντίδραση υδρογόνωσης.

Ωστόσο τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR του προϊόντος που παρελήφθη δεν συμφωνούσαν με τα βιβλιογραφικά.¹⁰⁴ Η ύπαρξη σήματος στα 69.7 ppm στο φάσμα ^{13}C NMR (**Εικόνα 10, A**) μας υπέδειξε ότι εκτός από την αναγωγή της νιτροομάδας είχε πιθανά αναχθεί και το βενζυλικό καρβονύλιο στον πενταμελή δακτύλιο της ένωσης δίνοντας την ένωση **105** (**Σχήμα 61**). Επειδή η ένωση **105** δεν έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία, συγκρίναμε το φάσμα ^{13}C NMR με την αντίστοιχη πρόβλεψη (πρόγραμμα Mnova, **Εικόνα 10, B**)



Εικόνα 9. Σύγκριση ^{13}C NMR (DMSO-d₆) της ένωσης 105 με την αντίστοιχη πρόβλεψη (Μπονα) .

Αξίζει να αναφέρουμε ότι, το συγκεκριμένο α-υδροξυαμίδιο **105** είναι αρκετά ευοξειδωτο αφού το καθαρό προϊόν που απομονώνεται, δίνει στο φάσμα μάζας (ESI-MS) κορυφές που αντιστοιχούν τόσο στην ένωση **105** όσο και στο επιθυμητό προϊόν οξειδωσης **102b** (Εικόνα 11).

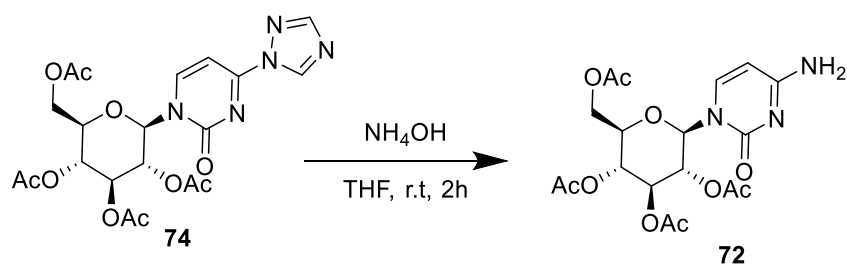


Εικόνα 10. Φάσμα ESI-MS της ένωσης 105

5.1.1.2 Σύνθεση της ένωσης 72

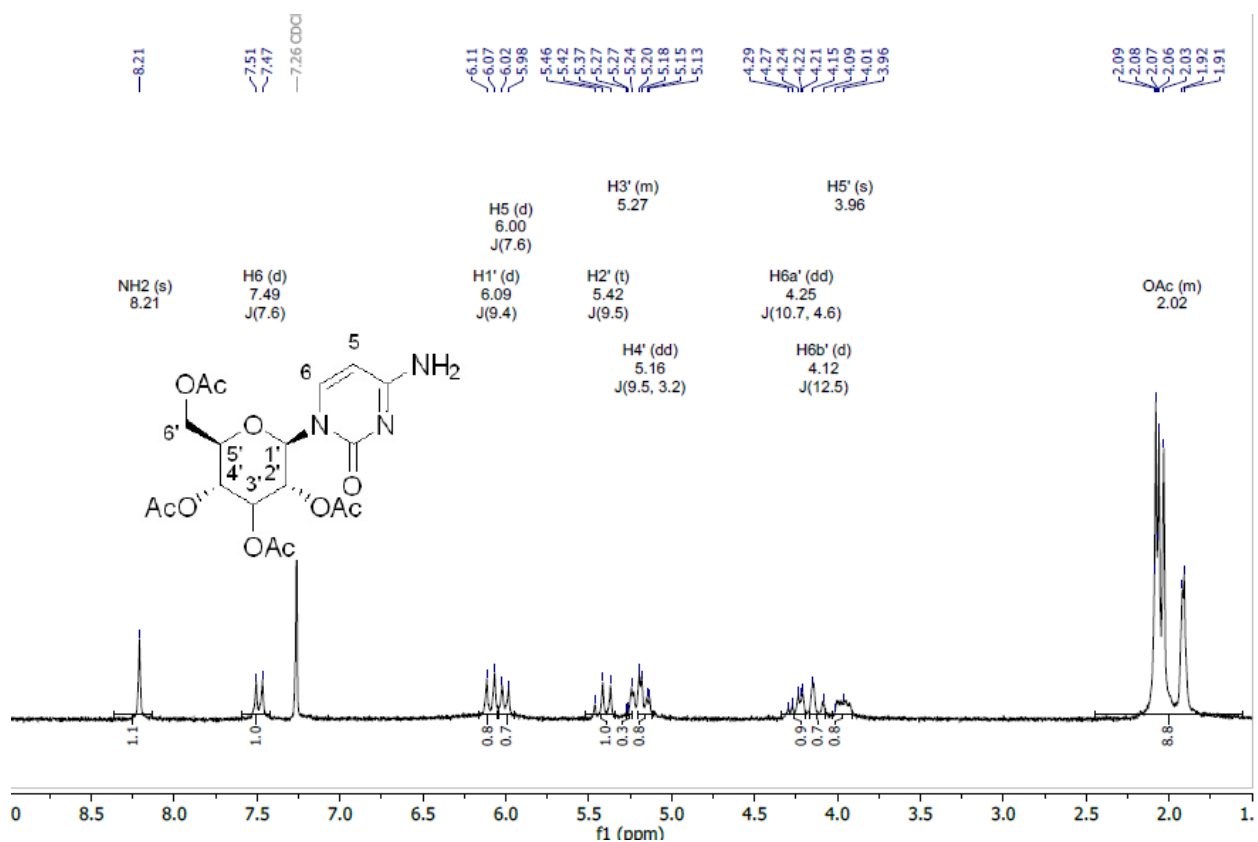
Η σύνθεση της 2',3',4',6'-τετρα-Ο-ακετυλο-β-D-γλυκοκυρανοζυλο κυτοσίνης (**72**) έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία με δύο τρόπους. Η πρώτη προσέγγιση περιγράφηκε από τον Liang¹⁰⁵ το 2017, η οποία απαιτεί πορεία δύο σταδίων. Η δεύτερη και πιο διαδεδομένη προσέγγιση είναι η απευθείας αμινόλυση ενεργοποιημένων παραγώγων ουρακίλης ή θυμίνης⁷⁰ όπως το 4-(1,2,4-τριαζολυλο) πυριμιδινικό ενεργοποιημένο ενδιάμεσο **74**. Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιήσαμε εκ

νέου την ένωση **74**, αυτή τη φορά για την σύνθεση της γνωστής ένωσης **74**,¹⁰⁵ όπως φαίνεται στο σχήμα **60**.



Σχήμα 60. Αμινόλυση του ενδιάμεσου **74**.

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 ξεκάθαρα από το ¹HNMR (Εικόνα 12)



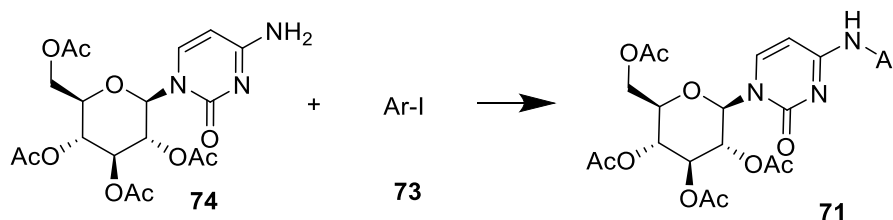
Εικόνα 11. ¹H NMR της ένωσης **72** σε CDCl₃

5.2 Αντίδραση σύζευξης

5.2.1 ΜΕΘΟΔΟΣ Α

Μετά τη σύνθεση των αρυλοϊωδιδίων προχωρήσαμε στην χρησιμοποίηση μίας σχετικά νέας μεθοδολογίας όπου αναπτύχθηκε σε προηγούμενο Μ.Δ.Ε⁵² και βασίζεται στην αντιστροφή πολικότητα των αντιδρώντων, όπως περιγράφηκε στο κεφάλαιο 2.

Στηριζόμενοι στο γεγονός ότι ενώσεις όπως η αμινοϊσατίνη είναι αδρανή πυρηνόφιλα, θεωρήσαμε ότι θα μπορούσαν να μετατραπούν σε πολύ δραστικά ηλεκτρονιόφιλα.



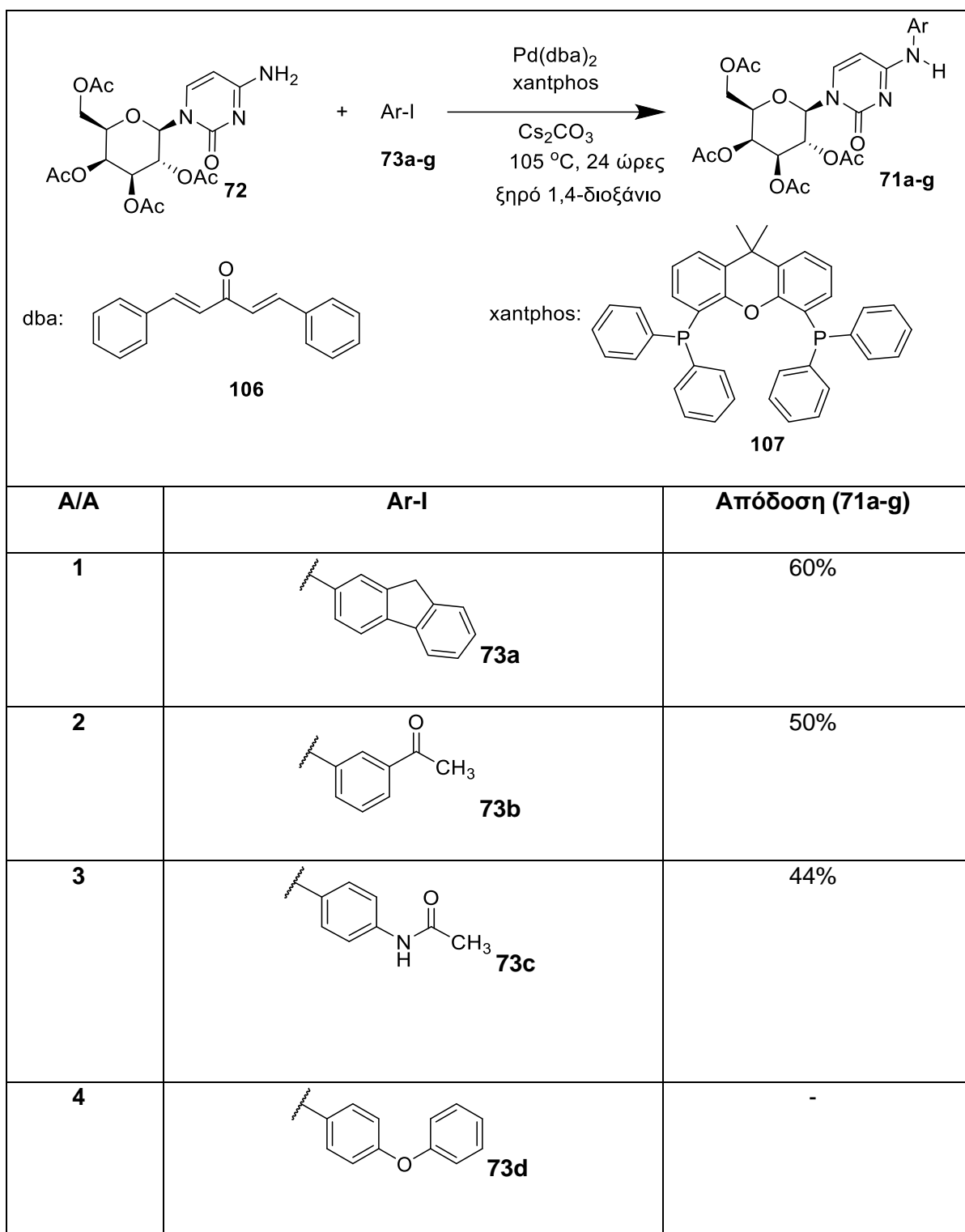
Σχήμα 61. Υποκατάσταση με στρατηγική αντιστροφής πολικότητας.

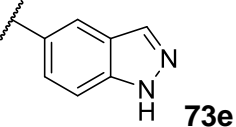
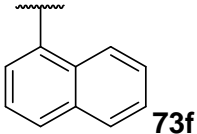
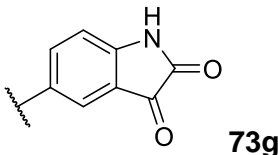
Για την παραπάνω αντίδραση στηριχθήκαμε στη χημεία του παλλαδίου και συγκεκριμένα με μία αντίδραση τύπου Buchwald-Hartwig,¹⁰⁶ όπως αυτή είχε εφαρμοστεί από την ομάδα του Wakabashi το 2006,⁷¹ για τη σύζευξη της 4-εξωκυκλικής αμινομάδας νουκλεοτιδικών βάσεων με ηλεκτρονικά φτωχά αρυλοϊωδίδια.

5.2.1.1 Αντίδραση σύζευξης

Έχοντας στη διάθεσή μας τα αρυλοϊωδίδια **73a-g** που είχαμε ήδη παρασκευάσει (**Πίνακας 3, Παραγρ. 3.3.1**) προχωρήσαμε στην αντίδραση σύζευξης της προστατευμένης κυτοσίνης **74** παρουσία καταλύτη Pd. Ακολουθήσαμε τη βιβλιογραφική πειραματική μέθοδο,⁷¹ προσαρμοσμένη στα δικά μας υποστρώματα. Ως υποκαταστάτης του Pd χρησιμοποιήθηκε το Χαπτήρος, το οποίο υποκαθιστά την ομάδα dba πάνω στο καταλυτικό κέντρο (**Πίνακας 4**), ενεργοποιώντας το Pd(0) ώστε να εισέλθει στον καταλυτικό κύκλο.¹⁰⁷ Συνοπτικά, στον **πίνακα 4** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μεθόδου:

Πίνακας 4. Αντιδράσεις σύζευξης τύπου Buchwald-Hartwig



5	 73e	-
6	 73f	64%
7	 73g	16%

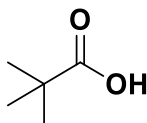
Αρχικά χρησιμοποιώντας τις συνθήκες του πρωτοκόλλου που φαίνονται στο **πίνακα 4** και στη συνέχεια υδατική κατεργασία παρατηρήσαμε ότι το επιθυμητό προϊόν **71a** σχηματίζεται από την ένωση **73a** σε απόδοση 60%. Οι ίδιες συνθήκες δοκιμάστηκαν και για τις ενώσεις **71b,c,f,g** ενώ στη συνέχεια ακολούθησε και η ίδια κατεργασία και ο απαραίτητος χρωματογραφικός καθαρισμός για τη παραλαβή των επιθυμητών προϊόντων **71b,c,f,g** σε χαμηλές μέχρι ικανοποιητικές αποδόσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο χρόνος ολοκλήρωσης της αντίδρασης στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν 10-12 ώρες με εξαίρεση την ένωση **73f** η παρασκευή της οποίας είχε ολοκληρωθεί σε 5 ώρες (α/α 6, **Πίνακας 4**). Τέλος παρατηρήθηκε ότι κατά την εφαρμογή των συνθηκών στα υποστρώματα **73d** και **73e** δε παρατηρήθηκε καθόλου σχηματισμός προϊόντος, γεγονός που ενίσχυσε τη θεωρία μας ότι για την επιτυχή πραγματοποίηση της αντίδρασης αυτής θα πρέπει τα αντίστοιχα αρυλοϊωδίδια που χρησιμοποιούνται ως υποστρώματα σύζευξης να είναι ηλεκτρονικά φτωχά.

5.2.2 ΜΕΘΟΔΟΣ Β: Σύζευξη παρουσία πιβαλικού οξέος

Παράλληλα με την ανάπτυξη της προηγούμενης μεθόδου για την σύζευξη αρυλοϊωδιδίων με τη *N*'(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο)- β -D-γλυκοπυρανοζυλο κυτοσίνης (**72**) προχωρήσαμε στην χρησιμοποίηση μιας ακόμα σχετικά νέας μεθοδολογίας που βασίζεται στο 4-(1,2,4-τριαζολ-1-υλο) πυριμιδινικό ενεργοποιημένο ενδιάμεσο **74** με διάφορες αρυλαμίνες παρουσία πιβαλικού οξέος.

Το πιβαλικό οξύ ή τριμεθυλοξικό οξύ (**Σχήμα 62**) είναι ένα ασθενές οργανικό οξύ με $pK_a = 5.03$ (στους 25 °C). Το σημείο τήξης του είναι στους 35 °C ενώ το σημείο ζέσης του αγγίζει τους 165

°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.

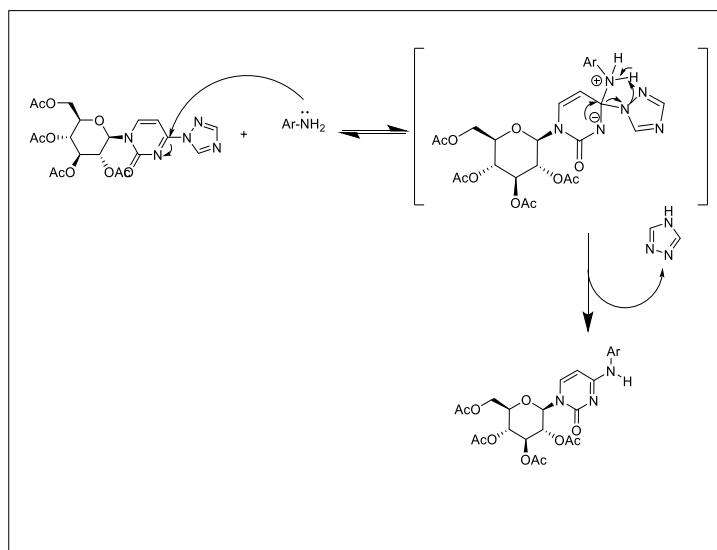


Σχήμα 62 Πιβαλικό οξύ.

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,⁸⁸ η οποία χρησιμοποίησε το πιβαλικό οξύ σε αντιδράσεις πυρηνόφιλης υποκατάστασης θειομεθυλο- και χλωρο-πυριμιδινών από υποκατεστημένες ανιλίνες.

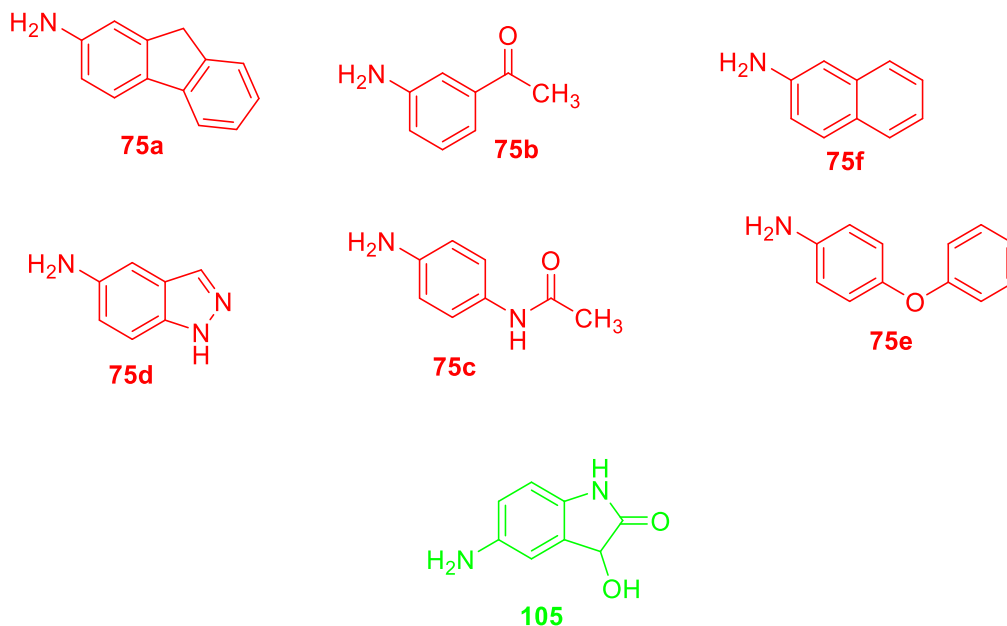
5.2.2.1 Αντίδραση υποκατάστασης

Επομένως χρησιμοποίησαμε το πρωτόκολλο των Maddess και Carter⁸⁸ που πρωτοεφαρμόστηκε σε προηγούμενο Μ.Δ.Ε.⁵² στην περίπτωση του τριαζολυλο-παραγώγου **74** με διάφορες αρυλαμίνες.



Σχήμα. 63. Πυρηνόφιλη προσβολή αρυλαμινών στο τριαζολο-παραγώγο.

Οι αμίνες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εμπορικά διαθέσιμες: 2-αμινοφλουουρένιο (**75a**), 1-ναφθυλαμίνη (**75f**), 4-φαινοξυανιλίνη (**75e**), 3-αμινοακετοφαινόνη (**61b**), 4-αμινο-φαινυλοακεταμίδιο (**75c**), 5-αμινο-1H-ινδαζόλιο (**75d**), οι οποίες επισημαίνονται με κόκκινο χρώμα και η 5-αμινο-3-υδροξυινδολιν-2-όνη (**105**) η οποία συντέθηκε στο εργαστήριο μας και επισημαίνεται με πράσινο χρώμα.



Σχήμα 64. Υποστρώματα που δοκιμάστηκαν με τη χρήση πιβαλικού οξέος.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα σύζευξης.

A/A	Προϊόν	Χρόνος	Απόδοση Δημοσιευμένης μεθόδου ⁵⁴	Απόδοση ΜΕΘΟΔΟΥ Β	Απόδοση ΜΕΘΟΔΟΥ Α
1	71a	3 ώρες	90%	83%	60%
2	71b	3 ώρες	δ.π.	79%	50%
3	71c	3 ώρες	δ.π.	87%	44%

παραλαβή ακαθάριστου προϊόντος: καταβύθιση με P.E

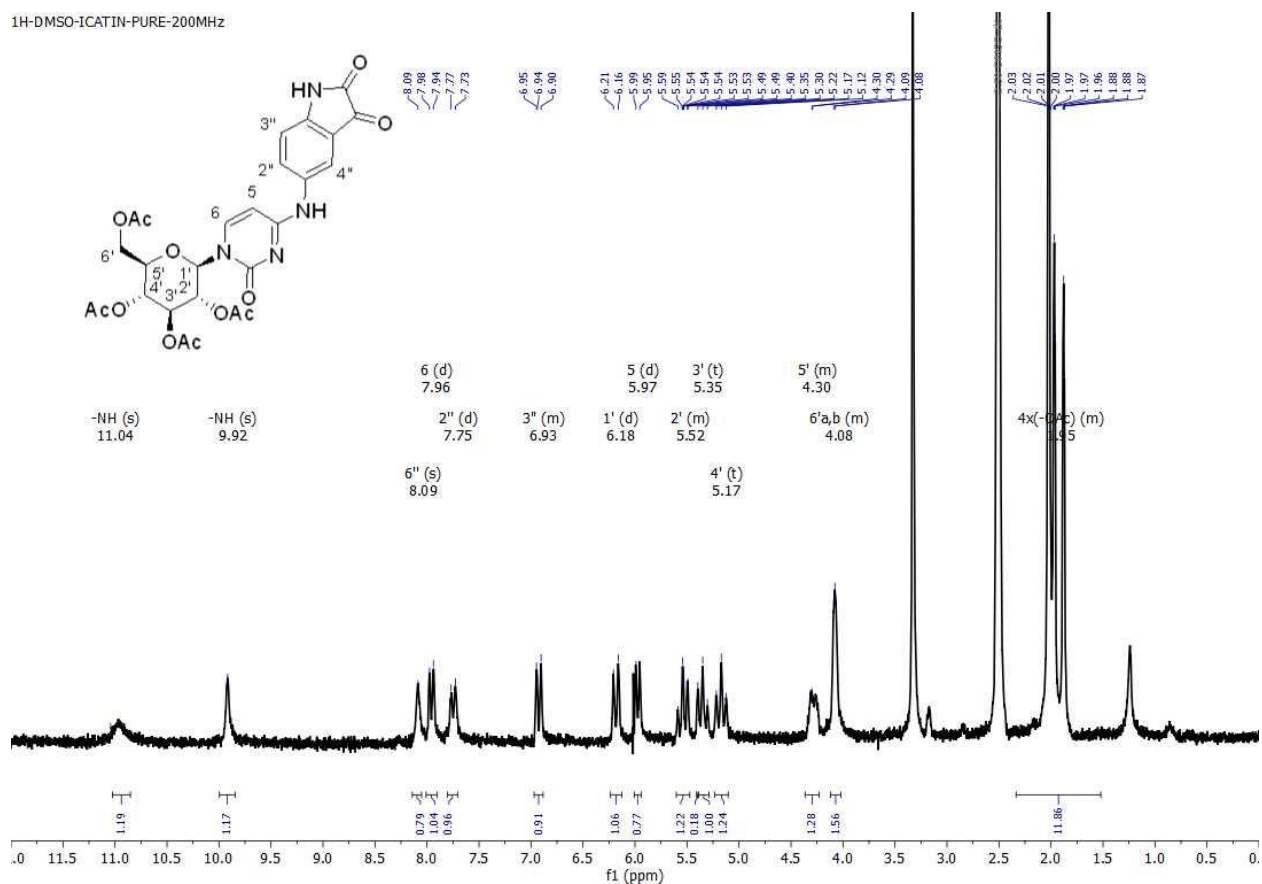
4	71d	3 ώρες	83%	73%	δ.π.π
5	71e	3 ώρες	δ.π.	84%	δ.π.π
6	71f	3 ώρες	δ.π.	94%	64%
7	71g	24 ώρες	δ.π.	28%	16%

δ.π.: δεν πραγματοποιήθηκε

δ.π.π.: δεν παρατηρήθηκε προϊόν

Μια γενική παρατήρηση σχετικά με τα αποτελέσματα που φαίνονται στον **Πίνακα 5**, είναι ότι σε προηγούμενο Μ.Δ.Ε⁵² οι ιδανικές συνθήκες για την επιτυχία της αντίδρασης είναι συγκέντρωση του πιβαλικού οξέος να είναι 0.125 M, συμβατική θέρμανση στους 135 °C και καταβύθιση του ακαθάριστου προϊόντος με πετρελαϊκό αιθέρα για την απομάκρυνση του πιβαλικού οξέος. Στην περίπτωση της 5-αμινοισατίνης (**α/α 7, Πίνακας 5**) η εξαιρετική δυσδιαλυτότητα του υποστρώματος στο πιβαλικό οξύ, ακόμη και σε υψηλές θερμοκρασίες απαιτούσε μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης και έδωσε το προϊόν σε χαμηλή απόδοση.

Όλες οι αμίνες που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύζευξη παρουσία πιβαλικού οξέος έδωσαν τα επιθυμητά προϊόντα σε καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις. Τα προϊόντα **71a-f** είχαν προηγούμενα συντεθεί με τις κλασσικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται στο εργαστήριο και έχουν δημοσιευθεί.(αναφορά) Η ένωση **71g** συντέθηκε για πρώτη φορά και σε απόδοση 28% που συγκρίνεται θετικά, με την αντίστοιχη απόδοση της μέθοδου Α των αρυλοϊωδιδίων (16%). Ωστόσο, η κακή διαλυτότητα του ακαθάριστου προϊόντος έκανε το χρωματογραφικό καθαρισμό του ιδιαίτερα δύσκολο με συνέπεια την τελική χαμηλή απόδοση. Παρακάτω παρατίθεται φάσμα ¹H NMR του καθαρού προϊόντος **71g** (**εικόνα 13**). Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειωθεί, ότι το προϊόν **71g** περιέχει το C-3 καρβονύλιο της ισατίνης, αν και η αμίνη που χρησιμοποιήθηκε (**105**) περιείχε ανηγμένο το καρβονύλιο στη C-3 θέση. Αυτό επιβεβαίωσε την αρχική παρατήρηση της ευαισθησίας της **105** στην οξείδωση, όπως είχε παρατηρηθεί στα φάσματα ESI-MS (δες παραπάνω).

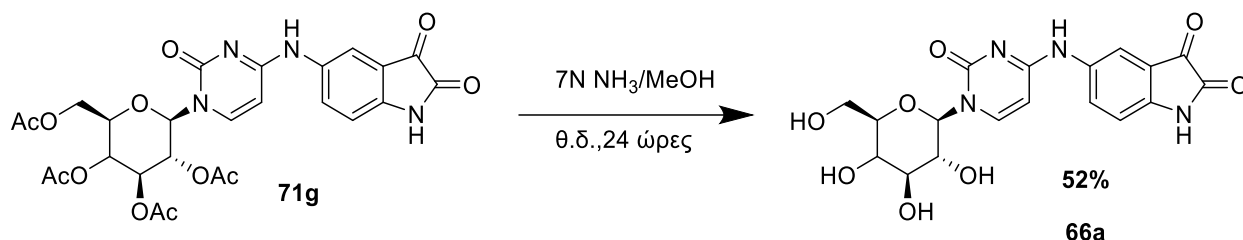
Εικόνα 12. ^1H NMR της ένωσης 71g σε DMSO-d_6

Τα προϊόντα **71c** και **71b** (α/α 3 και α/α 2) συντέθηκαν σε σύντομο χρόνο και σε εξαιρετική απόδοση, σε σχέση με τις αντίστοιχες αποδόσεις της μεθόδου A. Η απόδοση της αντίδρασης για τον σχηματισμό της **71f** (α/α 7) είναι σημαντικά υψηλότερη με τη μέθοδο B (94%) σε σχέση με την μέθοδο A (64%). Τέλος οι αμίνες **75d** και **75e** (α/α 4 και α/α 5) παρουσία πιβαλικού οξέος έδωσαν τα επιθυμητά προϊόντα σε εξαιρετικές αποδόσεις (73% και 84%, αντίστοιχα) σε αντίθεση με τη μεθοδολογία των αρυλοϊωδιδίων η οποία δε έδωσε τις επιθυμητές ενώσεις. Παρόλα αυτά, μπορούμε να πούμε ότι οι δύο μέθοδοι είναι συμπληρωματικές επειδή η μέθοδος A είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική με ηλεκτρονιακά φτωχά αρυλοϊωδιδία, ενώ η μέθοδος B είναι ιδιαίτερα επιτυχής με ηλεκτρονιακά πλούσιες αρυλαμίνες, αλλά δίνει καλά αποτελέσματα και με αρυλαμίνες που είναι φτωχά πυρρηνοφίλα. Μπορούμε έτσι να συμπεράνουμε ότι η μέθοδος B έχει τη μεγαλύτερη ανεκτικότητα στη φύση της χρησιμοποιούμενης αρωματικής ομάδας.

5.3 Αποπροστασία της 71g

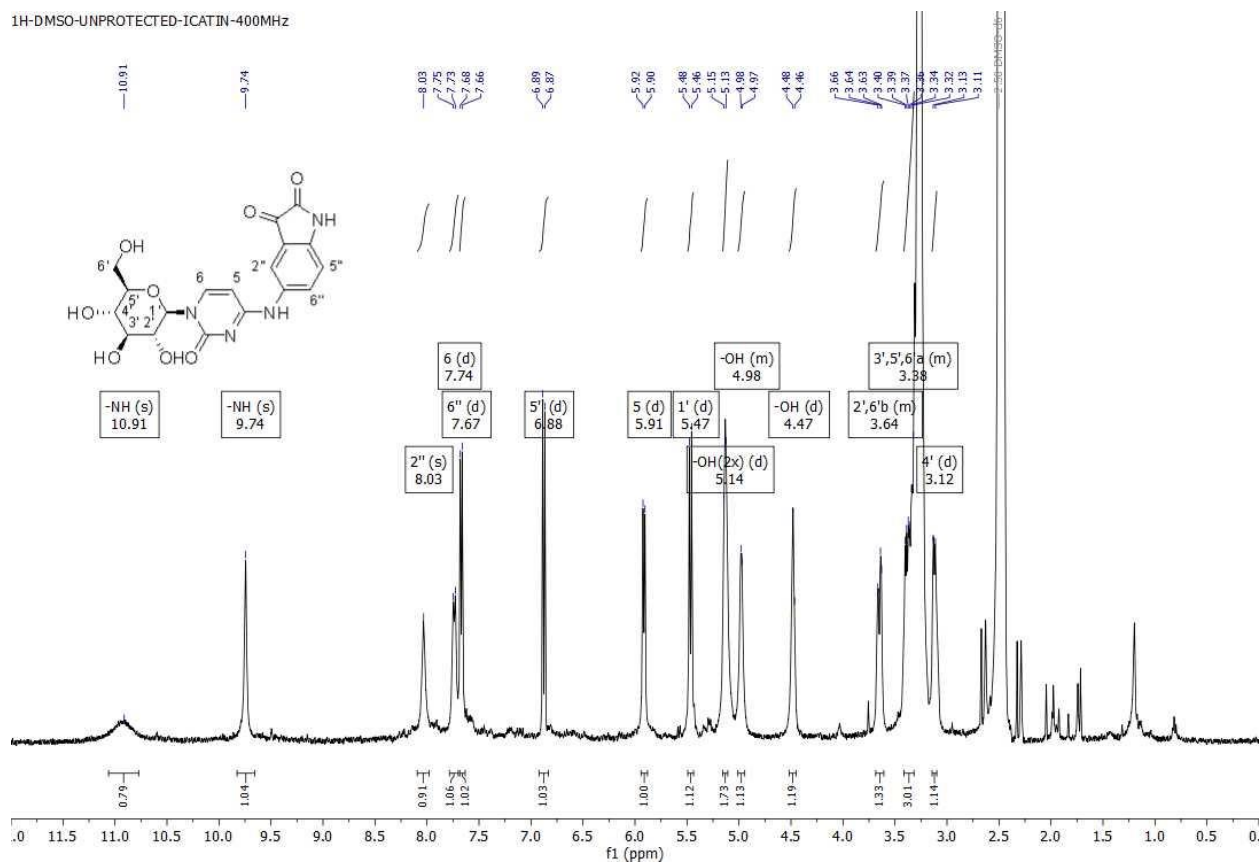
Το τελευταίο βήμα για την σύνθεση των επιθυμητών πιθανών αναστολέων της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου είναι η αντίδραση απομάκρυνσης των ακετυλομάδων. Ενώσεις οι οποίες φέρουν

ηλεκτρονιόφιλα κέντρα μπορούν να αποπροστατευτούν με την χρήση μεθανολικού διαλύματος αμμωνίας 7N ενώ σε άλλες περιπτώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι συνθήκες Zemplen¹⁰⁸ (MeONa/MeOH), δίνοντας τα επιθυμητά προϊόντα σε σύντομο χρονικό διάστημα αφού δε απαιτείται ιδιαίτερη κατεργασία για τη παραλαβή τους.



Σχήμα. 65. Απομάκρυνση των προστατευτικών ακετυλο-ομάδων της ένωσης 71g.

Όπως φαίνεται και στο παραπάνω σχήμα επιλέξαμε να πραγματοποιήσουμε την απομάκρυνση των προστατευτικών ακετυλομάδων της ένωσης **71g** με την χρήση μεθανολικού διαλύματος αμμωνίας 7N. Έτσι παραλάβαμε καθαρή την νέα ένωση **66a**, όπως φαίνεται και από την παρακάτω εικόνα ¹H NMR, ύστερα από καταβύθιση με EtOAc, σε σχετικά καλή απόδοση (52%).



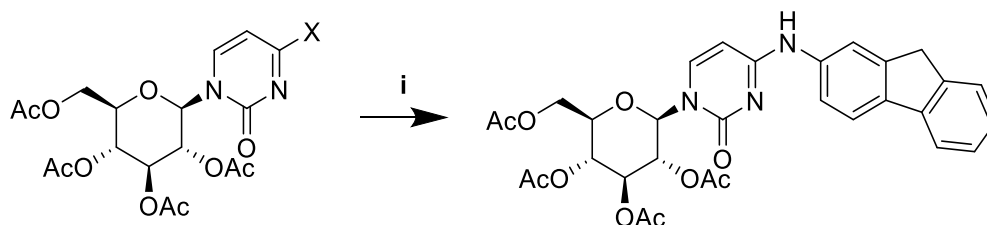
Εικόνα 13. ¹H NMR της ένωσης 66a σε DMSO-d₆

5.4 Κινητική μελέτη του αναστολέα 66a

Η κινητική μελέτη του αναστολέα **66a** πραγματοποιήθηκε από τον μεταπτυχιακό φοιτητή Διονύση Νεόφυτο στο εργαστήριο της Δρ Ευαγγελίας Χρυσίνα στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών. Η ένωση **56a** επέδειξε σταθερά αναστολής $IC_{50} = 4,7 \pm 0,17 \mu M$, υποδεικνύοντας ισχυρή γενικά δράση, αλλά ασθενέστερη σχέση με τις συγγενείς δίκυκλικές ετεροκυκλικές ενώσεις που έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα στο εργαστήριό μας (**Σχήμα 34**).

6 Συμπεράσματα

Με τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας, μπορούμε να συμπληρώσουμε τον Πίνακα 6 της αρχικής δημοσίευσης⁵⁴ με τις **α/α 8 & 9** οι αποδόσεις των οποίων συγκρίνονται θετικά με τις προηγούμενες μεθόδους. Ένα ακόμη πιο σημαντικό στοιχείο των νέων μεθόδων, είναι το γεγονός ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε δύσκολα υποστρώματα όπου η χαμηλή πυρηνοφιλικότητα της αρυλαμίνης οδηγεί σε χαμηλές έως μηδαμινές αποδόσεις του προϊόντος σύζευξης.



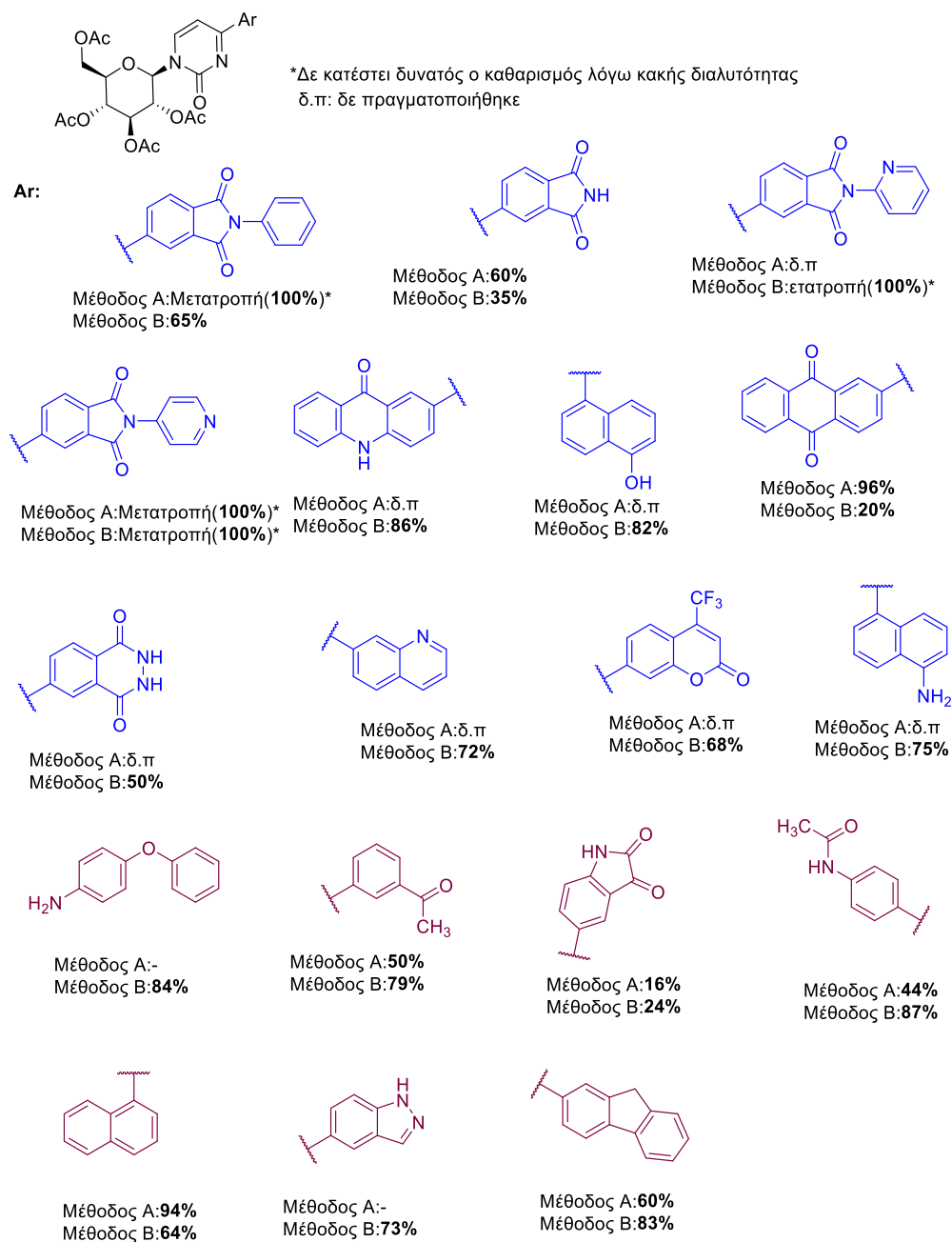
Πίνακας 6 Σύγκριση όλων των μεθόδων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην περίπτωση του φλουορενίου

A/A	X	Συνθήκες για το i	Θερμοκρασία	Χρόνος	Απόδοση (σε δύο βήματα)
1	OSiMe ₃	HMDS ^a	80 °C	10 ώρες	-
2	OMst in situ	Διχλωροαιθάνιο ^a	Θερμοκρασία δωματίου	24 ώρες	(47)
3	OTPS	Διοξάνη ^a	70 °C	15 λεπτά	85
4	OTPS in situ	Διχλωροαιθάνιο ^a	70 °C	2 ώρες	(53)
5	Τριαζόλιο	Πυριδίνη ^a	115 °C	10 ώρες	55(53)
6	Τετραζόλιο in situ	Πυριδίνη ^a	50 °C	5 μέρες	47
7	Τριαζόλιο	SiO ₂ , MW	70 °C	10 λεπτά	90
8	Τριαζόλιο	PivOH ^c	135 °C	3 ώρες	83
9	Κυτοσίνη	Buchwald-Hartwig ^b	105 °C	24 ώρες	60

^a 1.5 ισοδύναμα 2-αμινοφλουορενίου, ^b 2 ισοδύναμα 2-ιωδοφλουορενίου, ^c 1.2 ισοδύναμα 2-αμινοφλουορενίου

Τέλος στο **σχήμα 66**, δίνονται συγκριτικά οι αποδόσεις των δύο μεθόδων από τα υποστρώματα που δοκιμάστηκαν στην παρούσα και προγενέστερη εργασία.⁵² Όπως φαίνεται και στο παρακάτω

σχήμα η Μέθοδος Β είναι γενικότερης χρήσης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν οι προηγούμενες μέθοδοι δίνουν χαμηλές αποδόσεις. Επιπρόσθετα, η σύνθεση *N*⁴-αρυλο-*N*¹-(β-D-γλυκοκυρανοζυλο)-κυτοσινών με τη Μέθοδο Α και η χρήση ηλεκτρονικά φτωχών αρυλοϊωιδιδίων οδηγεί στα προϊόντα σύζευξης, σε καλές αποδόσεις. Τέλος οι δύο μέθοδοι εφαρμόστηκαν με επιτυχία στη σύνθεση ενός νέου αναστολέα του καταλυτικού κέντρου της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου, για τον οποίο κινητικά πειράματα έδειξαν μια σχετικά ισχυρή (μM) δράση.



Σχήμα 66. Συγκεντρωτικό σχήμα παραγώγων που συντέθηκαν και με τις δύο μεθόδους στη παρούσα εργασία (σε μωβ) και σε προηγούμενο Μ.Δ.Ε (σε μπλε).⁵²

7 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7.1 Γενικό πειραματικό μέρος

7.1.1 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.

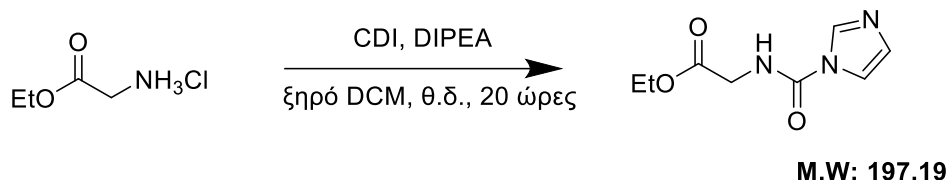
Για τη σύνθεση των επιθυμητών ενώσεων χρησιμοποιήθηκαν αντιδραστήρια των εταιριών Sigma Aldrich, Alfa Aesar, Acros Organics και Fluka καθαρότητας >97.0%, ενώ οι διαλύτες προέρχονται από τις εταιρίες Fischer Scientific, Fluka και Honeywell. Ο καθαρισμός των ενώσεων έγινε με χρωματογραφία στήλης κανονικής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

Η χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας πραγματοποιήθηκε σε πλάκες της εταιρίας Merck, αλουμινίου με φοροιστή 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.

Τα φάσματα ατομικών μαζών ελήφθησαν σε Thermo Finnigan Surveyor MSQ plus της εταιρίας Thermo Scientific, 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.

7.2 Πειραματικές μέθοδοι

(1H-ιμιδαζολκαρβονυλο)γλυκινικός αιθυλεστέρας (**13a**)



Σε διάλυμα του υδροχλωρικού αιθυλεστέρα της γλυκίνης (500 mg, 3.95 mmol) σε 70 mL άνυδρου DCM, προστέθηκαν DIPEA (1.6 mL, 8.96 mmol) και CDI (640 mg, 3.94 mmol). Η αντίδραση αναδεύτηκε για 20h σε rt όπου διαπιστώθηκε το πέρας της αντίδρασης με έλεγχο TLC (90/10 DCM/MeOH). Κατόπιν το μίγμα συμπυκνώνεται και προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 10% MeOH/DCM

Συλλέγονται 607 mg (3.07 mmol) λευκού στερεού

Απόδοση: 86%

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.32 (t, 3H) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, Chloroform-d) δ 169.5, 149.2, 136.1, 130.2, 116.4, 62.1, 42.4, 14.2 ppm.

ESI-MS (+) [M+H]⁺ 198.2

(Υδροξυκαρβαμοϋλο)γλυκινικός αιθυλεστέρας (**1b**)



Σε διάλυμα του υδροχλωρικού αιθυλεστέρα της γλυκίνης (544 mg, 3.95 mmol) σε 70 mL άνυδρου DCM, προστέθηκαν DIPEA (1.7 mL, 9.7 mmol) και CDI (694 mg, 4.28 mmol). Η αντίδραση αναδεύτηκε για 1.5 h σε rt ακολούθησε η προσθήκη της υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης (274 mg, 3.95 mmol) και ανάδευση για 20h. Κατόπιν το μίγμα συμπυκνώνεται και προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 10% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 550 mg (3.4 mmol) λευκού στερεού

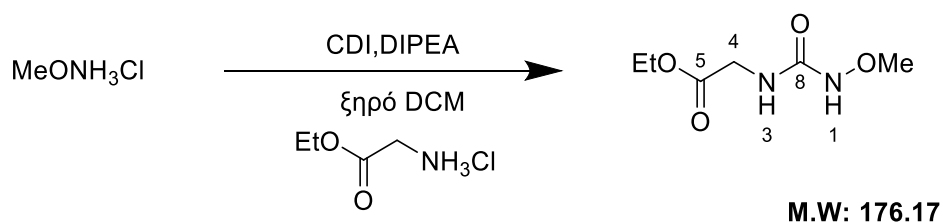
Απόδοση: 86%

¹H NMR¹⁹ (200 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, OH, 1H), 7.46 (s, NH, 1H), 6.53 (t, J = 6.0 Hz, NH, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, CH₂, 2H), 4.03 (d, J = 5.8 Hz, CH₂, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, CH₃, 3H) ppm.

¹³C NMR¹⁹ (50 MHz, Methanol-d⁴) δ 172.1 (CO), 164.0 (CO), 62.1 (CH₂), 41.9 (CH₂), 13.8 (CH₃) ppm.

ESI-MS (+) [M+H]⁺ 163.24

(Μεθοξυκαρβαμοϋλο)γλυκινικός αιθυλεστέρας (**1c**)



Σε διάλυμα της υδροχλωρικής μεθοξυλαμίνης (550 mg, 6.6 mmol) σε 145 mL άνυδρου DCM, προστέθηκαν DIPEA (3.2 mL, 18.3 mmol) και CDI (1.5 g, 9.2 mmol). Η αντίδραση αναδεύτηκε για 1.5 h σε rt ακολούθησε η προσθήκη του υδροχλωρικού αιθυλεστέρα της γλυκίνης (900 mg, 6.44 mmol) και ανάδευση για 20 ώρες. Κατόπιν το μίγμα συμπυκνώνεται και προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 10% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 1 g (5.67 mmol) λευκού στερεού

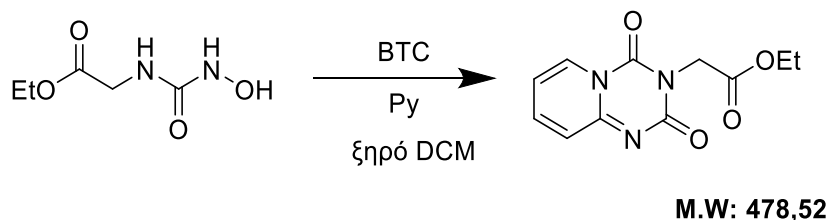
Απόδοση: 86%

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H, H-1), 6.23 (s, 1H, H-3), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, -EOt), 4.01 (d, J = 5.6 Hz, 2H, H-4), 3.68 (s, 3H, -OMe), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -OEt) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (CO), 160.0 (CO), 63.8 (-OMe), 60.9 (-OEt), 41.0 (C-4), 13.7 (-OEt) ppm

Η αντιστοίχιση των κορυφών έγινε μέσω των δισδιάστατων φασμάτων COSY, HSQC, HMBC.

3-(Αιθοξυκαρβονυλομεθυλο)-2H-πυριδο-[1,2,a][1,3,5]τριαζινο-2,4(3H)-
διόνη (**2a**)



Σε διάλυμα του BTC (125 mg, 0.42 mmol) σε 6 mL άνυδρου DCM, προστέθηκε στάγδην στους 0 °C διάλυμα της μεθοξουρίας (100 mg, 0.615 mmol) σε 6 mL πυριδίνης. Η αντίδραση αναδεύτηκε για 20 ώρες (0 °C →rt) και ακολούθησε έκπλυση με H₂O, ξήρανση με Na₂SO₄, διήθηση και συμπύκνωση συνέχεια προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 5% MeOH/EtOAc.

Συλλέγονται 92 mg (0.37 mmol) υποκίτρινου ελαιώδη προϊόντος.

Απόδοση: 60%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

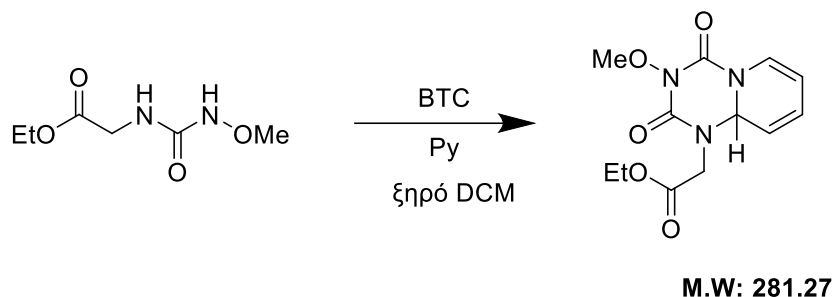
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 154.4, 152.6, 148.3, 141.5, 128.7, 124.2, 113.3, 62.0, 43.7, 14.2 ppm.

ESI-MS (-) [M-H]⁻ 250.0

HRMS (ESI/Q-TOF) *m/z*: υπολογίστηκε για C₁₁H₁₂N₃O₄ 250.0822; βρέθηκε 250.0820

Η αντιστοίχιση των κορυφών έγινε μέσω των δισδιάστατων φασμάτων COSY, HSQC, HMBC.

2-Μεθοξυ-3-(Αιθοξυκαρβονυλομεθυλο)-2H-πυριδο-[1,2,a][1,3,5]τριαζινο-2,4(3H)-διόνη (**52**)



Σε διάλυμα του BTC (250 mg, 0.84 mmol) σε 12 mL άνυδρου DCM, προστέθηκε στάγδην στους 0 °C διάλυμα της μεθοξουρίας (216.68 mg, 1.23 mmol) σε 12 mL πυριδίνης. Η αντίδραση αναδεύτηκε για 20 ώρες (0 °C → θ.δ.) και ακολούθησε έκπλυση με H₂O, ξήρανση με Na₂SO₄, διήθηση και συμπύκνωση. συνέχεια προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 5% MeOH/EtOAc.

Συλλέγονται 55 mg (0.19 mmol) υποκίτρινου ελαιώδη προϊόντος.

Απόδοση: 17%

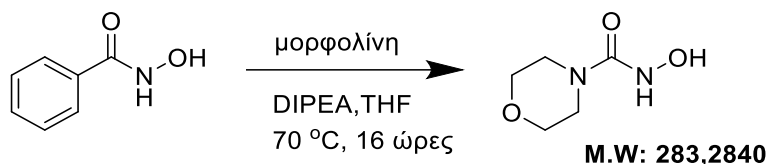
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6), 6.31 (dd, *J* = 3.8, 1.8 Hz, 1H, H-9a), 6.28 – 6.23 (m, 1H, H-8), 5.34 (dd, *J* = 10.1, 3.7 Hz, 1H, H-9), 5.23 (dd, *J* = 7.8, 5.9 Hz, 1H, H-7), 4.30 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, H-1a), 4.22 – 4.14 (m, 2H, 2'), 4.05 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-1b), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-3') ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.8 (C-4'), 150.4 (C-2), 149.9 (C-4), 127.5 (C-8), 123.2 (C-6), 110.6 (C-9), 100.8 (C-7), 64.3 (OCH₃), 63.7 (C-9a), 61.6 (C-2'), 42.3 (C-1a,b), 13.8 (C-1') ppm.

HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M+Na]⁺ υπολογίστηκε για C₁₂H₁₅N₃O₅ 304.0910 μετρήθηκε 304.0903

Η αντιστοίχιση των κορυφών έγινε μέσω των δισδιάστατων φασμάτων COSY, HSQC, HMBC

1-Μορφολινο-3-υδροξουρία (55a)



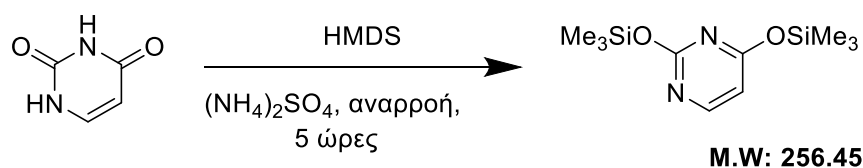
Σε σφαιρική φιάλη φέρονται N-υδροξυβενζαμίδιο (754 mg, 4.93 mmol, 1 eq), μορφολίνη (0.43 mL, 5 mmol), DIPEA (0.013 mL, 0.20 mmol) σε 17 mL THF. Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση και αναρροή στους 70°C και η αντίδραση αφήνεται να αναδεύεται ο/η. Ύστερα από έλεγχο TLC σε σύστημα ανάπτυξης DCM/MeOH 98/2 το μίγμα συμπυκνώνεται, και το προϊόν καταβυθίζεται από DCM και Et₂O.

Συλλέγονται 454 mg (3.1 mmol) καθαρού προϊόντος.

Απόδοση: 65%

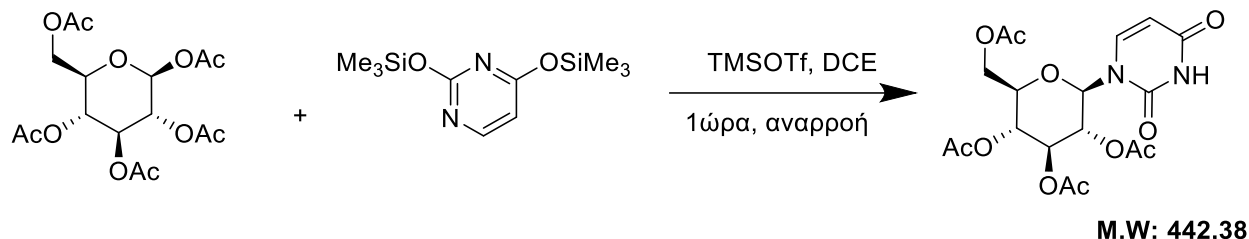
¹H NMR⁴⁷ (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 4H), 3.27 – 3.14 (m, 4H) ppm.

1,5-τριμεθυλοσιλυλουρακίλη



Σε ξηρή σφαιρική φιάλη των 500 mL φέρονται ουρακίλη (5.0 g, 44.6 mmol, 1 eq), θειικό αμμώνιο (0.45 g, 43.40 mmol, 13 eq) και εξαμεθυλοδισαλαζάνιο (46.75 mL, 223 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 διαύγαση του μίγματος και στήνεται συσκευή μικροαπόσταξης, όπου αποστάζει αρχικά το HMDS και ακολουθείται από συναποστάξεις 3 φορές με την προσθήκη τολουολίου (20 mL). Τέλος, το ελαιώδες υγρό φυλάσσεται στον ξηραντήρα για μια νύχτα.

N¹-(2,3,4,6-Τετρα-Ο-ακετυλο-β-D-γλυκοπυρανοζυλο)ουρακίλη



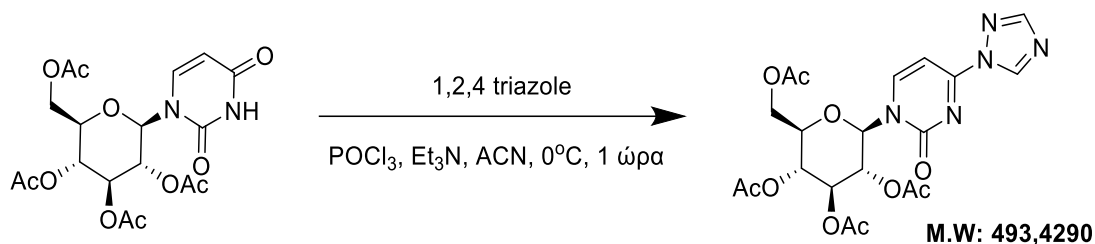
Σε διάλυμα της σιλυλιωμένης βάσης που παρασκευάστηκε στο προηγούμενο στάδιο (44,6 mmol, 1,5 eq) προστίθεται 1,2,3,4,6-πεντα-Ο-ακετυλογλυκόζη (11,6 g, 29,735 mmol, 1 eq) διαλυμένα σε DCE (25 mL). Στη συνέχεια, προστίθεται TMSOTf (12,1 mL, 66,9 mmol, 2.25 eq) διαλυμένα σε DCE (25 mL) και το μίγμα τίθεται 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 σε DCM και στη συνέχεια προστίθεται Et₂O και το μίγμα αφήνεται overnight να καταβυθιστεί, ενώ πριν διηθηθεί τίθεται υπό ψύξη σε πάγο. Τελικά, συλλέγονται 6 g λευκού στερεού. Ακολουθούν οπισθοεκχυλίσεις των οργανικών φάσεων με DCM, ξηραίνεται η οργανική φάση υπεράνω Na₂SO₄, συμπυκνώνεται και καθαρίζεται με την ίδια διαδικασία. Συλλέγονται άλλα 4 g λευκού στερεού.

Συλλέγονται 10 g (22.6 mmol) λευκού άσπρου στερεού.

Απόδοση: 75%

¹HNMR (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*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (**74**)



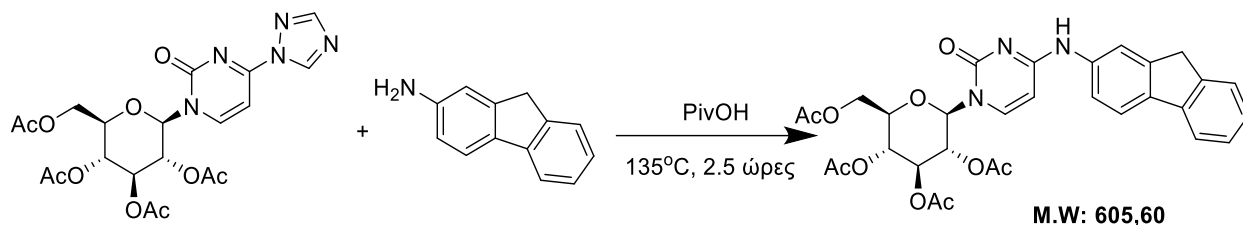
Σε ξηρή σφαιρική φιάλη φέρονται λειοτριβημένο 1,2,4-τριαζόλιο (21.8 g, 316.4 mmol, 14 eq) και 50 mL ξηρό ACN και αφήνονται να αναδεύονται μέχρι να διαλυθεί το τριαζόλιο, οπότε και το μίγμα ψύχεται σε παγόλουτρο στους 0 °C και ακολουθεί η προσθήκη POCl₃ (6.34 mL, 3 eq) στάγδην. Στη συνέχεια, προστίθεται σταδιακά Et₃N και το μίγμα αφήνεται να αναδεύεται στους 0 °C για 30'. Κατόπιν, προστίθεται σταδιακά το αιώρημα γλυκοουρακίλης (10 g, 22.6 mmol, 1 eq) σε ACN (20mL) 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 θ.δ., εκχυλίζεται με EtOAc, πλένεται με H₂O, NaHCO₃ και Brine, η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται. Συλλέγονται 8 g κίτρινου στερεού. Ακολούθησαν οπισθεκχυλίσεις των υδατικών φάσεων με EtOAc και συλλέγονται ακόμη 4 g στερεού. Τα δύο στερεά μεταγγίζονται στην ίδια σφαιρική φιάλη, διαλύονται σε διχλωρομεθάνιο και κατόπιν, καταβυθίζεται το επιθυμητό προϊόν από Et₂O. Διηθείται και ζυγίζεται.

Συλλέγονται 9.95 g (20.1 mmol) λευκού στερεού προϊόντος.

Απόδοση: 90%

¹H NMR (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.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-Ο-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(φλουορεν-2-υλο)κυτοσίνη (**71a**)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται *N*¹-(2,3,4,6-τετρα-Ο-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (150 mg, 0.3 mmol, 1eq), 2-αμινοφλουορένιο (65 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq) και 2.5 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση και ανάδευση στους 135 °C. 2.5 ώρες αργότερα ύστερα από έλεγχο TLC (10% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Κατόπιν, προστίθεται PE καταβυθίζεται κίτρινο στερεό, το οποίο διηθείται. Στη συνέχεια, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 1-2% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 150 mg (0.25 mmol) λευκού άσπρου στερεού.

Απόδοση: 83%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.48 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.33 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.23 (dt, *J* = 9.9, 4.0 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.04 – 1.88 (m, 12H) ppm.

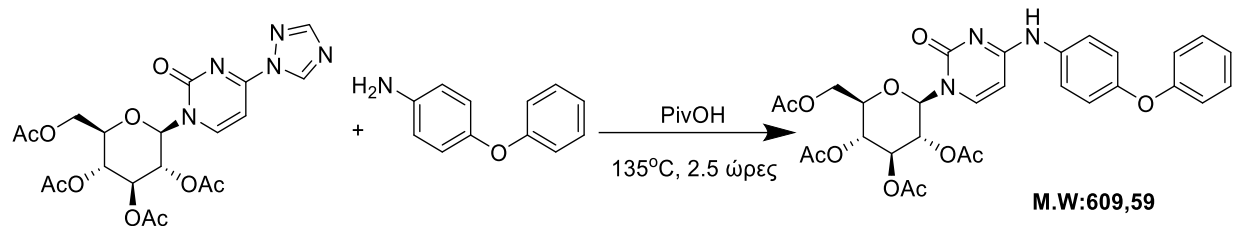
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.36, 168.76 (x2), 168.44, 153.88, 143.21, 140.99, 140.53, 137.54, 136.51, 126.24, 125.69, 124.47, 119.55, 119.42, 118.98, 117.44, 95.86, 80.03, 78.66, 73.03, 72.25, 69.85, 69.31, 67.90, 61.70, 36.16, 19.88, 19.79, 19.64, 19.52 ppm.

ESI-MS (+) [C₃₁H₃₁N₃O₁₀, exact mass: 605.2] [M+H]⁺ 606.2, [M+Na]⁺ 628.1, [2M+H]⁺ 1211.4

ESI-MS (-) [C₃₁H₃₁N₃O₁₀, , exact mass: 605.2] [M-H]⁻ 604.1 [2M-H]⁻ 1209.4

Η αντιστοίχιση των κορυφών έγινε μέσω των δισδιάστατων φασμάτων COSY,HSQC,HMBC.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-Ο-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(*p*-φαινοξυφαινυλο) κυτοσίνη (**71d**)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται *N*¹-(2,3,4,6-τετρα-Ο-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (150 mg, 0.3 mmol, 1 eq), 4-φαινοξυανιλίνη (66 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq) και 2.5 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση και ανάδευση στους 135 °C. 2.5 ώρες αργότερα ύστερα από έλεγχο TLC (10% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Κατόπιν, προστίθεται PE καταβυθίζεται καφέ στερεό, το οποίο διηθείται. Στη συνέχεια, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 4-8% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 145 mg (0.24 mmol) γκρι στερεού.

Απόδοση: 79%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06 – 9.56 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.09 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.27 (ddd, *J* = 10.1, 5.2, 3.0 Hz, 1H), 4.14 – 3.90 (m, 2H), 2.25 – 1.66 (m, 12H) ppm.

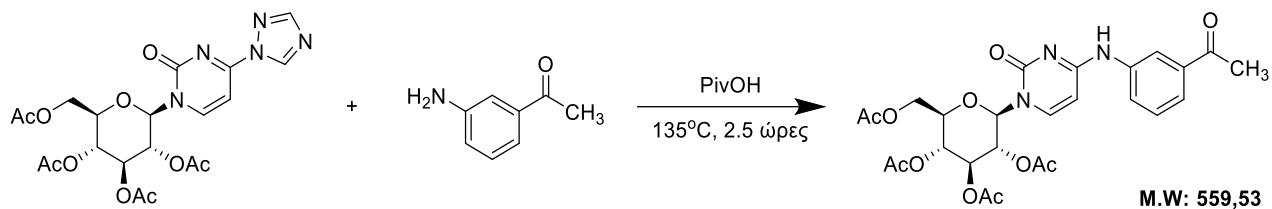
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.55, 169.93, 169.88, 169.56, 162.0, 157.7, 154.8, 152.4, 142.1, 135.1, 130.4, 123.4, 122.8, 119.8, 118.3, 96.9, 80.2, 73.4, 72.6, 70.5, 68.3, 62.5, 22.45 – 18.83 (x4) ppm.

ESI-MS (+) (C₃₀H₃₁N₃O₁₁ exact mass:609.1) [M+H]⁺ 610.2, [M+Na]⁺ 632.2, [2M+H]⁺ 1219.4, [2M+Na]⁺ 1241.4, [2M+K]⁺ 1257.3

ESI-MS (-) (C₃₀H₃₁N₃O₁₁ exact mass:609.1) [M-H]⁻ 608.2

Η αντιστοίχιση των κορυφών έγινε μέσω των δισδιάστατων φασμάτων COSY,HSQC,HMBC.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-Ο-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(3-ακετυλοφαινυλο)κυτοσίνη (**71b**)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται *N*¹(2,3,4,6-τετρα-Ο-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (150 mg, 0.3 mmol, 1 eq), 3-αμινοακετοφαινόνη (49 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq) και 2.5 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση και ανάδευση στους 135 °C. 2.5 ώρες αργότερα ύστερα από έλεγχο TLC (10% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Κατόπιν, προστίθεται PE καταβυθίζεται κίτρινο στερεό, το οποίο διηθείται. Στη συνέχεια, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα EtOAc/PE 40/60-100/0.

Συλλέγονται 146 mg (0.26 mmol) λευκού στερεού.

Απόδοση: 87%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.54 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.37 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 10.0, 5.2, 3.0 Hz, 1H), 4.14 – 3.98 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.10 – 1.81 (m, 12H) ppm.

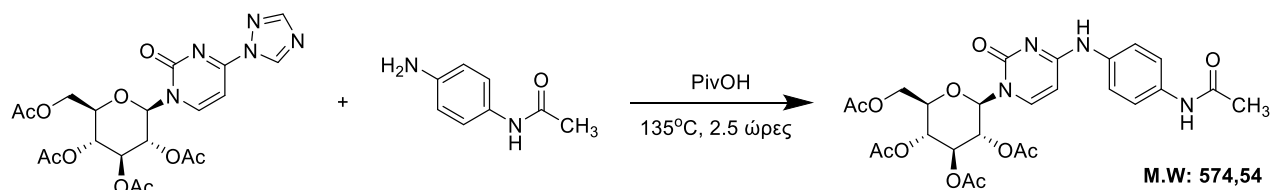
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 197.57, 170.05, 169.45, 169.39, 169.09, 161.88, 154.25, 142.19, 139.31, 137.28, 129.12, 125.16, 123.51, 119.64, 96.38, 79.82, 72.98, 72.11, 70.06, 67.81, 62.10, 26.72, 20.52, 20.41, 20.24, 20.09 ppm.

ESI-MS (+) (C₂₆H₂₉N₃O₁₁ exact mass: 559.1) [2M+H]⁺ 560.1 [M+K]⁺ 598.0 [2M+Na]⁺ 1141.3 [2M+H]⁺ 1119.3

ESI-MS (-) (C₂₆H₂₉N₃O₁₁ exact mass: 559.1) [M-H]⁻ 558.2

Η αντιστοίχιση των κορυφών έγινε μέσω των δισδιάστατων φασμάτων COSY, HSQC, HMBC.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-Ο-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(4-ακεταμιδοφαινυλο)κυτοσίνη (**71c**)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται *N*¹(2,3,4,6-τετρα-Ο-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (150 mg, 0.3 mmol, 1eq), 4-αμινοφαινυλοακεταμίδιο (54 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq) και 2.5 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση και ανάδευση στους 135 °C. 2.5 ώρες αργότερα ύστερα από έλεγχο TLC (10% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Κατόπιν, προστίθεται PE καταβυθίζεται ροζ στερεό, το οποίο διηθείται. Στη συνέχεια, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 5-10% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 125 mg (0.22 mmol) λευκού στερεού.

Απόδοση: 73%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.17 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.27 (ddd, *J* = 10.0, 5.1, 3.0 Hz, 1H), 4.15 – 3.97 (m, 2H), 2.10 – 1.93 (m, 12H), 1.87 (s, 3H) ppm.

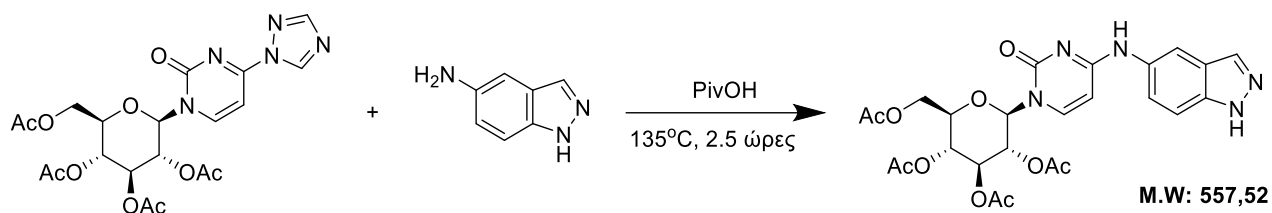
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.07, 169.45, 169.41, 169.07, 168.0, 161.4, 154.4, 141.4, 135.1, 133.9, 120.9 (x2)119.2 (x2), 96.4, 79.7, 72.9, 72.1, 70.0, 67.8, 62.1, 23.8, 20.52, 20.41, 20.24, 20.09 ppm.

ESI-MS (+) (C₂₆H₃₀N₄O₁₁ exact mass: 574.1) [M+H]⁺ 575.2, [M+Na]⁺ 597.2, [2M+H]⁺ 1149.4, [2M+Na]⁺ 1171.3

ESI-MS (-) (C₂₆H₃₀N₄O₁₁ exact mass: 574.1) [M-H]⁻ 573.1,

Η αντιστοίχιση των κορυφών έγινε μέσω των διδιάστατων φασμάτων COSY,HSQC,HMBC.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-Ο-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(ινδαζολ-5-υλο)κυτοσίνη (**71e**)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται *N*¹(2,3,4,6-τετρα-Ο-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (150 mg, 0.3 mmol, 1 eq), 5-αμινο-1H-ινδαζόλιο (48 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq) και 2.5 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση και ανάδευση στους 135 °C. 2.5 ώρες αργότερα ύστερα από έλεγχο TLC (10% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Κατόπιν, προστίθεται PE καταβυθίζεται πορτοκαλί στερεό, το οποίο διηθείται. Στη συνέχεια, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 5-10% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 140 mg (0.25 mmol) γκρι στερεού.

Απόδοση: 84 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.81 (s, 1H), 8.24 – 8.18 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 6.13 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.48 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.32 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.23 (dt, *J* = 9.9, 4.0 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 2.06 – 1.86 (m, 12H) ppm.

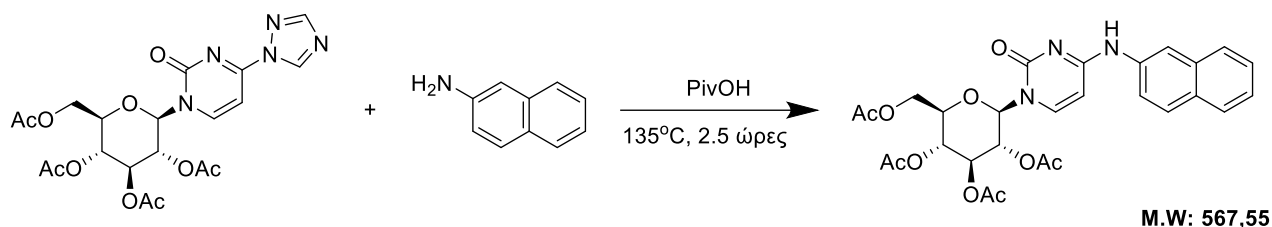
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.45, 168.84, 168.51, 161.67, 154.07, 140.83, 137.14, 131.35, 122.45, 121.61, 111.97, 109.83, 95.67, 79.96, 78.72, 73.01, 72.25, 69.86, 67.90, 61.75, 19.97, 19.87, 19.73, 19.59 ppm.

ESI-MS (+) (C₂₅H₂₇N₅O₁₀ exact mass: 557.1) [M+H]⁺ 558.2, [M+Na]⁺ 585.1, [2M+H]⁺ 1115.3, [2M+Na]⁺ 1137.3

ESI-MS (-) (C₂₅H₂₇N₅O₁₀ exact mass: 557.1) [M-H]⁻ 556.1, [M+Na-2H]⁻ 578.1

Η αντιστοίχιση των κορυφών έγινε μέσω δισδιάστατου φάσματος COSY.

N^1 -(2,3,4,6-Τετρα-Ο-ακετυλο-β-D-γλυκοπυρανοζυλο)- N^4 -(ναφθαλεν-2-υλο)κυτοσίνη (**71e**)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται N^1 (2,3,4,6-τετρα-Ο-ακετυλο-β-D-γλυκοπυρανοζυλο)- N^4 -(1,2,4-τριαζολυλο)πυριμιδιν-2-όνη (150 mg, 0.3 mmol, 1eq), 1-ναφθυλαμίνη (52mg, 0.36 mmol, 1.2 eq) και 2.5 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση και ανάδευση στους 135 °C. 2.5 ώρες αργότερα ύστερα από έλεγχο TLC (10% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Κατόπιν, προστίθεται PE καταβυθίζεται κόκκινο στερεό, το οποίο διηθείται. Στη συνέχεια, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 5% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 140 mg (0.25 mmol) ροζ στερεού.

Απόδοση: 94 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 2H), 7.79 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 3H), 6.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.7, 4.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.04 – 1.80 (m, 12H) ppm.

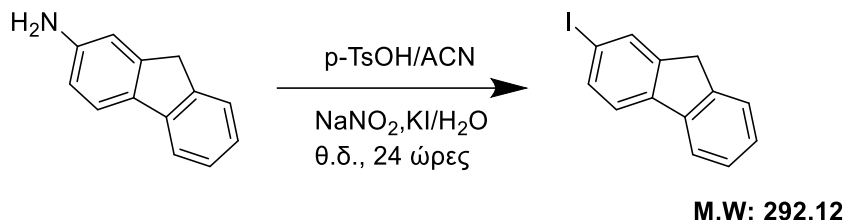
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ 169.23, 168.63 (2xCO), 168.30, 162.4, 154.0, 147.7, 140.9, 137.9, 133.5, 128.4, 127.5, 125.5, 125.4, 125.3, 124.9, 122.2, 94.7, 79.9, 73.0, 72.2, 69.8, 67.9, 61.6, 19.76, 19.66, 19.53, 19.40 ppm.

ESI-MS (+) ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_{10}$ exact mass: 567.1) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 568.2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 590.2, $[\text{2M}+\text{H}]^+$ 1135.3, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 1157.3, $[\text{2M}+\text{K}]^+$ 1173.3

ESI-MS (-) ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_{10}$ exact mass: 567.1) $[\text{M}-\text{H}]^-$ 567.2,

Η αντιστοίχιση των κορυφών έγινε μέσω δισδιάστατου φάσματος COSY.

2-Ιωδοφλουορένιο (73a)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 2-αμινοφλουορένιο (500 mg, 2.78 mmol, 1 eq), p- τολουολο σουλφονικό οξύ (1425 mg 8.25 mmol, 2 eq) σε 13.9 mL ACN. Κατόπιν, σε διάστημα 10' προστίθεται στάγδην υδατικό διάλυμα ιωδιούχου καλίου (1145 mg, 6.9 mmol, 2.5 eq) και νιτρώδους νατρίου (380 mg, 5.5 mmol, 2 eq) και η αντίδραση αφήνεται να αναδεύεται ο/η. Ύστερα από έλεγχο TLC σε σύστημα ανάπτυξης EtOAc:PE10:90, 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 1:99

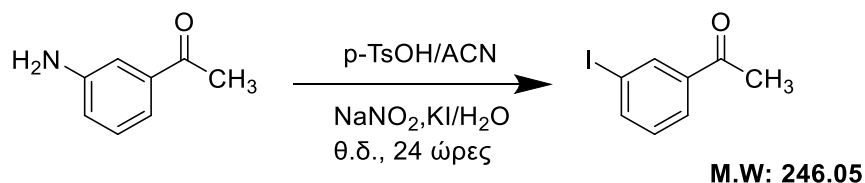
Συλλέγονται 500 mg (1.71mmol) άσπρου στερεού.

Απόδοση: 62 %

¹H NMR¹⁰⁹ (200 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 3.87 (s, 2H) ppm.

¹³C NMR¹⁰⁹ (50 MHz, CDCl₃) δ 145.5, 142.7, 141.4, 140.8, 135.8, 134.2, 127.4, 127.0, 125.1, 121.6, 120.1, 91.9, 36.7 ppm

3-Ιωδοακετοφαινόνη (73b)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 3-αμινοακετοφαινόνη (1000 mg, 7.3 mmol, 1 eq), p- τολουολο σουλφονικό οξύ (3771 mg 21.9 mmol, 2 eq) σε 36.5 mL ACN. Κατόπιν, σε διάστημα 10' προστίθεται στάγδην υδατικό διάλυμα ιωδιούχου καλίου (3029 mg, 18.25 mmol, 2.5 eq) και νιτρώδους νατρίου (1007 mg, 14.6 mmol, 2 eq) και η αντίδραση αφήνεται να αναδεύεται ο/η.

Ύστερα από έλεγχο TLC σε σύστημα ανάπτυξης EtOAc:PE10:90, 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 2:98

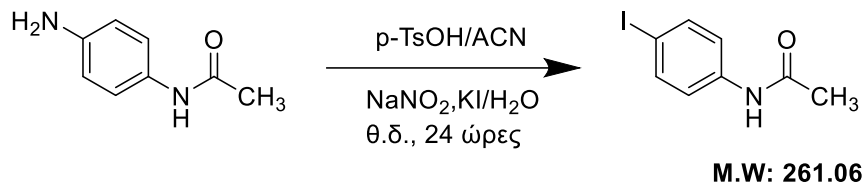
Συλλέγονται 1.2 g (4.87 mmol) κίτρινου στερεού.

Απόδοση: 67 %

¹H NMR¹¹⁰ (200 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dddd, *J* = 7.9, 4.4, 1.7, 1.1 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR¹¹⁰ (50 MHz, CDCl₃) δ 196.2, 141.6, 138.5, 137.0, 130.1, 127.3, 94.4, 26.4 ppm.

4-Ιωδοφαινουλοακεταμίδιο (**73c**)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 4-αμινοφαινουλοακεταμίδιο (1000 mg, 6.6 mmol, 1 eq), *p*-τολουουλοσουλφονικό οξύ (3400 mg 19.08 mmol, 2 eq) σε 33 mL ACN. Κατόπιν, σε διάστημα 10' προστίθεται στάγδην υδατικό διάλυμα ιωδιούχου καλίου (2700 mg, 16.5 mmol, 2.5 eq) και νιτρώδους νατρίου (910 mg, 13.2 mmol, 2 eq) και η αντίδραση αφήνεται να αναδεύεται ο/η. Ύστερα από έλεγχο TLC σε σύστημα ανάπτυξης EtOAc:PE10:90, 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 MeOH:DCM 2:98-4:96.

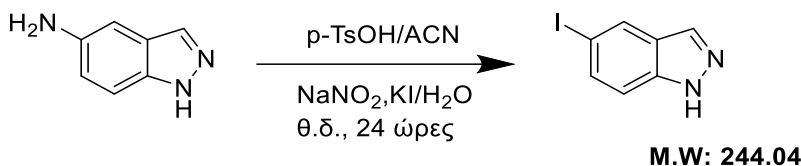
Συλλέγονται 1.06 g (3.85 mmol) κίτρινου στερεού.

Απόδοση: 62%

¹H NMR¹¹¹ (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.04 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR¹¹¹ (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.4, 139.1, 137.2 (x2), 121.1 (x2), 86.2, 24.0 ppm

5-Ιωδοϊνδαζόλιο (73e)



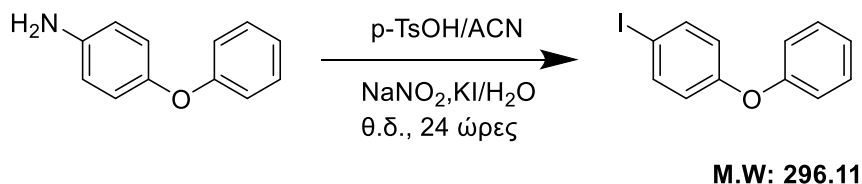
Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 5-αμινοϊνδαζόλιο (500 mg, 3.75 mmol, 1 eq), *p*-τολουολοσουλφονικό οξύ (1937 mg 11.25 mmol, 2 eq) σε 18.75 mL ACN. Κατόπιν, σε διάστημα 10' προστίθεται στάγδην υδατικό διάλυμα ιωδιούχου καλίου (1556 mg, 9.4 mmol, 2.5 eq) και νιτρώδους νατρίου (517 mg, 7.5 mmol, 2 eq) και η αντίδραση αφήνεται να αναδεύεται ο/η. Ύστερα από έλεγχο TLC σε σύστημα ανάπτυξης EtOAc:PE 10:90, 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 20:80

Συλλέγονται 640 mg (2.62 mmol) πορτοκαλί στερεού.

Απόδοση: 70 %

¹H NMR¹¹² (200 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H) ppm.

1-Ιωδο-4-φαινοξυβενζένιο (73d)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 1-αμινο-4-φαινοξυβενζένιο (500 mg, 2.7 mmol, 1 eq), *p*-τολουολοσουλφονικό οξύ (1392 mg 8 mmol, 2 eq) σε 13.4 mL ACN. Κατόπιν, σε διάστημα 10' προστίθεται στάγδην υδατικό διάλυμα ιωδιούχου καλίου (1118 mg, 6.74 mmol, 2.5 eq) και νιτρώδους νατρίου (372 mg, 5.39 mmol, 2 eq) και η αντίδραση αφήνεται να αναδεύεται ο/η. Ύστερα από έλεγχο TLC σε σύστημα ανάπτυξης EtOAc:PE 10:90, 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

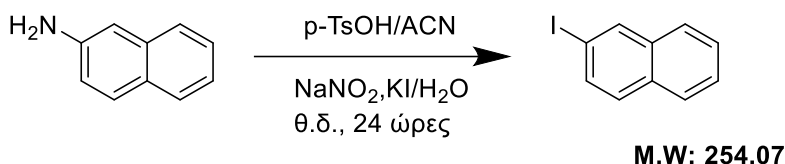
Συλλέγονται 600 mg (2.03 mmol) καφέ στερεού.

Απόδοση: 75 %

¹H NMR¹¹³ (200 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 2H), 7.20 – 7.07 (m, 1H), 7.06 – 6.93 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR¹¹³ (50 MHz, CDCl₃) δ 157.5, 156.6, 138.7 (x2), 129.9 (x2), 123.8, 120.9 (x2), 119.2 (x2), 86.0 ppm

1-Ιωδοναφθαλένιο (73f)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 1-αμινοναφθαλένιο (500 mg, 3.49 mmol, 1 eq), *p*-τολουολοσουλφονικό οξύ (1803 mg 10.47 mmol, 2 eq) σε 17.5 mL ACN. Κατόπιν, σε διάστημα 10' προστίθεται στάγδην υδατικό διάλυμα ιωδιούχου καλίου (1448 mg, 8.73 mmol, 2.5 eq) και νιτρώδους νατρίου (468 mg, 6.98 mmol, 2 eq) και η αντίδραση αφήνεται να αναδεύεται ο/η. Ύστερα από έλεγχο TLC σε σύστημα ανάπτυξης EtOAc:PE 10:90, 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 DCM:PE 20:80

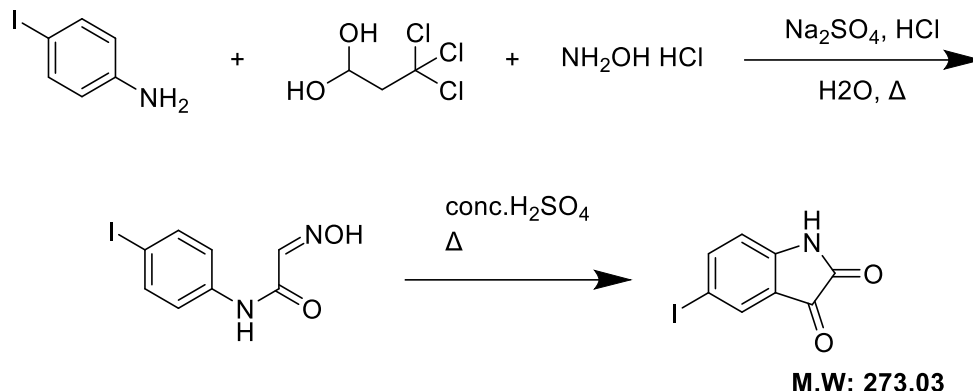
Συλλέγονται 640 mg (2.52 mmol) κόκκινου στερεού.

Απόδοση: 72 %

¹H NMR¹¹⁴ (200 MHz, CDCl₃) δ 8.30 – 7.95 (m, 2H), 7.78 (dt, *J* = 14.3, 10.3 Hz, 2H), 7.67 – 7.48 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR¹¹⁴ (50 MHz, CDCl₃) δ 137.5, 134.4, 134.2, 132.2, 129.0, 128.6, 127.8, 126.9, 126.8, 99.7 ppm.

5-Ιωδοϊσατίνη (73g)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 4-ιωδοανιλίνη (250 mg, 1.14 mmol, 1 eq), ένυδρη χλωράλη (204.52 mg, 1.14 mmol, 1 eq), υδροχλωρική υδροξυλαμίνη (255.02 mg, 3.67 mmol, 3.2 eq), 2968 mg Na_2SO_4 , 1.8 mL H_2O , και 0.1 mL πυκνού HCl . Κατόπιν, το μίγμα τίθεται σε ανάδευση με αναροή για 2 ώρες και ύστερα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για μια νύχτα. Το ενδιάμεσο προϊόν **9** διηθείται εκπλένεται με κρύο νερό αφήνεται να στεγνώσει και ζυγίζεται για να δώσει 264.53 mg σε απόδοση 80%. Το ενδιάμεσο προϊόν **9** (264.53 mg, 0.912 mmol, 1 eq) προστίθεται ανά μικρές ποσότητες σε 1.2 mL πυκνού θειικού οξέος υπό θέρμανση στο 70-75 °C για 30 λεπτά υπό ανάδευση. Στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 80 °C. Ύστερα από έλεγχο TLC σε σύστημα ανάπτυξης $\text{DCM}:\text{MeOH}$ 90:10, διαπιστώνεται το τέλος της αντίδρασης το μίγμα φέρεται σε θερμοκρασία δωματίου και αποχύνεται αργά σε ένα ποτήρι ζέσεως με πάγο. Η υδατική φάση εκχυλίζεται με EtOAc , πλένεται Brine , ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 , διηθείται και συμπυκνώνεται. Το επιθυμητό προϊόν προκύπτει με ανακρυστάλλωση από διαλύτη αιθανόλη.

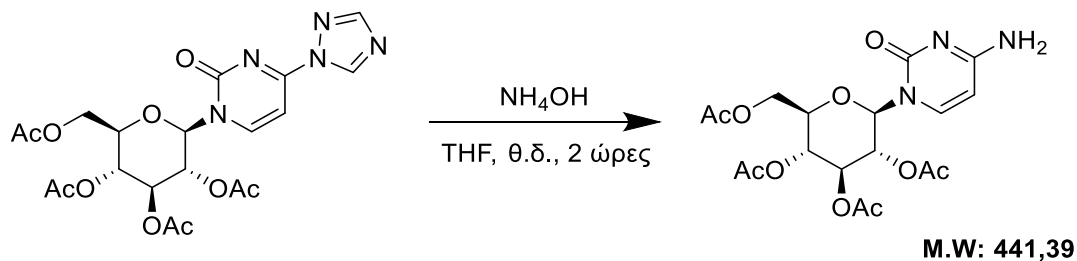
Συλλέγονται 80 mg (0.29 mmol) κόκκινου στερεού.

Απόδοση: 36 %

$^1\text{H NMR}^{115}$ (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}^{115}$ (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 183.0, 158.7, 149.9, 145.7, 132.4, 119.9, 114.5, 85.4 ppm.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο)-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλοκυτοσίνη (72)



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. Ύστερα από έλεγχο TLC 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.

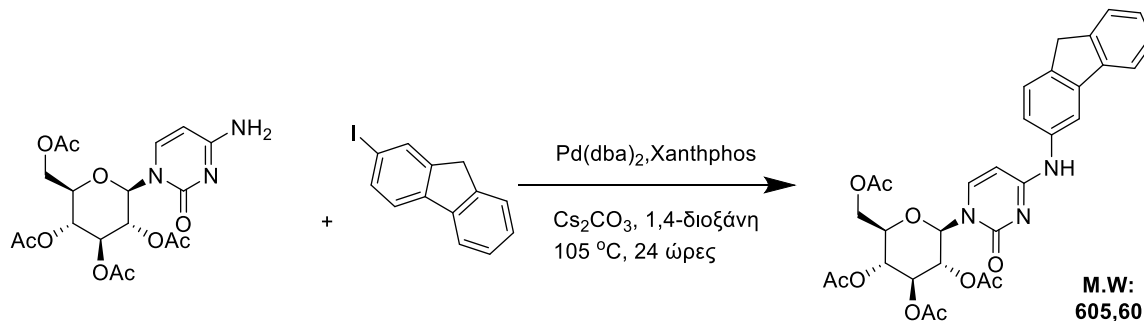
Συλλέγονται 360 mg (0.81 mmol) λευκού μικροκρυσταλλικού στερεού.

Απόδοση: 80 %

¹H NMR¹⁰⁵ (200 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.21 (s, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.31 – 5.20 (m, 1H), 5.16 (dd, *J* = 9.5, 3.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 10.7, 4.6 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.31 – 1.68 (m, 12H) ppm.

¹³C NMR¹⁰⁵ (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.12 – 168.42 (x4), 165.4, 154.6, 141.6, 94.8, 79.5, 72.9, 72.2, 69.9, 67.8, 62.1, 20.35 (x4) ppm.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(φλουορεν-2-υλο)κυτοσίνη (71a)



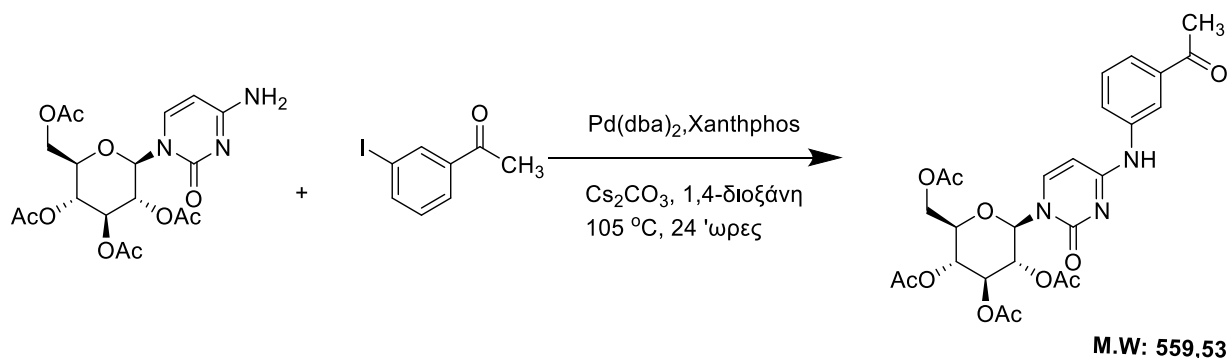
Σε ξηρό δοχείο Wheaton φέρονται 2-ιωδοφλουορένιο (128 mg 0.44 mmol, 2 eq), *N*¹-(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο)-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλοκυτοσίνης (100 mg, 0.22 mmol, 1 eq), Pd(dba)₂ (13 mg, 0.022 mmol, 0.1 eq), Xanthphos (38 mg, 0.06 mmol, 0.3 eq), Cs₂CO₃ (72 mg, 0.22 mmol, 1 eq) και ξηρής 1,4-διοξάνης (1 mL). Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση στους 105 °C και ανάδευση overnight, 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 MeOH:DCM 0:100- 3:97.

Συλλέγονται 80 mg (0.13 mmol) άσπρου στερεού.

Απόδοση: 60 %

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.02 – 7.91 (m, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.71 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.23 (m, 2H), 6.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.09 – 5.97 (m, 1H), 5.64 – 5.45 (m, 1H), 5.47 – 5.25 (m, 1H), 5.17 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.17 – 1.76 (m, 12H) ppm.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(3-ακετυλοφαινυλο)κυτοσίνη (**71b**)



Σε ξηρό δοχείο Wheaton φέρονται 3-ιωδοακετοφαινόνη (108 mg 0.44 mmol, 2 eq), *N*¹-(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο)-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλοκυτοσίνης (100 mg, 0.22 mmol, 1 eq), Pd(dba)₂ (13 mg, 0.022 mmol, 0.1 eq), Xanthphos (38 mg, 0.06 mmol, 0.3 eq), Cs₂CO₃ (72 mg, 0.22 mmol, 1 eq) και ξηρής 1,4-διοξάνης (1 mL). Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση στους 105 °C και ανάδευση overnight, οπότε ύστερα από έλεγχο TLC σε 10% MeOH/DCM διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το μίγμα μεταφέρεται σε σφαιρική, συμπυκνώνεται, εκχυλίζεται με EtOAc, πλένεται

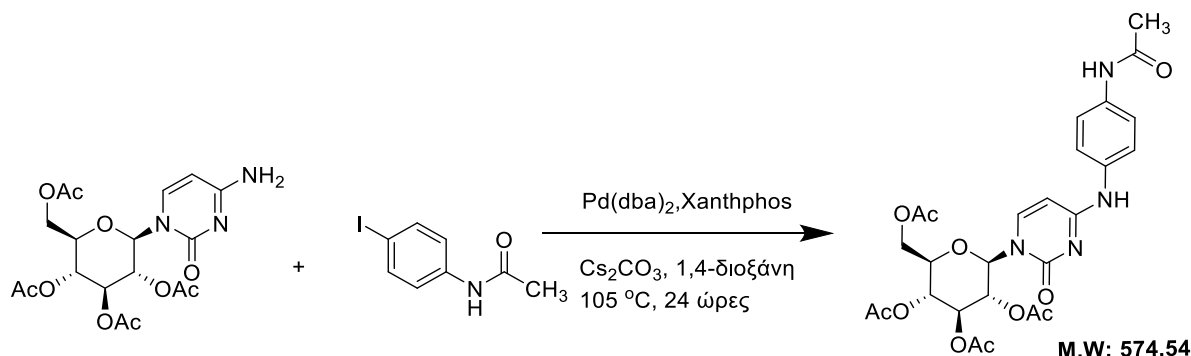
με HCl 1M, νερό και Brine, ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται. Καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε MeOH:DCM2:98- 5:95.

Συλλέγονται 50 mg (0.09 mmol) άσπρου στερεού.

Απόδοση: 50 %

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.01 – 5.96 (m, 1H), 5.58 – 5.43 (m, 1H), 5.33 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.00 – 1.82 (m, 12H) ppm.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-Ο-ακετυλο-β-D-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(4-ακεταμιδοφαινυλο)κυτοσίνη (**71c**)



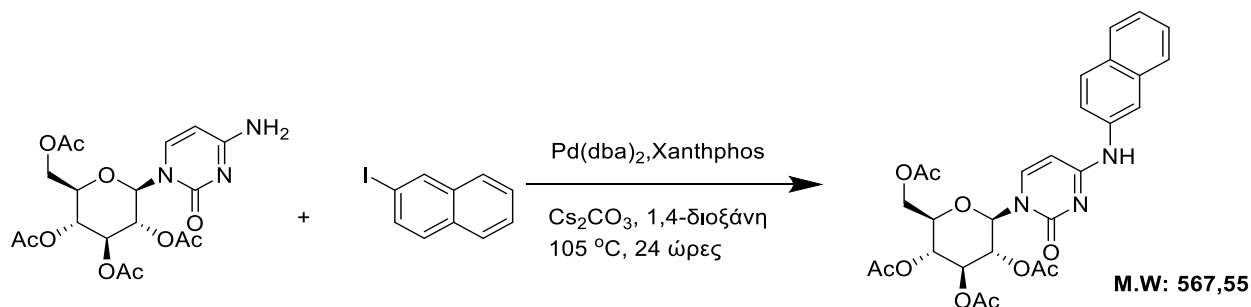
Σε ξηρό δοχείο Wheaton φέρονται 2-ιωδοφαινυλοακεταμίδιο (130 mg 0.44 mmol, 2 eq), *N*¹-(2,3,4,6-τετρα-Ο-ακετυλο)-β-D-γλυκοπυρανοζυλοκυτόσινης (100 mg, 0.22 mmol, 1 eq), Pd(dba)₂ (13 mg, 0.022 mmol, 0.1 eq), Xantphos (38 mg, 0.06 mmol, 0.3 eq), Cs₂CO₃ (72 mg, 0.22 mmol, 1 eq) και ξηρής 1,4-διοξάνης (1 mL). Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση στους 105 °C και ανάδευση overnight, 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 MeOH:DCM 2:98-8:92.

Συλλέγονται 55 mg (0.10 mmol) άσπρου στερεού.

Απόδοση: 44 %

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.25 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H), 6.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.49 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.30 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 9.8, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 1.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H), 1.24 (s, 3H) ppm.

***N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(ναφθαλεν-2-υλο)κυτοσίνη (**71f**)**



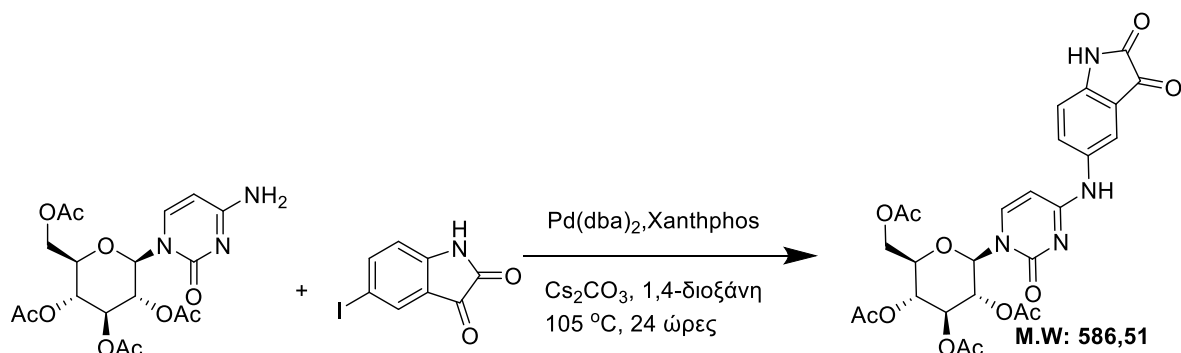
Σε ξηρό δοχείο Wheaton φέρονται 1-ιωδοναφθαλένιο (112 mg 0.44 mmol, 2 eq), *N*¹-(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο)-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλοκυτοσίνης (100 mg, 0.22 mmol, 1 eq), Pd(*dba*)₂ (13 mg, 0.022 mmol, 0.1 eq), Xanthphos (38 mg, 0.06 mmol, 0.3 eq), Cs₂CO₃ (72 mg, 0.22 mmol, 1 eq) και ξηρής 1,4-διοξάνης (1 mL). Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση στους 105 °C και ανάδευση overnight, 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 MeOH:DCM 4:96-10:90.

Συλλέγονται 80 mg (0.14 mmol) καφέ στερεού.

Απόδοση: 64 %

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.12 – 7.90 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.71 – 7.40 (m, 3H), 6.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.52 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 9.6, 4.3 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.17 – 1.78 (m, 12H) ppm.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-Ο-ακετυλο-β-D-γλυκοκυρανοζυλο)-*N*⁴-(2,3-διοξινδολιν-5-υλο)κυτοσίνη (**71g**)



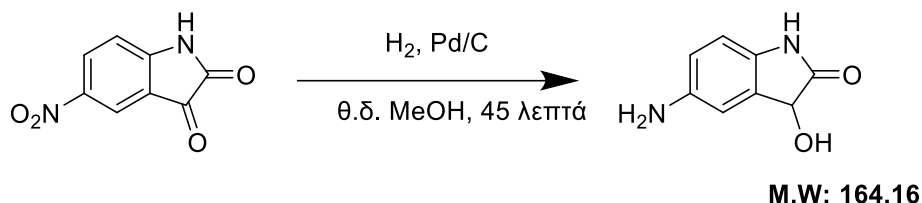
Σε ξηρό δοχείο Wheaton φέρονται 5-ιωδοϊσατίνη (70 mg 0.26 mmol, 2 eq), *N*¹-(2,3,4,6-τετρα-Ο-ακετυλο)-β-D-γλυκοκυρανοζυλοκυτοσίνης (55 mg, 0.13 mmol, 1 eq), Pd(dba)₂ (7 mg, 0.013 mmol, 0.1 eq), Xantphos (22 mg, 0.04 mmol, 0.3 eq), Cs₂CO₃ (41 mg, 0.13 mmol, 1 eq) και ξηρής 1,4-διοξάνης (0.5 mL). Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση στους 105 °C και ανάδευση overnight, 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 MeOH:DCM 4:96-10:90.

Συλλέγονται 12 mg (0.02 mmol) κόκκινου στερεού.

Απόδοση: 16 %

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.98 – 6.88 (m, 1H), 6.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.63 – 5.45 (m, 1H), 5.35 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.49 – 4.13 (m, 1H), 4.13 – 3.98 (m, 2H), 2.22 – 1.69 (m, 12H) ppm.

5-Αμινο-3-υδροξυινδολιν-2-όνη (105)



Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 4-νιτροισατίνη (250 mg, 4 mmol, 1 eq) και 70 mL MeOH. Στη συνέχεια, προστίθενται 80 mg 10% Pd/C και το μίγμα τίθεται αρχικά υπό ατμόσφαιρα αργού και έπειτα υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου. 45 λεπτά αργότερα, με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας σε 10% MeOH/DCM διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Το μίγμα διηθείται υπό κενό από κελίτη και συμπυκνώνεται. Στη συνέχεια, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα MeOH/DCM 10/90.

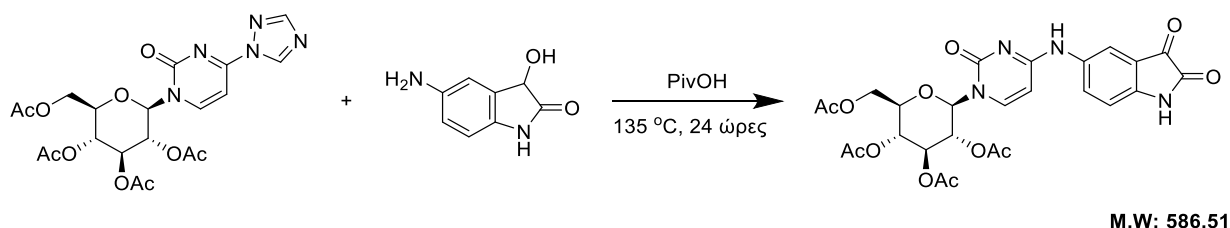
Συλλέγονται 193 mg (1.18 mmol) κόκκινου στερεού.

Απόδοση: 91 %

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.80 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.45 (qd, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 2H), 6.09 – 5.97 (m, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177.5, 143.7, 131.7, 130.1, 113.6, 112.0, 109.7, 69.7 ppm.

*N*¹-(2,3,4,6-Τετρα-*O*-ακετυλο-β-*D*-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(2,3-διοξυϊνδολιν-5-υλο)κυτοσίνη (71g)



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 (150 mg, 0.3 mmol, 1eq), 5-αμινο-3-υδροξυινδολιν-2-όνη (59 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq) και 2.5 mL PivOH. Το μίγμα τίθεται υπό θέρμανση και ανάδευση στους 135

°C. 2.5 ώρες αργότερα ύστερα από έλεγχο TLC (10% MeOH/DCM) διαπιστώνεται το πέρας της αντίδρασης. Κατόπιν, προστίθεται PE καταβυθίζεται κόκκινο στερεό, το οποίο διηθείται. Στη συνέχεια, προσροφάται σε silica και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα 2-8% MeOH/DCM.

Συλλέγονται 50 mg (0.085 mmol) κόκκινου στερεού.

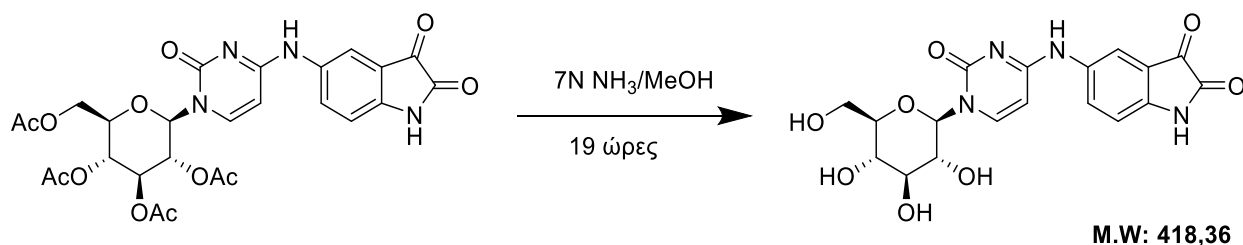
Απόδοση: 28 %

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.98 – 6.88 (m, 1H), 6.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.63 – 5.45 (m, 1H), 5.35 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.49 – 4.13 (m, 1H), 4.13 – 3.98 (m, 2H), 2.22 – 1.69 (m, 12H) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 184.5, 170.10, 169.48, 169.14(2xCO), 161.5, 159.6, 154.2, 146.4, 142.0, 134.23, 130.2, 117.6, 116.9, 112.4, 96.3, 79.7, 72.9, 72.1, 70.0, 67.8, 62.1, 20.53, 20.47, 20.28, 20.13 ppm.

ESI-MS (-) (C₂₆H₂₆N₄O₁₂ exact mass: 586.1) [M-H]⁻ 585.2

***N*¹-(β-D-γλυκοπυρανοζυλο)-*N*⁴-(2,3-διοξοϊνδολιν-5-υλο)-κυτοσίνη (66a)**



Σε ξηρή σφαιρική φιάλη φέρεται *N*¹-(2,3,4,6-τετρα-*O*-ακετυλο)-β-D-γλυκοπυρανοζυλο-*N*⁴-(2,3-διοξοϊνδολιν-5-υλο)κυτοσίνη (40 mg 0.069 mmol 1 eq) και διαλύματος 7N NH₃/MeOH 1.5 mL. 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, απορρίπτεται ο διαλύτης, επαναλαμβάνεται η διαδικασία 2-3 φορές. .

Συλλέγονται 15 mg (0.036 mmol) πορτοκαλί στερεού.

Απόδοση: 52 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.02 – 4.89 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.72 – 3.56 (m, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 3H), 3.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H) ppm.

ESI-MS (+) (C₁₈H₁₈N₄O₈ exact mass 418.1) [2M+H]⁺ 835.2

ESI-MS (-) (C₁₈H₁₈N₄O₈ exact mass 418.1) [M-H]⁻ 417.1

ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

DMSO	Διμεθυλοσουλφοξείδιο
Silica	Διοξείδιο του πυριτίου
DCM	Διχλωρομεθάνιο
HMDS	Εξαμεθυλοδισιλαζάνιο
r.t.	Θερμοκρασία περιβάλλοντος
Brine	Κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου
GP	Φωσφορυλάση του γλυκογόνου
MSA	Μεθανοσουλφονικό οξύ
p-TsOH	π-τολουλοσουλφονικό οξύ
SSA	Σίλικα θειϊκού οξέος
Ki	Σταθερά Αναστολής
pKa	Σταθερά διάστασης οξέος
THF	Τετραϋδροφουράνιο
TPS	Τρισοπτοπυλοσουλφονυλο
TMS	Τριμεθυλοσιλυλο

Mst	Τριμεθυλοφαινυλοσουλφονυλο
TBDMS	Τριτ-βουτυλοδιμεθυλοσιλυλο
ESI-MS	Φασματομετρία μάζας με την μέθοδο του ηλεκτροψεκασμού
NMR	Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού
Equiv.	Χημικά ισοδύναμα
TLC	Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας
DIPEA	N, N-δισοπρωπυλαιθυλαμίνη
DMAP	4-Διμεθυλαμινοπυριδίνη
CDI	1,1'-Καρβονυλοδιμιδαζόλιο
DNA	Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
DMF	Διμεθυλοφορμαμίδιο
BTC	Τριφωσγένιο
py	Πυριδίνη

8 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) DOUKAS, K. Theoretical Investigation of the Mechanism Involved in the Reaction of N-Hydroxy-Urea and Amide Derivatives with Phosgene in Pyridine . *Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών* **2018**.
- (2) von Wurtz, A. Ueber Die Verbindungen Der Cyanursäure Und Cyansäure Mit Aethyloxyd, Methyloxyd, Amyloxyd Und Die Daraus Entstehenden Producte; Acetyl- Und Metacetylharnstoff, Methylamin, Aethylamin, Valeramin. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71 (3), 326–342. <https://doi.org/10.1002/jlac.18490710308>.
- (3) Michler, W. Zur Constitution Der Cyansäure. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1876**, 9 (1), 715–716. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cber.187600901217>.
- (4) Izdebski, J.; Pawlak, D. A New Convenient Method for the Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical N,N'-Disubstituted Ureas. *Synthesis (Stuttg)*. **1989**, 21 (6), 423–425. <https://doi.org/10.1055/s-1989-27272>.
- (5) Majer, P.; Randad, S. R. A Safe and Efficient Method for Preparation of N,N'-Unsymmetrically Disubstituted Ureas Utilizing Triphosgene. *J. Org. Chem.* **1994**, 59 (7), 1937–1938. <https://doi.org/10.1021/jo00086a061>.
- (6) Lamothe*, M.; Perez, M.; Halazy, V. C.-G. S. A Simple One-Pot Preparation of N,N'-Unsymmetrical Ureas from N-Boc Protected Primary Anilines and Amines. *Synlett* **1996**, 1996 (6), 507–508. <https://doi.org/10.1055/s-1996-5476>.
- (7) Knölker*, H.-J.; Braxmeier, T.; Schlechtingen, G. Isocyanates, Part 2.7 Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Ureas by DMAP-Catalyzed Reaction of Alkyl- and Arylamines with Di-Tert-Butyldicarbonate. *Synlett* **1996**, 1996 (6), 502–504. <https://doi.org/10.1055/s-1996-5472>.
- (8) Batey, R. A.; Santhakumar, V.; Yoshina-Ishii, C.; Taylor, S. D. An Efficient New Protocol for the Formation of Unsymmetrical Tri- and Tetrasubstituted Ureas. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (35), 6267–6270. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01330-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01330-6).
- (9) Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Kedrova, L.; Reiselman, A. A Novel Synthesis of Isocyanates and Ureas via β -Elimination of Haloform. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (16), 3235–3238. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)00372-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00372-X).
- (10) Hofmann, A. W. Ueber Die Einwirkung Des Broms in Alkalischer Lösung Auf Amide. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1882**, 15 (1), 752–762. <https://doi.org/10.1002/cber.188201501165>.
- (11) Makarov, A. A.; Yakovlev, G. I.; Mitkevich, V. A.; Higgin, J. J.; Raines, R. T. Zinc(II)-Mediated Inhibition of Ribonuclease Sa by an N-Hydroxyurea Nucleotide and Its Basis.

- Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, 319 (1), 152–156.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.04.182>.
- (12) Madaan, K.; Kaushik, D.; VerM.A., T.; Halsey, C.; Roberts, I. A. G. Hydroxyurea: A Key Player in Cancer Chemotherapy. *Br. J. Haematol.* **2012**, 12 (2), 177–186.
<https://doi.org/10.1586/era.11.175>.
- (13) Halsey, C.; Roberts, I. A. G. The Role of Hydroxyurea in Sickle Cell Disease. *Br. J. Haematol.* **2003**, 120 (2), 177–186. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.03849.x>.
- (14) Jain, R.; Sundram, A.; Lopez, S.; Neckermann, G.; Wu, C.; Hackbarth, C.; Chen, D.; Wang, W.; Ryder, N. S.; Weidmann, B.; Patel, D.; Trias, J.; White, R.; Yuan, Z. A-Substituted Hydroxamic Acids As Novel Bacterial Deformylase Inhibitor-Based Antibacterial Agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, 13 (23), 4223–4228.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.07.020>.
- (15) Smith, H. K.; Beckett, R. P.; Clements, J. M.; Doel, S.; East, S. P.; Launchbury, S. B.; Pratt, L. M.; Spavold, Z. M.; Thomas, W.; Todd, R. S.; Whittaker, M. Structure-Activity Relationships of the Peptide Deformylase Inhibitor BB-3497: Modification of the Metal Binding Group. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2002**, 12 (24), 3595–3599.
[https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)00790-4](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00790-4).
- (16) Campestre, C.; Tortorella, P.; Agamennone, M.; Preziuso, S.; Biasone, A.; Nuti, E.; Rossello, A.; Gallina, C. Peptidyl 3-Substituted 1-Hydroxyureas as Isosteric Analogues of Succinylhydroxamate MMP Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43 (5), 1008–1014.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.07.002>.
- (17) Parrish, D. A.; Zou, Z.; Allen, C. L.; Day, C. S.; King, S. B. A Convenient Method for the Synthesis of N-Hydroxyureas. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (51), 8841–8843.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.10.091>.
- (18) Krause, J. G.; Leskiw, B. D.; Emery, M. L.; McGahan, M. E.; McCourt, M. P.; Priefer, R. Synthesis of Substituted N-Hydroxyureas via the in Situ Generation of t-Butoxy Isocyanate. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (27), 3568–3570. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.05.002>.
- (19) Paz, J.; Pérez-Balado, C.; Iglesias, B.; Muñoz, L. Different Reactivity of Hydroxylamine with Carbamoyl Azides and Carbamoyl Cyanides: Synthesis of Hydroxyureas and Carbamoyl Amidoximes. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (23), 8039–8047. <https://doi.org/10.1021/jo1014855>.
- (20) Zeng, B. B.; Huang, J.; Wright, M. W.; King, S. B. Nitroxyl (HNO) Release from New Functionalized N-Hydroxyurea-Derived Acyl Nitroso-9,10-Dimethylanthracene Cycloadducts. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, 14 (22), 5565–5568.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.08.062>.

- (21) Biswas, S.; Abo-Dya, N. E.; Oliferenko, A.; Khiabani, A.; Steel, P. J.; Alamry, K. A.; Katritzky, A. R. Oxyazapeptides: Synthesis, Structure Determination, and Conformational Analysis. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (17), 8502–8509. <https://doi.org/10.1021/jo401234g>.
- (22) Gary, B.; Ernest, M.; Renato, S.; Dominique, S. US2004209921 (A1), 2004.
- (23) Marsh, K. L.; Sims, G. K.; Mulvaney, R. L. Availability of Urea to Autotrophic Ammonia-Oxidizing Bacteria as Related to the Fate of ¹⁴C- and ¹⁵N-Labeled Urea Added to Soil. *Biol. Fertil. Soils* **2005**, *42* (2), 137–145. <https://doi.org/10.1007/s00374-005-0004-2>.
- (24) Kiwada, H.; Takami, K.; Kato, Y. The Preparation and Properties of a New Polymorphic Form of (α -Bromoisovaleryl) Urea. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28* (5), 1351–1356. <https://doi.org/https://doi.org/10.1248/cpb.28.1351>.
- (25) Cade, J. F.; Pain, M. C. F. Lung Function in Provoked Asthma: Responses to Inhaled Urea, Methacholine and Isoprenaline. *Clin. Sci.* **1972**, *43* (6), 759–769. <https://doi.org/10.1042/cs0430759>.
- (26) Lown, J. W.; McLaughlin, L. W.; Chang, Y. M. Mechanism of Action of 2-Haloethylnitrosoureas on DNA and Its Relation to Their Antileukemic Properties. *Bioorg. Chem.* **1978**, *7* (1), 97–110. [https://doi.org/10.1016/0045-2068\(78\)90021-4](https://doi.org/10.1016/0045-2068(78)90021-4).
- (27) Crider, A. M.; Lamey, R.; Floss, H. G.; Cassady, J. M.; Bradner, W. J. Synthesis of Nitrosourea Derivatives of Pyridine and Piperidine as Potential Anticancer Agents. *J. Med. Chem.* **1980**, *23* (8), 848–851. <https://doi.org/10.1021/jm00182a007>.
- (28) Vishnyakova, T. P.; Golubeva, I. A.; Glebova, E. V. Substituted Ureas. Methods of Synthesis and Applications. *Russ. Chem. Rev.* **1985**, *54* (3), 249–261. <https://doi.org/10.1070/rc1985v054n03abeh003022>.
- (29) Schaefer, F. C.; Peters, G. A. Synthesis of the S-Triazine System. IV. Preparation of Monosubstituted s-Triazines by Reaction of s-Triazine with Imidates. *J. Org. Chem.* **1961**, *26* (8), 2784–2786. <https://doi.org/10.1021/jo01066a037>.
- (30) H. Brederick, .; Effenberger, F.; Hofmann, A.; Hajek, M. Syntheses of S-Triazine and Substituted s-Triazines. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1963**, *2* (11), 655–659. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.196306551>.
- (31) Sharma, G. V. M.; Janardhan Reddy, J.; Sree Lakshmi, P.; Radha Krishna, P. A Versatile and Practical Synthesis of Bis(Indolyl)Methanes/Bis(Indolyl) Glycoconjugates Catalyzed by Trichloro-1,3,5-Triazine. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (41), 7729–7732. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.08.084>.
- (32) Blotny, G. Recent Applications of 2,4,6-Trichloro-1,3,5-Triazine and Its Derivatives in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **2006**, *62* (41), 9507–9522.

- <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.07.039>.
- (33) Zhou, C.; Min, J.; Liu, Z.; Young, A.; Deshazer, H.; Gao, T.; Chang, Y. T.; Kallenbach, N. R. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1,3,5-Triazine Derivatives as Antimicrobial Agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (4), 1308–1311. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.01.031>.
- (34) Baliani, A.; Bueno, G. J.; Stewart, M. L.; Yardley, V.; Brun, R.; Barrett, M. P.; Gilbert, I. H. Design and Synthesis of a Series of Melamine-Based Nitroheterocycles with Activity against Trypanosomatid Parasites. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (17), 5570–5579. <https://doi.org/10.1021/jm050177+>.
- (35) Melato, S.; Prospero, D.; Coghi, P.; Basilico, N.; Monti, D. A Combinatorial Approach to 2,4,6-Trisubstituted Triazines with Potent Antimalarial Activity: Combining Conventional Synthesis and Microwave-Assistance. *ChemMedChem* **2008**, *3* (6), 873–876. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700344>.
- (36) Vidal-Mosquera, M.; Fernández-Carvajal, A.; Moure, A.; Valente, P.; Planells-Cases, R.; González-Ros, J. M.; Bujons, J.; Ferrer-Montiel, A.; Messeguer, A. Triazine-Based Vanilloid 1 Receptor Open Channel Blockers: Design, Synthesis, Evaluation, and SAR Analysis. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (21), 7441–7452. <https://doi.org/10.1021/jm200981s>.
- (37) Xiong, Y. Z.; Chen, F. E.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Pannecouque, C. Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. Part 11: Structural Modulations of Diaryltriazenes with Potent Anti-HIV Activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43* (6), 1230–1236. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.08.001>.
- (38) Zhang, J.; Wang, X.; Zhang, S.; Gao, Q.; Li, J. Effects of Melamine Addition Stage on the Performance and Curing Behavior of Melamine-Urea-Formaldehyde (MUF) Resin. *BioResources* **2013**, *8* (4), 5500–5514. <https://doi.org/10.15376/biores.8.4.5500-5514>.
- (39) Xie, J.; Sun, J.; Zhang, G.; Houghten, R. A.; Yu, Y. A Traceless Approach for the Solid-Phase Parallel Synthesis of Trisubstituted Oxindoles. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9* (4), 566–568. <https://doi.org/10.1021/cc070010x>.
- (40) Gopalsamy, A.; Yang, H. Combinatorial Synthesis of Heterocycles: Solid-Phase Synthesis of 2-Amino-4(1H)-Quinazolinone Derivatives. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2* (4), 378–381. <https://doi.org/10.1021/cc000017d>.
- (41) Watanabe, Y.; Usui, H.; Kobayashi, S.; Yoshiwara, H.; Shibano, T.; Tanaka, T.; Morishima, Y.; Yasuoka, M.; Kanao, M. Syntheses of 5-HT₂ Antagonist Activity of Bicyclic 1,2,4-Triazol-3(2H)-One and 1,3,5-Triazine-2,4(3H)-Dione Derivatives. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (1), 189–194. <https://doi.org/10.1021/jm00079a026>.

- (42) Le Diguarher, T.; Chollet, A. M.; Bertrand, M.; Hennig, P.; Raimbaud, E.; Sabatini, M.; Guilbaud, N.; Pierré, A.; Tucker, G. C.; Casara, P. Stereospecific Synthesis of 5-Substituted 2-Bisarylthiocyclopentane Carboxylic Acids as Specific Matrix Metalloproteinase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (18), 3840–3852. <https://doi.org/10.1021/jm0307638>.
- (43) Stadlbauer, W.; Sehmüt, O. Zur Synthese 3,5,6-Substituierter s.Triazin-2,4-Dione. *Monatshefte für Chemie* **1977**, *379*, 367–379. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/BF00901989>.
- (44) Kamal*, A.; Sattur, P. B. A One-Pot Synthesis of Ring-Fused 1,3,5-Triazine-2,4(3H)-Diones: Reactions with Chlorocarbonyl Isocyanate. *Synthesis (Stuttg)*. **1985**, *1985* (9), 892–893. <https://doi.org/10.1055/s-1985-31375> communication.
- (45) Usui, H.; Watanabe, Y.; Kanao, M. Synthesis of Bicyclic 1,3,5-triazine-2,4(3H)-diones: Reaction of Amidines with Diphenyl Iminodicarboxylate. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1993**, pp 551–552. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570300249>.
- (46) Fiksdahl, A.; Plüg, C.; Wentrup, C. Mesoions and Ketene Valence Isomers. Three Types of Rearrangement of Mesoionic Pyridopyrimidinylium Olates Involving Ketene Intermediates. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, No. 9, 1841–1845. <https://doi.org/10.1039/b003662p>.
- (47) Allen, M. A.; Ivanovich, R. A.; Polat, D. E.; Beauchemin, A. M. Synthesis of N-Oxyureas by Substitution and Cope-Type Hydroamination Reactions Using O-Isocyanate Precursors. *Org. Lett.* **2017**, *19* (24), 6574–6577. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03288>.
- (48) Akio, O.; Heihachiro, A.; Hiroshi, I. Thermal Decomposition of 2H-(1,2,4)Oxadiazolo(2,3- α)Pyridine-2-Thione and 2H-(1,2,4)Oxadiazolo(2,3- β)Pyridazine-2-Thiones: Generation of Aza-Heteroaromatic α -Isocyanates and Their Utilization for the Synthesis of Unsymmetrical Disubstituted Ureas. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34* (1), 430–433. <https://doi.org/https://doi.org/10.1248/cpb.28.3570>.
- (49) Scialdone, M. A.; Shuey, S. W.; Soper, P.; Hamuro, Y.; Burns, D. M. Phosgenated P-Nitrophenyl(Polystyrene)Ketoxime or Phoxime Resin. A New Resin for the Solid-Phase Synthesis of Ureas via Thermolytic Cleavage of Oxime-Carbamates. **1998**, *3263* (33), 4802–4807. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/jo9716542>.
- (50) Rassadin, V. A.; Zimin, D. P.; Raskil'dina, G. Z.; Ivanov, A. Y.; Boyarskiy, V. P.; Zlotskii, S. S.; Kukushkin, V. Y. Solvent- and Halide-Free Synthesis of Pyridine-2-Yl Substituted Ureas through Facile C-H Functionalization of Pyridine: N -Oxides. *Green Chem.* **2016**, *18* (24), 6630–6636. <https://doi.org/10.1039/c6gc02556k>.

- (51) Scialdone, M. A.; Shuey, S. W.; Soper, P.; Hamuro, Y.; Burns, D. M. Phosgenated P-Nitrophenyl(Polystyrene)Ketoxime or Phoxime Resin. A New Resin for the Solid-Phase Synthesis of Ureas via Thermolytic Cleavage of Oxime-Carbamates. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (14), 4802–4807. <https://doi.org/10.1021/jo9716542>.
- (52) Εμμανουήλ, Ε. Ανάπτυξη Νέων Πρωτοκόλλων Σύνθεσης Ηλεκτρονιακά Φτωχών Ν4-Αρυλο-Ν1-(β-D- Γλυκοπυρανοζιλο)Κυτοσινών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2019.
- (53) Seebach, D. Methods of Reactivity Umpolung. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1979**, *18* (4), 239–258. <https://doi.org/10.1002/anie.197902393>.
- (54) 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* (41), 5549–5552. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.08.037>.
- (55) Stryer, L.; John. L. Tymoczko; Jeremy. M. Berg. *BIOCHEMISTRY STRYER 5TH EDITION*, 5th editio.; W. H. Freeman; Fifth Edition (February 15, 2002), 2002.
- (56) Voet, D.; Voet, J. G.; Pratt, C. W. *Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level, 5th Edition*, 5th Editio.; 2016.
- (57) Horton, R. A.; Moran, L. A.; Scrimgeour, G.; Perry, M.; Rawn, D. *Principles of Biochemistry, 5th Edition*; Pearson; 5th Edition (September 1, 2011), 2011.
- (58) Oikonomakos, N. G.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Skamnaki, V. T.; Goldmann, S.; Bischoff, H. Allosteric Inhibition of Glycogen Phosphorylase a by the Potential Antidiabetic Drug 3-Isopropyl 4-(2-Chlorophenyl)-1,4-Dihydro-1-Ethyl-2-Methyl-Pyridine-3,5,6-Tricarboxylate . *Protein Sci.* **1999**, *8* (10), 1930–1945. <https://doi.org/10.1110/ps.8.10.1930>.
- (59) World Health Organisation. Global Report on Diabetes. *Glob. Rep. Diabetes* **2018**, 88.
- (60) Gimisis, T. Synthesis of N-Glucopyranosidic Derivatives as Potential Inhibitors That Bind at the Catalytic Site of Glycogen Phosphorylase. *Mini Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1127–1138. <https://doi.org/10.2174/1389557511009011127>.
- (61) Mamais, M.; Degli Esposti, A.; 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* (37), 8800–8805. <https://doi.org/10.1002/chem.201701591>.
- (62) Pałasz, A.; Cież, D.; Trzewik, B.; Miszczak, K.; Tynor, G.; Bazan, B. In the Search of Glycoside-Based Molecules as Antidiabetic Agents. *Top. Curr. Chem.* **2019**, *377* (4), 19. <https://doi.org/10.1007/s41061-019-0243-6>.

- (63) Robins, M. J.; Barr, P. J.; Giziewicz, J. Nucleic Acid Related Compounds. 38. Smooth and High-Yield Iodination and Chlorination at C-5 of Uracil Bases and p -ToluyI-Protected Nucleosides . *Can. J. Chem.* **1982**, *60* (5), 554–557. <https://doi.org/10.1139/v82-082>.
- (64) Ganguly, N. C.; De, P.; Dutta, S. Mild Regioselective Monobromination of Activated Aromatics and Heteroaromatics with N-Bromosuccinimide in Tetrabutylammonium Bromide. *Synthesis (Stuttg)*. **2005**, No. 7, 1103–1108. <https://doi.org/10.1055/s-2005-861866>.
- (65) Setton, R. Selective Fluorination by C19XeF6. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 277–280. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)71188-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)71188-9).
- (66) Keshishyan, S.; Sehdev, V.; Reeves, D.; Ray, S. D. *Cytostatic Agents*, 1st ed.; Elsevier B.V., 2015; Vol. 37. <https://doi.org/10.1016/bs.seda.2015.08.009>.
- (67) Brown, J. Introduction to Pyrimidine Chemistry. **2008**, *52* (4), 1–47. <https://doi.org/10.1002/9780470187395.ch1>.
- (68) Gershon, H.; Grefig, A. T.; Scala, A. A. Pyrimidines. 6. 6-trifluoromethyl Chloropyrimidines and Related Compounds. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1983, pp 219–223. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570200145>.
- (69) Wallis, M. P.; Spiers, I. D.; Schwalbe, C. H.; Fraser, W. Direct Synthesis, Substitution, and Structure of 1-(2'-Deoxyβ-D-Erythro-Pentofuranosyl)-4-Pentafluorophenylpyrimidin-2H-One. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (21), 3759–3762. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)00587-3](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00587-3).
- (70) Sung, W. L. Chemical Conversion of Thymidine into 5-Methyl-2'-Deoxycytidine. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, No. 20, 1089. <https://doi.org/10.1039/C3981001089a>.
- (71) Takamura-Enya, 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. <https://doi.org/10.1021/jo0605243>.
- (72) Blanalt-Feidt, S.; Doronina, S. O.; Behr, J. P. Synthesis of Non-Natural Pyrimidine Nucleosides. *Nucleosides and Nucleotides* **1999**, *18* (4–5), 605–606. <https://doi.org/10.1080/15257779908041511>.
- (73) Bischofberger, N. Synthesis of 4-C Substituted Pyrimidine Nucleosides. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (25), 2821–2824. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)96218-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)96218-X).
- (74) 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. <https://doi.org/10.1021/ja01374a045>.

- (75) Vorbruggen, H. Adventures in Silicon-Organic Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28* (12), 509–520. <https://doi.org/10.1021/ar00060a007>.
- (76) Chin, T.-M.; Chung, K.-Y.; Chen, J.-J.; Lin, W. C.; 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. Chinese Chem. Soc.* **1999**, *46* (5), 751–758. <https://doi.org/10.1002/jccs.199900103>.
- (77) Cismaş, C.; Gimisis, T. Exo-N-[2-(4-Azido-2,3,5,6-Tetrafluorobenzamido)Ethyl]-DC: A Novel Intermediate in the Synthesis of DCTP Derivatives for Photoaffinity Labelling. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (8), 1336–1339. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.12.083>.
- (78) Kaloudis, P.; Paris, C.; Vrantza, D.; Encinas, S.; Pérez-Ruiz, R.; 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**, *7* (23), 4965–4972. <https://doi.org/10.1039/b909138f>.
- (79) Vrantza, D.; Kaloudis, P.; Leondiadis, L.; Gimisis, T.; Vougioukalakis, G. 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* (10), 2371–2386. <https://doi.org/10.1002/hlca.200690220>.
- (80) Kraszweskil, A.; Delort, A. M.; Teoule, R. Synthesis of N⁴-Mono- and Dialkyl-2'-Deoxycytidines and Their Insertion into an Oligonucleotide. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23* (34), 3431–3434. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)84121-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)84121-0).
- (81) Wempen, I.; Duschinsky, R.; Kaplan, L.; Fox, J. J. The Synthesis of 5-Fluoro-2'-Deoxycytidine and Related Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (25), 7349–7353. <https://doi.org/10.1021/ja00728a018>.
- (82) Fox, J. J.; Praag, D. Van; Wempen, I.; Doerr, L.; Cheong, L.; Knoll, J. E.; Etdinoff, M. L.; Bendich, A.; Brown, G. B. Thiation of Nucleosides. II. Synthesis of 5-Methyl-2'-Deoxycytidine and Related Pyrimidine Nucleosides'. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (1), 178–187. <https://doi.org/10.1021/ja01510a042>.
- (83) 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. <https://doi.org/10.1021/jm00358a016>.
- (84) Divakar, K. J.; 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.,*

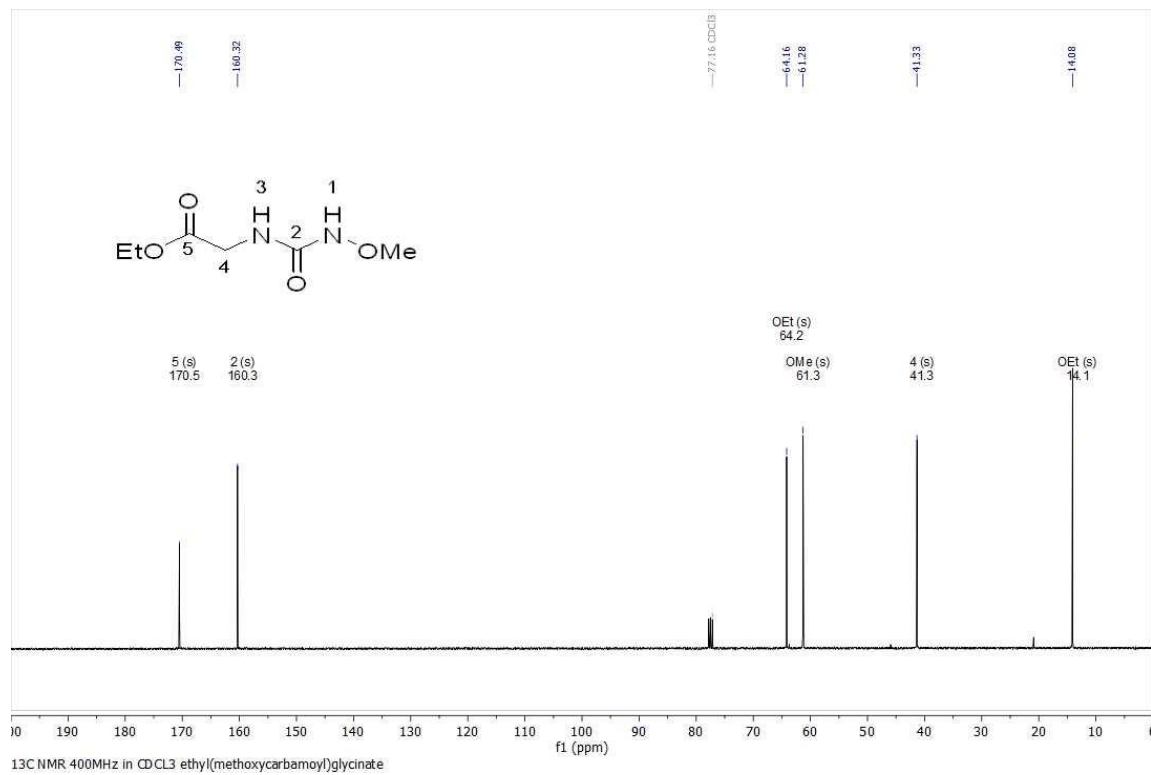
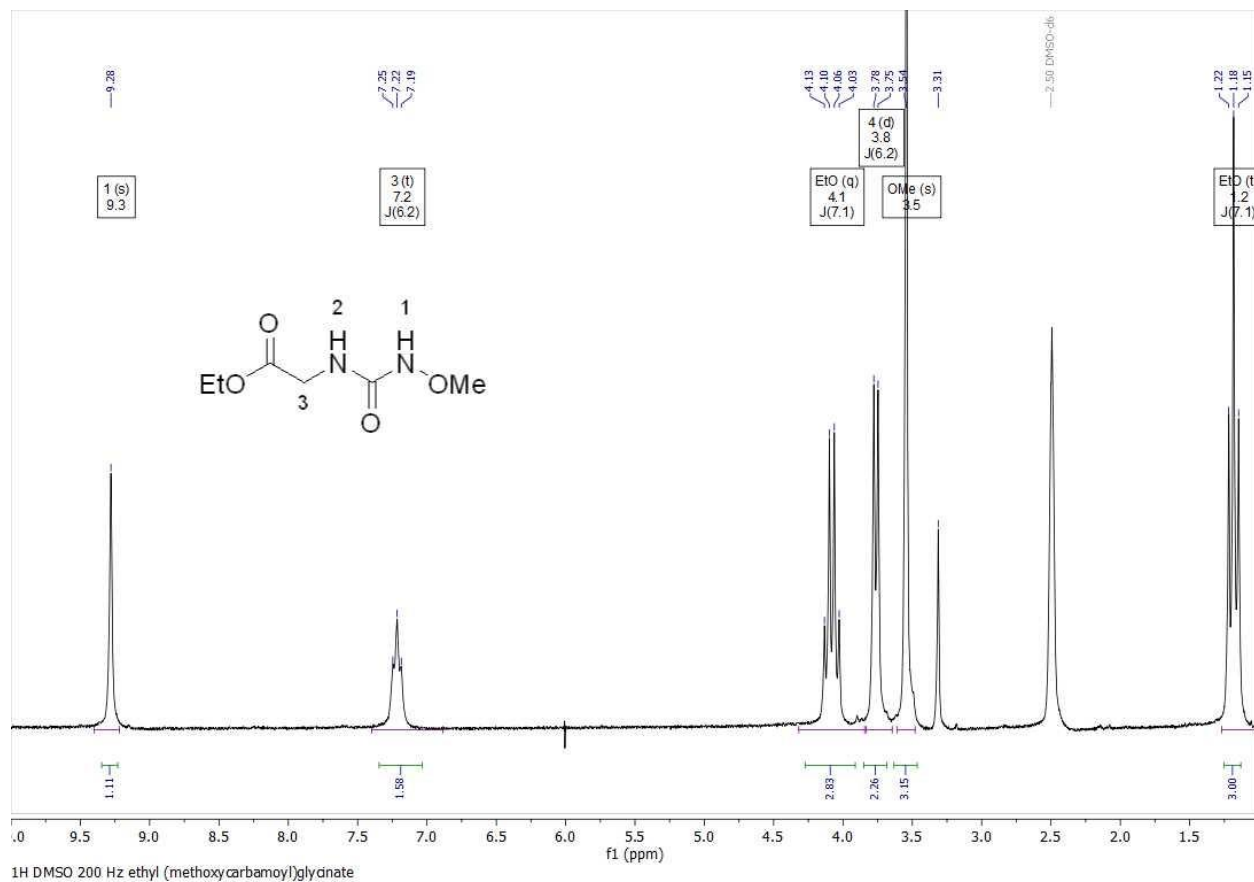
- Perkin Trans. 1* **1982**, 2, 1171–1176. <https://doi.org/10.1039/P19820001171>.
- (85) Kamaike, K.; Takahashi, M.; Utsugi, K.; Tomizuka, K.; Ishido, Y. An Efficient Method for the Synthesis of [4-¹⁵N]Cytidine and [6-¹⁵N]Adenosine Derivatives from Uridine and Inosine. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (1), 91–94. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(94\)02173-9](https://doi.org/10.1016/0040-4039(94)02173-9).
- (86) Ueda, T.; Fox, J. J. Nucleosides. XVII. Pyrimidinyl Amino Acids 1. *J. Med. Chem.* **1963**, 6 (6), 697–701. <https://doi.org/10.1021/jm00342a015>.
- (87) Akula, H. K.; Kokatla, H.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Schols, D.; Balzarini, J.; Yang, L.; Lakshman, M. K. Facile Functionalization at the C4 Position of Pyrimidine Nucleosides via Amide Group Activation with (Benzotriazol-1-Yloxy)Tris(Dimethylamino)Phosphonium Hexafluorophosphate (BOP) and Biological Evaluations of the Products. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15 (5), 1130–1139. <https://doi.org/10.1039/C6OB02334G>.
- (88) Maddess, M. L.; Carter, R. S NAr Reactions of 2-Methylthio-4-Pyrimidinones in Pivalic Acid: Access to Functionalized Pyrimidinones and Pyrimidines. *Synthesis (Stuttg.)* **2012**, 44 (7), 1109–1118. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1289744>.
- (89) 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. <https://doi.org/10.1081/ncn-51894>.
- (90) Zarei, A.; Hajipour, A. R.; Khazdoozd, L. A One-Pot Method for the Iodination of Aryl Amines via Stable Aryl Diazonium Silica Sulfates under Solvent-Free Conditions. *Synthesis (Stuttg.)* **2009**, No. 6, 941–944. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1087981>.
- (91) 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**, 35 (15), 1367–1371. <https://doi.org/10.1002/marc.201400167>.
- (92) Sandmeyer, T. Ueber Die Ersetzung Der Amid-Gruppe Durch Chlor, Brom Und Cyan in Den Aromatischen Substanzen. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1884**, 17 (2), 2650–2653. <https://doi.org/10.1002/cber.188401702202>.
- (93) Erdmann, O. L. Untersuchungen Über Den Indigo; *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1840**, 72 (5), 138–159. <https://doi.org/10.1002/ardp.18400720507>.
- (94) Da Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. The Chemistry of Isatins: A Review from 1975 to 1999. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12 (3), 273–324. <https://doi.org/10.1590/s0103-50532001000300002>.

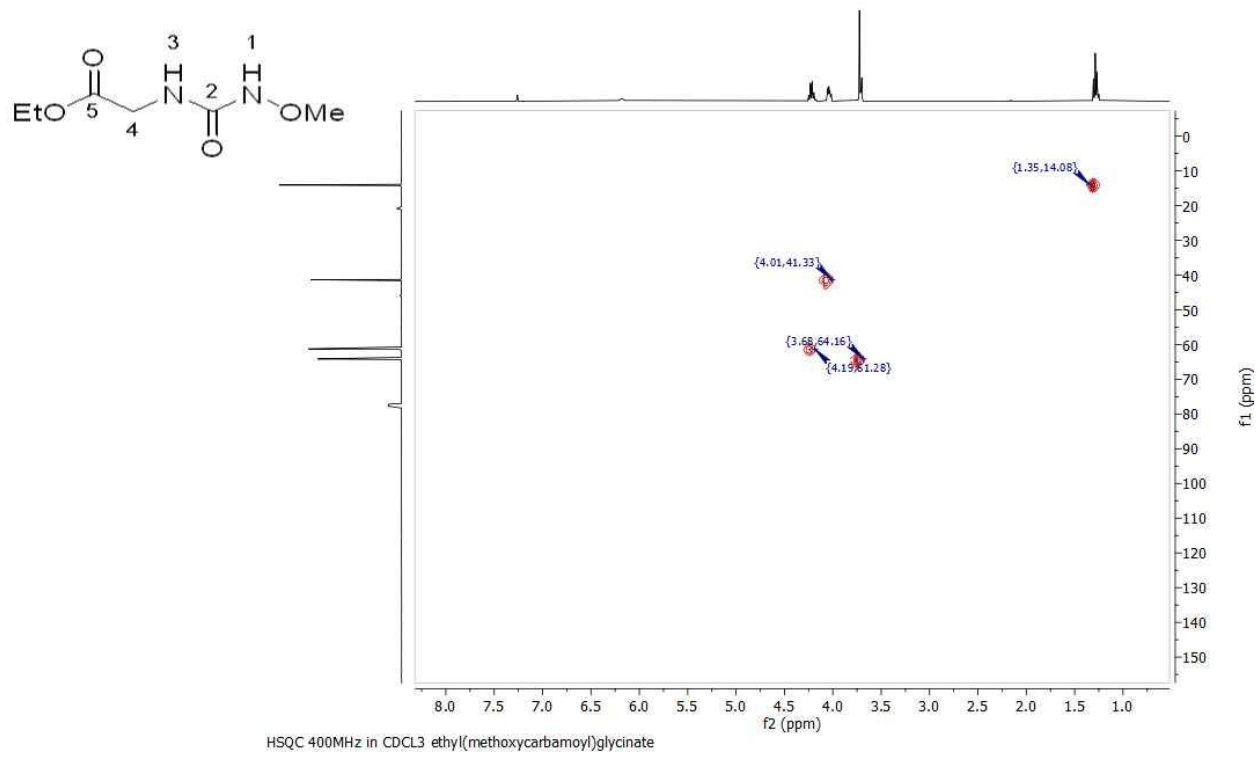
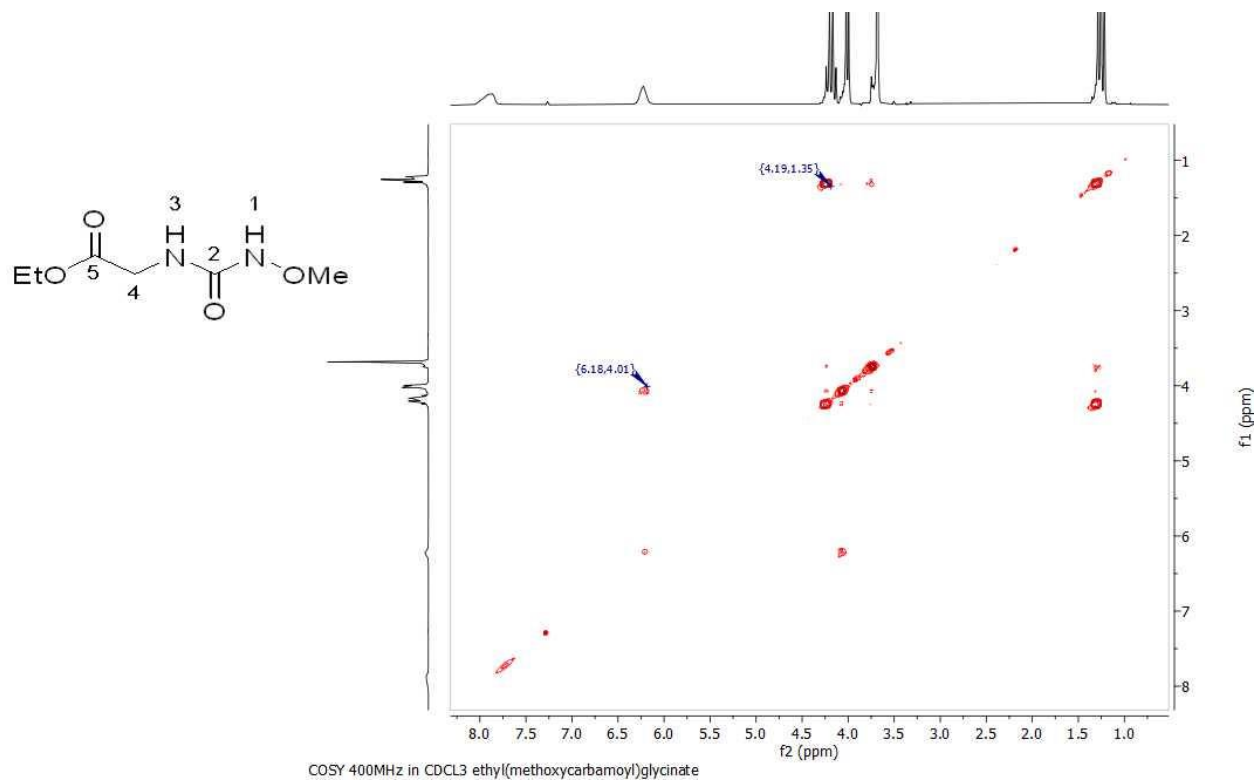
- (95) Chiyanzu, I.; Hansell, E.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; McKerrow, J. H.; Chibale, K. Synthesis and Evaluation of Isatins and Thiosemicarbazone Derivatives against Cruzain, Falcipain-2 and Rhodesain. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (20), 3527–3530. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00756-X](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00756-X).
- (96) Bal, T. R.; Anand, B.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. Synthesis and Evaluation of Anti-HIV Activity of Isatin β -Thiosemicarbazone Derivatives. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (20), 4451–4455. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.07.046>.
- (97) Jiang, T.; Kuhen, K. L.; Wolff, K.; Yin, H.; Bieza, K.; Caldwell, J.; Bursulaya, B.; Tuntland, T.; Zhang, K.; Karanewsky, D.; He, Y. Design, Synthesis, and Biological Evaluations of Novel Oxindoles as HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. Part 2. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (8), 2109–2112. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.01.066>.
- (98) Tripathy, R.; Reiboldt, A.; Messina, P. A.; Iqbal, M.; Singh, J.; Bacon, E. R.; Angeles, T. S.; Yang, S. X.; Albom, M. S.; Robinson, C.; Chang, H.; Ruggeri, B. A.; Mallamo, J. P. Structure-Guided Identification of Novel VEGFR-2 Kinase Inhibitors via Solution Phase Parallel Synthesis. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (8), 2158–2162. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.01.063>.
- (99) Sandmeyer, T. Über Isonitrosoacetanilide Und Deren Kondensation Zu Isatinen. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2* (1), 234–242. <https://doi.org/10.1002/hlca.19190020125>.
- (100) Stollé, R.; Bergdoll, R.; Luther, M.; Auerhahn, A.; Wacker, W. Über N-Substituierte Oxindole Und Isatine. *J. für Prakt. Chemie* **1922**, *105* (1), 137–148. <https://doi.org/10.1002/prac.19221050111>.
- (101) Natarajan, A.; Fan, Y.; Chen, H.; Guo, Y.; Iyasere, J.; Harbinski, F.; Christ, W. J.; Aktas, H.; Halperin, J. A. 3,3-Diaryl-1,3-Dihydroindol-2-Ones as Antiproliferatives Mediated by Translation Initiation Inhibition. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (8), 1882–1885. <https://doi.org/10.1021/jm0499716>.
- (102) Beauchard, A.; Ferandin, Y.; Frère, S.; Lozach, O.; Blairvacq, M.; Meijer, L.; Thiéry, V.; Besson, T. Synthesis of Novel 5-Substituted Indirubins as Protein Kinases Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2006**, *14* (18), 6434–6443. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.05.036>.
- (103) CHEN, B.-C.; Doghini, R.; Lajeunesse, J.; Galella, M.; Chidambaram, R. WO2005077945A2.Pdf, 2005.
- (104) Laursen, S. R.; Jensen, M. T.; Lindhardt, A. T.; Jacobsen, M. F.; Skrydstrup, T. A Palladium-Catalyzed Double Carbonylation Approach to Isatins from 2-Iodoanilines.

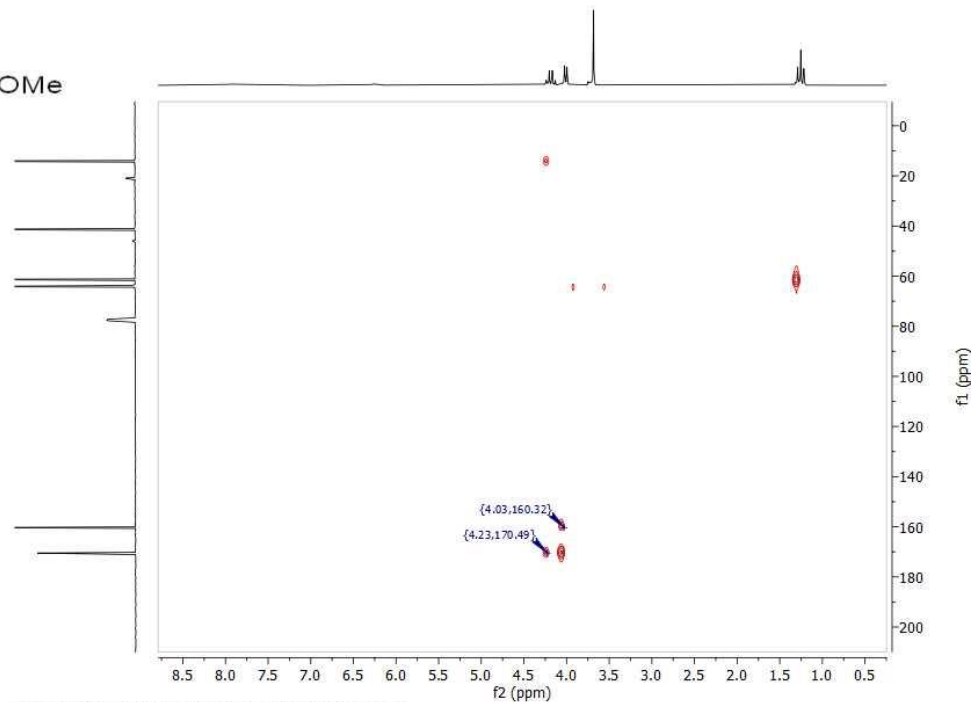
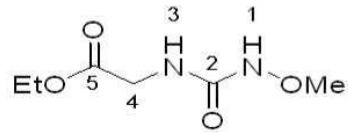
- European J. Org. Chem.* **2016**, 2016 (10), 1881–1885.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201600143>.
- (105) Liang, C.; Ju, W.; Ding, S.; Sun, H.; Mao, G. Effective Synthesis of Nucleosides Utilizing O-Acetyl-Glycosyl Chlorides as Glycosyl Donors in the Absence of Catalyst: Mechanism Revision and Application to Silyl-Hilbert-Johnson Reaction. *Molecules* **2017**, 22 (1), 27–30.
<https://doi.org/10.3390/molecules22010084>.
- (106) Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C-N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (19), 12564–12649.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00512>.
- (107) Macé, Y.; Kapdi, A. R.; Fairlamb, I. J. S.; Jutand, A. Influence of the Dba Substitution on the Reactivity of Palladium(0) Complexes Generated from Pd₂(Dba-n,N'-Z)₃ or Pd₀(Dba-n,N'-Z)₂ and PPha₃ in Oxidative Addition with Iodobenzene. *Organometallics* **2006**, 25 (7), 1795–1800. <https://doi.org/10.1021/om0510876>.
- (108) Zemplén, G.; Kunz, A. Studien Über Amygdalin, IV: Synthese Des Natürlichen I - Amygdalins. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft (A B Ser.)* **1924**, 57 (8), 1357–1359.
<https://doi.org/10.1002/cber.19240570825>.
- (109) Li, Q.; Guo, H.; Ma, L.; Wu, W.; Liu, Y.; Zhao, J. Tuning the Photophysical Properties of N₄N Pt(II) Bisacetylide Complexes with Fluorene Moiety and Its Applications for Triplet-Triplet-Annihilation Based Upconversion. *J. Mater. Chem.* **2012**, 22 (12), 5319–5329.
<https://doi.org/10.1039/c2jm15678d>.
- (110) Heys, J. R.; Elmore, C. S. Meta-Substituent Effects on Organoiridium-Catalyzed Ortho-Hydrogen Isotope Exchange. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2009**, 52 (6), 189–200.
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1588>.
- (111) Breising, V. M.; Kayser, J. M.; Kehl, A.; Schollmeyer, D.; Liermann, J. C.; Waldvogel, S. R. Electrochemical Formation of: N, N'-Diarylhydrazines by Dehydrogenative N-N Homocoupling Reaction. *Chem. Commun.* **2020**, 56 (31), 4348–4351.
<https://doi.org/10.1039/d0cc01052a>.
- (112) Hunter, C. J.; Boyd, M. J.; May, G. D.; Fimognari, R. Visible-Light-Mediated N-Desulfonylation of N-Heterocycles Using a Heteroleptic Copper(I) Complex as a Photocatalyst. *J. Org. Chem.* **2020**, 85 (13), 8732–8739.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00983>.
- (113) Leas, D. A.; Dong, Y.; Vennerstrom, J. L.; Stack, D. E. One-Pot, Metal-Free Conversion of Anilines to Aryl Bromides and Iodides. *Org. Lett.* **2017**, 19 (10), 2518–2521.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00771>.

- (114) Cant, A. A.; Bhalla, R.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. Nickel-Catalysed Aromatic Finkelstein Reaction of Aryl and Heteroaryl Bromides. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (33), 3993–3995. <https://doi.org/10.1039/c2cc30956d>.
- (115) Lebreux, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. Radical Arylaminomethylation of Unactivated Alkenes. *Org. Lett.* **2009**, 11 (13), 2844–2847. <https://doi.org/10.1021/ol901055j>.

9 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ

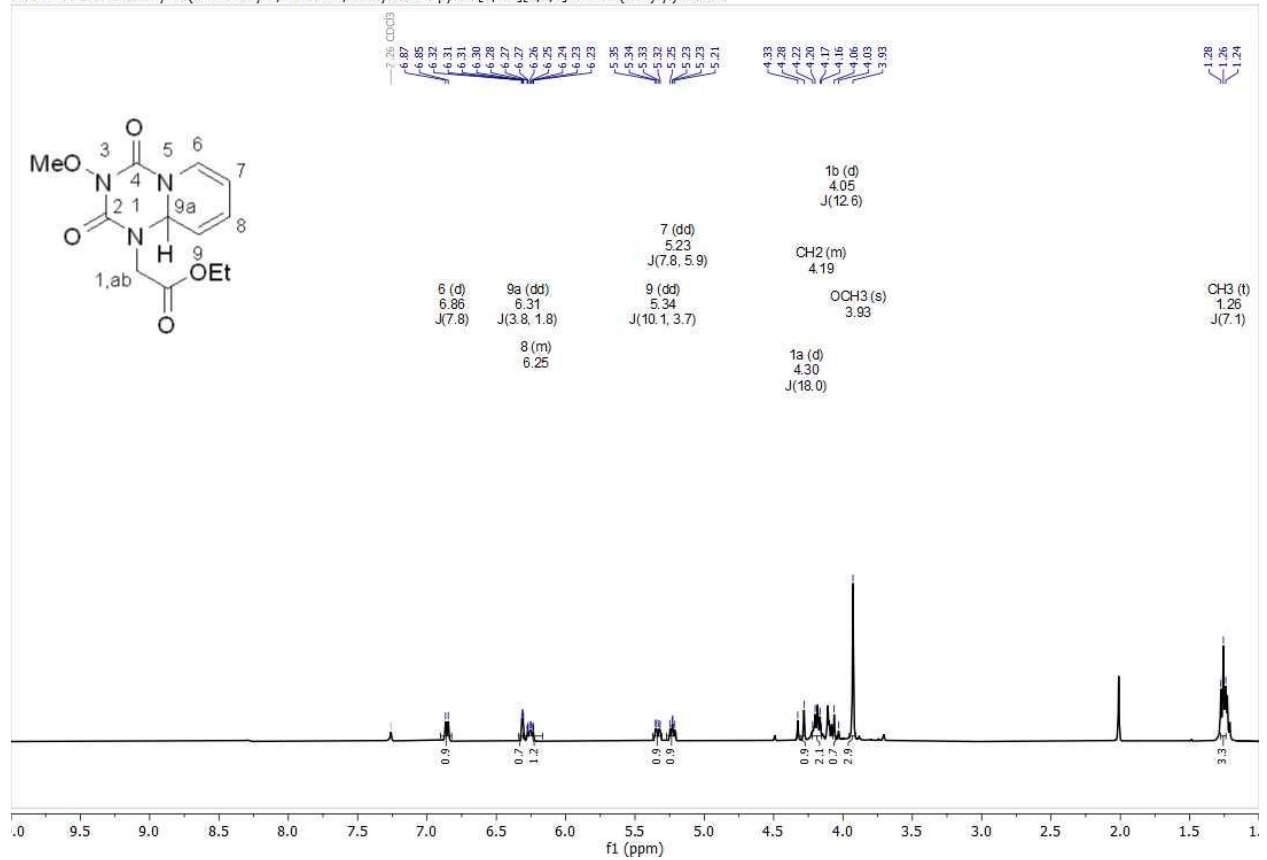




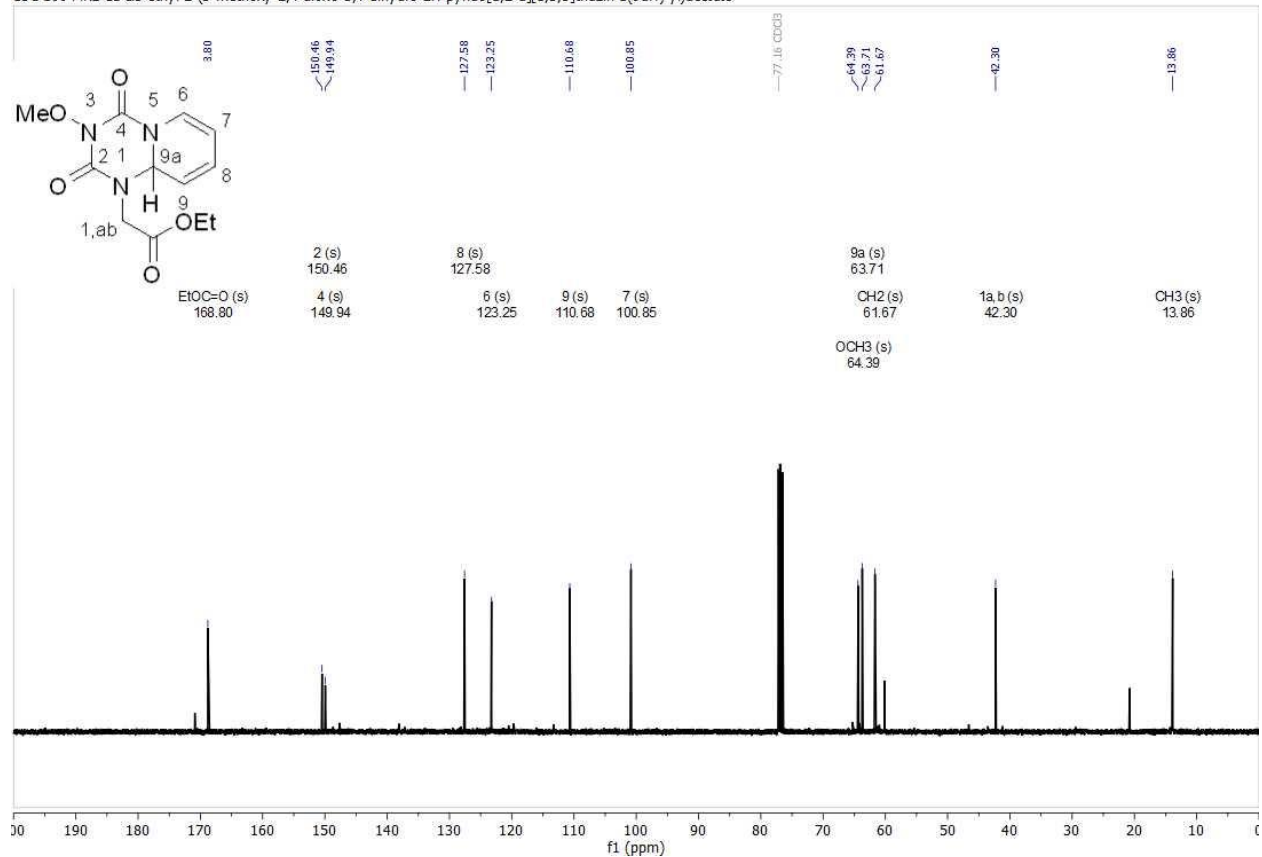


HMBC 400MHz in CDCl3 ethyl(methoxycarbonyl)glycinate

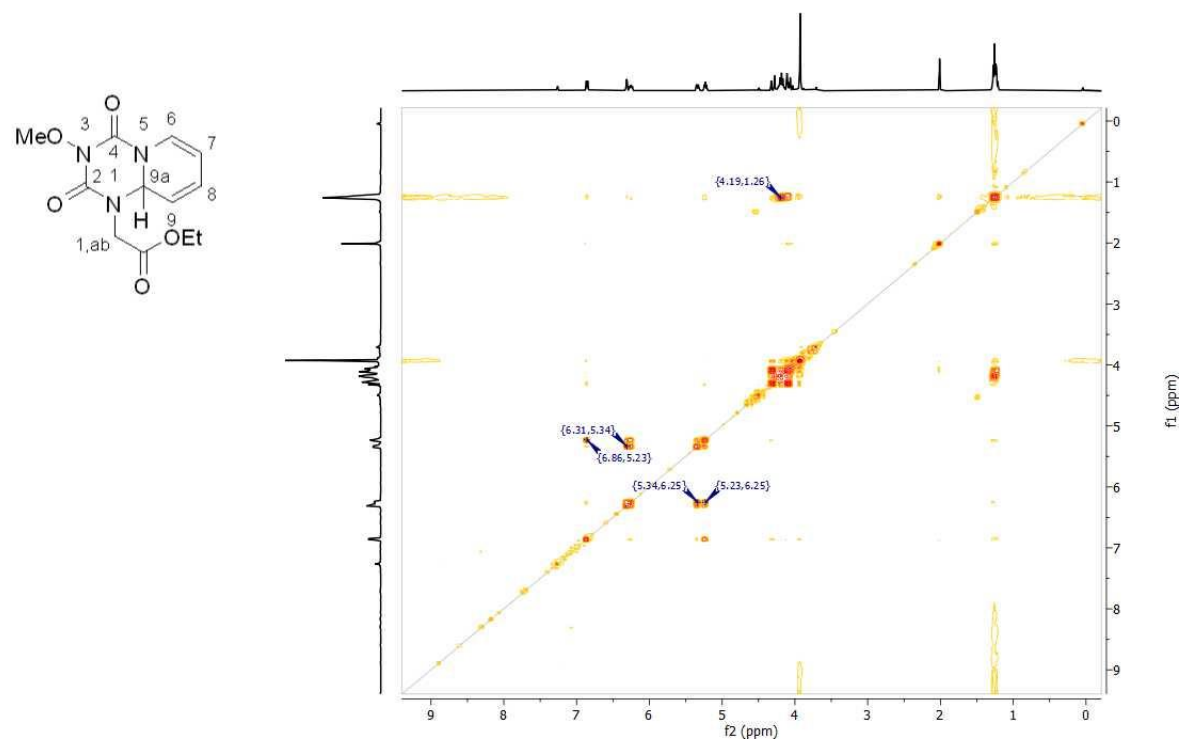
1H 400 MHz CDCl3 ethyl 2-(3-methoxy-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a][1,3,5]triazin-1(9aH)-yl)acetate



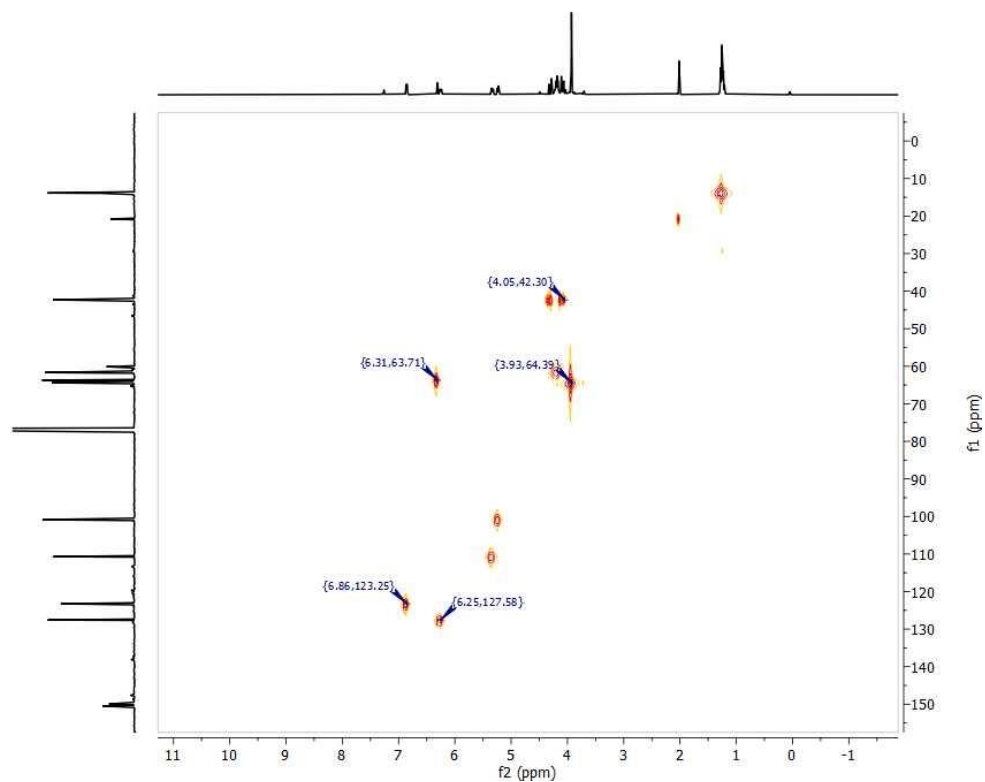
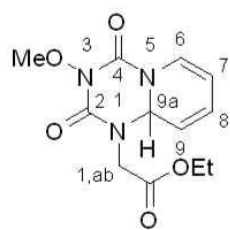
¹³C 100 MHz CDCl₃ ethyl 2-(3-methoxy-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a][1,3,5]triazin-1(9aH)-yl)acetate



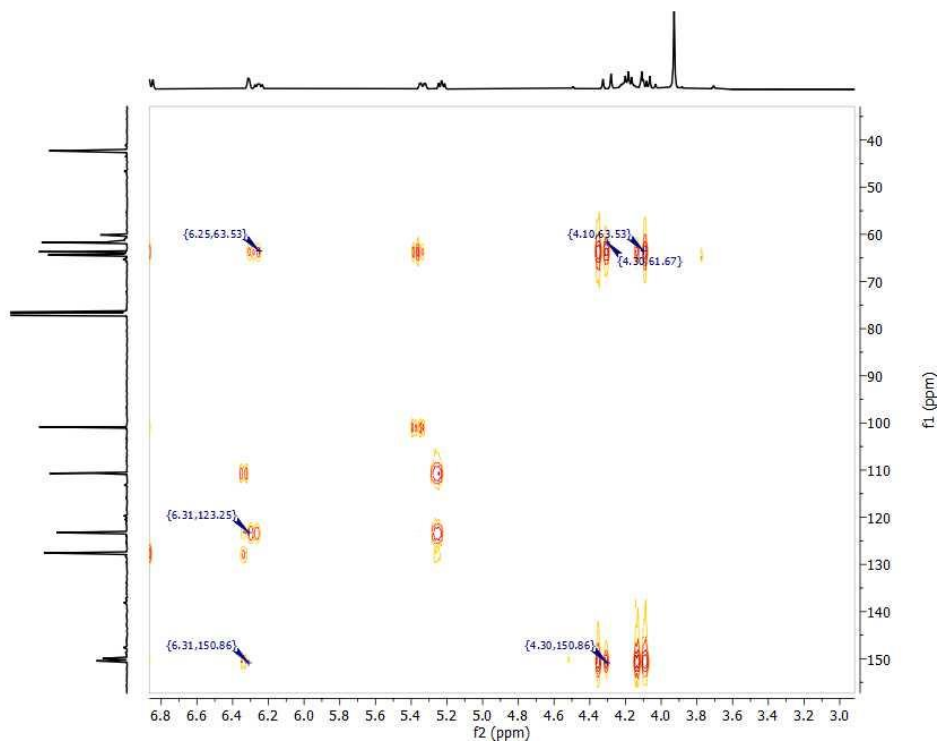
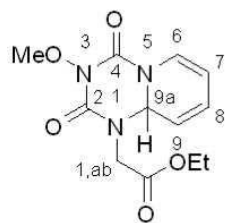
COSY 400 MHz CDCl₃ ethyl 2-(3-methoxy-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a][1,3,5]triazin-1(9aH)-yl)acetate

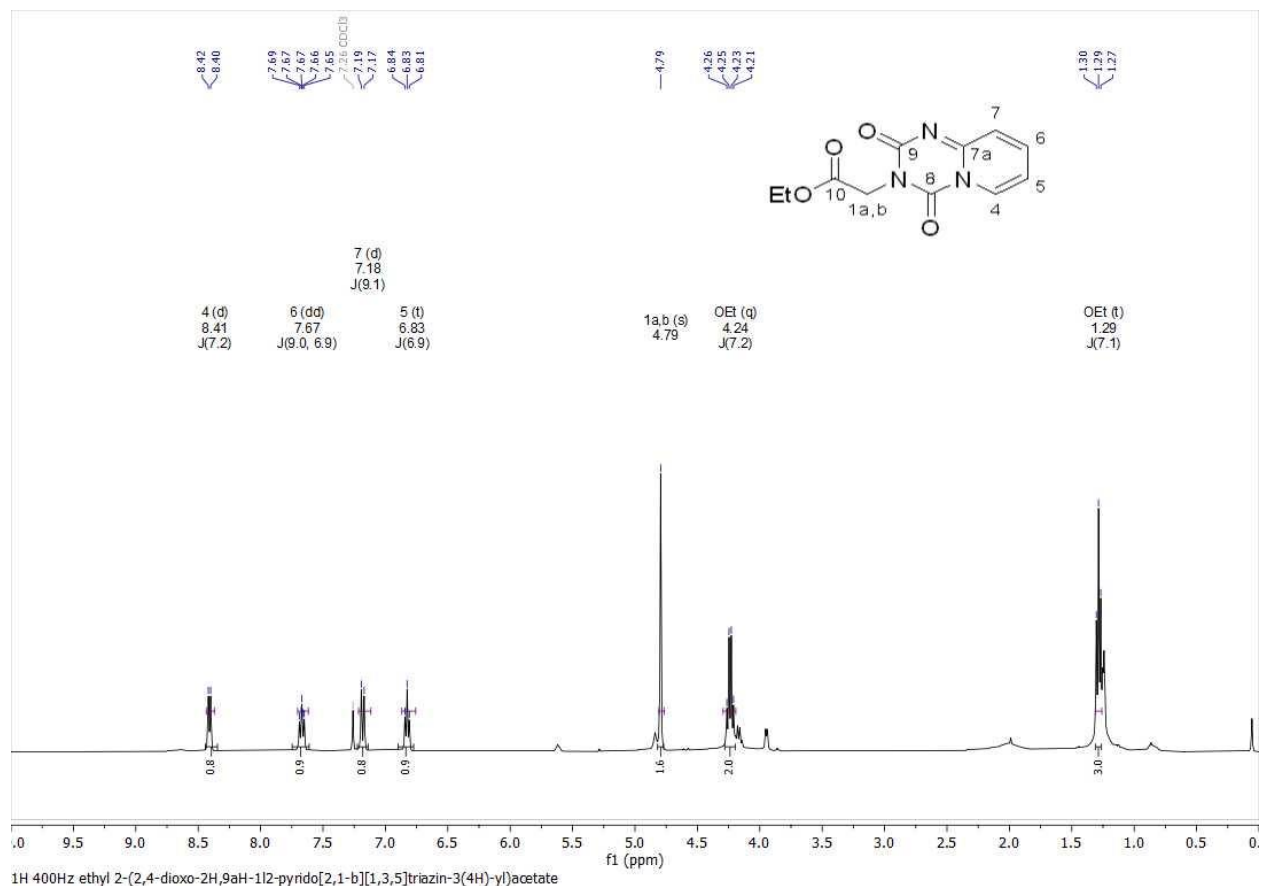


HSQC 400 MHz CDCl₃ ethyl 2-(3-methoxy-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a][1,3,5]triazin-1(9aH)-yl)acetate

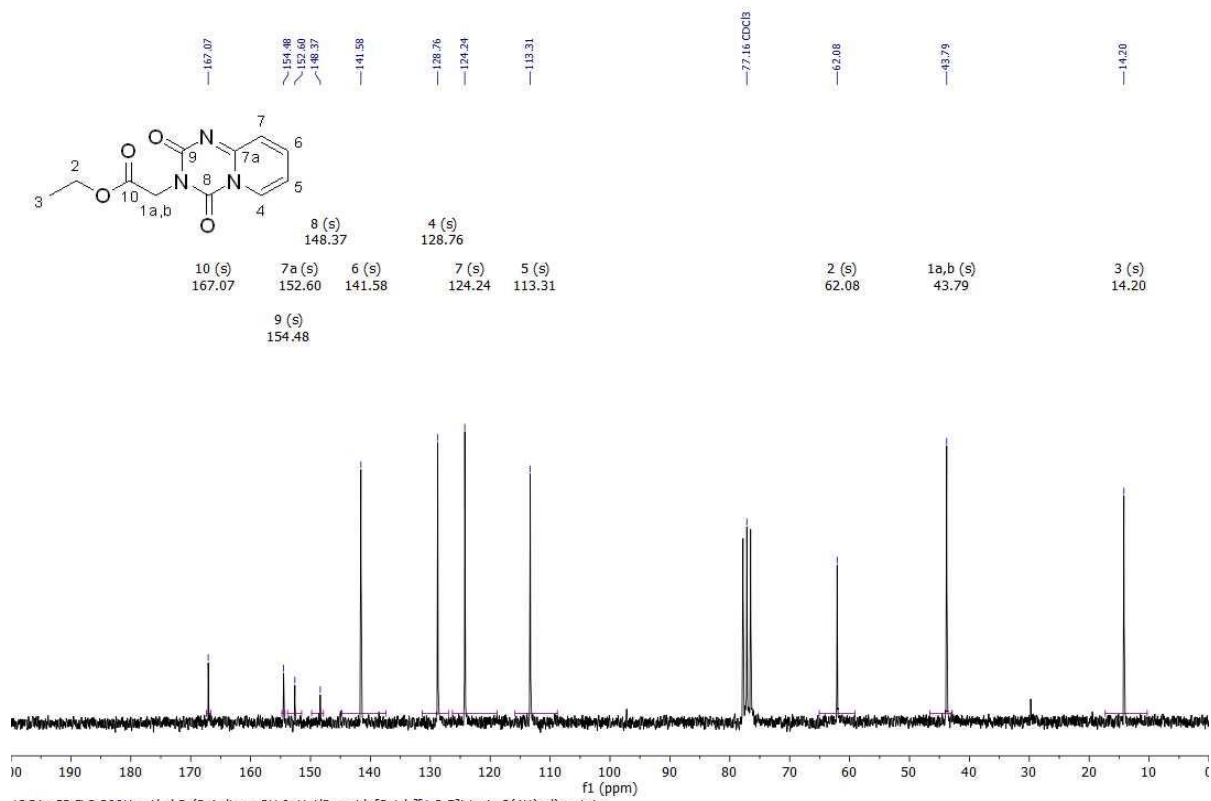


HMBC 400 MHz CDCl₃ ethyl 2-(3-methoxy-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a][1,3,5]triazin-1(9aH)-yl)acetate

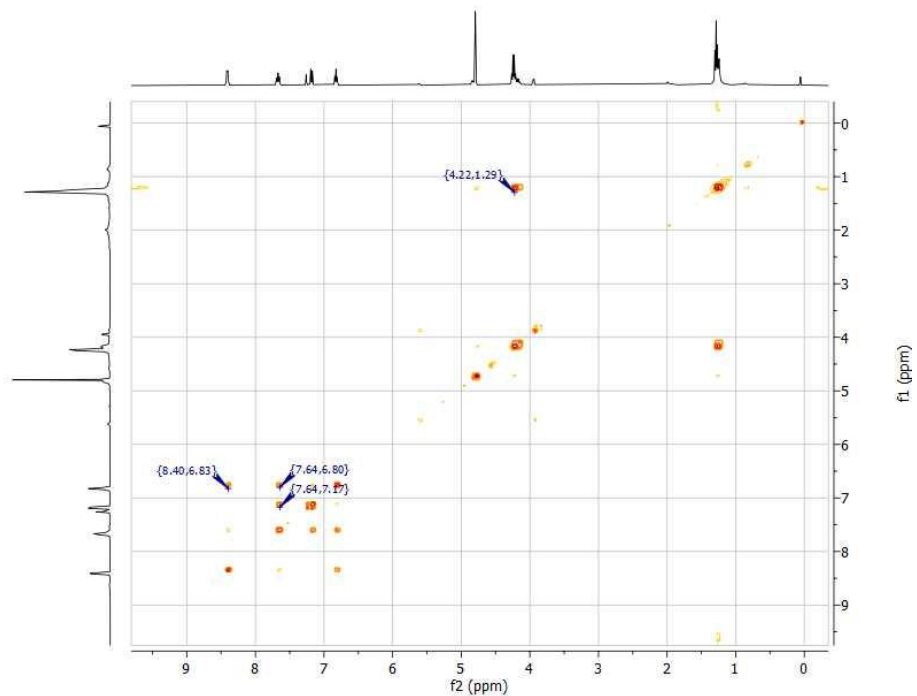
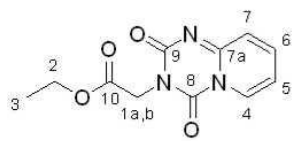




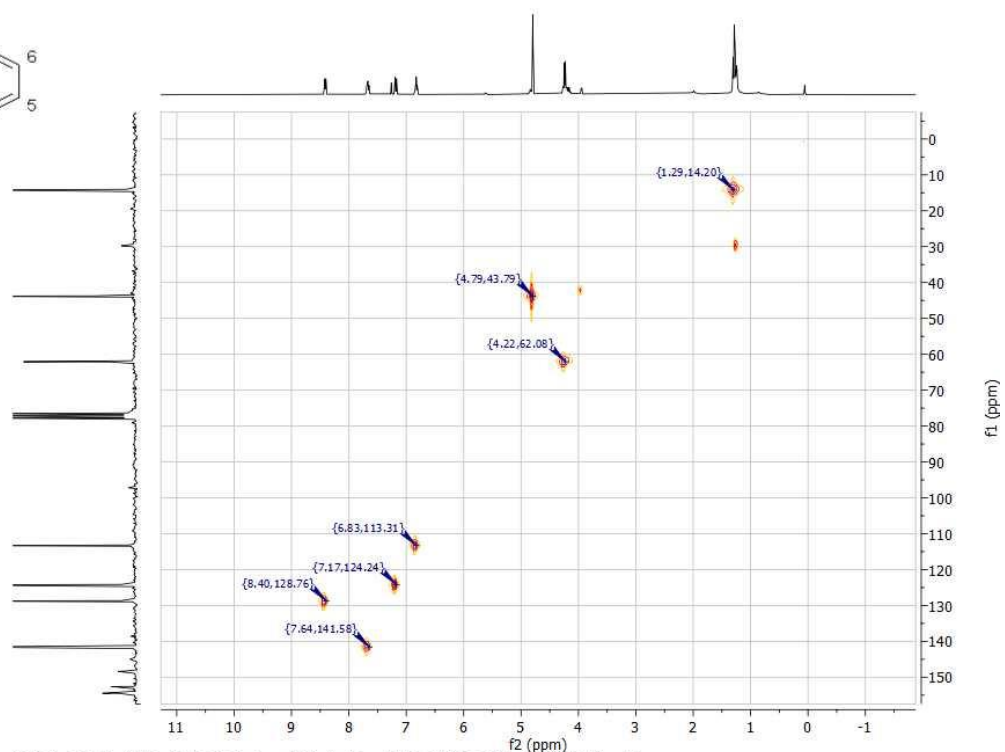
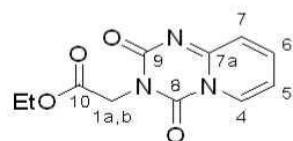
¹H 400MHz ethyl 2-(2,4-dioxo-2H,9aH-112-pyrido[2,1-b][1,3,5]triazin-3(4H)-yl)acetate



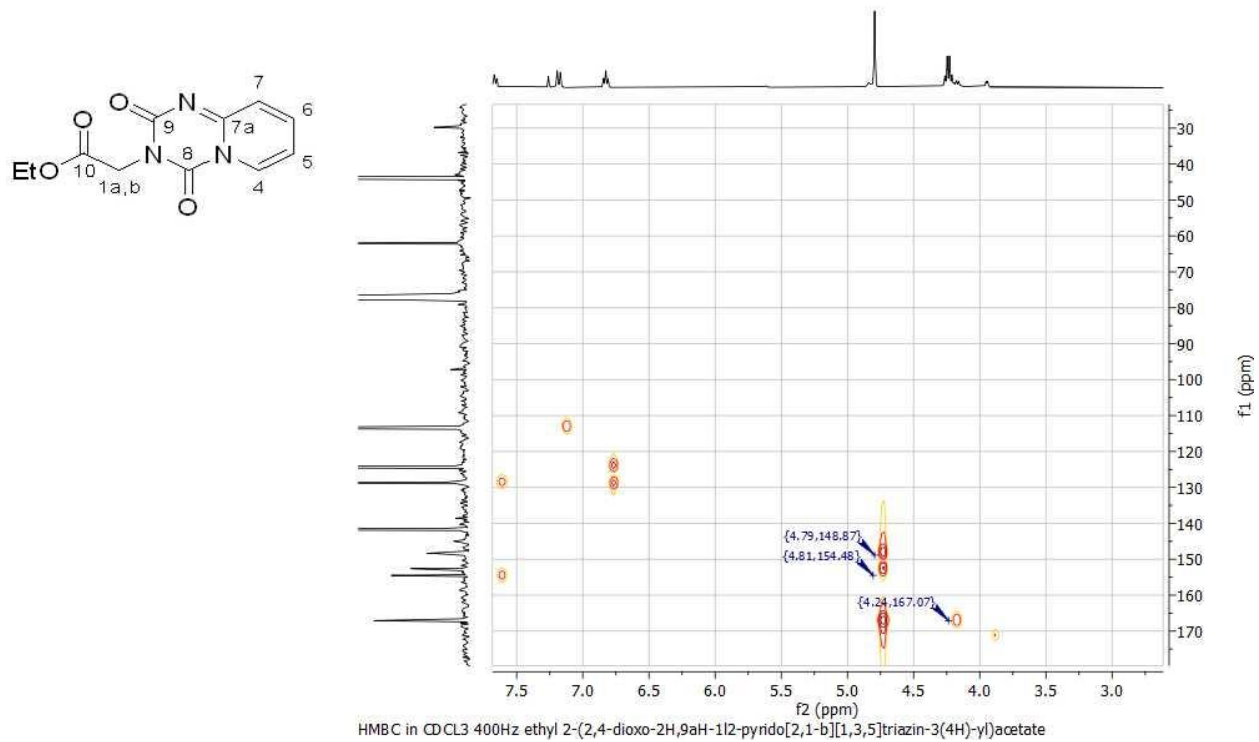
¹³C in CDCl₃ 200MHz ethyl 2-(2,4-dioxo-2H,9aH-112-pyrido[2,1-b][1,3,5]triazin-3(4H)-yl)acetate



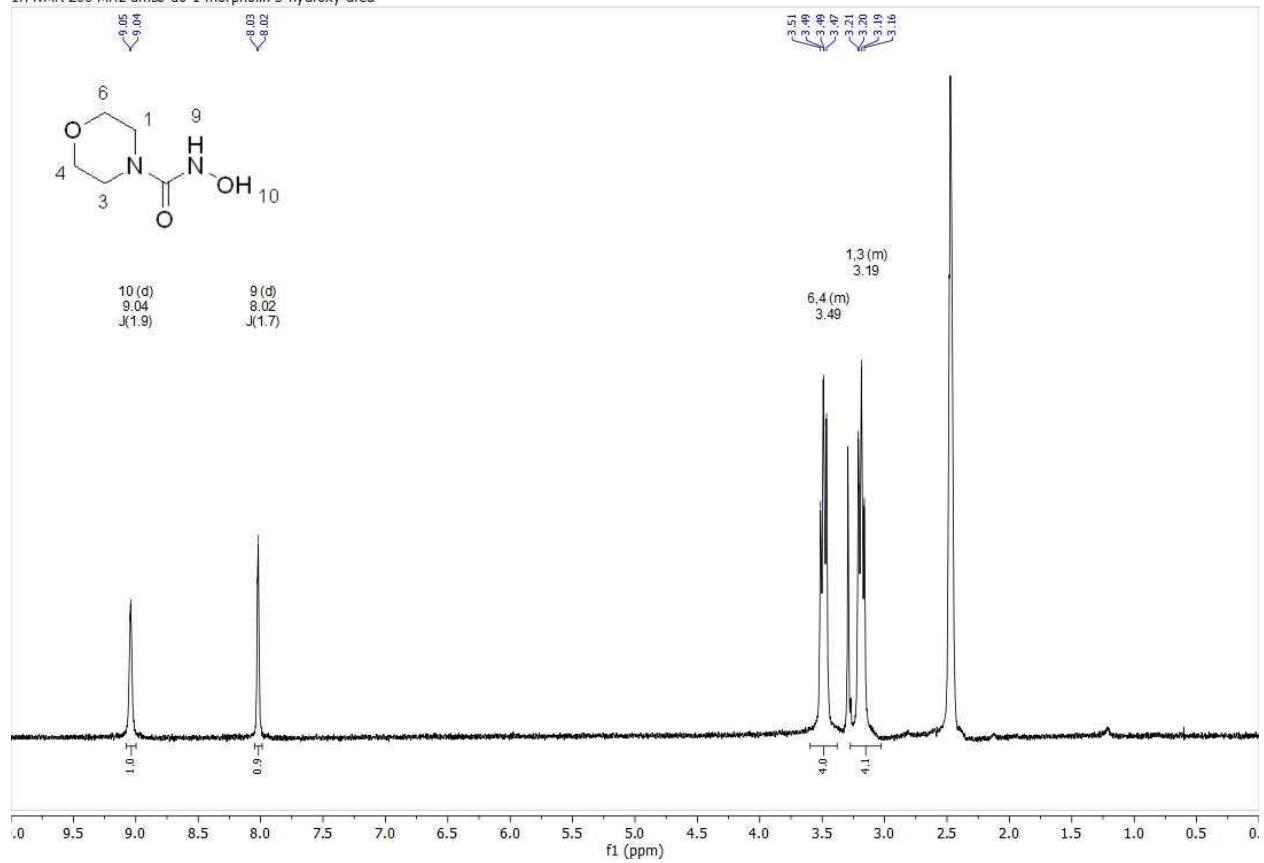
COSY in CDCL₃ 400Hz ethyl 2-(2,4-dioxo-2H,9aH-1H-pyrido[2,1-b][1,3,5]triazin-3(4H)-yl)acetate

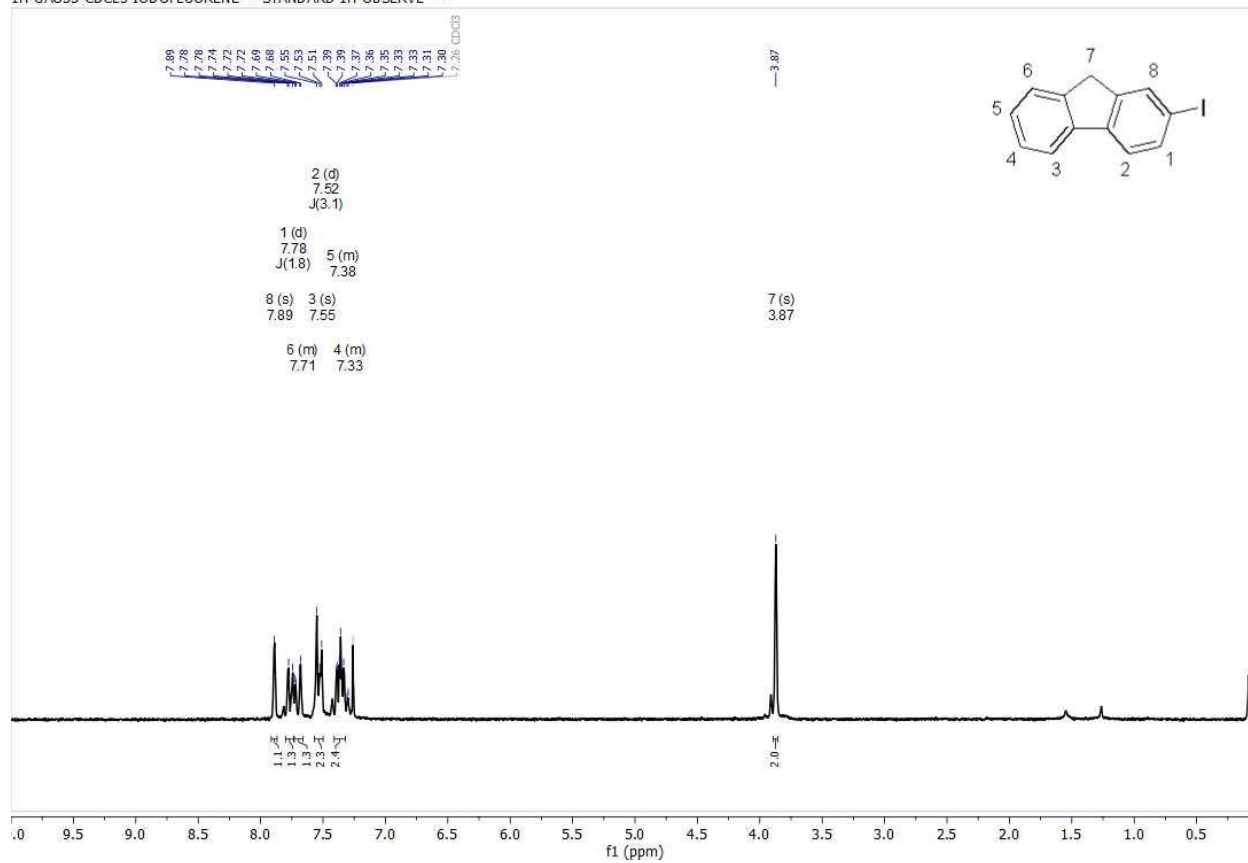


HSQC in CDCL₃ 400Hz ethyl 2-(2,4-dioxo-2H,9aH-1H-pyrido[2,1-b][1,3,5]triazin-3(4H)-yl)acetate

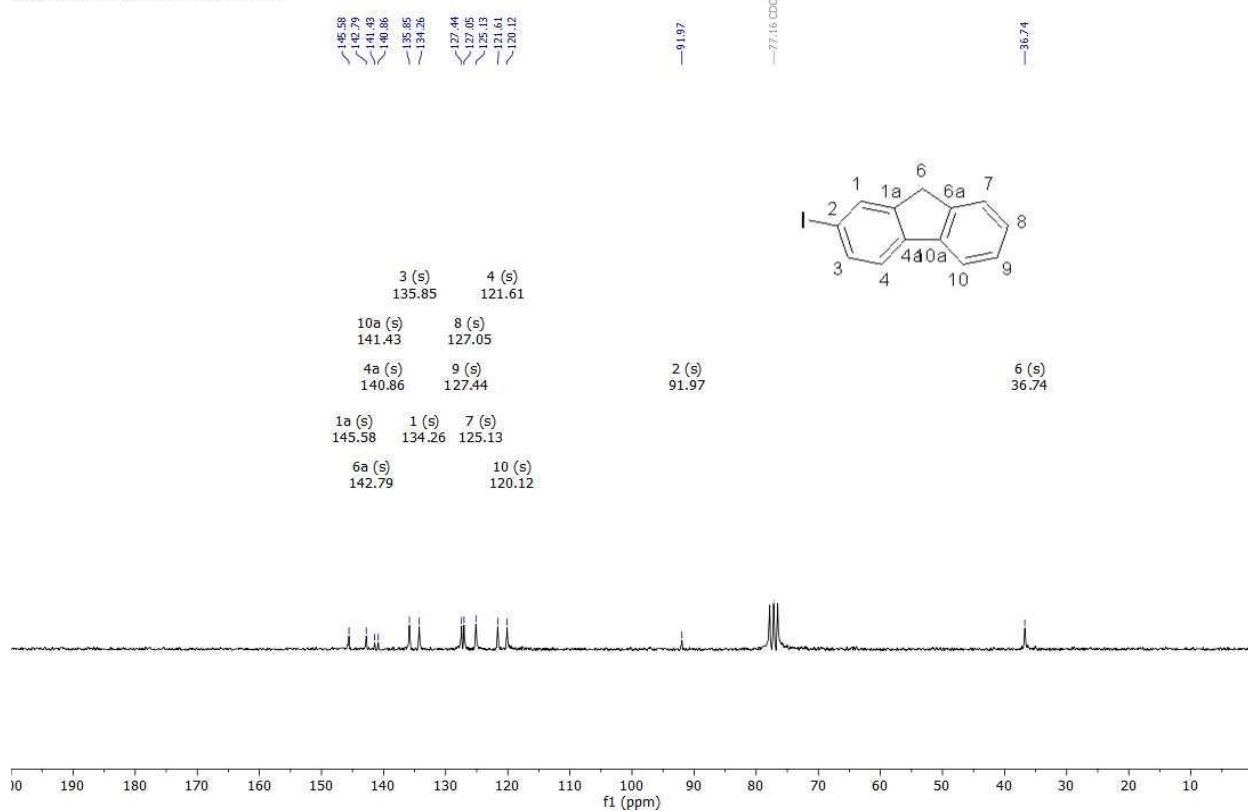


¹H NMR 200 MHz dmsd-d6 1-morpholin-3-hydroxy-urea

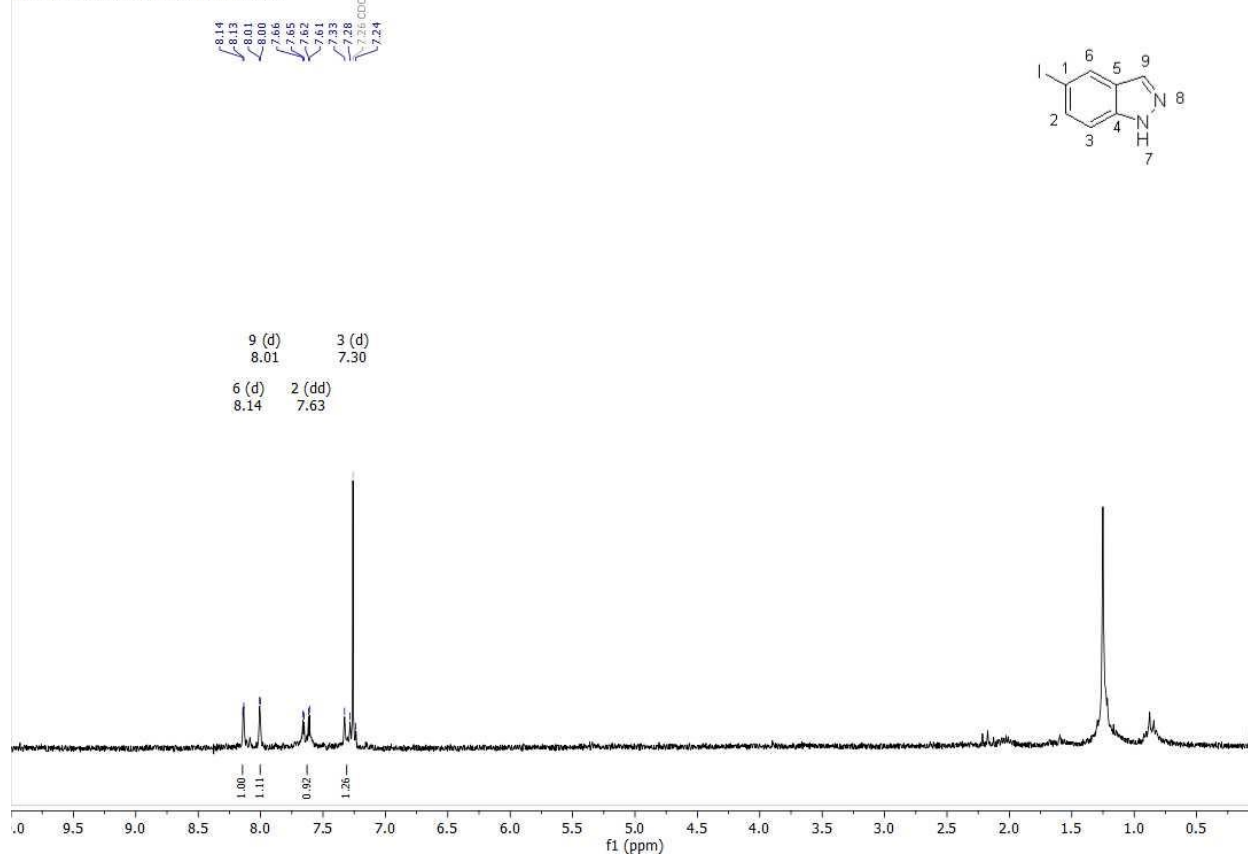


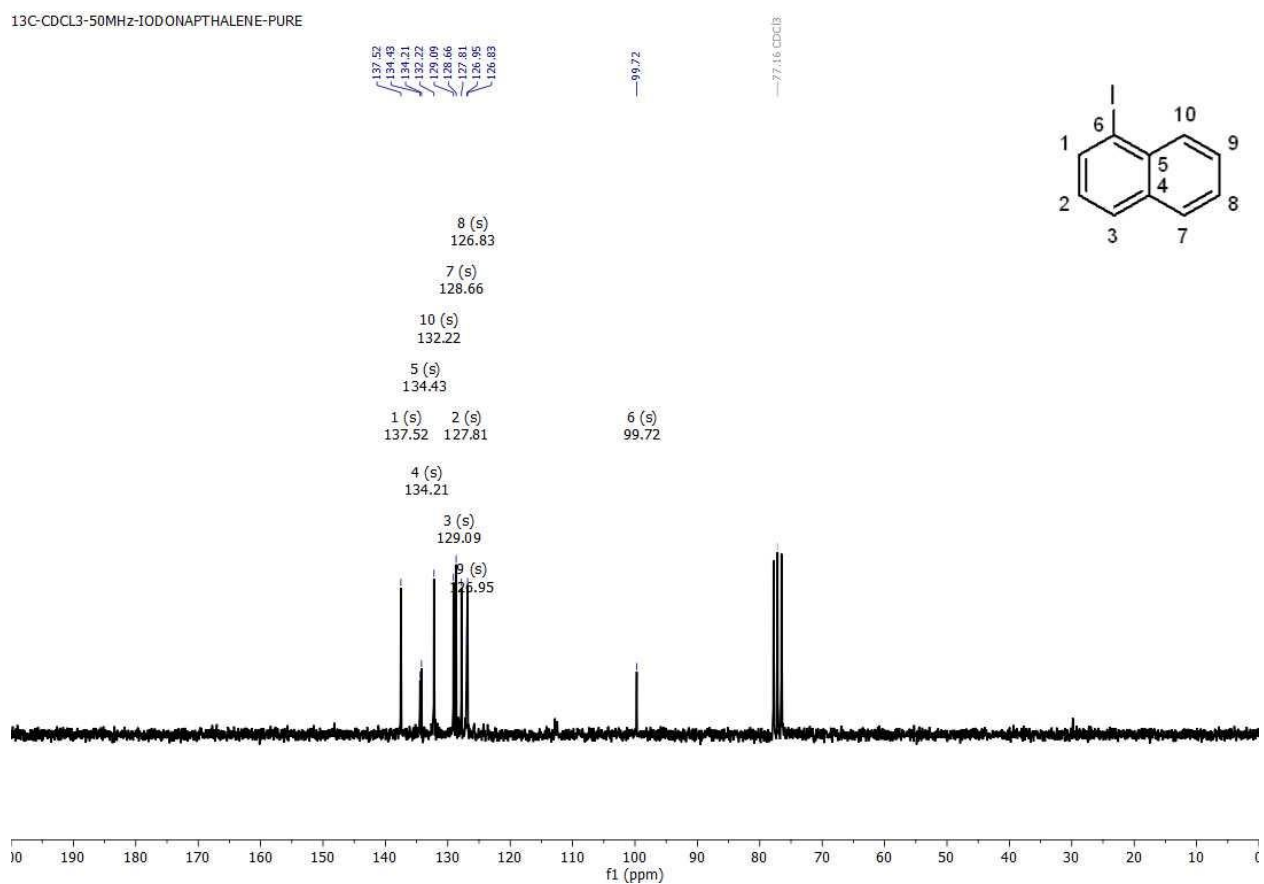
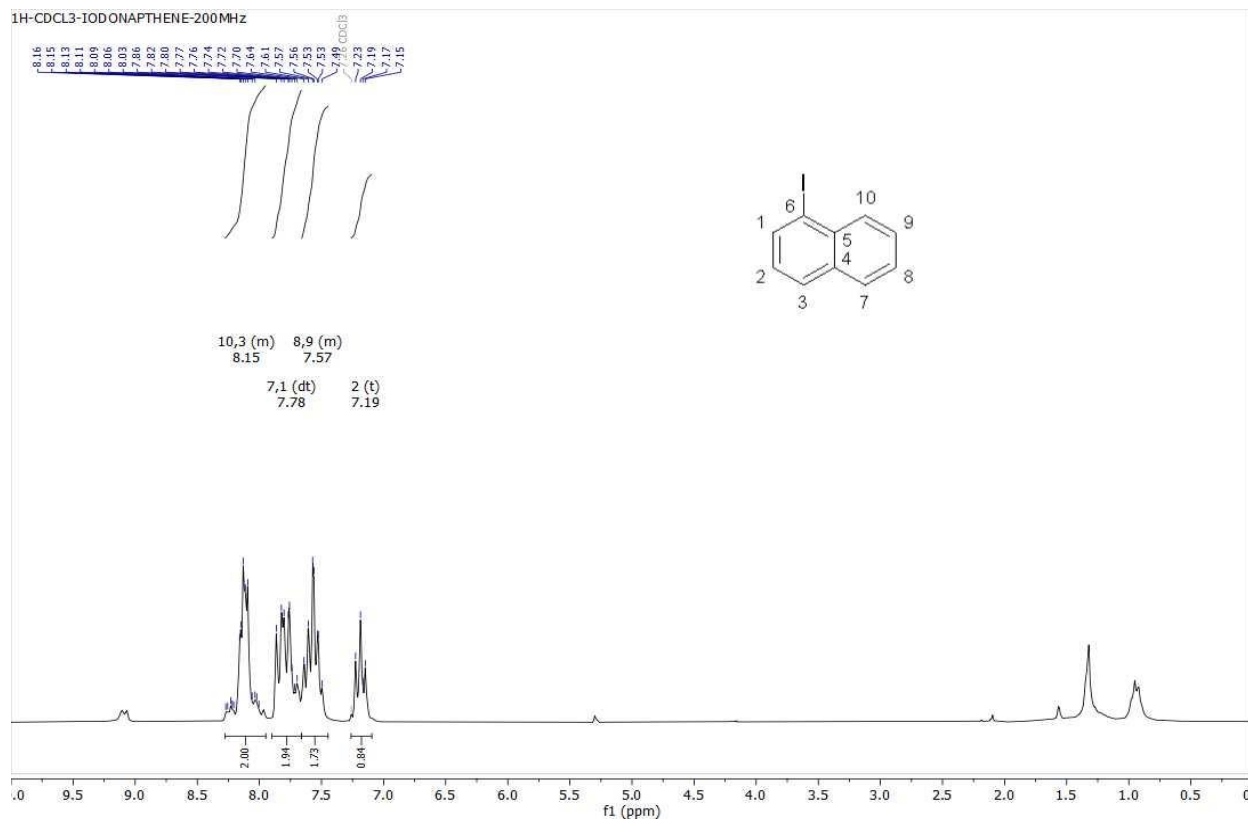


13C-CDCL3-50MHZ-IODOFLUORENE-PURE

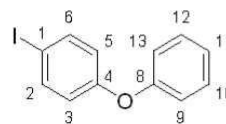
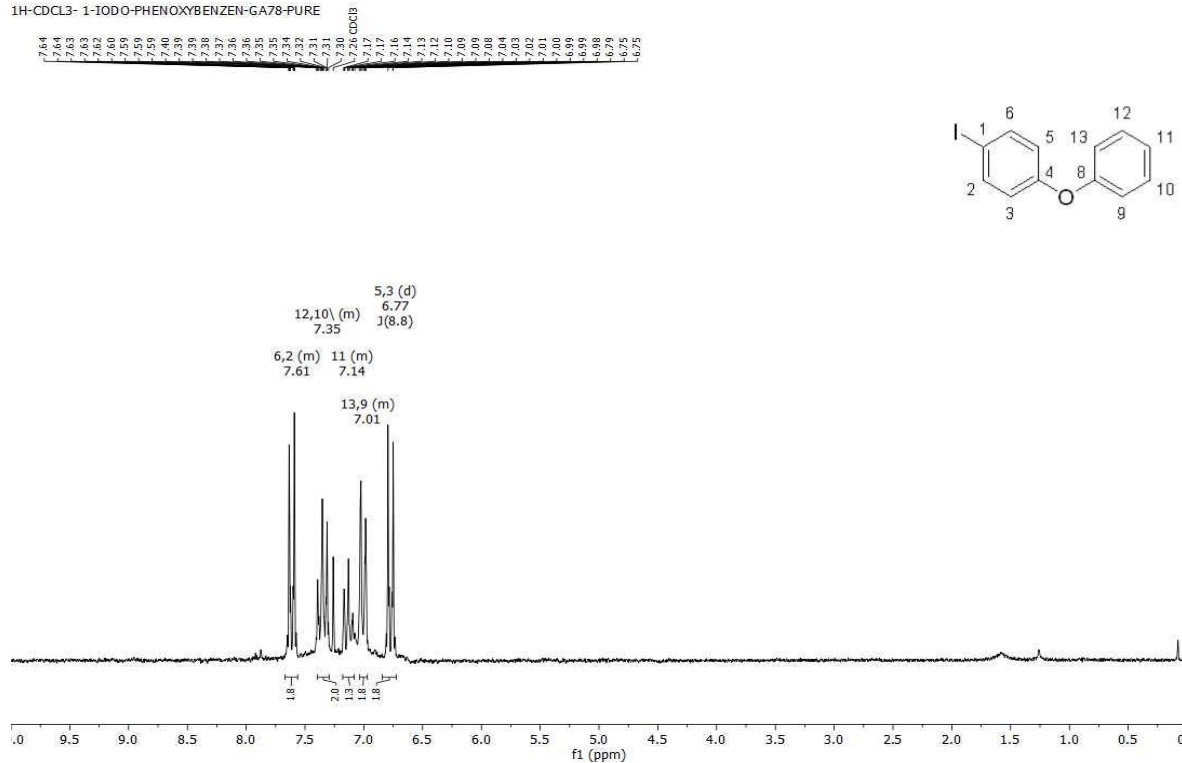


1H-CDCL3-200MHZ-5-IODO-1H-INDAZOLE

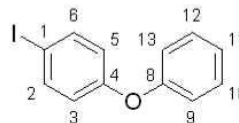
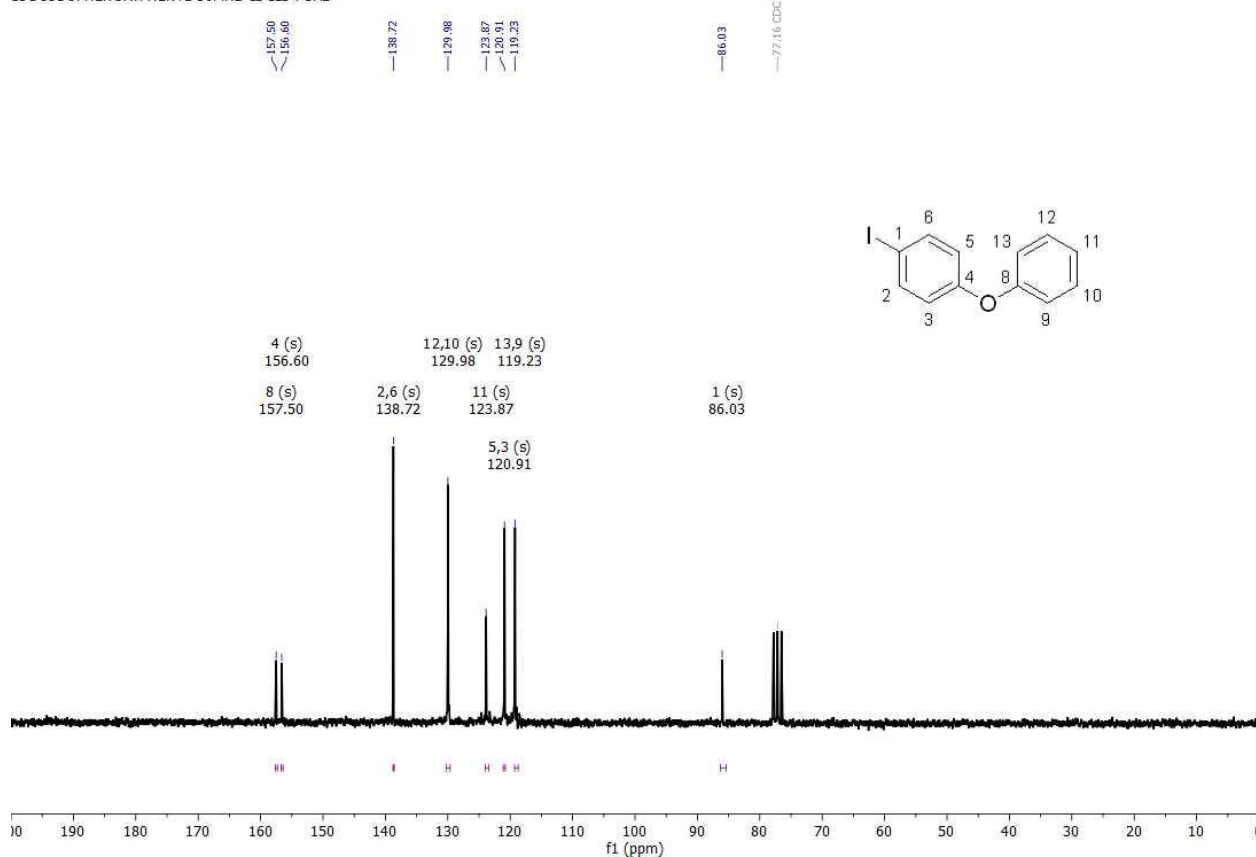


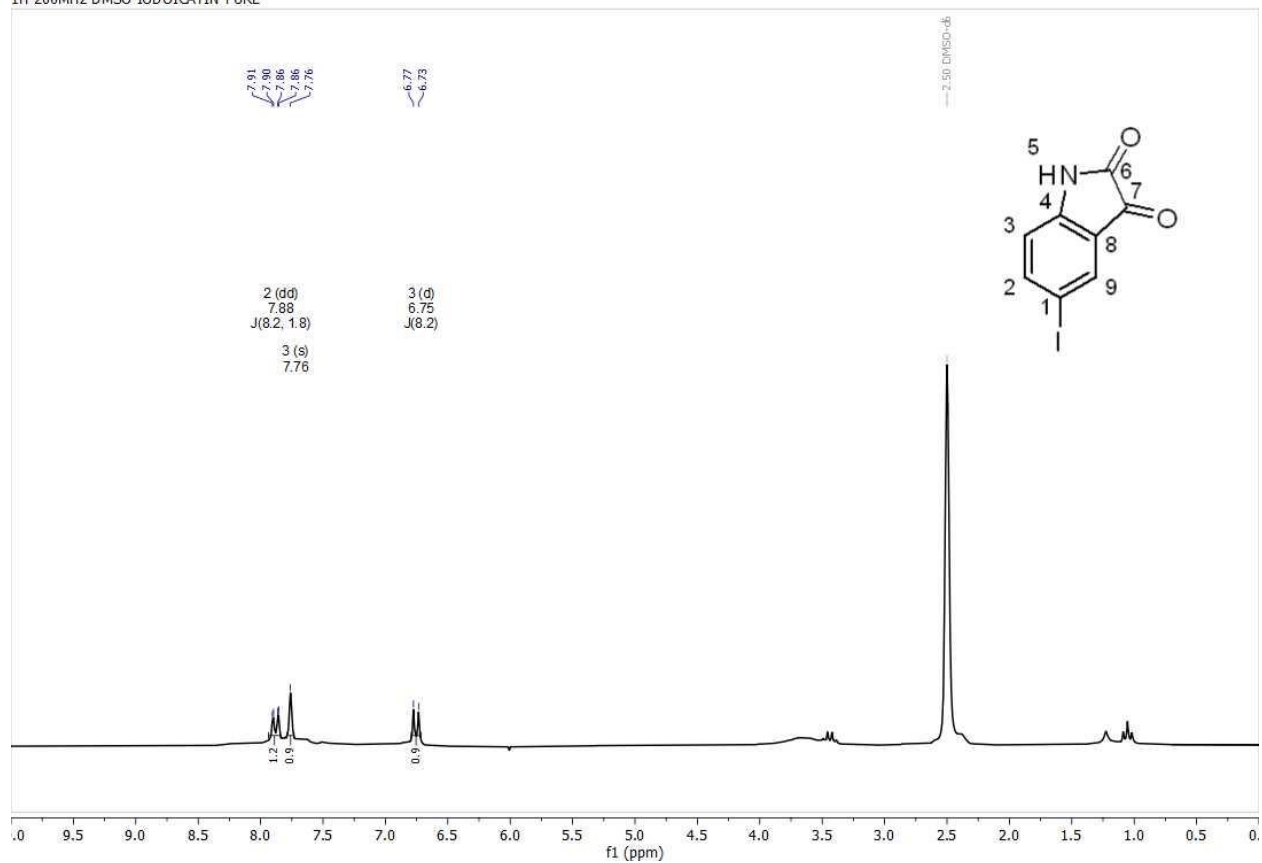


1H-CDCL3- 1-iodo-phenoxybenzen-GA78-PURE

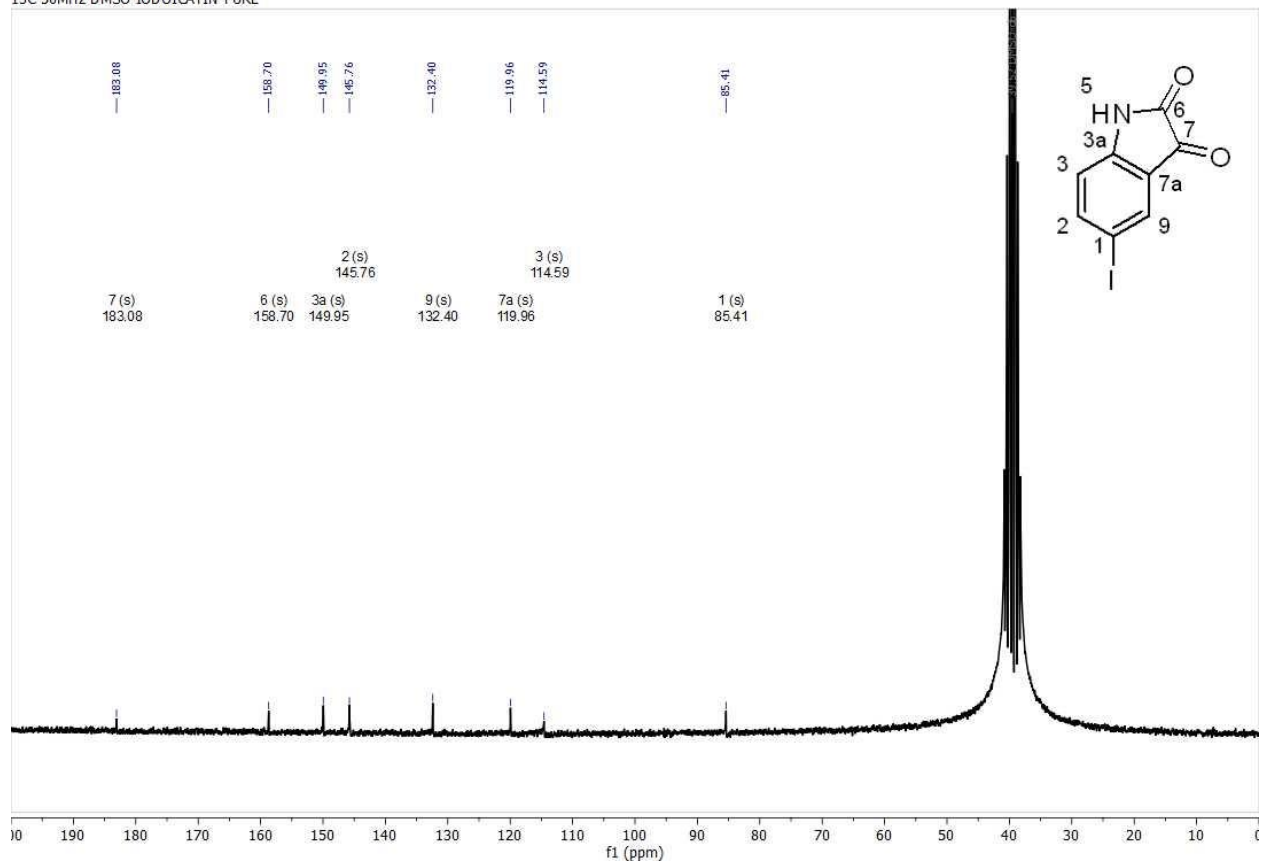


13C-IODOPHENOXYPHENYL-50MHZ-CDCL3-PURE

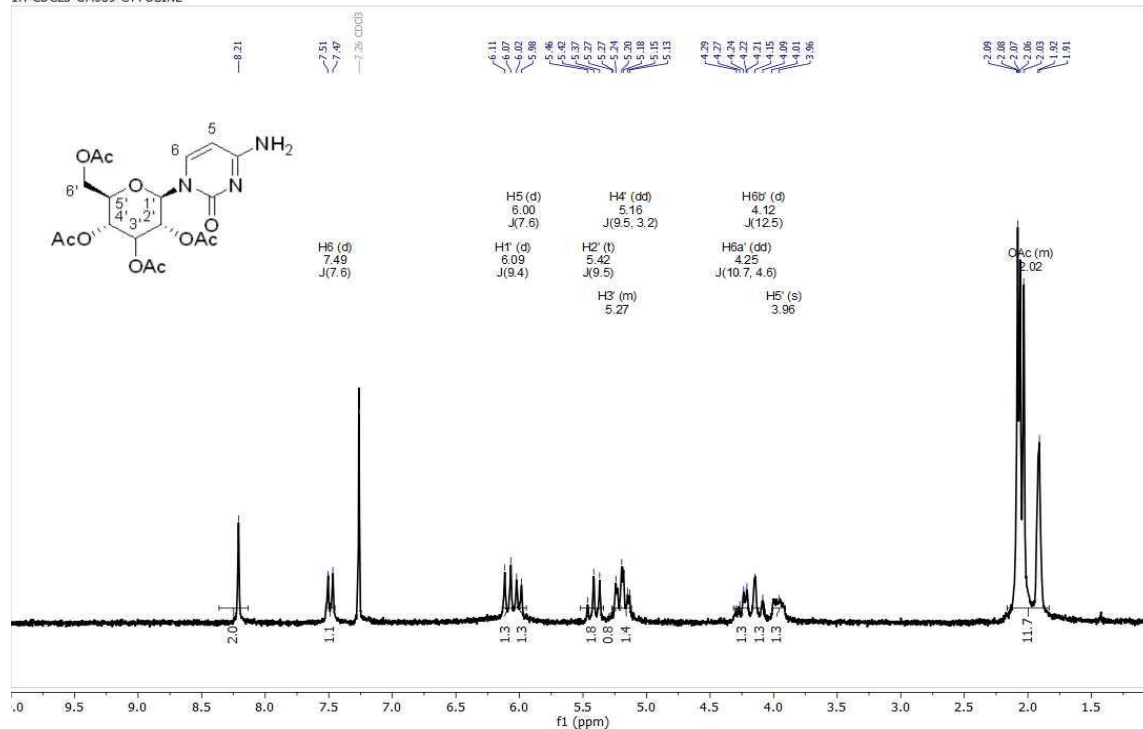




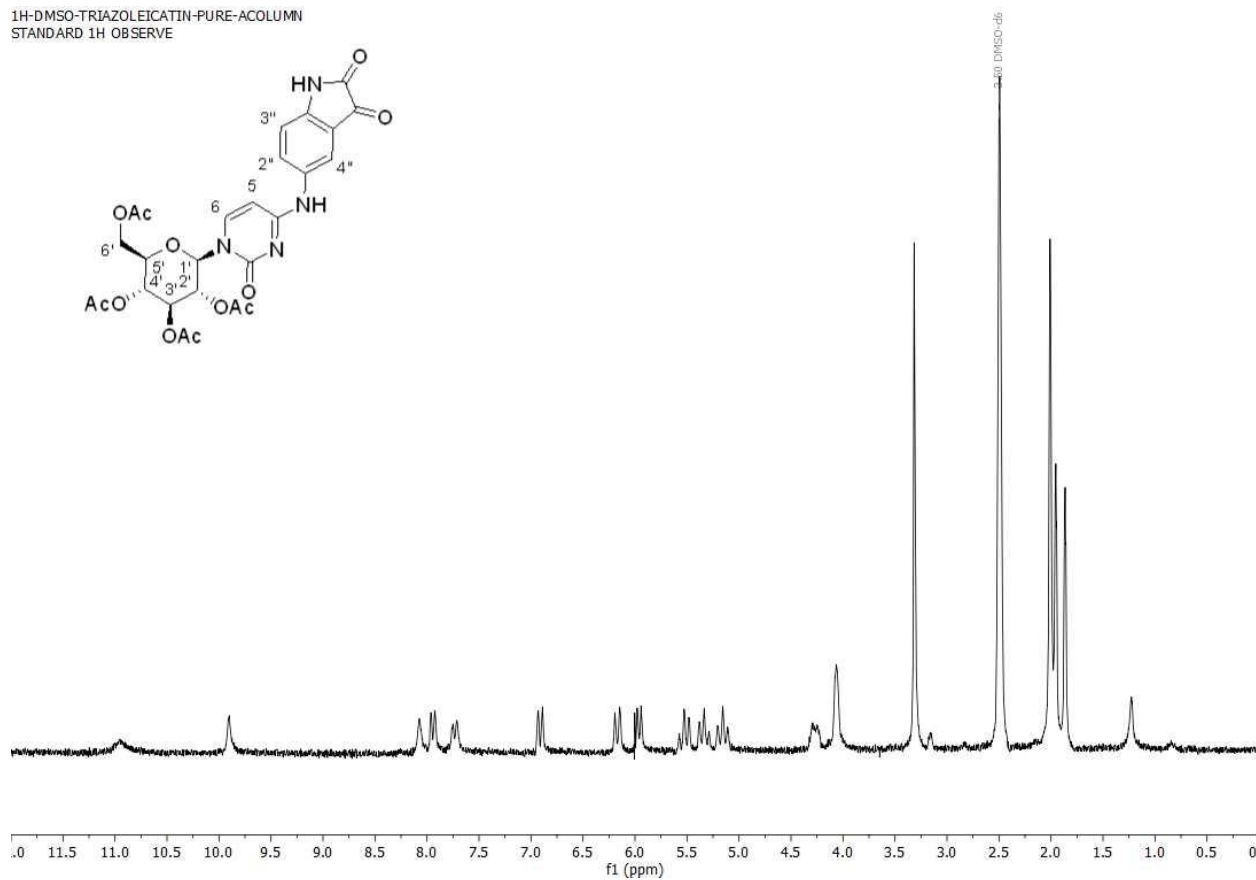
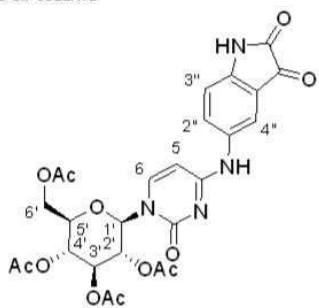
13C-50MHz-DMSO-IODOICATIN-PURE



1H-CDCL3-GA059-CYTOSINE

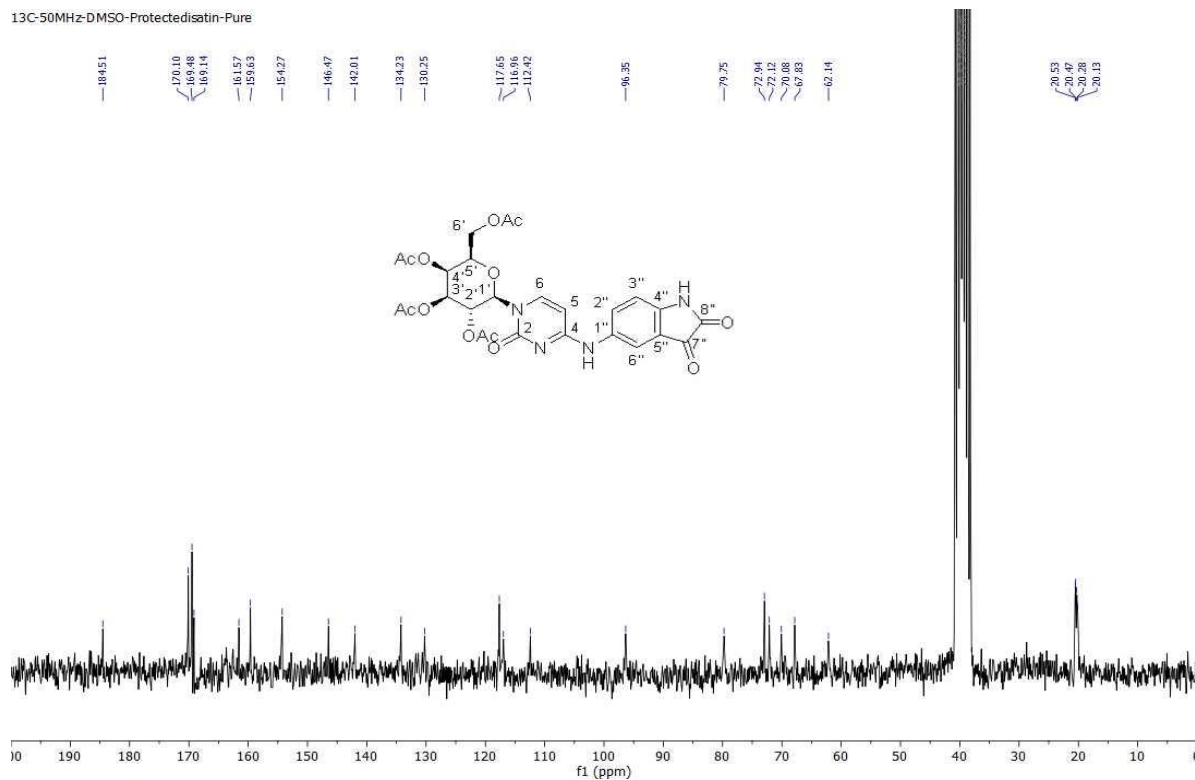
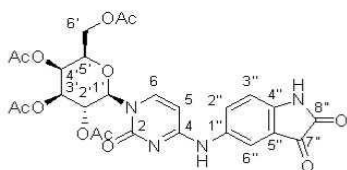


1H-DMSO-TRIAZOLEICATIN-PURE-ACOLUMN
STANDARD 1H OBSERVE

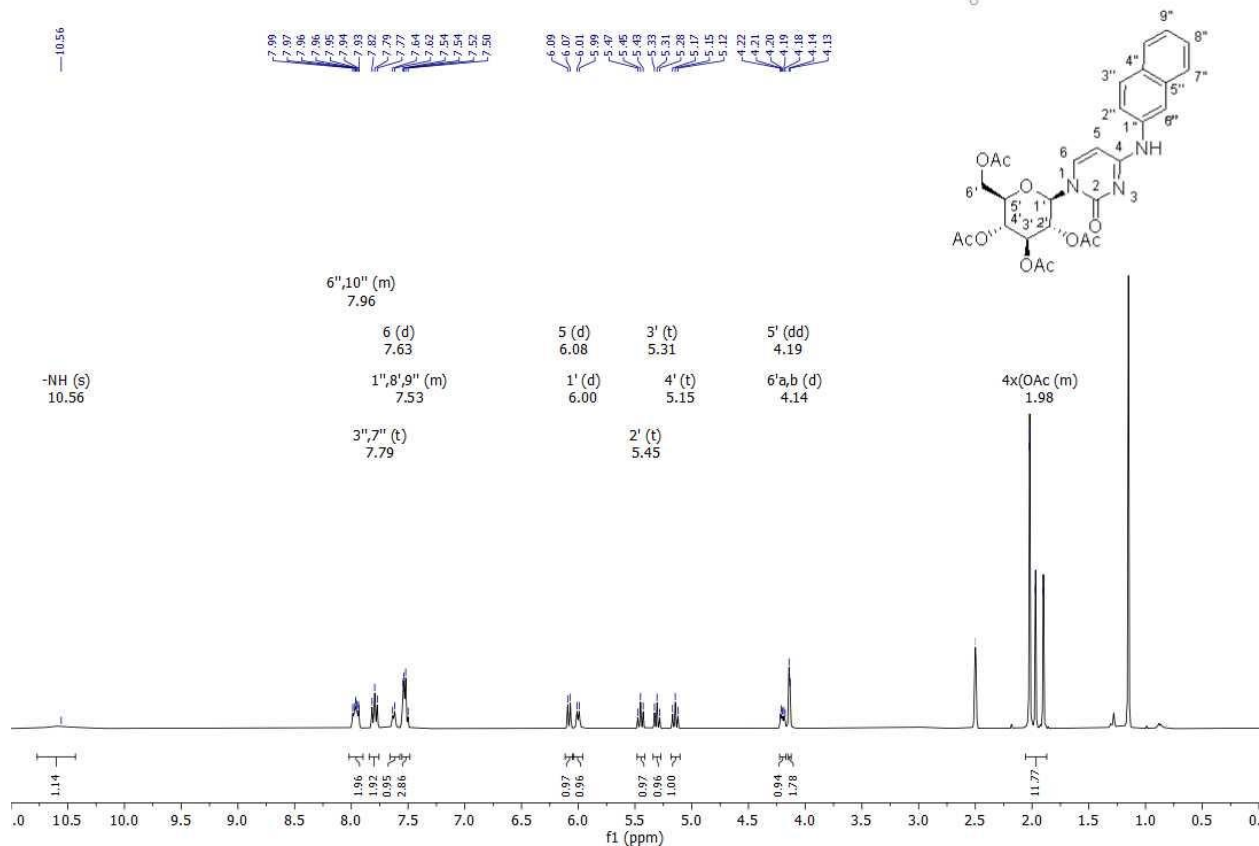


13C-50MHz-DMSO-Protectedisatin-Pure

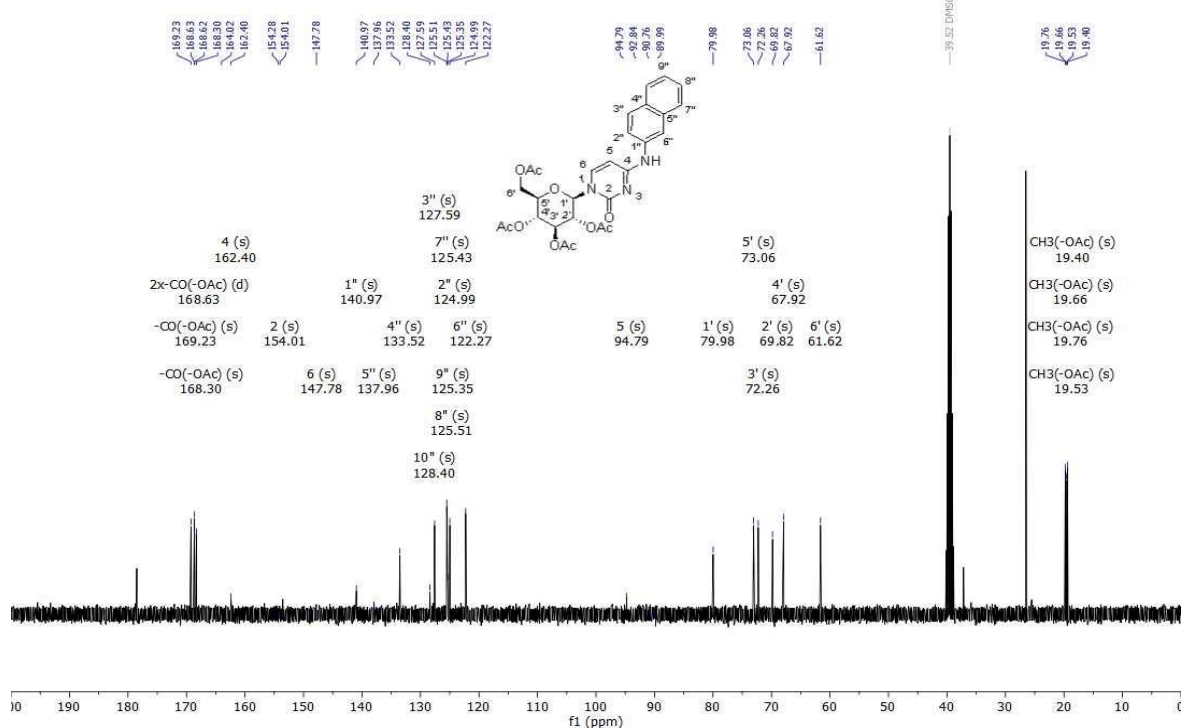
184.51
170.10
169.48
169.14
161.67
159.63
154.27
146.47
142.01
134.23
130.25
117.65
116.96
112.42
96.35
79.75
72.94
72.12
70.88
67.83
62.14
20.53
20.27
20.26
20.13



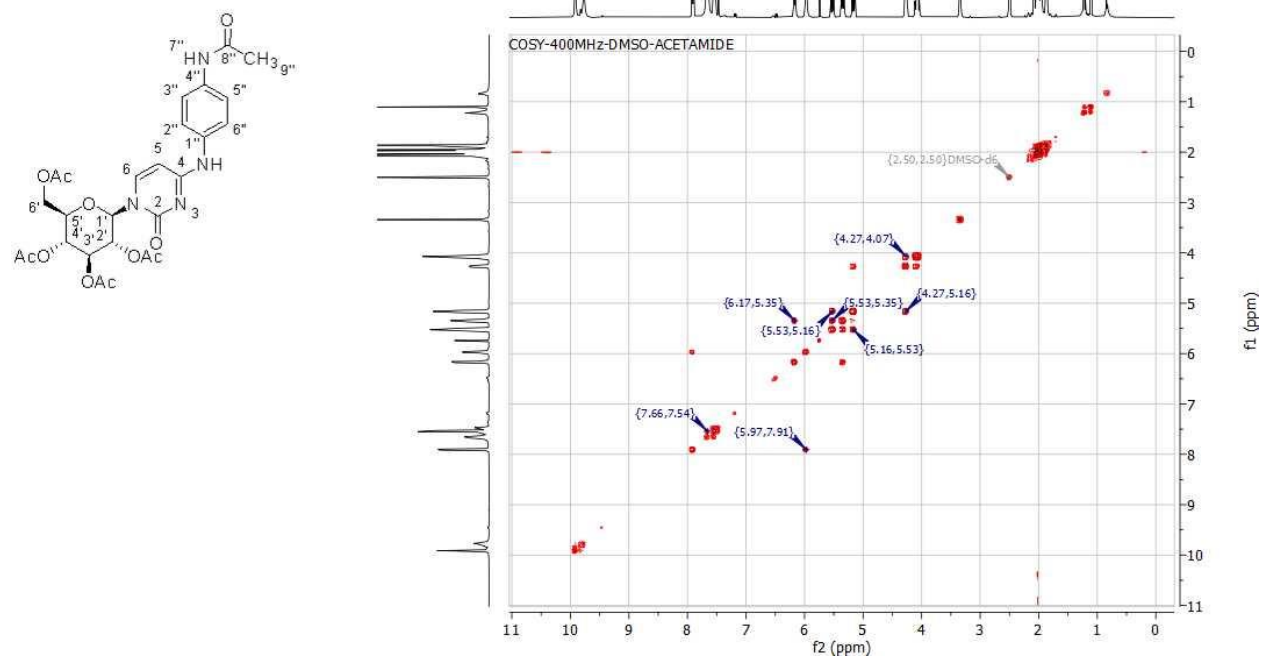
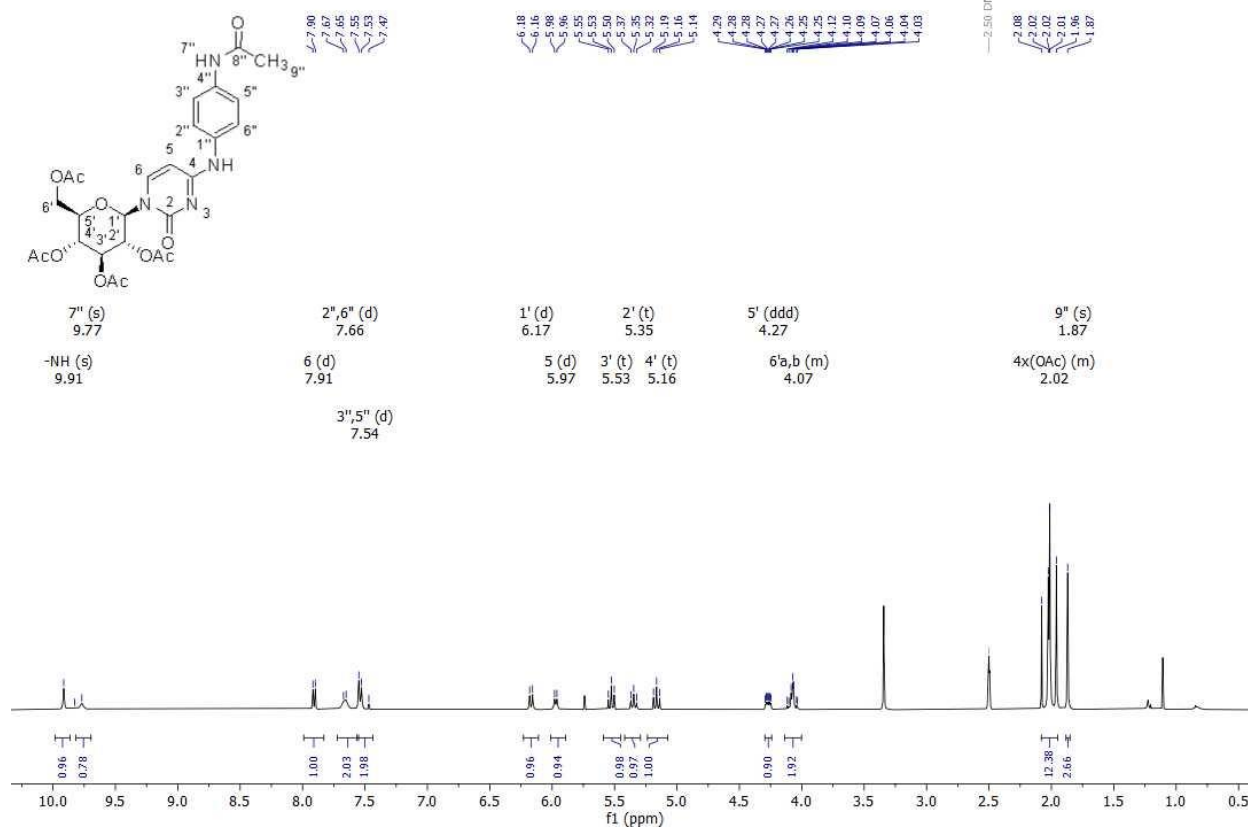
1H-400MHz-DMSO-NAPHTHALENE

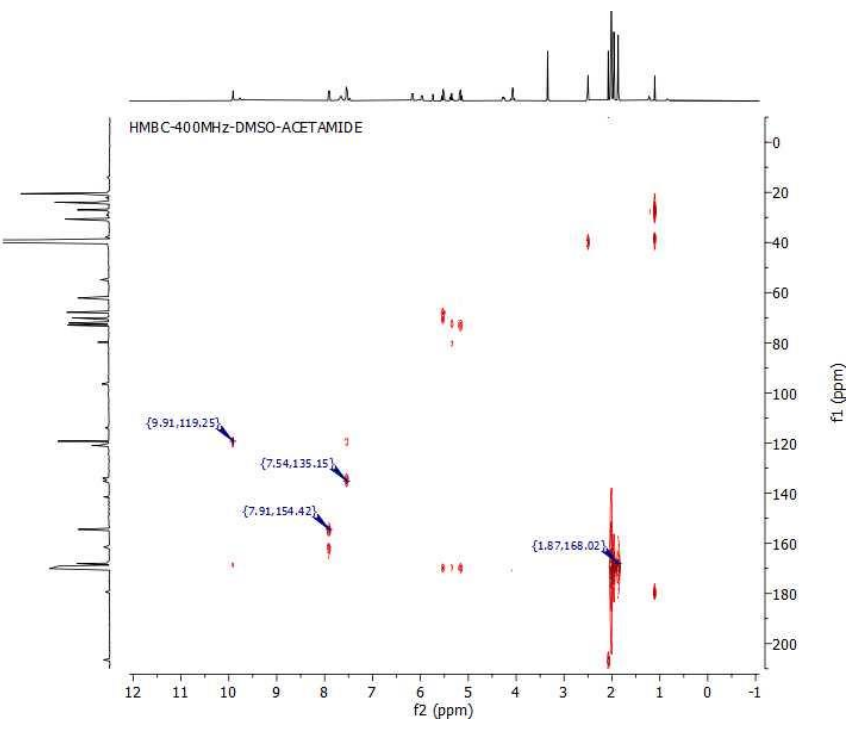
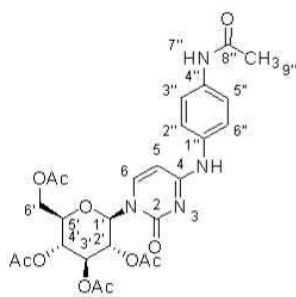
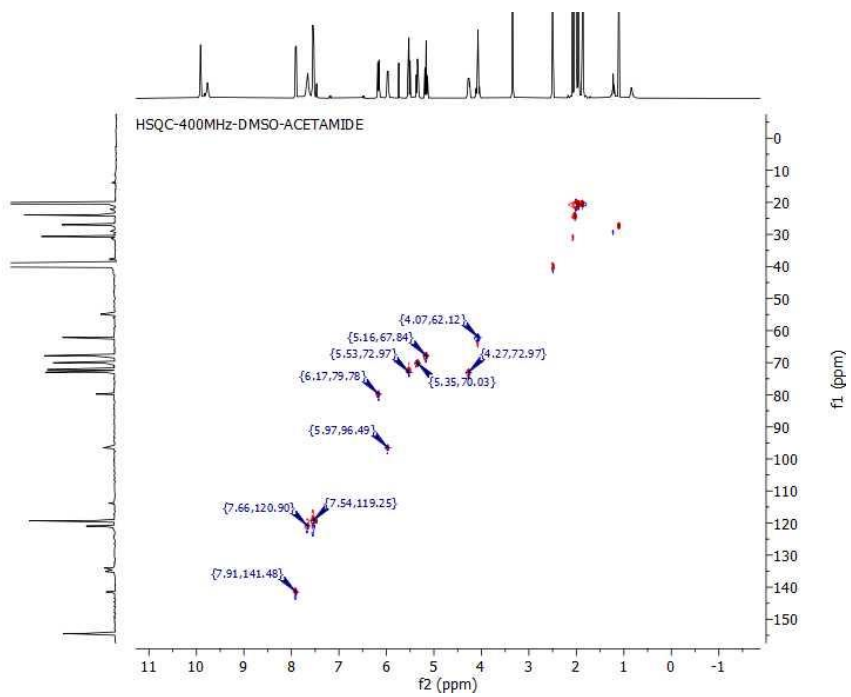
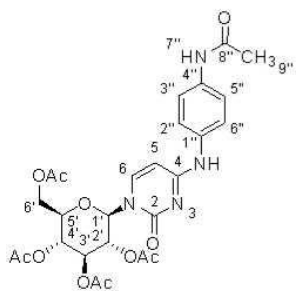


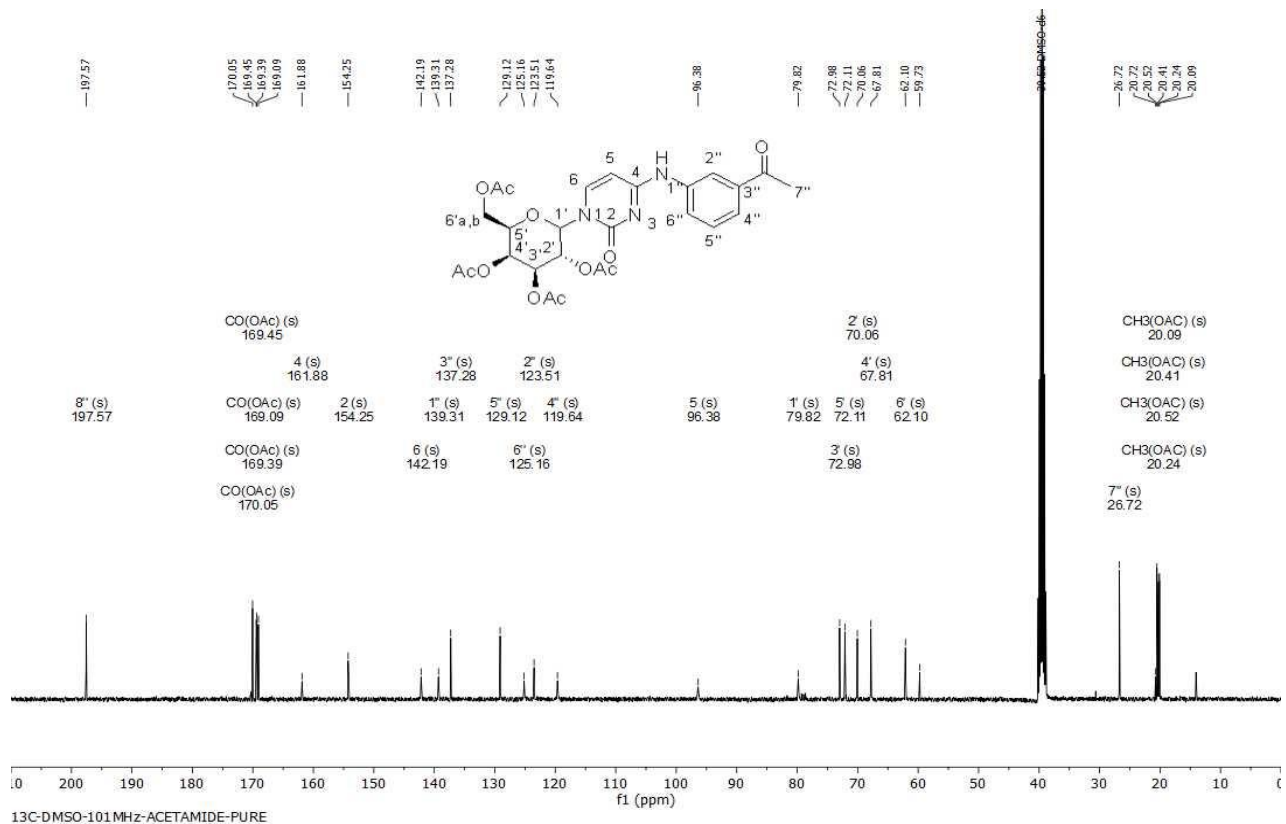
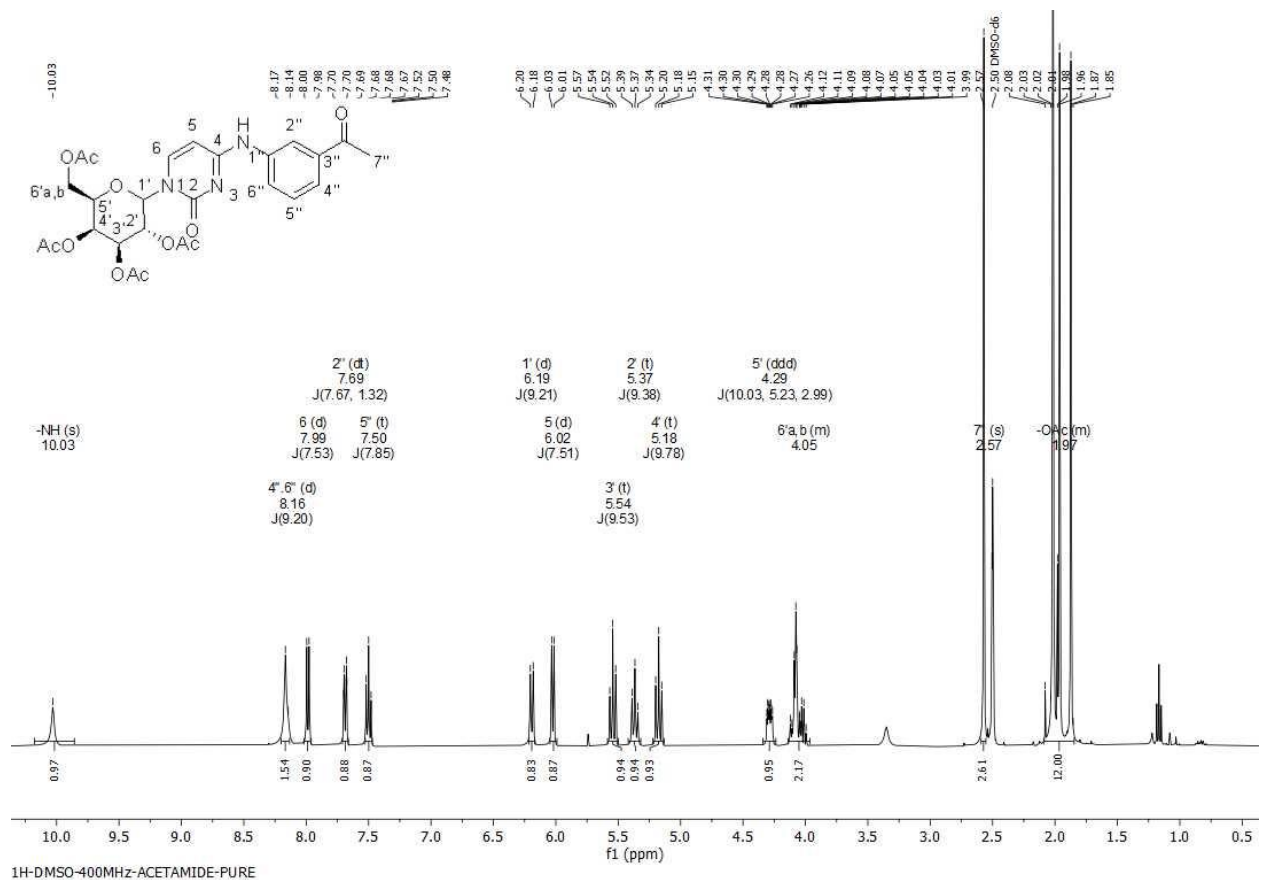
13C-100MHz-DMSO-NAPHTHALENE

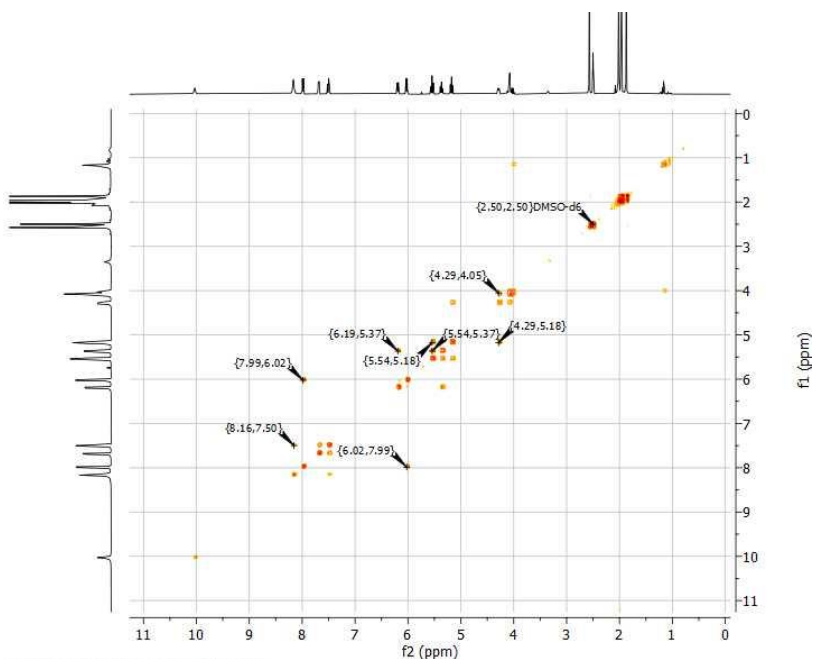
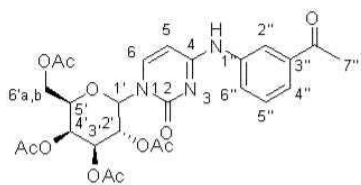


1H-DMSO-400MHZ-ACETAMIDE

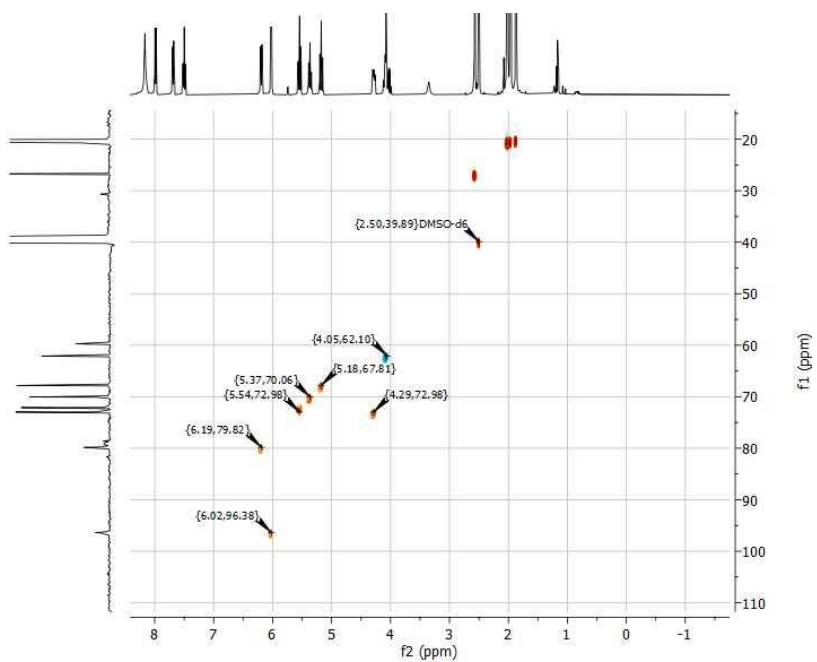
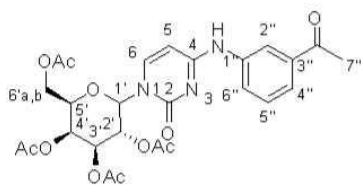




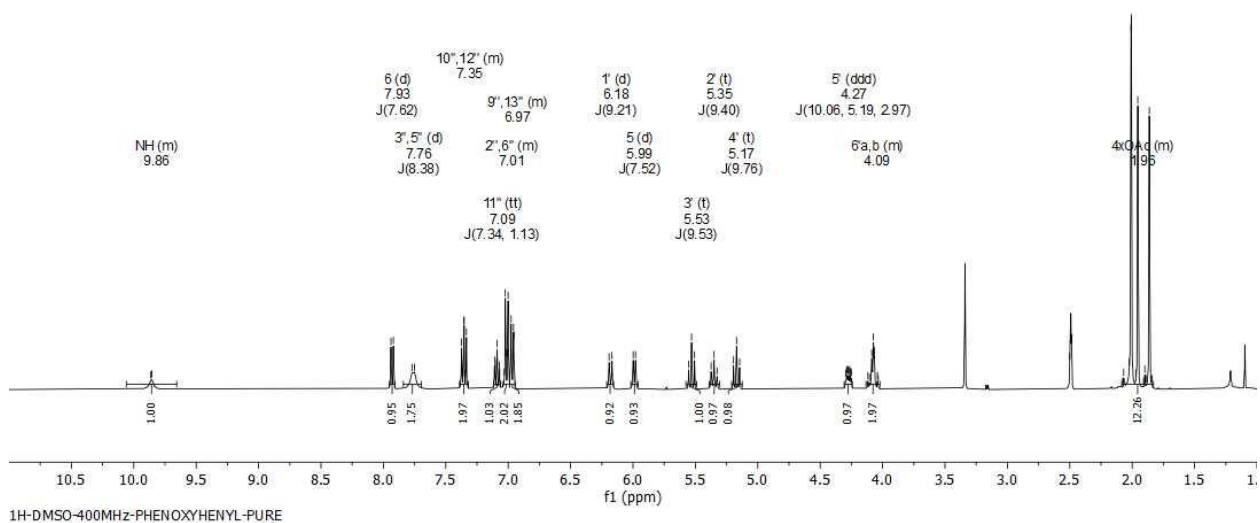
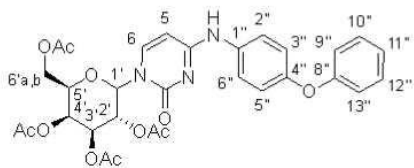
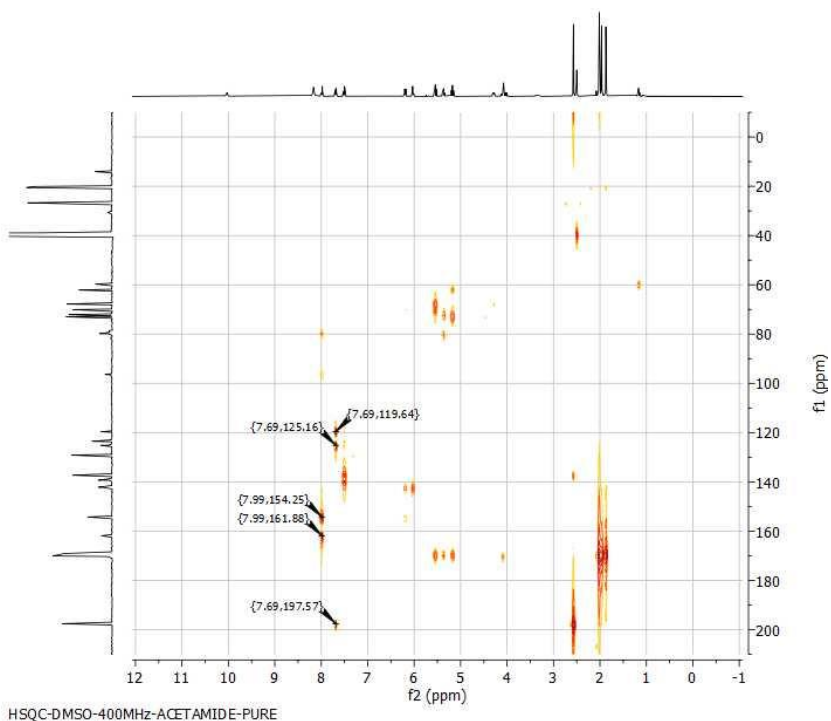
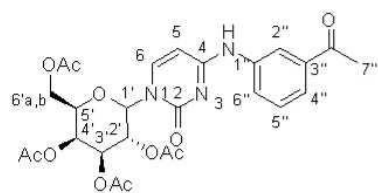


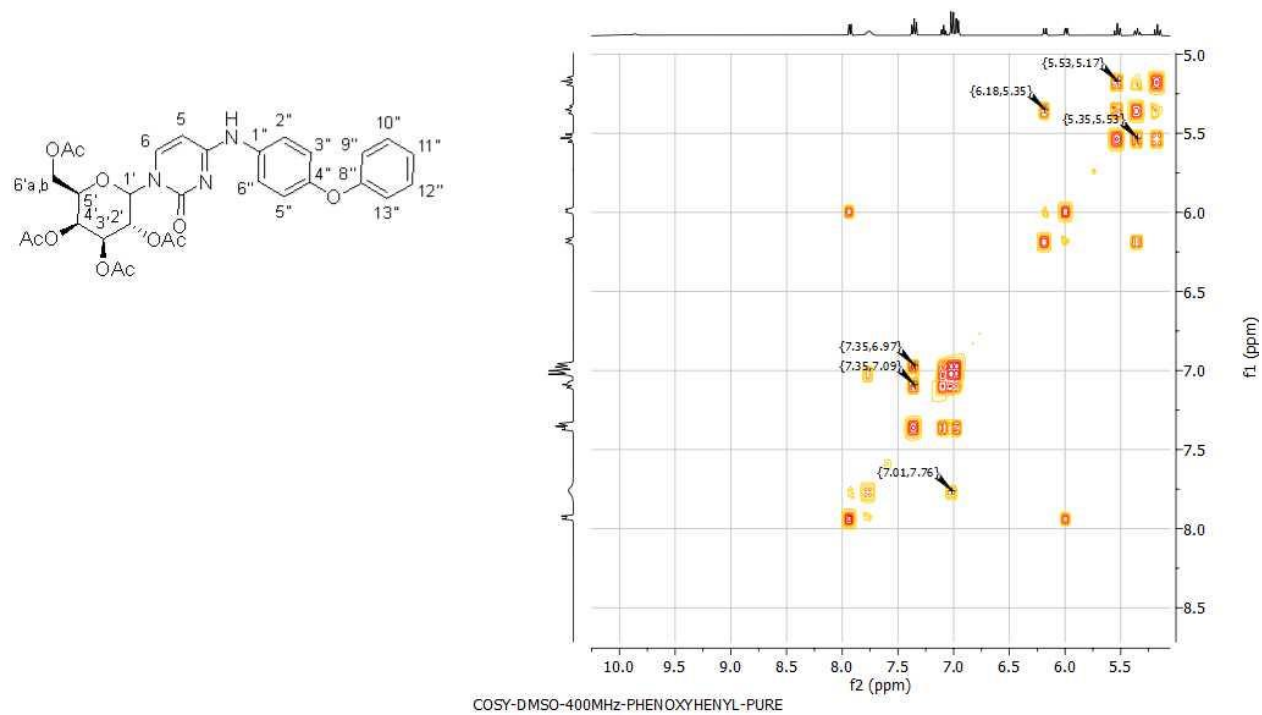
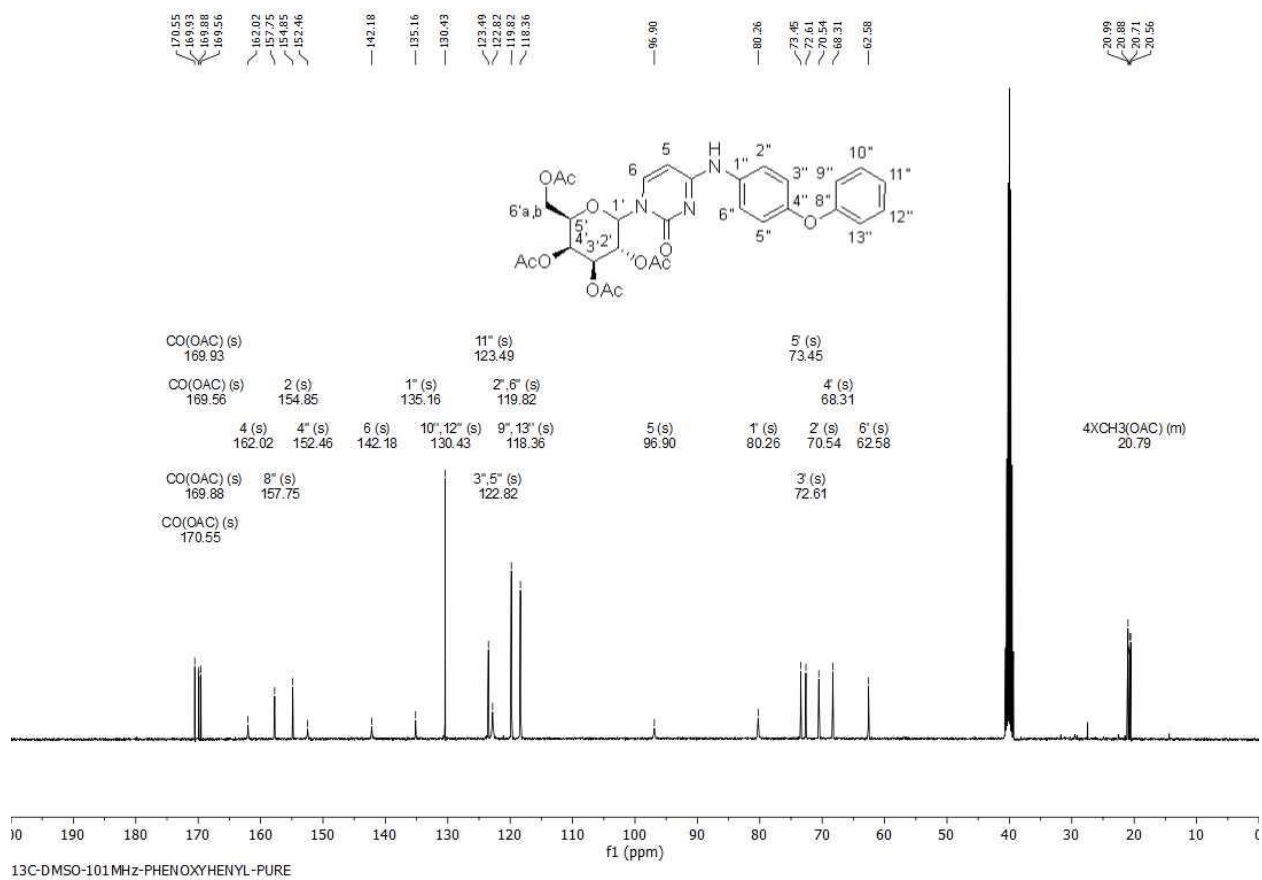


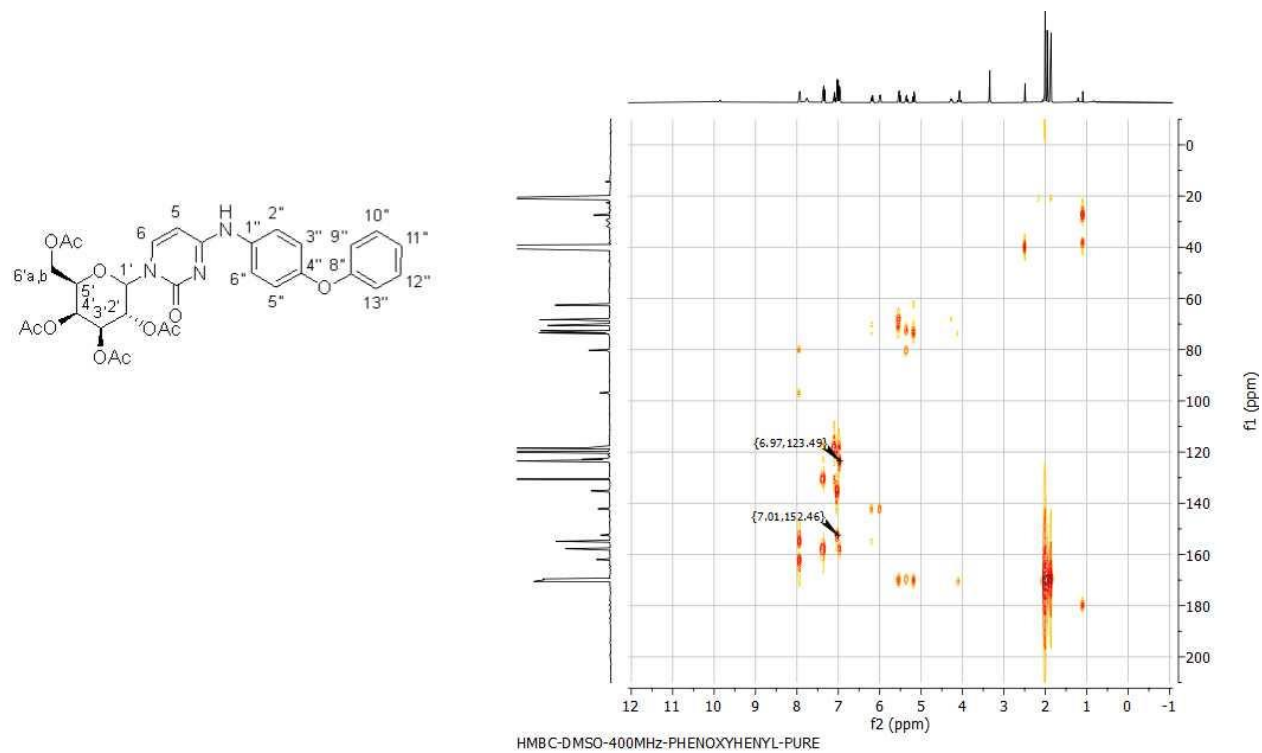
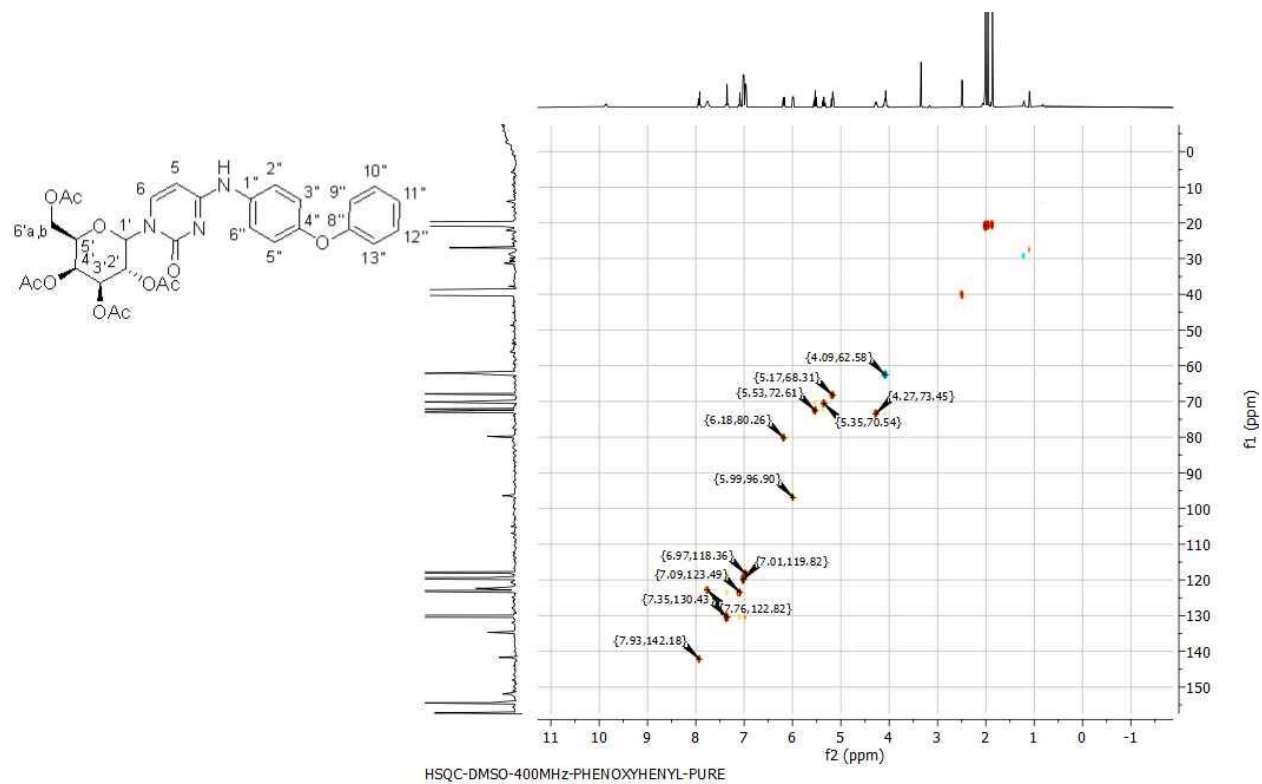
COSY-DMSO-400MHz-ACETAMIDE-PURE

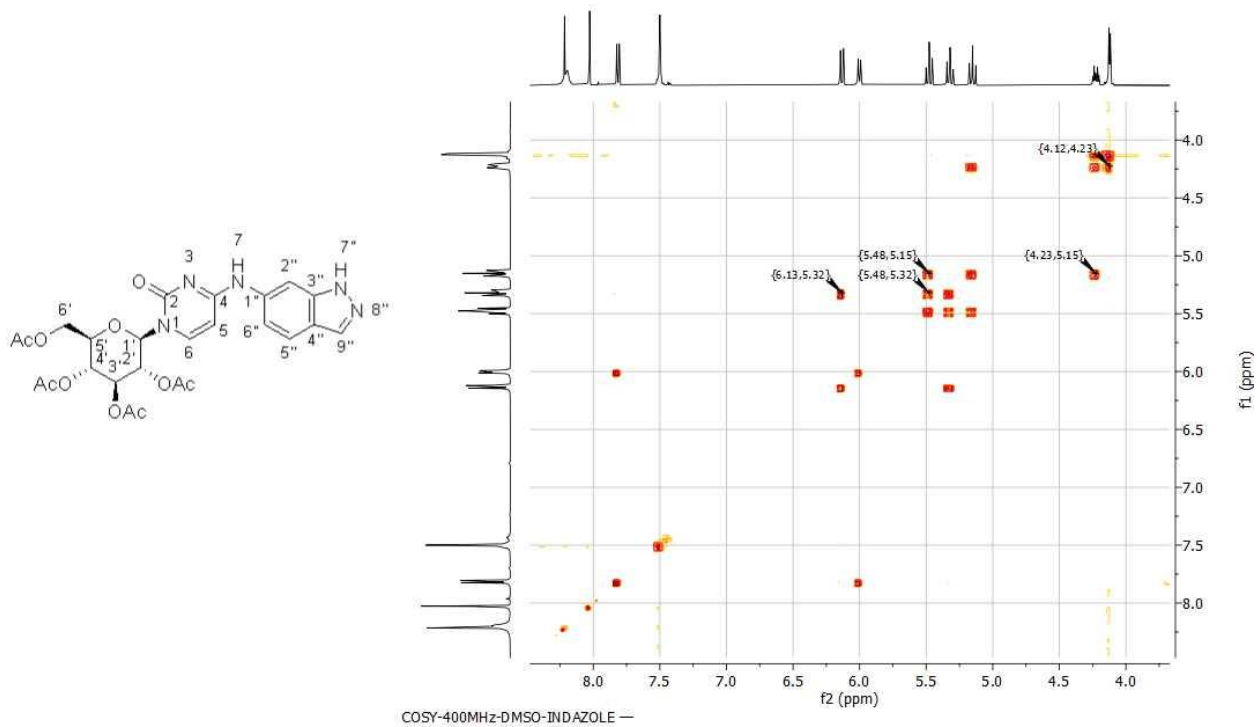


HSQC-DMSO-400MHz-ACETAMIDE-PURE





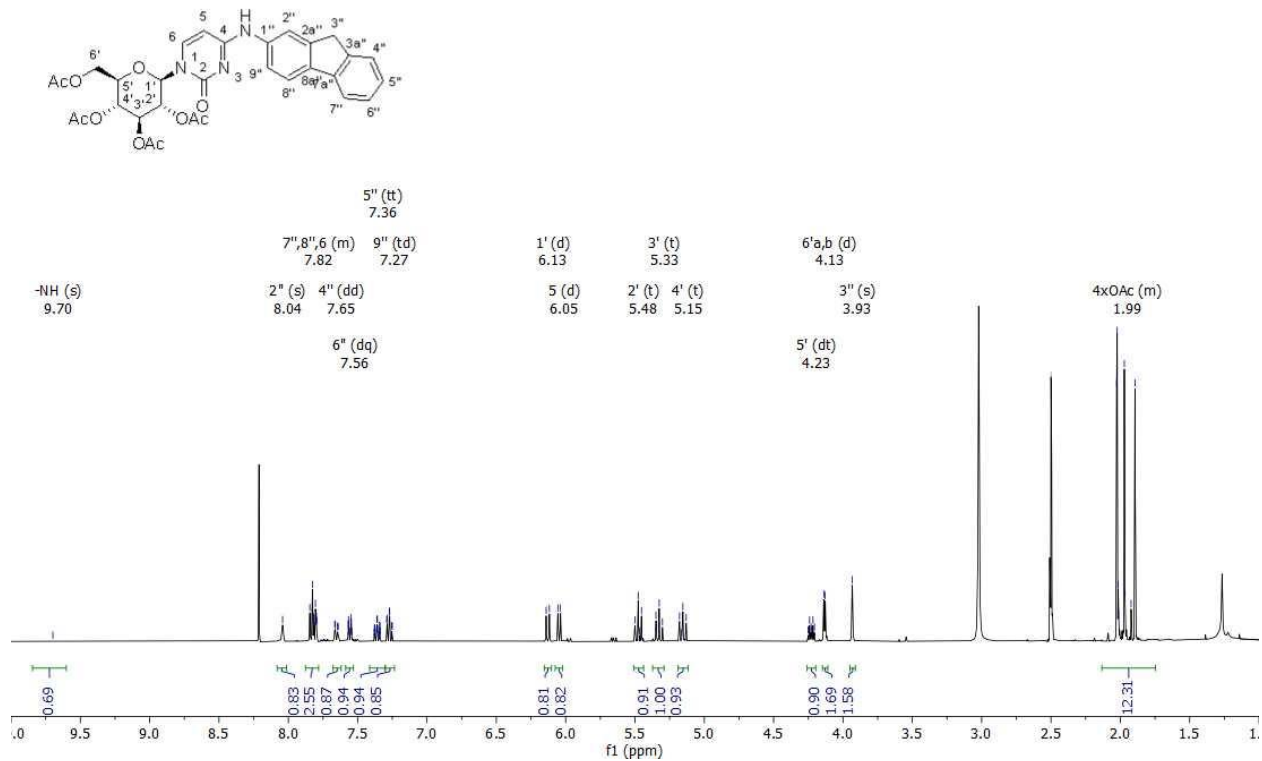




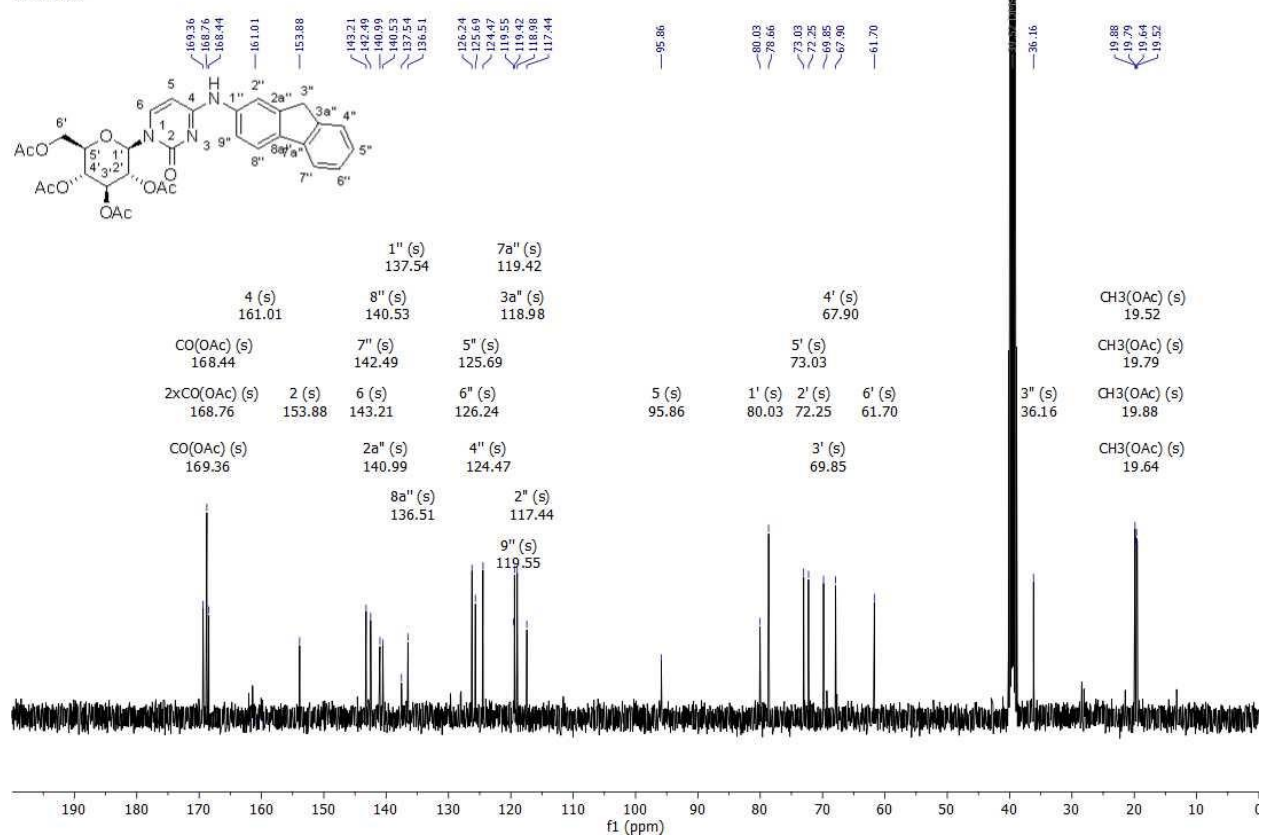
GA 076 SPECTRA-DMSO-400 MHz 100c(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-glycopyranosyl)-1,2-dihydropyridin-4-yl-aminofluorene.1.fid
 1H @ 90C



2.00 DMSO-d₆
 2.03
 2.02
 2.01
 1.97
 1.92
 1.89



GA 076 SPECTRA-DMSO-400 MHz 100oC(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-glycopyranosyl)-1,2-dihydropyridin-4-ii-aminofluorel.4.fid
 13C @ 90C



1H-DMSO-UNPROTECTED-ICATIN-400MHZ

